

酵素的不斉還元反応による光学活性フェニルセリンの合成

生命分子化学講座 微生物生理学分野
井村友哉

(目的)

光学活性ヒドロキシアミノ酸は免疫抑制剤, 医薬品中間体, 抗生物質等の合成原料として有用であるが, その立体選択的合成は難しい. 本研究ではフェニルセリン (PS) をターゲットに酵素的不斉還元を鍵反応とした合成法を検討した.

(方法)

Exiguobacterium sp. F42由来のカルボニル還元酵素または本酵素に3点アミノ酸変異を導入した変異型酵素と, 補酵素NADPH再生のためにグルコースデヒドロゲナーゼを共発現させた大腸菌を構築した. これらの大腸菌体を用いて, 全菌体酵素反応により, PSの前駆体であるEthyl 2-(*tert*-butoxycarbonyl amino)-3-oxo-3-phenylpropanoate (**1**) を不斉還元した. 得られた反応生成物の脱保護反応を行い, 光学活性PSを合成した.

(結果)

野生型酵素を用いるとエナンチオ過剰率>99%, ジアステレオ過剰率79%でL-threo-PS (**2**)が合成された. 一方, 変異型酵素を用いるとエナンチオ過剰率97%, ジアステレオ過剰率84%でD-erythro-PS (**3**)の合成が可能であった.

(考察及び結論)

従来の酵素を用いた光学活性PS合成法に比べ, 本合成法は基質を過剰に加える必要がない点, 高いジアステレオ過剰率で合成が可能である点で有利であることが示された. また, D-erythro-PSの合成報告はほとんどなく, 合成法の選択肢を広げたといえる.

また, 野生型酵素と変異型酵素では, 反応生成物のC2炭素の絶対配置が逆転していた. この理由を探るため, 酵素の分子モデリングを行ったところ, 変異導入により基質結合ポケット付近の構造のみが変化していた. Ethyl 2-(*tert*-butoxycarbonyl amino)-3-oxo-3-phenylpropanoateの(*S*)体のみが基質結合ポケットに入り込めていた環境が, 構造変化により(*R*)体のみが入り込めるように変化したことがC2炭素の絶対配置逆転の理由であると推測された.

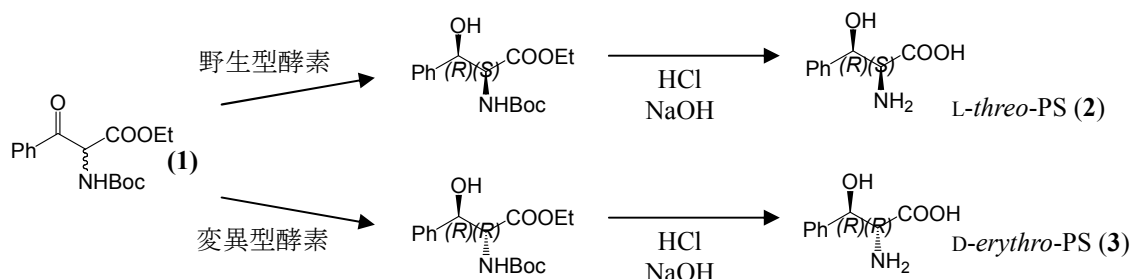


Fig. Synthetic route of optically pure phenylserine by carbonyl reductase