

強力な小胞体カルシウムポンプ阻害剤 iezoside の光親和性プローブ合成および結合部位の解析

(慶大理工¹) ○能登 明佳理¹・栗澤 尚瑛¹・末永 聖武¹

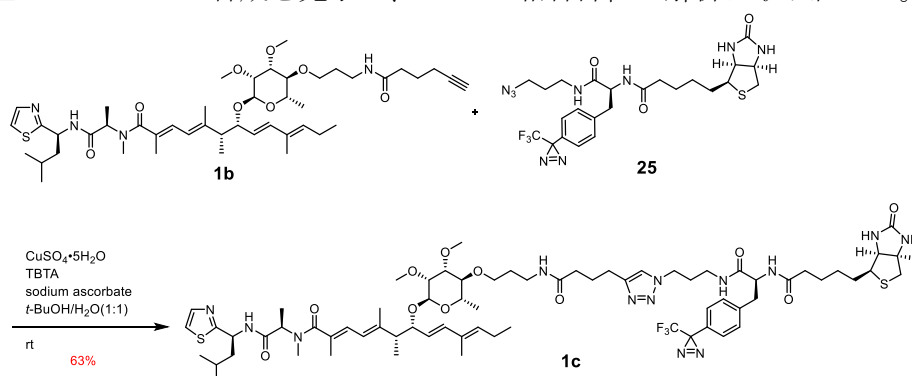
Synthesis of photoaffinity probe for iezoside, a potent sarcoplasmic reticulum calcium pump (SERCA) inhibitor, and analysis of its binding site on SERCA (¹*Faculty of Science and Technology, Keio Univ.*) ○Akari Noto,¹ Naoaki Kurisawa,¹ Kiyotake Suenaga¹

Iezoside is a peptide-polyketide hybrid glycoside, isolated from marine cyanobacterium *Leptochromothrix valpauliae* collected at Ie Island, Okinawa in 2020 in our laboratory¹. It exhibits potent inhibitory activity against calcium pump (SERCA) (K_i 7.1 nM) and potent growth inhibitory activity against HeLa cells (IC_{50} 6.7 nM). However, the binding site of iezoside on SERCA and its interaction with biomolecules other than SERCA are unknown.

We synthesized a photoaffinity probe of iezoside **1c** to identify the binding site of iezoside on SERCA. First, we synthesized iezoside-alkyne probe **1b** by introducing a terminal alkyne into the free hydroxyl group of iezoside, followed by a click reaction with a compound **25** having a photoaffinity labeling moiety, a biotin moiety, and an azido group to complete the synthesis of the desired photoaffinity probe **1c**. And we are analyzing the SERCA binding site. **Keywords** : iezoside, SERCA inhibitor, photoaffinity probe, binding site

イエゾシドは、2020年に沖縄県伊江島で採取された海洋シアノバクテリア *Leptochromothrix valpauliae* より当研究室で単離された新規骨格を有するペプチド-ポリケチドハイブリッド配糖体である¹。強力なカルシウムポンプ (SERCA) 阻害活性 (K_i 7.1 nM)を示し、HeLa細胞に対して強力な細胞増殖阻害活性 (IC_{50} 6.7 nM)を示すことが明らかになっている。しかしながら、イエゾシドのSERCAへの結合部位、SERCA以外の生体分子に対する相互作用は不明である。

今回私たちは、イエゾシドのSERCAとの結合部位を同定するため、イエゾシドの光親和性プローブ **1c** の合成を行った。まずイエゾシドの持つ遊離水酸基に末端アルキンを導入したイエゾシド-アルキンプローブ **1b** を合成し、その後光親和性標識部位とビオチン部位、アジド基を持った基質 **25** とクリック反応を行うことで、目的の光親和性プローブ **1c** の合成を完了し、SERCA結合部位の解析に取り組んだ。



1) Kurisawa, N.; Iwasaki, A.; Teranuma, K.; Dan, S.; Toyoshima, C.; Hashimoto, M.; Suenaga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 11019–11032.