

シャペロン様活性を包含した酸化的タンパク質フォールディング触媒の開発

(東海大理化¹, 東海大先進生命研²) ○岩田 悠希¹・西沢 優也¹・荒井 堅太^{1,2}
 Development of Oxidative Protein Folding Catalysts Involving Chaperone-like Activity
 (¹Department of Chemistry, School of Science, Tokai University, ²Institute of Advanced Biosciences, Tokai University) ○Yuki Iwata,¹ Yuya Nishizawa,¹ Kenta Arai^{1,2}

Biosynthesized proteins exert their physiological functions by gaining a unique three-dimensional structure with forming disulfide (SS) bonds in the endoplasmic reticulum (ER). This SS formation-coupled folding, i.e., oxidative folding, is effectively promoted by protein disulfide isomerase (PDI), an ER-resident enzyme, which can recognize and capture structurally immature proteins. We previously reported that water-soluble diselenide (SeSe) compounds catalyze oxidative folding by a reaction mechanism similar to that of PDI.^[1] Meanwhile, cyclodextrins (CDs), which is cyclic oligosaccharides composed of multiple D-glucoses, can include hydrophobic molecules and is therefore expected to recognize hydrophobic regions exposed on the molecular surface of structurally immature proteins. In this study, we attempted to develop a new SeSe-based oxidative folding catalyst conjugated with a heptameric CD (β -CD) as a substrate recognition sensor. β -CD dimers **A** and **B** were synthesized via a key precursor, in which only one of the 3- or 6-position hydroxy groups of β -CD was tosylated. We are currently evaluating the catalytic function of the obtained compounds for oxidative folding and their affinity for denatured proteins.

Keywords : Catalyst; Folding; Protein; Selenium; Disulfide

生合成された蛋白質は、小胞体内においてジスルフィド(SS)結合の形成と共に固有の三次元構造を獲得することで生理機能を発揮する。この酸化的 folding は、小胞体内在酵素である protein disulfide isomerase (PDI)が構造未熟な蛋白質を認識・捕捉し、SS 形成を触媒することで効果的に促進される。以前我々は、水溶性ジセレンド(SeSe)化合物が、PDI と同様の反応機構によって酸化的 folding を触媒することを報告した^[1]。一方で、D-グルコースからなる環状オリゴ糖である cyclodextrin(CD)は、疎水性分子を包接できることから、構造未成熟な蛋白質の分子表面に露出した疎水性領域を認識する機能を有するものと期待される。本研究では、基質認識センサーとして7量体CD (β -CD)を接合した SeSe 系酸化的 folding 触媒の開発を目指した。 β -CD が有する3位あるいは6位のヒドロキシ基のうち1つだけをトシル化した鍵前駆体を経由し、 β -CD ダイマー**A**および**B**を合成した。現在、得られた化合物の酸化的 folding 触媒機能を評価するとともに、変性蛋白質との親和性についても評価を進めている。

[1] *Chem Asian J.* **2020**, *15*, 2646–2652.

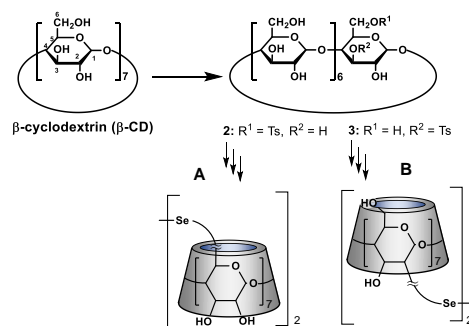


Fig. 1: β -CD ダイマー**A**・**B**の合成。