

生細胞内におけるタンパク質の反応性や安定性の制御を指向した、化学触媒を用いた非天然アシル基の導入手法の開発

(東大院薬¹⁾ ○大熊 遼¹・鈴木 海翔¹・山梨 祐輝¹・金井 求¹

Development of a method for introduction of non-canonical acyl groups using chemical catalysts toward control of the reactivity and stability of proteins in living cells. (¹*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*) ○Ryo Okuma,¹ Kaito Suzuki,¹ Yuki Yamanashi,¹ Motomu Kanai¹

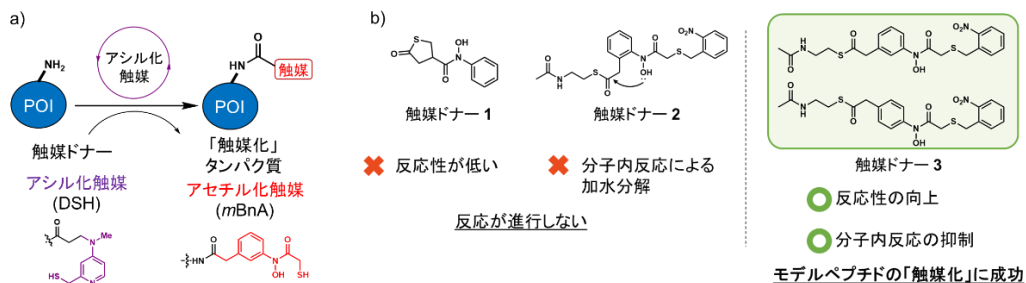
As various post-translational modifications (PTMs) regulate protein function, methods to chemically introduce these PTMs can be useful biological tools or therapeutic strategies. In our laboratory, several catalysts have been developed for regioselective introduction of acyl groups into proteins in living cells^{1,2}. In this study, we aimed to functionalize proteins in living cells by introducing unnatural acyl groups into proteins. We started to introduce acetylation catalysts into proteins via acylation (Figure a).

Firstly, we synthesized catalyst-bearing acyl donors **1** and **2**, but **1** showed low reactivity, and **2** underwent hydrolysis due to intramolecular reactions, failing to introduce the catalyst. To address these issues, we designed an improved donor **3**, which successfully introduced the catalyst onto the lysine residues of the model peptide (Figure b).

Keywords : Chemical biology; Protein modification; In-cell catalyst; Protein acylation

タンパク質は種々の翻訳後修飾により、その機能が調節される。そのため、これらのタンパク質翻訳後修飾を化学的に制御する手法は、生物学のツールや新規治療戦略として応用しうる。所属研究室において、生細胞内のタンパク質を残基選択的にアシル化する触媒が開発されている^{1,2}。本研究では、アシル化によってタンパク質に非天然型のアシル基を導入することで、生体内のタンパク質を高機能化することを目指す。特に、タンパク質にアセチル化触媒を導入し、タンパク質自体に新たな人工触媒としての機能を付与する手法の開発を目指した(図 a)。

触媒部位を持つアシルドナー（触媒ドナー）**1,2**を合成し、モデルペプチドへの触媒導入を試みたところ、**1**は反応性が低く、**2**は分子内反応による加水分解が進行し、触媒を導入できなかった。そのため、これらを解決する分子設計を検討した結果、触媒ドナー**3**を用いることで、モデルペプチドへの触媒導入に成功した(図 b)。発表では、触媒ドナーを用いたモデルタンパク質に対する触媒導入についても議論したい。



1) *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 7568.

2) *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 5790.