

タンパク質・酵素の高選択的な化学修飾戦略

(京大院工¹・ERATO/JST²) 浜地 格^{1,2}

Chemical Strategies for Selective Modification of Proteins/Enzymes (¹*Graduate School of Engineering, Kyoto University*, ²*ERATO: Innovative Molecular Technology for Neuroscience, JST*) ○Itaru Hamachi,^{1,2}

Proteins are one of the central biopolymers involved in almost all of the biological events and thus their sensing and functional modification are crucial in various aspects. In my talk, I would like to describe chemical strategy for selective modification and functional regulation of natural proteins not only in test tubes, but in live cell and in vivo using our recent examples mainly focusing on our original ligand-directed protein labeling chemistry.

Keywords Protein; Chemical Labeling; Ligand-directed chemistry; Modification;

タンパク質・酵素はさまざまな生命現象を担う主要な生体高分子であり、その構造機能の破綻は疾病とも密接に関連している。従って、タンパク質はバイオマーカーとして重要な検出対象であるだけでなく、創薬基盤分子としても魅力的である。そのような背景において、タンパク質の選択的な化学修飾は、次世代タンパク質医薬品創成の基礎となる技術であり、近年、その選択的な化学修飾法の発展には目覚ましいものがある。タンパク質は水溶性の高分子であり、表面には様々な反応性アミノ酸を有している。そのため、選択性には幾つかの階層がある。アミノ酸に対する選択性、特定のペプチド配列に対する選択性、タンパク質3次構造上の位置選択性などである。また細胞やその破碎液、*in vivo*での化学修飾が必要な場合には、これに加えて、標的タンパク質選択性も重要となる。本講演では、我々が開発を進めてきた、特定タンパク質選択的な化学修飾法である、「リガンド指向性化学」を中心に、その特徴と展望を議論させて頂きたい。

- [1] Chemistry for covalent modification of endogenous/native proteins: from test tubes to complex biological systems. Tamura, T. and Hamachi, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, *Perspective*, 2782-2799 (2019).
- [2] Ligand-directed Tosyl chemistry for protein labeling in vivo. Tsukiji, S.; Takaoka, Y.; Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **5**, 341-343 (2009).
- [3] Discovery of allosteric modulators for GABAA receptors by ligand-directed chemistry. Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **12**, 822-830 (2016).
- [4] Chemical labeling for visualizing native AMPA receptors in live neurons. Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **8**, 14850 (2017).
- [5] Rapid labeling and covalent inhibition of intracellular native proteins using ligand-directed N-acyl-N-alkyl sulfonamide. Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **9**, 1870 (2018).
- [6] Lysin-reactive N-acyl-N-aryl sulfonamide warheads: Improved reaction properties and application in the covalent inhibition of an ibrutinib-resistant BTK mutant. Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 17060-17070 (2023).