

疎水性枝部を有する酸化的 folding 触媒デンドリマーの開発

(東海大理化¹, 東海大先進生命研²) ○ 岩本 駿平¹・戸羽 遥楽¹・荒井 堅太^{1,2}

Development of oxidative-folding-catalyzing dendrimers with hydrophobic branches
(¹Department of Chemistry, School of Science, Tokai University, ²Institute of Advanced Biosciences, Tokai University) ○ Shunpei Iwamoto,¹ Haruka Toba,¹ Kenta Arai^{1,2}

Synthesized polypeptide chains need to fold into a unique three-dimensional structure to exhibit their physiological functions. Protein Disulfide Isomerase (PDI), an endoplasmic reticulum-resident oxidoreductase, introduces disulfide (SS) bonds in substrate proteins, effectively promoting protein folding. Furthermore, PDI enhances the kinetics of oxidative folding by incorporating the structurally immature proteins into its own hydrophobic cavity. We previously reported that water-soluble diselenides catalyze oxidative folding through a PDI-like catalytic mechanism.^[1] In this study, we attempted to develop hydrophobic peptide dendrimers with a diselenide moiety as a redox active center to mimic the catalytic mechanism of PDI. Dendrimer-like compounds were synthesized by conjugating 2–8 residues of phenylalanine or tyrosine, which are representative hydrophobic amino acids, to a diselenide core. The prepared compounds were applied to oxidative folding of oxytocin having two cysteine residues, and were found to effectively catalyze aerial SS formation. Interestingly, compounds with a higher number of hydrophobic amino acids introduced tended to exert better catalytic activity. This may imply that hydrophobic interactions between the hydrophobic amino acids and denatured proteins enhance the oxidative folding kinetics. *Keywords: Redox; Protein folding; Selenium; Disulfide*

合成されたポリペプチド鎖は、folding により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。小胞体内在性の酸化還元酵素である Protein Disulfide Isomerase (PDI)は、基質蛋白質にジスルフィド(SS)結合を導入し、構造未成熟な蛋白質の folding を効果的に促進する。さらに、PDI は自身の疎水性キャビティーに基質蛋白質を取り込むことで、酸化的 folding の速度論を強化している。我々は以前、水溶性ジセレンド化合物が、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]。本研究では、PDI の酸化的 folding 触媒機構を模倣するため、酸化還元活性中心としてジセレンド部位を有する疎水性ペプチドデンドリマーの開発を目指した。ジセレンド中心部に疎水性アミノ酸であるフェニルアラニンあるいはチロシンを 2～8 残基有するデンドリマー様化合物を合成した。調製した化合物を分子内にシステイン残基を 2 つ有するオキシトシンの酸化的 folding に応用したところ、いずれの化合物も空気酸化による SS 形成を良好に触媒した。興味深いことに、疎水性アミノ酸の導入数が多い化合物ほど良い活性を示す傾向が見られた。疎水性アミノ酸と変性蛋白質間における疎水性相互作用が、酸化的 folding 速度論を強化しているものと考えられる。

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