

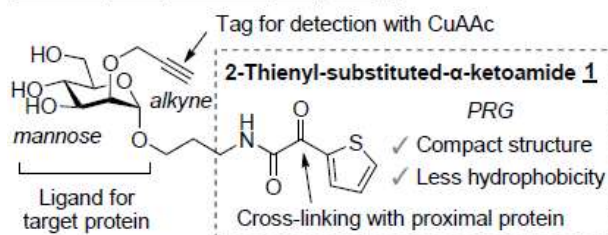


α -ケトアミド構造を基盤とする光親和性 minimalist probe の開発 Minimalist photo-reactive probe based on α -ketoamide

森山貴博¹、水上大輝¹、寄立麻琴¹、臼井一晃²、高橋大輔¹、平井剛¹
(¹ 九大院薬、² 昭和薬大)

背景 分子間相互作用を解析する手法の1つとして、光親和性標識法 (PAL) が知られている。糖とタンパク質間の相互作用は特異的でありながら、比較的弱いため、光反応性基 (PRG) を励起して生じる活性種によって共有結合を形成できる PAL 法が効果的であると考えられる。しかし、これまでの PRG はいずれも疎水性で嵩高いため、他のタンパク質との非特異的相互作用が課題とされてきた。このような中、当研究室では非疎水性かつコンパクトな PRG として 2-チエニル置換型 α -ケトアミド基 **1** を開発し、これを組み込んだマンノースプローブ **2** が、マンノースを特異的に認識するコンカナバリン A (Con-A) を選択的に標識できることを見出している¹。しかし、PRG と検出用タグをマンノースの異なる位置に修飾する必要があり、他の分子へ適用する際の障害となることが考えられた。そこで、PRG 自体に検出用タグを組み込んだ minimalist PRG を考え、**1** のチオフェン環上にアルキニル基を置換した **3a-c** を設計した。アルキニルの位置が異なる3種の minimalist プローブ **4a-c** を合成・評価することで、実用性の高い minimalist PRG を開発することを目指した。

Previous work: mannose PAL probe **2**



This work: minimalist PAL probes **4a-c**

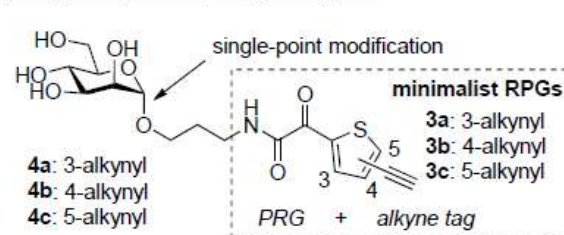


Figure 1. Design of previous PAL probe **2** and minimalist PAL probes **4a-c**

結果² 合成した **4a-c** を H₂O 中で光照射し、光安定性を評価した結果、**4a-c** は従来のプローブ **2** よりも分解速度が速く、**4a** が最も不安定であった。等温滴定熱測定により、**4a-c** と Con-A との結合解離定数を測定したところ、**4a-c** の間に大きな差異はなかった。夾雑系において **4a-c** と Con-A の PAL を検討した結果、全て Con-A 選択的に標識した。このことから、**3a-c** はいずれも minimalist PRG として機能することが分かった。一方で、**4a-c** の標識効率には明確な差があり、さらに、チエニル基の3位にアルキニルをもつ **4a** は、プローブ **2** より高い標識効率を示した。本発表では実験の詳細と、標識効率に対するアルキニルの効果を考察するケトアミド基のスピンドensityの計算について報告する。

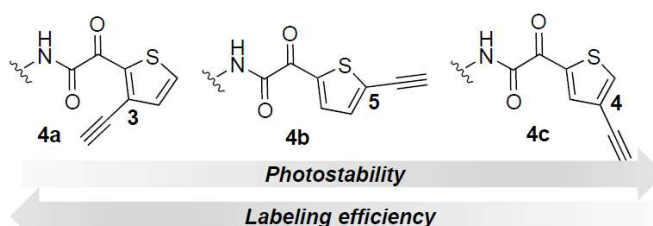


Figure 2. Properties of minimalist PAL probes **4a-c**

- 1) Ota, E.; Usui, K.; Oonuma, K.; Nishiyama, S.; Hirai, G.; Sodeoka, M. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 876.
2) Moriyama, T.; Mizukami, D.; Yoritate, M.; Usui, K.; Takahashi, D.; Ota, E.; Sodeoka, M.; Ueda, T.; Karasawa, S.; Hirai, G. *Chem. Eur. J.* In press.

発表者紹介

氏名 森山 貴博 (もりやま たかひろ)
所属 九州大学大学院薬学府創薬科学専攻
学年 博士2年
研究室 薬物分子設計学分野

