

糖タンパク質の糖鎖機能解明に向けた糖ペプチドプローブの合成研究

(阪大院理¹・阪大院理基礎理学プロジェクト研究センター²) ○石原 薫¹・真木 勇太^{1,2}・岡本 亮^{1,2}・梶原 康宏^{1,2}

Synthetic Studies of Novel Glycopeptide Probes for Elucidation of Glycan Function (¹*Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.*, ²*Grad. Sch. Sci. PRC, Osaka Univ.*) ○Kaoru Ishihara¹, Yuta Maki^{1,2}, Ryo Okamoto^{1,2}, Yasuhiro Kajihara^{1,2}

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein that promotes erythropoiesis. Although it is well known that the N-glycans is an essential modification for the bioactivity of EPO, the functional role of the N-glycans is still unclear at the molecular level. Upon previous studies¹⁾²⁾, we hypothesized that the specific hydration shell on the N-glycans significantly affects the bioactivity of EPO. Herein, we carried out the synthesis of EPO analogues having unnatural linkages between N-glycans and proteins. By using the synthetic EPO, we also evaluated *in vitro* bioactivity. Furthermore, we also carried out the synthesis of a glycopeptide probe to uncover the mechanism for regulating the branch number of N-glycan in the biosynthetic pathway of glycoproteins. The detail would be addressed in this presentation.

Keywords : glycoprotein, oligosaccharide, glycopeptide synthesis, erythropoietin

エリスロポエチン (EPO) は、赤血球の産生を促進する働きを持つ糖タンパク質である。これまで、EPO のN結合型糖鎖は、生理活性に大きく寄与することが明らかになっている。しかし未だ、この現象における分子レベルでの糖鎖の役割は、十分な理解が進んでいない。このような中、当研究室の先行研究より、EPO のタンパク質表面の疎水性度と糖鎖の分枝度に相関性があること¹⁾、さらに、水との相互作用による糖鎖の特異な水和殻の形成が、EPO の生理活性を向上させていることが示唆された²⁾。そこで、本研究では、糖鎖とタンパク質結合様式を非天然型にすることで、EPO の水との相互作用、さらには、生理活性への影響が生じるかを調べることにした。目的とする非天然型 EPO の合成に、Cys 残基に糖鎖を導入するハロアセトアミド法を利用した(図1)。これより得られた非天然型 EPO は、*in vitro* にて活性の評価をおこなった。一方で、糖タンパク質の生理活性向上に必要な糖鎖の分枝構造が、生合成経路でどのように制御されているかも不明であった。そこで、このような制御を行う要因を解明するため、光感受性官能基をもつ新規な糖ペプチドプローブの合成を行なった。本発表では、以上の詳細について述べる。

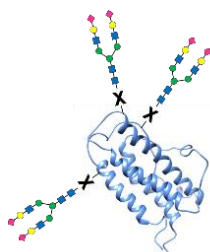


図 1

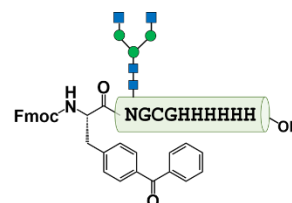
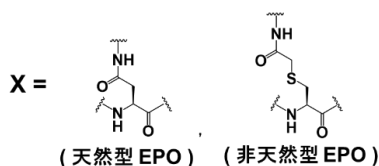


図 2

- 1) Murakami, M.; Kiuchi, T.; Nishihara, M.; Tezuka, K.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Kajihara, Y., *Sci. Adv.* **2016**, 2. 2) Maki, Y.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Kajihara, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 20671.