

ジペプチド接合型環状ジセレニド触媒を用いたタンパク質の S-ニトロソ化とミスフォールディングの抑制

(東海大理¹) ○三神 瑠美¹・荒井 堅太¹

Inhibition of protein S-nitrosylation and misfolding by dipeptide-conjugated cyclic diselenide catalysts (¹ School of Science, Tokai University) ○Rumi Mikami,¹ Kenta Arai¹

We synthesized a new class of S-denitrosating-catalysts that promote the reduction of cysteinyl nitrosothiol (Cys-SNO) groups, which is responsible for protein misfolding, to thiol (Cys-SH) groups. Compounds with a cyclic diselenide moiety as the redox site are reduced to the reactive diselenol form against Cys-SNO by coexisting thiol co-substrate (RSH) (Fig. 1). Interestingly, the catalytic activity of the Pro-His dipeptide-conjugated compound **2** was much higher than that of the parent compound, cyclic diselenide **1**, and was found to effectively prohibit S-nitrosylation-induced protein misfolding. Structural analyses of the model compound of **2a** suggested that **2a** forms a rigidly bent foldamer (γ -turn) and NH \cdots Se hydrogen bond between the His side chain of and the selenol group. The enhanced thermodynamic stability of the active diselenol and thus the increased productivity of **2a** *in situ* may be responsible for the high catalytic activity of **2a** for S-nitrosylation.¹⁾

Keywords : Selenium; Peptide; Enzyme model; Protein folding

蛋白質ミスフォールディングの原因となるシステインニトロソチオール (Cys-SNO) 基のチオール基 (Cys-SH) への還元を促進する新規脱ニトロソ化触媒の合成を行った。酸化還元部位として環状ジセレニドを有する化合物は、共存するチオール補基質 (RSH) によって還元活性なジセレノール体へと還元される (Fig. 1)。興味深いことに、Pro-His ジペプチドを接合した化合物 **2** の脱ニトロソ化触媒活性は、親化合物である環状ジセレニド **1** よりも極めて高く、さらにニトロソ化に起因する蛋白質ミスフォールディングを良好に抑制した。化合物 **2** の還元体モデル化合物の構造解析から、還元体 **2a** は分子全体が剛直に湾曲したフォルダマー (γ -turn) を形成するとともに、His 側鎖とセレノール基間で NH \cdots Se 水素結合が形成されていることが示唆された。活性ジセレノール体の熱力学的安定性が強化され、反応溶液中における **2a** の生成量が増加することで、**2** は高い脱 S-ニトロソ化触媒活性を示したものと考えられる¹⁾。

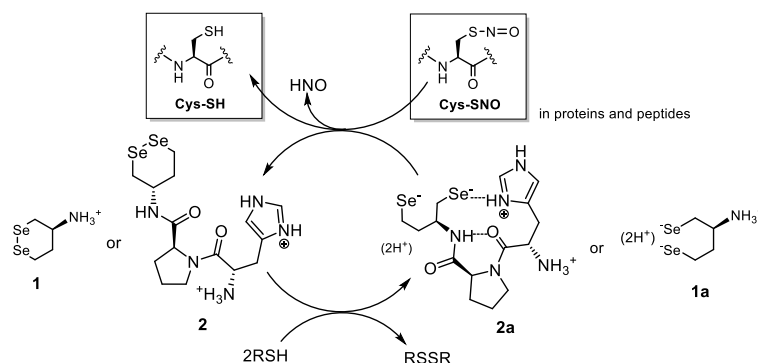


Fig1, S-denitrosylase-like activities of cyclic diselenides for the reduction of S-nitrosothiols.

¹⁾ R. Mikami, *et al.*, *ChemBioChem*, **2021**, *in press*.