

小胞体内のタンパク質品質管理を制御するカルシウムイオン依存性フォールディング触媒の開発

(東海大理化¹, 東海大先進生命研²) ○三神 瑠美¹・荒井 堅太^{1,2}

Development of Ca^{2+} -dependent oxidative folding catalyst for controlling quality of proteins in the endoplasmic reticulum (¹*Department of Chemistry, School of Science, Tokai University,* ²*Institute of Advanced Biosciences, Tokai University*) ○Rumi Mikami¹, Kenta Arai^{1,2}

In the endoplasmic reticulum (ER), various oxidoreductases regulate structural maturation and degradation of polypeptides, controlling quality of proteins. Biosynthesized polypeptides need to undergo correct structuring with formation of disulfide (SS) bonds, so-called oxidative folding, to function as a protein. Dysfunction of the ER-resident enzymes, which promote protein folding, induces accumulation of misfolded states and aggregates, eventually resulting in various diseases such as neurodegenerative disorders. Although organodiselenide (Se-Se) compounds are promising alternative catalysts for the ER-resident enzymes, the corresponding selenol states derived from the Se-Se state during the reaction is highly cytotoxic. Therefore, development of a diselenide that is appropriately activated to the selenol state only in the ER where protein folding proceeds, is challenging task.

In this study, we attempted to develop a novel ER-resident oxidoreductase mimic, which can be activated in the presence of Ca^{2+} , which exists at a high concentration in the ER. First, we designed and synthesized a novel diselenide compound, which is fused with a ligand that selectively coordinates Ca^{2+} . When the capability of the synthetic compound as an oxidative folding catalyst was evaluated, the compound showed the high catalytic activity only in the presence of Ca^{2+} .

Keywords : Protein folding; Diselenide; Selenium; Enzyme mimic; Protein disulfide isomerase

小胞体 (ER) では、様々な酸化還元関連酵素が、タンパク質の構造化と分解を制御し、蛋白質の品質が保たれている。生合成されたポリペプチド鎖は、ジスルフィド (SS) 結合の架橋を伴う正しい構造化、いわゆる酸化的フォールディングを受けることでタンパク質としての機能を発揮する。タンパク質フォールディングを促す ER 内在酵素の機能低下は、ミスフォールド体や凝集体の蓄積を誘発し、ひいては神経変性疾患の原因となることが知られている。有機ジセレニド化合物は、ER 内在酵素の代替触媒として有望であるが、反応中に生成するセレノールが高い細胞毒性を示す。故に、フォールディングが行われる小胞体のみで適切にセレノール体へと活性化されるようなジセレニド分子の開発が課題である。

そこで本研究では、ER 内で高濃度に存在する Ca^{2+} 依存的に活性化される新たなジセレニド系 ER 内在酵素模倣体の開発を試みた。はじめに、 Ca^{2+} を選択的に配位することができる配位子を環状ジセレニド化合物と融合させた新規化合物をデザイン、合成した。合成化合物をタンパク質の酸化的フォールディングの促進能を評価したところ、 Ca^{2+} 存在下でのみ高い触媒活性を示した。

¹⁾ S. Tsukagoshi, *et al.*, *Chem. Asian J.*, **2020**, *15*, 2646–2652.