

3 位にエキソメチレン基をもつシアロ糖鎖のシアリダーゼ阻害メカニズム

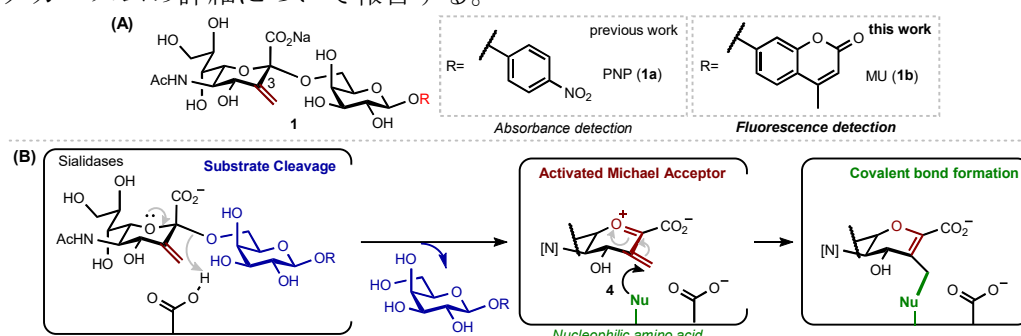
(九大院薬) ○前田 梨紗・上蘭 慶也・的場 博亮・寄立 麻琴・平井 剛

Inhibition machinery of sialoglycans with 3-exomethylene functionality (*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*) ○Risa Maeda, Keiya Uezono, Hiroaki Matoba, Makoto Yoritake, Go Hirai

We have developed a disaccharide derivative with an exomethylene group at the 3-position of sialic acid as a novel inhibitor of sialidase. Despite its substrate structure, the compounds showed potent inhibitory activity against *Clostridium perfringens* sialidase. In order to elucidate the inhibition mechanism, this study aimed to clarify whether this compound act as a substrate for sialidases. We synthesized a fluorescent probe that can detect the enzymatic reaction with high sensitivity. Upon treatment of the probe with the sialidase, we found that the compound was indeed a substrate of the sialidase, but the reaction was significantly retarded by exomethylene group. In this meeting, we will disclose the details of plausible inhibition mechanism.

Keywords : *Sialic acid; Sialidases; Inhibitors; Substrates*

当研究室では最近、糖加水分解酵素の一種であるシアリダーゼに対する新規 mechanism-based inhibitor としてシアル酸の 3 位にエキソメチレン基を導入した二糖誘導体 **1** を設計・合成した (図 A) ¹⁾。二糖誘導体がシアリダーゼに基質として認識され切断されると、活性なマイケルアクセプター様の中間体 **4** が生じる。そこに近傍の求核性アミノ酸が求核攻撃することで、共有結合を形成しシアリダーゼを不可逆的に阻害すると考えた (図 B)。実際、誘導体 **1a** は基質構造を持つにも関わらず、ウェルシュ菌由来のシアリダーゼに対して高い阻害活性を示すことを見出した。阻害のメカニズム解明のためには、**1** がシアリダーゼの基質になっているのかを調べる必要があった。そこで我々は、蛍光検出可能な 4-メチルウンベリフェリル基 (MU) を導入した誘導体 **1b** を新たに合成した。**1b** をシアリダーゼと処理したところ、**1b** が確かにシアリダーゼの基質となっていることが確認された。しかし、その酵素反応はエキソメチレン基の導入により著しく遅くなった。本学会では推定されるシアリダーゼ阻害メカニズムの詳細について報告する。



- 1) 平井剛、深澤亮、袖岡幹子：特願 2016-147705; Hirai G. *et al.* *ChemRxiv*, 2022.