トレオニン部位での新規ペプチド連結反応を用いた糖タンパク質IL-4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]) ○山田 大貴[1]、真木 勇太[1,2]、岡本 亮[1,2]、梶原 康宏[1,2]

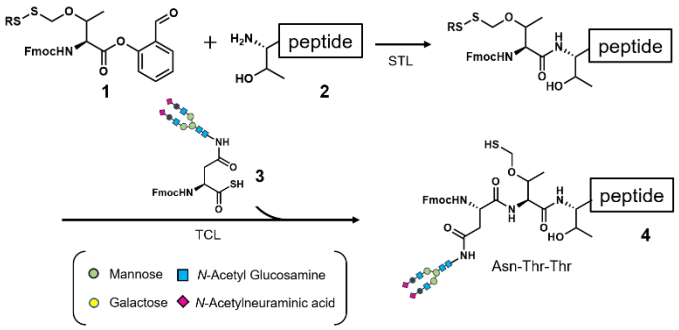
Synthetic study of glycoprotein IL-4 using a new peptide coupling method at threonine site

([1] Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., [2]Grad. Sch. Sci. PRC, Osaka Univ.) ○Daiki Yamada[1], Yuta Maki[1,2], Ryo Okamoto[1,2], Yasuhiro Kajihara[1,2]

In this study, we examined the convergent synthesis of glycoprotein IL-4 using Asn-Thr-Thr sequence as a ligation site. Upon the reported synthesis,[1] we newly prepared the mercaptomethyl threonine derivative **1** having a disulfide bond. Coupling of the threonine derivative **1** with peptide **2** and glycosylated asparagine thioacid **3** through Serine Threonine ligation (STL) and thioacid capture ligation (TCL) successfully yielded oligopeptide **4**. We also developed the efficient preparation strategy of recombinant peptide building blocks toward the semisynthesis of IL-4. The semisynthesis of IL-4 using **1** and the recombinant polypeptides is under investigation.

Keywords : peptide coupling, threonine, mercaptomethyl group, amino thioacid

我々は、糖鎖アスパラギンチオアシッドを、ペプチドチオアシッドと N 末端にシステインを持つペプチドの間で連結し、糖タンパク質を収斂的に合成する方法を確立している[1]。しかし、これまでの方法では糖鎖の隣のアミノ酸部位がシステイン残基に限定されるという問題があった。そこで本研究では、糖タンパク質 IL-4 を標的とし、糖鎖結合部位である Asn-Thr-Thr 配列で、糖鎖誘導体とペプチドを連結できる収斂的合成法を検討した。まず、糖鎖アスパラギンとの連結を可能にするトレオニン誘導体として、北條らの報告例[2]を参考に、ジスルフィド結合をもつメルカプトメチルトレオニン **1** を新規に合成した。得られた化合物 **1** を用いて、N 末端にトレオニンを有するペプチド **2** との STL、および糖鎖チオアシッド **3** との TCL を行うことで、糖ペプチド **4** を中程度の収率で得ることに成功した。また、IL-4 半合成に向けたペプチドの大腸菌発現では、各セグメントを融合タンパク質として発現するよりも、全長を発現し、切断後各セグメントを調製するルートにより調製効率の大幅な改善に成功した。現在、これらのメルカプトトレオニン誘導体と発現ペプチドを用いた糖タンパク質 IL-4 の半合成を検討中である。



1) Nomura, K.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10157;
2) Hojo, H., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5318.

© The Chemical Society of Japan