

## S-ホルミル化を利用した標的タンパク質の化学選択的切断法の開発

(九大院薬<sup>1</sup>・九大薬<sup>2</sup>) ○善明 直輝<sup>1</sup>・安田 斉弘<sup>1</sup>・松本 侑也<sup>2</sup>・内之宮 祥平<sup>1</sup>・進藤 直哉<sup>1</sup>・田畑 香織<sup>1</sup>・王子田 彰夫<sup>1</sup>

Site-selective Protein Cleavage by Cysteine Formylation (<sup>1</sup>*Graduate School of Pharmaceutical Science, Kyushu University*, <sup>2</sup>*Pharmaceutical Science, Kyushu University*)

○Naoki Zenmyo<sup>1</sup>, Akihiro Yasuda<sup>1</sup>, Yuya Matsumoto<sup>2</sup>, Shohei Uchinomiya<sup>1</sup>, Naoya Shindo<sup>1</sup>, Kaori Tabata<sup>1</sup>, Akio Ojida<sup>1</sup>

In functional analysis of proteins, chemical modification with small molecule is useful for function analysis and regulation of protein of interest (POI). Although a number of selective protein labeling method have been reported, chemical protein cleavage method has been poorly developed. In this presentation, we report a novel chemical method enabling functional regulation of protein by cleavage reaction. We found that formylation of Cysteine residue induces cleavage of amide bond of peptide backbone. We evaluated the sequence selectivity and found that Asp-Cys and Asn-Cys sequence were cleaved in high efficiency. We also achieved sequence selective cleavage of Proteins by using formylation affinity probe.

**Keywords :** Protein Cleavage, Chemical Modification, Warhead, Cysteine Formylation

タンパク質を低分子により化学的に修飾する手法は、標的タンパク質の機能化・機能制御が可能であり、タンパク質研究において広く利用されている。一方で、タンパク質配列を化学的に切断することでその機能を制御する報告例はほとんどない。本研究では、タンパク質の切断を誘起可能な新しい化学的手法の探索を行い、システイン側鎖の S-ホルミル化によりタンパク質のアミド主鎖が切断される新しい知見を見出した。まずモデルペプチドを用いて配列選択性について検討を行い、Asp-Cys 配列および Asn-Cys 配列を有する基質で切断反応が効率的に進行することを明らかにした。さらに、S-ホルミル化分子の Cys 反応性のチューニングを行いタンパク質リガンドに導入することで、標的配列選択的なアフィニティー切断に成功したので報告を行う。

