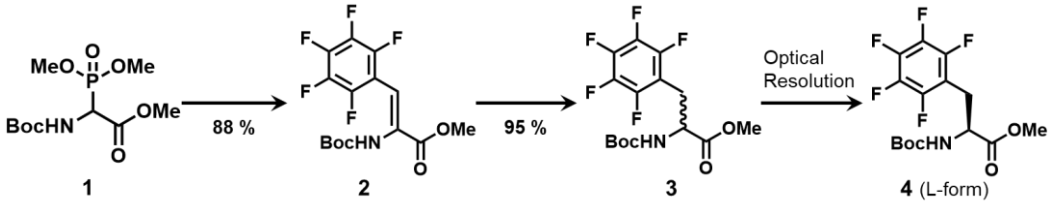
糖タンパク質間相互作用解析を志向したフルオロアミノ酸誘導体の合成

(阪大理[1]・阪大院理基礎理学プロジェクト研究センター[2]) ○桜井遼太[1]・岡本亮[1,2]・真木勇太[1,2]・梶原康宏[1,2]
Synthesis of a fluoroamino acid toward the functional study of glycoprotein interaction ([1]*Sch. Sci., Osaka Univ.*, [2]*PRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.*) ○Ryota Sakurai[1], Ryo Okamoto[1,2], Yuta Maki[1,2], Yasuhiro Kajihara[1,2]

The functions of glycans on glycoproteins have been unclear in protein-protein interaction. Recently, we proposed that the unique hydration of glycans may affect the dynamic behavior of water on glycoproteins and the functions during interactions[1]. In order to address this potential phenomenon, we set out on the synthesis of glycoprotein ICOS having a hydrophobic amino acid, pentafluorophenylalanine (F_5-Phe), which can alter the hydrophobicity of protein surface. We developed a new synthetic strategy for the preparation of F_5-Phe derivative. The desired F_5-Phe derivative was successfully synthesized through the Horner-Wadsworth-Emmons reaction, catalytic reduction, and optical resolution using a chiral column. We also succeeded in the synthesis of a peptide having the F_5-Phe derivative for the chemical synthesis of ICOS. The synthesis of full-length glycopeptide of ICOS is under investigation.
Keywords : Pentafluorophenylalanine ; Glycoprotein ; Peptide synthesis ; Glycoprotein-protein interaction

生体内の様々な生命現象に関わる糖タンパク質において、結合する糖鎖の機能が広く研究されている。しかし、タンパク質間相互作用における糖鎖の影響は、未だ不明瞭である。最近我々は、糖タンパク質同士が相互作用する際、糖鎖の特異的な水和が、結合面やタンパク質表面の水の動きに影響し、機能を変化させているという仮説に至った[1]。我々は、タンパク質表面の親水性を変えた糖タンパク質を合成し、リガンドタンパク質との相互作用を解析することで、この詳細を調べられると考えた。そこで本研究では、疎水性アミノ酸であるペンタフルオロフェニルアラニン(F_5-Phe)をもつ糖タンパク質 ICOS を新規に合成することとした。

本研究ではまず、鍵化合物である F_5-Phe 誘導体の新規合成法の開発を行なった。この結果、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応、接触還元、キラルカラムによる光学分割を通して、3 工程で F_5-Phe 誘導体の合成に成功した。さらにこれを利用し、ICOS の化学合成における、原料ビルディングブロックとなるペプチド誘導体の合成にも成功した。現在これを利用し ICOS の合成を検討中である。



1) Maki, Y.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 49, 20671-20679

© The Chemical Society of Japan