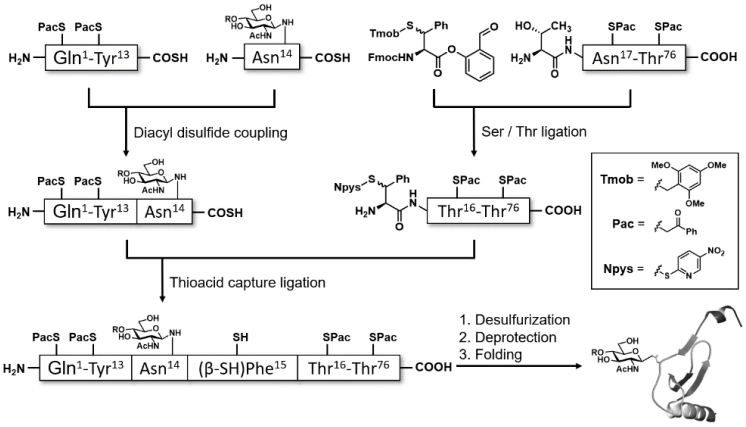
β-メルカプトフェニルアラニン誘導体を利用した糖タンパク質 MCP-1 の新規半合成研究

(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]) ○奥田 暁[1]・岡本 亮[1,2]・真木 勇太[1,2]・梶原 康宏[1,2]
([1]*Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.,* [2]*PRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.*) ○Akira Okuda[1], Ryo Okamoto[1,2], Yuta Maki[1,2], Yasuhiro Kajihara[1,2]

The chemical synthesis of glycoproteins generally utilizes sequential ligation of peptides and glycopeptides. However, this method involves potential problems such as the time-consuming synthesis of glycopeptides and/or the limitation of ligation sites. Herein, we carried out the synthesis of the chemokine glycoprotein MCP-1 by a convergent semisynthesis exploiting the consensus sequence of *N*-linked glycans. In this synthesis, we designed and utilized four building blocks: *N*-terminal peptide thioacid, Asn-(sialyloligosaccharide)-thioacid, β-mercapto-Phe derivative, and *C*-terminal recombinant peptide prepared by *E. coli* expression. These compounds were coupled by diacyl disulfide coupling[1)], Ser/Thr ligation[2)], and thioacid capture ligation[3)], and these protocols afforded a full-length glycopeptide of MCP-1. Finally, MCP-1 was successfully synthesized by desulfurization, global deprotection, and folding.
Keywords : β-mercaptoamino acid; glycoprotein; ligation; semisynthesis; MCP-1

糖タンパク質の化学合成では、複数のセグメントを、ライゲーション反応によって順次連結する方法が一般的に利用されている。しかし、この方法では鍵となる糖ペプチド合成に手間がかかること、また、ライゲーションを適用する部位の制限などの問題があった。本研究では、*N* 結合型糖鎖が付加するコンセンサス配列部分を利用した新規収斂的連結法により、ケモカイン糖タンパク質 MCP-1 の新規半合成を検討した。

本合成では、化学合成ペプチドチオアシッド、Asn-(複合型シアリル糖鎖)-チオアシッド、β-メルカプト-Phe 誘導体、そして大腸菌発現により調製したペプチドの計４つを原料ビルディングブロックとして用いた。これらを diacyl disulfide coupling[1)]、Ser/Thr ligation[2)]、thioacid capture ligation[3)]を利用して、順次化学選択的に連結し、全長糖ペプチド鎖を合成した。最後に脱硫、脱保護、フォールディング操作を行うことで糖タンパク質MCP-1 の合成に成功した。本発表では、以上の詳細について述べる。



(Ref) 1) Nomura, K.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10157. 2) Zhang, Y.; et al. *PNAS.* **2013**, *110 (17)*, 6657. 3) Liu, C.-F.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 933.

© The Chemical Society of Japan