

Clickable 阻害剤を用いた chemical biology 研究

齊藤安貴子

Click (カチッと音を立てて結合する) chemistry は、ケミカルバイオロジー研究において、非常に有用なツールである。様々な研究グループがこの手法を用いて研究を行い、阻害剤のターゲット蛋白質を同定している。今回は、有機合成化学を基盤として click chemistry による研究を展開している Prof. Jack Taunton の研究から、clickable inhibitor を合成して用いている論文を 2 報紹介したい。使用している反応は、水中・生体適合条件下で進行する反応だが、ありふれた反応で新しいものではない。しかし、それらの官能基を導入する位置や、官能基の大きさを工夫することで、良いプローブが得られ、ターゲットの同定が可能になっている。

紹介論文

1) A clickable inhibitor reveals context-dependent autoactivation of p90 RSK

Michael S Cohen, Haralambos Hadjivassiliou & Jack Taunton* (UCSF)

Nature chemical biology, 3, 156-160 (2007)

2) Photo-leucin reveals the target of a cyclodepsipeptide inhibitor of cotranslational translocation

Andrew L. MacKinnon, et al. & Jack Taunton* (UCSF)

JACS, 129, 14560-14561 (2007)

要旨

1) p90 RSK は 2 箇所のキナーゼ領域を持つセリンスレオニンキナーゼであり、Ser386 の自己リン酸化により活性化して下流の蛋白質のリン酸化を行う。彼らは、以前、Ser386 の自己リン酸化の非可逆的な阻害剤 fmk を報告した。今回、プロパルギル基 (clickable tag) を導入した fmk-pa を合成し、動物細胞において、内在性の RSK1 と RSK2 に選択的に結合することを示した。また、fmk-pa は、Ser386 のリン酸化と、下流のシグナリングを阻害したが、lipopolysaccharide による RSK の活性化は阻害しなかった。

2) HUN-7293 は、VCAM (vascular cell adhesion molecule) の阻害剤として最初に発見された cyclodepsipeptide である。最近、数グループにより、HUN-7293 は、ribosomal-associated VCAM と channel との相互作用を阻害する事が報告されているが、詳細なターゲットの決定には至っていなかった。そこで、HUN-7293 を構成するペプチドのうち、ロイシンの側鎖を小さな光親和型分子にかえ (アルキルジアジリン)、さらに、彼らの得意とする alkyne click chemistry tag を導入してターゲットの同定を試みたところ、channel の構造的な core である Sec61 複合体のうち、Sec61 α に特異的に結合する事を明らかにした。