

## 低分子酵素ミミックの化学合成と応用

### Synthesis and Application of Small Molecule Enzyme Mimics



講師 荒井 堅太  
 Junior Associate Professor  
 Kenta Arai

タンパク質はアミノ酸がペプチド結合によって連なった高分子であり、特定の立体構造へフォールディングすることで生理機能を発揮する。小胞体 (ER) 内のタンパク質ジスルフィド異性化酵素 (PDI) は基質タンパク質中のジスルフィド結合の形成と開裂を触媒することでフォールディングを補助している。ER ストレス下では PDI 機能が低下し、タンパク質のミスフォールディングおよびそれに起因するアルツハイマー病などの神経変性疾患を引き起こす。ER 内のジスルフィド酸化還元反応を人工的に制御するために、硫黄、セレン、テルル含む低分子酵素ミミックの開発に焦点を当てている。加えて、「タンパク質はどのようにフォールディングするのか」「PDI はどうやってフォールディングを補助するのか」といった分子メカニズムの解明にも力を入れている。

#### タンパク質構造変異の人工的な制御

Development of artificial control techniques for structural transmutation of protein

**Keyword :** 酸化還元反応、酵素モデル、タンパク質フォールディング、神経変性疾患  
 Redox reaction, Enzyme model, Protein folding, Neurodegenerative disease.

Proteins, which are synthesized as sequential strings of amino acids connected by peptide bonds, need to fold into the unique 3D structures to exert the biological activities. The protein disulfide isomerase (PDI) that is found in the endoplasmic reticulum (ER) catalyzes the formation and cleavage of disulfide (SS) bonds and thereby promotes the protein folding. A decrease in the PDI activities under ER stress conditions leads to protein misfolding, which is responsible for the progression of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. Therefore, to artificially control the SS-redox reactions in ER, we are now focusing on development of redox active small molecule compounds containing sulfur, selenium, and tellurium as a PDI mimic. In addition, we are also interested in "how do proteins fold?" and "how does PDI assist the folding?". Therefore, we are also studying the folding mechanisms of disulfide-containing proteins and the functions of PDI by means of biochemical techniques.

