

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 石田 齊

所属機関名・部局名・職名： 関西大学・化学生命工学部・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

ペプチド折り紙で創る人工酵素の開発を目的とするペプチドセグメントカップリング

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 北條 裕信 (研究室名： 蛋白質有機化学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

酵素のように常温常圧で高活性に反応を触媒する人工酵素は、生体内にはない反応が触媒できる、天然酵素より安定で有機溶媒中などでも作用するなど様々な応用が可能であることから、長年にわたって多くの研究者の目標となっている。一部の触媒が酵素同様の活性・選択性を示す場合があるが、人工酵素を創る一般的な手法が確立されているわけではない。蛋白質より短いペプチド鎖を利用して酵素類似の機能を発現させるデノボデザインペプチドは、 α -ヘリックスなど二次構造をベースに立体構造を制御することでその実現を目指している。

本研究では、ビピリジン型骨格を有する非天然アミノ酸である 5'-アミノ-2,2'-ビピリジン-5-カルボン酸 (5Bpy) を 3 残基含むペプチドが、鉄(II)錯体など八面型錯体を作ることで折り畳み、立体構造を形成することを利用して、人工酵素の開発を目指す。この手法は、石田らが 5Bpy を 3 残基含む 21 残基ペプチドを合成し、そのルテニウム(II)錯体を作ることで折り畳ませたことから、「ペプチド折り紙」と呼ばれている(*ChemBioChem*, 2006, 7, 1567-1570)。これまでは 21 残基ペプチドを Fmoc 固相法で合成してきたが、本研究では、5Bpy を 1 残基含む 7 残基ペプチドを 1 つのセグメントとして、3 種類のセグメントをカップリングすることにより合成する方法を、北條らとの共同研究により検討した。

ビピリジン型非天然アミノ酸 5Bpy は、5,5'-ジメチル-2,2'-ビピリジンを出発原料として、7 段階で合成した(*Biopolymers (Peptide Science)*, 2004, 76, 69-82)。さらにジペプチドユニットとして Fmoc-AA-5Bpy-OH (AA: Ala, Leu, Phe) の 3 種類を合成し、3 つのセグメントには異なるジペプチドユニットを導入した。N 端側からセグメント 1, 2, 3 とし、側鎖保護基は全て脱保護して用いた。まず初めにセグメント 2 と 3 を、WSCl/HOBt によりカップリングして 14 残基ペプチドを得た後、得られたペプチドを脱 Fmoc 化し、セグメント 1 と縮合することで目的の 21 残基ペプチドを合成した。HPLC で分取精製後、ESI-MS で合成できていることを確認した。