

原子・分子の自在配列と特性・機能  
2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

梅澤 直樹

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
准教授

可逆的共有結合を用いたペプチド立体構造制御と機能創出

## § 1. 研究成果の概要

タンパク質は、さまざまな官能基を適切に三次元配置することで、標的分子との特異的結合や触媒活性などの優れた機能を生み出す。だが、タンパク質の部分構造を抜き出したペプチドは、様々な立体構造をとるため、タンパク質に匹敵する機能を示さない。高い機能を得るためには、ペプチドの立体構造を安定化するための化学修飾が必要となるが、適切な化学修飾を予測することは難しく、さまざまな誘導体を合成し、活性評価する試行錯誤が必要となる。

本研究は、可逆的共有結合を介してペプチドに化学修飾を導入することで、ペプチドの立体構造(=官能基の三次元配置)を制御し、優れた機能をもつ分子を効率的に創出することを目的としている。1) 標的タンパク質と選択的に結合しタンパク質間相互作用を阻害する分子、2) 触媒分子、の2種の分子の開発を進める。

2021年度は、1) に集中して研究を進め、提案する戦略が機能するか検証した。MDM2 タンパク質に選択的に結合する分子の開発を目標に、本検討に必要な分子—ペプチドおよびリンカー分子—の設計・合成を進めた。ペプチドには、標的タンパク質との結合に必要な3種の官能基と可逆的共有結合に必要な官能基を2つ導入した。ペプチドの化学修飾に必要なリンカー分子には、可逆的共有結合に必要な官能基を複数導入した。両分子の合成に成功し、可逆的共有結合を介したペプチドの化学修飾が可能か、HPLCと質量分析を用いて検証した。その結果、ペプチド中に多様な官能基が存在するにもかかわらず、可逆的共有結合形成反応が選択的に進行した。また、検討した反応条件では、比較的速やかに平衡に至り、選択した可逆的共有結合形成反応が、本研究に適した性質をもつことが明らかとなった。得られた成果をもとに第2年次も研究を進め、MDM2 タンパク質に結合する分子の取得をめざす。