

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		環境に応答した機能性ペプチドの創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of environmentally-responsive functional peptides			
研究氏 代表名 者	カカナ CC	姓)オオバ	名)マコト	研究期間 B	2016 ~ 2018 年
	漢字 CB	大庭	誠	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	OBA	MAKOTO	研究機関名	長崎大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>特定の環境変化や外部刺激に応答してペプチド・タンパク質の立体構造を変化させることができれば、機能の ON/OFF 制御へとつながり、そのような構造制御は創薬ツールとしての可能性を秘めている。本研究では、低 pH、還元環境、ATP などに応答してペプチド二次構造を変化させる非天然型アミノ酸を設計・合成し、その機能性ペプチドへの応用を目的とした。</p> <p>非天然型アミノ酸として α-アミノ酸の α 位水素をアルキル基で置換した α, α-ジ置換アミノ酸(以下、ジ置換アミノ酸)を使用した。環状ジ置換アミノ酸をペプチドに導入するとヘリックス構造をとる傾向にある。一方、エチル基以上の大きな置換基を2つ有する鎖状ジ置換アミノ酸よりなるペプチドは、ペプチド主鎖が伸びたプラナー構造を形成する。したがって、ペプチド中でジ置換アミノ酸の側鎖構造を環状から鎖状へと変換することができれば、ペプチド二次構造をヘリックス構造からランダム構造へと変化させることができると考えた。</p> <p>低 pH に応答したジ置換アミノ酸として、環状アセタール構造を側鎖にもつ環状ジ置換アミノ酸を合成した。環状アセタールは酸性条件下で加水分解されてジオールとなる。実際に環状アセタール構造を有するジ置換アミノ酸を L-ロイシンシーケンス中に導入し、酸処理前後で CD 測定により二次構造解析を行ったところ、環状構造を維持していた酸処理前はヘリックス構造をとっていたのに対して、鎖状ジ置換アミノ酸へと変換された酸処理後はランダム構造をとっていた。ジ置換アミノ酸の側鎖構造の環状から鎖状への変化、ペプチドの新疎水性のバランスの変化、水素結合ドナーである水酸基の出現の相乗効果により、ペプチド二次構造が変化したと考えられる。同じように、ジスルフィド結合を側鎖に有する環状ジ置換アミノ酸の合成にも成功しており、還元環境に応答してペプチド二次構造が変化することも明らかにした。</p>					
キーワード FA	ペプチド	非天然型アミノ酸	ジ置換アミノ酸	二次構造	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA							
研究機関番号 AC					シート番号							

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Low pH-triggering changes in peptide secondary structures							
	著者名 ^{GA}	K. Furukawa, M. Oba, K. Toyama, G. O. Opiyo, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, M. Tanaka	雑誌名 ^{GC}	Organic & Biomolecular Chemistry					
	ページ ^{GF}	6302~6305	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	15 (30)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

α, α -Disubstituted α -amino acids (dAAs), which have an additional alkyl substituent at the α -position of α -amino acid, have unique properties. Peptide containing cyclic dAAs are likely to form a helical structure. In contrast, peptides composed of acyclic dAAs having two alkyl substituents equal to or larger than ethyl groups were reported to form an extended planar structure. Therefore, I expected that the structural changes from a cyclic to an acyclic side chain led to conformational changes from a helical structure to random structure. In this study, I designed dAAs with a cyclic acetal-side chain. A cyclic acetal is hydrolyzed under acidic conditions and generates an acyclic diol. The acidic treatment of the cyclic dAA-containing peptide afforded an acyclic dAA-containing peptide, and as a consequence, peptide secondary structures markedly changed from a helical to a random structure, probably due to the synergistic effects of structural changes (from cyclic to acyclic), hydrophilic changes (from an acetal to a diol), and the production of hydrogen bond donors. We succeeded in the development of a novel methodology using cyclic dAAs with an acetal-side chain to control peptide secondary structures. Furthermore, cyclic dAAs with a disulfide bond in the side chain was also developed as a reductive-environmental responsive system.