

擬天然ペプチドの創製研究
Development of pseudo-natural peptides

京都大学大学院 理学研究科 化学専攻 生物化学研究室 大賀 充陽

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、擬天然ペプチドの標的に対する結合様式に関し考察を行った。本年度は以下の2つのテーマに取り組んだ。

テーマ1. グアニン四重鎖構造を配列選択的に認識するハイブリッド化合物の開発

天然には、Netropsin、Distamycin といった抗生物質が存在し、アデニン-チミン(A-T)塩基対が豊富な DNA 領域において、右巻き二重らせん構造の副溝に結合する。この天然物を模して設計されたのがピロールイミダゾールポリアミド(略称 PIP)であり、*N*-methyl imidazole というユニットの導入によって A-T 塩基対のみならずグアニン-シトシン(G-C)塩基対の認識も可能である。本研究では、治療薬のターゲットとして注目されるグアニン四重鎖構造(略称 G4)への結合分子に対し、PIP を導入することで選択性の獲得を目指した。G4 は転写因子の目印となり、がん関連遺伝子の転写活性化に寄与するため、G4 結合分子によって転写因子の結合を阻害するアプローチが検討されている。しかしながら、G4 形成配列はゲノム中に 70 万箇所存在し、G4 結合分子による個々の識別は困難である。そこで G4 近傍の二本鎖配列を認識する PIP を設計し、G4 結合分子に導入した。分子設計の上で、リンカー長は分子による2点認識に大きくかわる。そこで、リンカー長の妥当性を確認するため、Discovery Studio による構造最適化評価を実施した。十分な長さ以上と予想される2つのリンカーをもつ化合物について、PDB データに基づき初期構造を設計した。構造最適化の結果、試した2つのリンカー長のうち、短いものは G4 平面の 3'側に、長いものは G4 平面の 5'側に G4 結合分子がスタッキングする構造をとりうることが示唆された。

テーマ2. ペプチド主鎖骨格へのチアゾール導入が構造および機能に与える影響の解明

ペプチド性天然物には、20 種類のアミノ酸のアミド結合にとらわれない独自の構造を有するものが存在し、ヘテロ 5 員環構造であるチアゾールもその一つである。チアゾール骨格を含むペプチドはその剛性のあるコンフォメーションと特有の水素結合パターンより、高い結合親和性、プロテアーゼ耐性の向上への寄与が示唆される。しかし、殆どのチアゾール含有ペプチド研究は天然物を対象としたものに留まり、ビルディングブロックとしてのチアゾール骨格そのものがペプチドのコンフォメーションに与える影響の解明が求められている。そこで、チアゾール主鎖骨格を持つジペプチドにおいてエネルギー計算を実施し、置換基の有無による安定配座の違いについて考察した。