

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007 ~2010

課題番号：19390008

研究課題名 (和文) 核酸・ペプチドへの機能付与を目指したナノ分子設計

研究課題名 (英文) Synthetic study of nano-compounds with new functions using nucleic acids and peptides

研究代表者

末宗 洋 (SUEMUNE HIROSHI)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：20095897

研究代表者の専門分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ペプチド、ヘリックス、スピララベル化核酸、不斉分子触媒、ペプチド二次構造

1. 研究計画の概要

本研究は天然素材としてのペプチドおよび核酸を活用して新たなナノ・ヘリックス機能性分子を創製し、構造特性の精査ならびに機能探索・機能開発を目指す。具体的には次の4項目を目的とする。

(1) 新規な光学活性 α , α -ジ置換環状 α -アミノ酸を合成し、それをコンポーネントとするホモおよびヘテロペプチドを創製する。それらのペプチド二次構造の精査を通じ、ペプチド二次構造制御要因の解明を進め、一定の二次構造を有する新たなペプチド群を創製する。(2) 目的1で構築したビルド・アップ型の配座固定ナノ・ペプチドを用いてナノ・ヘリックスによる不斉反応を開発する。

(3) 新規スピラ源直結型ヌクレオシドを創製し、DNAおよびRNAに組み込むことで、ナノ・ヘリックス構造を有する核酸分子動的解析の新ツール開発を目的とする。①インターナルダイナミクスを効率的にモニターするプローブの開発、②酵素-核酸相互作用研究への応用、③プローブの化学的特性を利用した機能性核酸研究を行う。(4) 目的1および3において解明された知見をもとに、ペプチドを構造構築要素とし、スピララベル化核酸塩基を機能源とする核酸・ペプチド融合型ナノツールを開発する。

2. 研究の進捗状況

研究計画番号に順じて、進捗状況を概観する。

(1) ①これまでに新規な光学活性 α , α -ジ置換環状 α -アミノ酸として、環状ジ置換アミノ酸 $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{OM}}$ を L-Leu 中に導入したペプチ

ド合成および新規な環状ジ置換アミノ酸 (1S, 3S)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{OM}}$ と (1S, 3R)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{OM}}$ の合成に成功し、それらペプチドの2次構造解析を実施した。結果、前者ではヘテロヘキサペプチド、後者ではホモペプチドのX線結晶構造解析に成功し、アミノ酸のジアステレオマーとそのペプチドのヘリカル2次構造の巻き方の関係を明らかにした。

②ケトン基を有する環状ジ置換アミノ酸の合成に成功した。次いで光学活性ジオールによりスピロアセタールに変換し、オリゴペプチドへと導いた。ヘキサペプチドの合成まで成功したが、この段階では、十分なヘリックス制御には至らなかった。

③複数のアジド基を有する光学活性環状ジ置換アミノ酸の合成に成功するとともに、テトラペプチドの創製およびその2次構造について明らかにした。さらにモノマーでの検討結果であるが、アジド基からトリアゾール基およびアミノ基への変換に成功した。本知見は多様な環状ペプチド合成の新手法をもたらすものである。

(2) 前記項目(1)-①で合成したヘリカル2次構造オリゴペプチドを触媒として、カルコンの不斉エポキシ化反応を検討した結果、85%ee以上のエナンチオ選択性でエポキシ体が得られることを明らかにした。また、ペプチド鎖長と触媒機能の関係についても明らかにした。さらにこの環状ジ置換アミノ酸 (1S, 3S)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{OM}}$ と (1S, 3R)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{OM}}$ を含有する独自の α -ヘリックス性短鎖ヘテロペプチドに構造的改良を加えた結果、カルコンの不斉エポキシ化反応において96%ee以上のエ

ナンチオ選択性でエポキシ体が得られることを明らかにした。加えて基質の多様性に関わる本反応の一般性についても精査し、一般性を有することを確認できた。

(3) インターナルダイナミクスをモニターするDNAプローブの開発を目指し、2個のスピララベル化ヌクレオシドを異なる間隔で導入したODN数種を合成し、一本鎖、二重鎖におけるESRスペクトルを精査した。二重鎖の場合、隣接して2個導入したものの(ラジカル間距離; 約4 Å)は、ESRスペクトルのピーク高さが、1個導入したODNよりかなり小さいという興味深い知見を得た。ラジカル間距離が増加するにつれ、ピーク高さも増加し、4塩基対離れたODN(ラジカル間距離; 約18 Å)では1個導入したODNの倍のピーク高さを示した。本知見は、2個のスピンの距離とそのスピン-スピン相互作用の強さを反映したものと理解できる。本結果は、ピーク高さを指標としてラジカル間距離を測定する新手法開発の可能性を示唆するものである。またODNの長さ、配列がESRスペクトルに与える影響を精査した結果、スピララベル化核酸による1塩基識別が可能であることを示唆する結果が確認された。

(4) 本項目については22年度より実施中である。

3. 現在までの達成度

<区分> ②おおむね順調に進展している。
理由: 基礎的項目となる目的(1)、(3)においては着実に研究成果が挙げるとともに、機能研究の目的(2)では期待以上の好結果が得られている。現在、目的(4)の実現に向けて邁進している。

4. 今後の研究の推進方策

本研究課題の推進方策としては、目的(1) - (4)のうち、特に(4)に重点を当てて進めていく。その状況を鑑み、次段階への研究進展を計画する方針である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計21件)

- ① M. Oba, H. Suemune (他7名), Solid-state conformation of diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)₄ sequences, Tetrahedron, 66, 2293-2296, 2010, 査読有。
- ② M. Nagano, H. Suemune (他4名), Helical-Screw Directions of Diastereoisomeric Cyclic α -Amino Acid Oligomers, Organic Letters, 11, 1135-1137,

2009, 査読有。

③ K. Usui, M. Aso, H. Suemune (他1名), Photochemical Generation of Oligodeoxy nucleotide Containing a C4'-Oxidized Abasic Site and Its Efficient Amine Modification: Dependence on Structure and Microenvironment, Organic Chemistry, 73, 241-248, 2008, 査読有。

④ M. Aso, H. Suemune (他5名), Dynamics of 2-N-tert-butylaminoxyladenosine incorporated into oligodeoxy-nucleotides, Nucleic Acids Symposium Series, 52, 151-152, 2008, 査読無。

⑤ M. Tanaka, H. Suemune (他6名), Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Cyclic *trans*-1,2-Diols Bearing a Diester Moiety: Synthetic Application to Chiral Seven-Membered Ring α , α -Disubstituted α -Amino Acid, J. Org. Chem., 72, 7750-7756, 2007, 査読有。

[学会発表] (計36件)

① M. Aso, Design of a new class of spin-labeled nucleosides with N-tert-butylaminoxyl group directly introduced into nucleobase, The 3rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia under Asian Core, 2008/10/20, 中国・杭州市。

② M. Nagano, Helical-screw handedness of peptides composed of diastereomeric cyclic amino acids, 第30回ヨーロッパペプチドシンポジウム, 2008/8/31-9/05, フィンランド国ヘルシンキ。

③ M. Aso, Synthesis and EPR Studies of 2-N-tert-Butylaminoxylpurine Containing Oligodeoxynucleotides, Gordon Research Conference Bioorganic Chemistry, 2007/6/14, アメリカ合衆国ニューハンプシャー。

[その他]

ホームページ

<http://sekkei.phar.kyushu-u.ac.jp/>