

研究課題 (テーマ)		位置選択的反応を触媒する環状ペプチドの合理的設計と合成	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	助教	深谷圭介
分担者			
研究結果の概要			
<p>近年、多数ある反応点の中で特定の位置のみを選択的に反応させることのできる有機分子触媒の開発が盛んである。一般に有機合成反応では、様々な保護基を駆使することで目的部位のみの変換反応を達成するのが常法である。ここで、位置選択的反応を利用できれば、保護基を用いることなく反応点の制御が可能であるため、複雑化合物における多段階合成の短工程化につながる。しかし通常、位置選択性は基質固有の反応性に強く依存するため、反応基質が異なると本質的には触媒の再設計と再評価が随時必要となる。すなわち、オンデマンドな触媒開発が必要となることが、位置選択的な反応触媒開発の大きな課題の一つである。そこで、研究代表者の得意とする複雑化合物の立体配座解析を応用することで、反応基質に応じた最適な触媒の設計と評価がコンピュータ上で可能となれば、オンデマンド型の効率的な触媒開発ができるのではないかと考え、本研究課題に着手した。</p> <p>研究代表者の所属研究室では、これまでに環状ペプチド天然物「クラドアミド C」の高精度 DFT 計算を用いた立体配座解析に成功している。まず本研究課題では、クラドアミド C の研究結果に基づき、環状ペプチド触媒の計算化学による設計と実際の触媒反応への適用可能性について検討した。触媒設計にあたり、アシル転移において触媒活性を示す可能性があるヒスチジン残基を含む、30 個以上の環状ペプチドを計算機上で構築し、OPLS3e 力場を用いた配座探索計算を行った。得られた構造に基づき、ペプチドの主骨格の配座が大きく異なる環状ペプチドを 3 種選定し、配座探索計算の妥当性を評価するためさらに高精度 DFT 計算を実施した。その結果、力場エネルギーと DFT に基づく Gibbs エネルギーに十分な相関があったため、これらを実際に合成・触媒活性評価した。環状ペプチドの化学合成には、極めて簡便に鎖状ペプチドが合成できる Fmoc 固相法を用いた。2-クロロトリチル樹脂にアミノ酸を担持させたのち、順次必要なペプチド鎖を伸長した。脱樹脂の後、HATU を縮合剤として用いて、計 12 工程でそれぞれ所望の環状ペプチドを合成した。得られた環状ペプチドを用いて脱アセチル化反応の活性について評価したところ、3 種の環状ペプチド間でわずかながら触媒活性に差が生じた。これは環状ペプチド上の置換基の違いによるものと考えられる。</p>			
今後の展開			
<p>今後は本年度得られた結果に基づき、より触媒活性の高い多様な環状ペプチドを合成する。特に触媒活性部位について検討する。触媒する反応としてはアセチル化を計画しており、位置選択的なアセチル化反応に展開する。</p>			