

ジケトピペラジン形成を伴うペプチドセレノエステルの合成とタンパク質化学合成への応用

(名大院工¹) 橋本 雅也¹・林 剛介¹・村上 裕¹

Synthesis of peptide selenoester with diketopiperazine formation and application to chemical protein synthesis (¹*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) Masaya Hashimoto,¹ Gosuke Hayashi,¹ Hiroshi Murakami¹

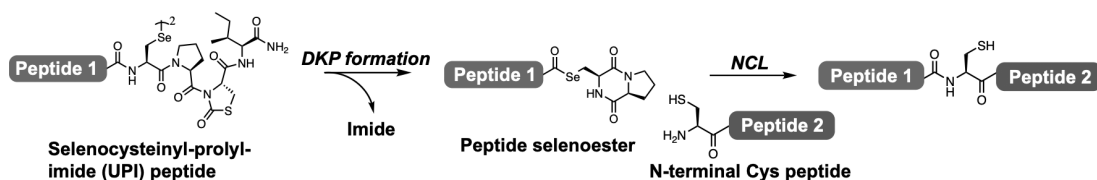
Chemical protein synthesis enables the production of modified proteins and artificial proteins that are difficult to be obtained by the other methods. In the synthetic process, peptide ligation is an essential step to assemble peptide segments. The most common ligation is native chemical ligation (NCL), in which peptide thioester reacts with N-terminal cysteine-containing peptide to generate a new peptide bond.

Recently, peptide selenoesters, which have higher reactivity than thioesters, have been utilized for increasing reaction rate of NCL. However, conventional methods for selenoester synthesis often include synthetic difficulties. Therefore, we developed a new precursor of peptide selenoester containing selenocysteiny-prolyl-imide (UPI) structure. UPI peptides can be synthesized by standard Fmoc solid-phase peptide synthesis and are efficiently converted to peptide selenoester under non-aqueous conditions. Furthermore, we successfully applied UPI peptides to chemical protein synthesis.

Keywords : Chemical protein synthesis; Fmoc solid-phase peptide synthesis; Native chemical ligation; Diketopiperazine; Selenoester

タンパク質を有機化学的に作製する「タンパク質化学合成法」は、他の手法では作製困難な修飾タンパク質や人工タンパク質の作製を可能にする。その合成では、ペプチド同士を繋ぎ合わせるペプチド連結反応が必要不可欠であり、最もよく用いられるのはネイティブケミカルライゲーション (NCL) である¹⁾。NCL では C 末端にチオエステルを有するペプチドと N 末端にシステインを有するペプチドを反応させ、ペプチド間に新たなペプチド結合を生成させる。

近年、NCL においてチオエステルより活性の高いセレノエステルの利用が盛んである。しかし、従来の手法ではセレノエステルの合成効率に課題があった。そこで我々は新たなセレノエステル前駆体として、セレノシステニルプロリルイミド (UPI) 構造を有するペプチドを開発した (下図)。UPI ペプチドは Fmoc 固相合成によって合成可能であり、非水性条件下で効率良くセレノエステルへと変換される。また、本手法を用いたタンパク質の効率的全合成について述べる。



1) Synthesis of protein by native chemical ligation. P. E. Dawson, et al. Science. **1994**, 266, 776.