

28R-pm04

遷移金属を用いないトリプトファン選択的天然タンパク質生体共役反応の開発
○石山隆史¹, 関陽平¹, 佐々木大輔^{1,2}, 阿部純平¹, 相馬洋平^{1,2}, 生長幸之助¹,
金井 求^{1,2} (¹東大院薬, ²JST-ERATO)

天然型アミノ酸残基を標的とするタンパク質の生体共役反応は、様々な応用領域を開拓しうるツールとして有望視されている。従来より、リジンの-NH₂基、システインの-SH基などの高反応性側鎖を標的とする反応が広く用いられてきたが、リジンはタンパク表面の数が多く反応位置や数の制御が困難なこと、システインはジスルフィド結合を形成しているため-SH基を露出させる還元過程でタンパク質の高次構造に影響を与える可能性がある。タンパク表面の露出が少数に留まるトリプトファンなどの低反応性アミノ酸残基を標的とする反応は、これらの問題解決に寄与しうると考えられる。しかしトリプトファンを標的とする反応は限られ、しばしば有毒な重金属触媒や非生体適合の激しい条件を必要とする。また同じく電子豊富芳香環側鎖を有するチロシンとの選択的反応は現在でも困難である。

我々は今回、独自開発した有機ラジカルを用いるトリプトファンへの新規生体共役反応を開発することに成功した。NO_xで活性化されたABNO誘導体を用いることで、トリプトファンのインドール側鎖選択的に温和なメタルフリー条件下室温、水中で共役反応が速やかに進行する。反応の一般性は様々な短鎖～長鎖ペプチドへと適用した結果で示す。

