

## GS04-1 翻訳後修飾による主鎖修飾ペプチド合成法の開発とその応用

○加藤 保治<sup>1</sup>, 後藤 佑樹<sup>1</sup>, 菅 裕明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東大院理

天然の生物活性ペプチドにはアゾール、アゾリン、アゾリジンといった複素環修飾が存在する。これらの修飾はペプチド構造の剛直化やペプチダーゼ耐性の付与を通してペプチドの生物活性に寄与していると考えられる。したがって、これらの修飾をもつペプチドを自在に合成する技術を確立することができれば、優れた性質をもった新規生物活性ペプチドの創出が可能になると期待できる。

これまでに我々は無細胞翻訳系と脱水複素環化酵素 PatD(天然物 patellamide の生合成に関わる酵素)とを組み合わせることでアゾリン含有ペプチドの *in vitro* 生合成系 (FIT-PatD システム) を確立した (Y. Goto *et al.*, *Chem. Biol.*, 2014, 21(6), 766-774)。FIT-PatD システムでは、DNA で指定された配列をもつ前駆体ペプチドが翻訳合成され、続いて前駆体ペプチド被修飾領域中の Cys/Ser/Thr が翻訳後修飾を受けチアゾリン/オキサゾリンが形成する。我々はこの系を用いて PatD の高い基質許容性を明らかにするとともに、多様な人工アゾリン含有ペプチドの合成法を確立した。本発表では、上記の FIT-PatD システムに有機化学的な骨格変換反応を組み合わせ、ペプチドに酵素的に導入したアゾリンを酸化/還元することで、アゾールやアゾリジンといった構造を導入し、ペプチドの主鎖修飾構造の多様性拡張に成功した最近の研究成果を中心に報告する。これらの新規合成法を分子進化工学的な手法と組み合わせることで、天然物様の構造をもつ新規生物活性ペプチドの創出が可能になると期待できる。