

ラジカルSAM酵素のマルチ環状
ペプチド形成への応用

Application of radical SAM enzyme to formation of functional multi-cyclic peptides

岡島 俊英
T. Okajima

キーワード Keyword

ラジカル酵素、触媒機構、タンパク質の架橋、環状ペプチド
radical enzyme, catalytic mechanism, protein cross-linking, cyclic peptide

応用分野 Application

医療分野、生理活性ペプチド
medical field, bioactive peptide

目的・期待される効果

- 生理活性を有する新規な環状ペプチドの開発
- タンパク質の新しい構造安定化法の開発



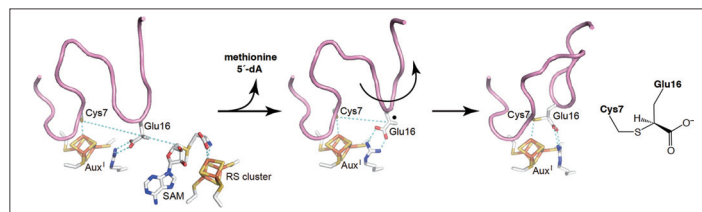
研究内容

背景

鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素と呼ばれる一連の酵素群は、S-アデノシルメチオニン (SAM) から生じるアデノシルラジカルを活性種に利用し、多数の難化学反応に関与します。これまでに、我々はペプチド分子内に複数のチオエーテル架橋を作り出す新規ラジカルSAM酵素を見出しています。本研究では、このペプチド分子内チオエーテル架橋酵素の触媒機構を解明するとともに、その反応を応用し生理活性をもつ新規な環状ペプチドを開発することを目指しています。

技術概要

これまでに本酵素を用いて試験管内系で基質ペプチドを分子内架橋させることに成功しており、一部の配列は大腸菌内においても架橋可能であることが判明しています。これまでに、様々な配列の非架橋能を解析し、各種の配列を効率良く架橋させることに成功しております。架橋形成に際して架橋部位がループアウトするため、2次構造を形成しなければ、天然型の配列を超える長いものも架橋可能であることが判明してきています。また、最近の成果として、一つのペプチド内の架橋部位を天然型の3箇所を超える6箇所の部位にまで増やしても架橋可能であることが明らかとなっています。



チオエーテル架橋形成酵素の反応機構

特長

- 化学的に極めて安定なチオエーテル架橋構造をタンパク質中に複数形成
- 複数の作用部位をもつ機能性架橋環状ペプチドの創生に利用可能

【論文 Paper】

- [1] T. Nakai et al. J. Biol. Chem. 290, 11144–11166 (2015).
[2] T. Nakai et al. Biochemistry 53, 895–907 (2014)

- [3] T. Nakai et al. J. Biol. Chem. 287, 6530–6538 (2012).
[4] K. Ono et al. J. Biol. Chem. 281, 13672–13684 (2006)