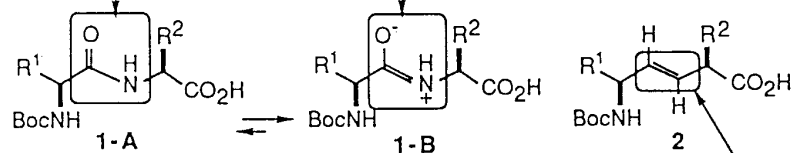
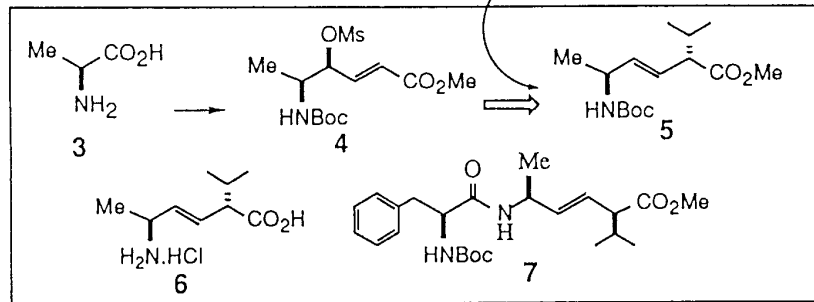
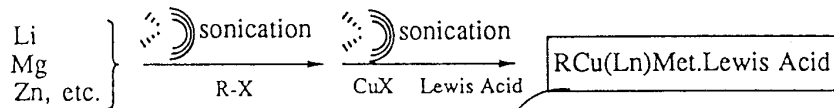


This type of peptide bond is usually cleaved in living cells by protease



Trans-CH=CH isosteric peptide bond is inert to enzymatic hydrolysis

本研究に用いる活性な有機金属の合成には超音波の照射が必要である。



腫瘍増殖因子阻害を目的としたイソステリックペプチドを組み込んだペプチドのシーケンス
 Ala-ψ-[(E)-CH=CH]-Val-Val-Ser-His-Phe-Asn-Lys-Cys-Pro-Asp-Ser-His-Thr-Gln-Thr-
 Cys-Phe-His-Gly-Thr-Cys-Arg-Phe-Leu-Val-Gln-Glu-Lys-Pro-Ala-Cys-Val-Cys-His-Ser-
 Gly-Tyr-Val-Gly-Val-Arg-Cys-Glu-His-Ala-Asp-Leu-Leu-Ala-ψ-[(E)-CH=CH]-Val

酵素や酵素基質は生命を維持したりコントロールする大切な役割を果たしているが、酵素基質分子内にあるペプチド結合は特殊なタンパク分解酵素によって加水分解されて不活性化されたり、さらには高血圧、ガン、エイズ等の病気の進行を促進することもしられている。

これらの観点から申請者らはペプチド結合(1-Aまたは1-B)と三次元構造が近似し酵素耐性のあるイソステリック-ジペプチド(2)を合成しポリペプチドに組み込み腫瘍増殖因子阻害剤の合成への応用を検討した。

この目的のためにはイソステリック-ジペプチド(2)を効率的、かつ高純度に合成する必要がある。本研究では左の図に例示した様にアミノ酸からイソステリック-ジペプチド(5)を高効率かつ高光学収率で合成する方法を開発した。

この反応の鍵になるステップは(4)から(5)であり、超音波により活性化したりチウム、マグネシウム、亜鉛等とハロゲン化アルキルより活性の高い有機金属化合物を合成する。さらに、超音波により活性化した銅塩に上述の有機金属化合物を反応させ有機銅試剤とする。この活性の高い有機銅試剤と反応基質(4)とからイソステリック-ジペプチドを合成することができる。

実験室的な研究でこれらの活性の高い有機金属化合物を合成するには超音波照射をすることがもっとも効果的であり、本法を20種類以上のイソステリックジペプチドイソスターの立体選択的合成に応用して、その一般性を確認した。(5)は(6)及び(7)に容易に誘導でき、通常のペプチド合成法によりペプチド鎖中に組み込めることが明らかとなった。現在酵素のプロセッシング位置(Ala-Val)にイソステリックペプチドを組み込んだヒト腫瘍増殖因子阻害剤の合成並びにその生理作用を検討している。

(注： フローチャート図，ブロック図，構成図，写真，データ表，グラフ等 研究内容の補足説明に御使用下さい)

様式-10