

課題名(タイトル):

**Synthesis of polypeptides for use as functional and structural materials**

利用者氏名:

○栗田 太一、上野宗一郎

理研における所属研究室名:

環境資源科学研究センター バイオ高分子研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係する課題との関係  
ロタキサンは、直鎖分子が環状分子を貫通した構造を持つ分子である。ロタキサン架橋剤は、環状分子の可動性に起因する応力分散効果によって、得られるロタキサン架橋ポリマーの靱性を向上させることが報告されている。ロタキサンの構成要素としてペプチドを用いることができれば、得られる架橋剤はポリペプチドやタンパク質ベース材料の力学特性を向上させるだけでなく、生分解性があり、ポリペプチドやタンパク質との相溶性を示すことが期待されるため、これまでにない有用な架橋剤となりうる。ペプチドからなるロタキサンの化学合成は未だ達成されていない。その原因として、ペプチドには強い結合性相互作用モチーフが存在しないため、直鎖ペプチドが環状ペプチドを貫通することが困難であることが挙げられる。そこで、本研究では、環状分子の内部で軸形成反応を行うことでロタキサンを得る手法であるアクティブテンプレート法を利用することで、ペプチドからなるロタキサンの合成を目指した。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

レプリカ交換法(REMD)法を用いて環状ペプチドのサンプリングを行った。Free energy landscape の作成や二次構造解析を通じて環状ペプチドの溶液中での構造を予測した。

## 3. 結果

プロリンとグリシンの交互配列を有する環状ペプチドは  $\gamma$ -turn 構造を形成することでグリシンのカルボニル酸素が環の内側に配向した構造を持つことが報告されている。そこでこの環状ペプチドに対して、アクティブテンプレート法を用いたところ、ロタキサンの合成に成功した(収率 1.2%)。環状ペプチドの溶液構造がロタキサン合成に与える影響を調べるために、グリシンをサルコシンに置換した環状ペプチ

ドを合成した。この環状ペプチドは NH プロトンが存在しないため、 $\gamma$ -turn 構造を形成しない。この環状ペプチドを用いるとロタキサン収率が 0.041%と大幅に低下した。そこで、環状ペプチドの構造を分子動力学計算により評価すると、プロリンとグリシンの交互配列を有する環状ペプチドはグリシンのカルボニル酸素の 80.4%が環の内側に配向しているのに対して、プロリンとサルコシンの交互配列を有する環状ペプチドはサルコシンのカルボニル酸素の 47.8%が環の内側に配向していた。つまり、環状ペプチドのカルボニル酸素の配向がロタキサン合成に重要であることがわかった。

## 4. まとめ

分子動力学計算を使用することで、ロタキサンを合成できる環状ペプチドのアミノ酸配列を解明した。この研究により、ロタキサン構造を持つペプチドやタンパク質の合成が促進され、これまでにない機能性を持つペプチドやタンパク質ベースの材料の開発につながる可能性が期待される。

## 5. 今後の計画・展望

スーパーコンピューターの利用を来年度も継続し、より多くの環状ペプチドの構造解析、分子動力学シミュレーションを実施したいと考えている。

2024 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

“Synthesis of All-Peptide-Based Rotaxane from a Proline-Containing Cyclic Peptide.”

Taichi Kurita, Masahiro Higashi, Joan Gimenez-Dejoz, Seiya Fujita, Hiroataka Uji, Hirofumi Sato, Keiji Numata.

*Biomacromolecules*, **2024**, *25*, 3661-3670.

“Synthesis of cyclic peptide-based [2]rotaxanes *via* copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition.”

Taichi Kurita and Keiji Numata.

*Polym. Chem.*, **2025**, *16*, 409-414.

【口頭発表】

栗田太一, Joan Gimenez-Dejoz, 宇治広隆, 沼田圭司,

「プロリンとグリシンの交互配列を有する環状ペプチドを用いたロタキサンの合成」

第 72 回高分子学会年次大会, 仙台国際センター, 2024 年 6 月

Taichi Kurita, Masahiro Higashi, Joan Gimenez-Dejoz, Seiya Fujita, Hirofumi Sato, Hiroataka Uji, Keiji Numata.

“Chemical synthesis of all-peptide-based rotaxanes from proline-containing cyclic peptides.”

ACS Fall Meeting 2024, Denver, August 2024

【ポスター発表】

上野宗一郎, 古市晃崇, 栗田太一, 山田一雄, 松林伸幸, 沼田圭司

「Spider Silkome Database に基づいた親水性の高いクモ糸タンパク質 MaSp1 の設計および ERmod を用いたタンパク質の親水性評価法の構築」

第 72 回高分子学会年次大会, 仙台国際センター, 2024 年 6 月

栗田太一, 沼田圭司

「プロリンとグリシンの交互配列を有する環状ペプチドを用いたロタキサンの合成」

KIPS 若手高分子シンポジウム 2024, 京都大学, 2024 年 10 月

栗田太一, 沼田圭司

「環状ペプチドからなるロタキサンの合成」

2024 年度第 2 回 マテリアル DX 若手研究者ワークショップ, 理化学研究所, 2024 年 12 月