

Asp/Glu 側鎖への合成後期水溶性タグ導入による難溶性ペプチド可溶化法の開発

(静岡大院総) ○櫻井 萌乃・鳴海 哲夫・間瀬 暢之・佐藤 浩平

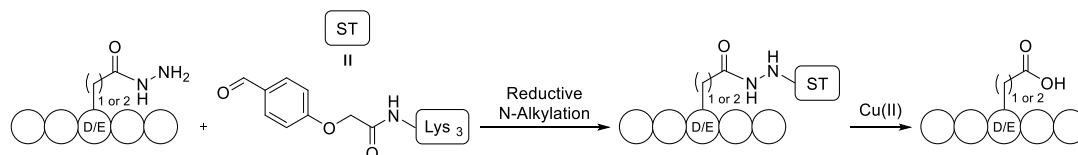
Solubilization of Poorly Soluble Peptides by Late-stage Introduction of Solubilizing Tags to Asp/Glu Side Chains (*Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University*) ○Moeno Sakurai, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase, Kohei Sato

Peptides with poor solubility in aqueous solvents pose challenges for analysis, purification, and ligation applications, necessitating the development of methods to improve their solubility. Previous studies have reported strategies to temporarily introduce solubilizing tags consisting of hydrophilic amino acids for enhancing peptide solubility. We have developed a late-stage introduction of solubilizing tags using peptide hydrazides. However, this approach was limited to C-terminal modifications. Herein we describe a method for the late-stage introduction of solubilizing tags into peptide side chains using an aspartic acid hydrazide and a glutamic acid hydrazide. Peptides with solubilizing tags introduced into the side chains were stable under ligation and desulfurization conditions. The tags were rapidly removed by hydrolysis with CuSO_4 , converting the tagged residues back to Asp and Glu.

Keywords : Aspartic acid hydrazide; Glutamic acid hydrazide; Poorly soluble peptides; Solubilizing tag

水系溶媒に難溶なペプチドは、分析や精製、ライゲーシンの適用が困難であるため、難溶性ペプチドの溶解性を向上させる手法の開発が求められている。これまでに、親水性アミノ酸オリゴマーからなる分子を水溶性タグとしてペプチドの側鎖や末端に一時的に導入することで溶解性を向上させる手法が報告されている¹⁾。我々はペプチドヒドラジドにアルデヒドを介して合成後期で水溶性タグを導入する手法を開発してきたが^{2,3)}、タグ導入位置がC末端に限定されるため、汎用性において課題を残していた。

本研究では、アスパラギン酸およびグルタミン酸のヒドラジド誘導体を用いたペプチド側鎖への合成後期水溶性タグ導入法を開発した。還元的 N-アルキル化により側鎖ヒドラジドに水溶性タグを導入したペプチドは、水系緩衝液中でのライゲーシオンや脱硫反応の条件下でも安定であった。また、 CuSO_4 を用いた加水分解によって水溶性タグは迅速に除去され、対応するアスパラギン酸およびグルタミン酸に変換できることが明らかとなった。



1) Zhao, D.-D., Fan, X.-W., Hao, H., Zhang, H.-L., Guo, Y. *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 2.

2) Sato, K., Tanaka, S., Wang, J., Ishikawa, K., Tsuda, S., Narumi, T., Yoshiya, T., Mase N. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1653.

3) Sato, K., Tanaka, S., Narumi, T., Mase, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, 70, 707.