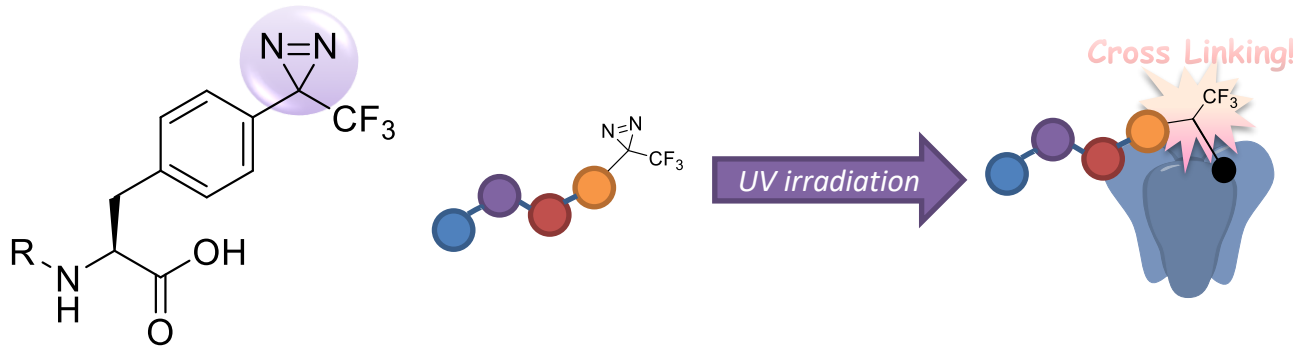


## 光反応性ジアジリンアミノ酸 Fmoc/H/Boc-Tdf-OH

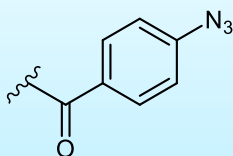


生体内において受容体や酵素などの機能性タンパク質は、特定の分子（リガンド）を認識して結合し、様々な伝達機構を介して生体機能を発揮しています。しかしながら薬物や生理活性分子が薬理活性や生理活性を持ち、あるいは副作用を及ぼすということが分かっていますが、それらの分子機構がどのように構成されているかは不明であることが少なくありません。分子がどのようなタンパク質を認識するか、またタンパク質のどの部分を認識して結合するかを調べることは、生体内分子の生化学的機能の研究や、新たな創薬ターゲットの特定に役立つと考えられています。

### 光親和性標識法 (Photoaffinity Labeling)

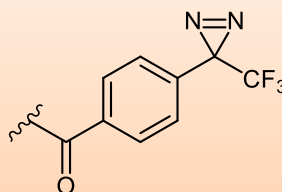
通常、生理活性を及ぼすリガンドと機能性タンパク質の相互作用は静電的相互作用などの非共有結合による可逆的なものであり、また低親和性にもかかわらず強力な生理活性をもたらすことも少なくありません。標的ではないタンパク質や溶媒である水分子がたくさん存在する状況において、このような弱い相互作用を直接かつ特異的に検出することは困難です。

光親和性標識法は、光を照射して反応性の高い化学種を発生させ、不可逆的な共有結合を形成し標識する化学修飾法の一つであり、多くのタンパク質が混在する夾雑系の中から、リガンドと相互作用するもののみを特定して検出することができます。また原理的にはその結合部位をアミノ酸レベルで同定可能です。光親和性標識法はこれまでに薬物受容体の同定や、タンパク質分子内の薬物結合部位の同定など、ケミカルバイオロジー研究に欠かせないツールとして幅広く応用されてきました。



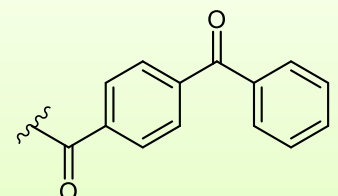
フェニルアジド

- UV照射でナイトレンを生成
- 構造が小さく導入しやすい
- × 短波長のUVが必要なため副反応を起こしやすい
- × チオールで還元される



ジアジリン

- UV照射でカルベンを生成
- 比較的長波長のUVを使用可能
- 活性が高く短時間で標識できる → 副反応を抑制できる
- × 合成に手間がかかる



ベンゾフェノン

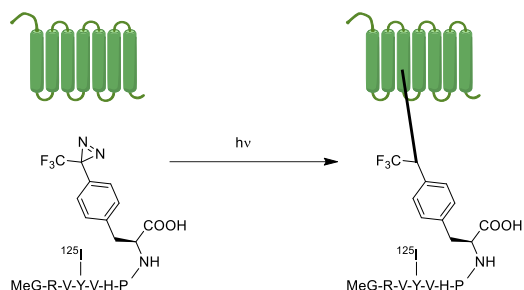
- UV照射でビラジカルを生成
- 励起が可逆的なので標識効率が良いとされる
- × 構造が大きいため標識後に影響を与える可能性がある

## 光反応性基ジアジリン

ジアジリンは350 nm付近の比較的長波長の紫外光を吸収し、カルベンを生成します。このカルベンは近傍のC-H、N-H結合などに挿入され、安定な共有結合を形成します。この共有結合形成は近接した部位のみでしか起こらないため、非特異的な共有結合形成はありません。

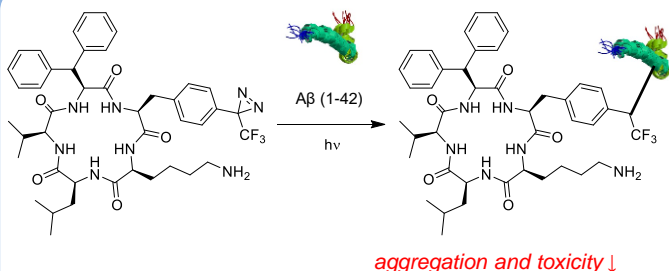
ジアジリンを含むアミノ酸Tdfはそのカルボキシル基もしくはアミノ基を介して、ペプチドや低分子化合物などの他の分子と結合させることができます。特にジアジリン構造は化学的に安定なので、例えばFmoc-Tdf-OH (M03645) は自動合成装置を利用したペプチド固相合成にも利用することができます。

ペプチドや低分子化合物などのリガンドにTdfを導入したものを作製し、標的タンパク質と共存下350 nm付近の紫外光を照射すると、リガンドと標的タンパク質が相互作用し近接する場合両者間に共有結合が形成され、一つの分子となります。リガンドー標的タンパク質結合体は質量分析やSDS-PAGEによりその存在を確認することができます。一般にリガンドー標的タンパク質間の相互作用が強いほど標識効率は高くなりますが、弱い相互作用の存在も検出することが出来るようになります。またTdfからのカルベンの生成は、タンパク質を損傷させるリスクのある短波長紫外光を必要としない点も、生体分子を取り扱う実験において有用です。



Fmoc-Tdf-OH (M03645) を用いてC末端にTdfを導入したアンギオテンシンIIはUV照射によりGタンパク共役型AT2受容体と共有結合を形成しました。ペプチド受容体におけるリガンドの結合部位の精密な同定に有用です。

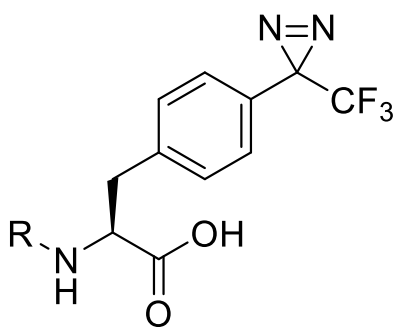
D. Fillion *et. al.*, *J. Med. Chem.*, 49 (7), 2200–2209 (2006)



Tdfを含み、アルツハイマーの原因物質Aβに親和性をもつ環状ペプチドは、UV照射によりAβと共有結合を形成し、Aβの凝集性及び毒性を減弱させました。AβのTyr10が共有結合サイトとなったことが確認されています。

R. Kino *et. al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (15), 2972–2975 (2015)

## 関連製品



R=	Code	Product Name	CAS RN	Size	Price
Fmoc	M03645	<b>Fmoc-Tdf-OH</b>	133342-64-0	100 mg	¥44,800
				250 mg	¥88,800
				500 mg	¥132,800
				1 g	¥220,800
H	J00971	<b>H-Tdf-OH</b>	92367-16-3	50 mg	¥55,800
				100 mg	¥88,800
Boc	M02824	<b>Boc-Tdf-OH</b>	92367-17-4	100 mg	¥55,800
				250 mg	¥110,800
				500 mg	¥165,800
				1 g	¥275,800