

MDM2 結合性ペプトイドと MDM2 の結合様式の解析

○横峰真琳¹・森本淳平¹・福田泰啓¹・上田卓見²・竹内恒²・梅澤公二³・吾郷日出夫⁴・松浦滉明⁴・上野剛⁴・長門石暁¹・津本浩平¹・山東信介¹ (¹東大院工、²東大院薬、³信州大院総合理工、⁴理研 RSC)

Analysis of the binding mode of MDM2-binding peptoids and MDM2 (Graduate School of Engineering, The University of Tokyo¹, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo², Graduate School of Science and Technology, Shinshu University³, RIKEN SPring-8 Center⁴) YOKOMINE, Marin¹; MORIMOTO, Jumpei¹; FUKUDA, Yasuhiro¹; UEDA, Takumi²; TAKEUCHI, Koh²; UMEZAWA, Koji³; AGO, Hideo⁴; MATSUURA, Hiroaki⁴; UENO, Go⁴; NAGATOISHI, Satoru¹; TSUMOTO, Kouhei¹; SANDO, Shinsuke¹

ペプチドは従来の低分子医薬や抗体医薬の課題を解決できる新しい創薬基盤として期待されているが、生体内安定性や膜透過性が低いという問題がある。この問題を克服できる分子として、ペプチドのアミド水素を置換した「ペプトイド」と呼ばれるオリゴN置換グリシン(NSG)が注目されてきた(Fig. 1A)。しかし、NSG型ペプトイドの主鎖は柔軟であり、特定の立体配座を安定に形成しないため、生体分子との親和性が低いという課題があった。そこで、主鎖を剛直にする戦略がとられ、最近、タンパク質に結合するペプトイドが創出できるようになっているが、依然としてペプトイドとタンパク質の高解像度の共結晶構造は得られたことはない。そのため、ペプトイドがどのようにタンパク質と結合するのか、また、ペプトイドの剛直性がタンパク質との結合にどのように寄与するのかの詳細については明らかになっていない。

我々は最近、NSG型ペプトイドの α 炭素上にメチル基を導入したオリゴN置換アラニン(NSA)が、局所的な立体反発によりとりうる主鎖立体配座が制限され、特定の立体配座を安定に形成することを示した(Fig. 1A)¹⁾。この剛直なNSA型ペプトイドを足場として用いて、MDM2とp53のタンパク質間相互作用を標的として、p53の3つのホットスポット(Phe19, Trp23, Leu26)の提示位置を模倣してNSA型ペプトイドのアミド窒素上に提示することで、MDM2-p53相互作用を阻害するMDM2結合性ペプトイドの設計に成功した¹⁾。さらに、提示する官能基を最適化することにより、高い結合親和性でMDM2に結合するMDM2結合性ペプトイドを開発した(Fig. 1B)^{2,3)}。

本発表では、この高親和性MDM2結合性ペプトイドとMDM2の結合様式について報告する。我々は、共結晶のX線構造解析を行い、このペプトイドがどのような相互作用でMDM2に結合しているのかを調べた(Fig. 1C)。また、このNSA型のペプトイドをもとに、一部の残基をNSGに置換することにより、剛直性が異なるペプトイドを設計・合成した。これらとMDM2の相互作用を、熱力学的、速度論的解析、および分子動力学シミュレーションにより調べることで、ペプトイドの剛直性がタンパク質結合親和性にどのように寄与するかについて評価した。

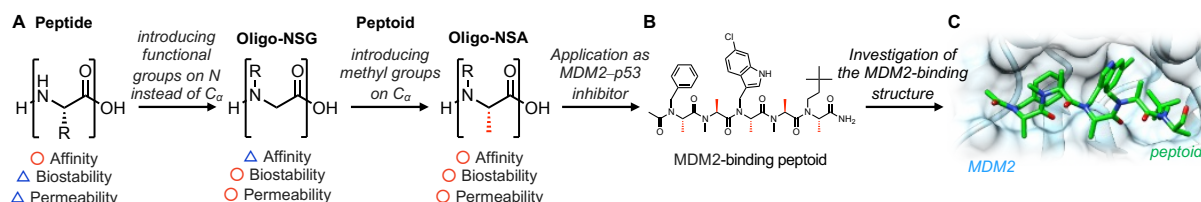


Fig 1. (A) Comparison of peptides and peptoids. (B) The chemical structure of the developed MDM2-binding peptoid. (C) The co-crystal structure of the peptoid and MDM2.

- 1) J. Morimoto *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 14612–14623 (2019).
- 2) Y. Fukuda *et al.*, *Chem. Sci.*, **12**, 13292–13300 (2021).
- 3) M. Yokomine *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **61**, e202200119 (2022).