

合理的分子設計に基づくペプチドフォルダマーの創出とペプチドミメティクスとしての応用

○渡邊瑞貴¹、永田 真¹、落合七彩¹、横峰真琳²、森本淳平²、山東信介²、竹内恒³、周東 智¹ (¹北大院薬、²東大院工、³東大院薬)

Development of peptide foldamers based on rational design and their application as peptidomimetics
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University¹, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo², Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo³) WATANABE, Mizuki¹; NAGATA Makoto¹; OCHIAI, Nanase¹; YOKOMINE, Marin²; MORIMOTO, Jumpei²; SANDO, Shinsuke²; TAKEUCHI, Koh³; SHUTO, Satoshi¹

細胞内情報伝達の中で重要な役割を果たすタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interactions: PPI) において、その相互作用面の中核を担うのは“ホットスポット”と呼ばれる比較的密集したアミノ酸残基群である¹⁾。そのアミノ酸配列はもちろんのこと、 α -ヘリックスや β -ストランドなどの二次構造に起因するアミノ酸側鎖の空間配置もホットスポットの重要な要素となっている。PPIを制御・遮断できる合成分子は有用な生物医学研究ツールや医薬品となりうることから、ホットスポットを形成する二次構造を模倣し機能するペプチドミメティクスの開発研究が盛んになされている。その中で、特定の二次構造をとる非天然オリゴマー分子“フォルダマー”の応用も期待されている。

私たちは、フォルダマーの拡張、さらにはペプチドミメティクスとしての応用を視野に入れ、過去に報告例の無い脂肪族ホモ δ -ペプチドフォルダマーの構築を目指した。分子全体の三次元構造を一定に制御するためにシクロプロパンの構造特性²⁾に基づき、モデリング計算を利用しながら、 α,δ -di-Me-シクロプロパン δ -アミノ酸 (Cp- δ -aa) から成るホモオリゴマー (**1**) を新たなヘリカル構造分子として合理的に設計した (Fig. 1a)。Cp- δ -aa モノマーを立体特異的に合成し、液相でオリゴ化して **1** とした。種々の構造解析により、溶液中および結晶中の両方において、**1** は分子設計で期待した通りの 14-ヘリックスであることを確認し (Fig. 1b)、初めてのホモ δ -ペプチドフォルダマーの創出に成功した³⁾。

この知見を基盤に PPI 阻害分子の開発を目指し、Cp- δ -aa と D/L- α -アミノ酸から成る α/δ -ヘテロペプチド (**2**, Fig. 1c) を新たなヘリカルフォルダマーとして設計し、合成した。アポトーシス関連タンパク質 Bcl-xL/Bak 相互作用のホットスポットに対応した市販の L- α -アミノ酸を導入したヘテロペプチドの一つが、実際に Bcl-xL と Bak BH3 ペプチドの相互作用を阻害することを競合 FP アッセイによって確認した。

- 1) Wells, J. A. & McClendon, C. L. *Nature* **2007**, *450*, 1001, and cited therein.
- 2) Shuto, S. *et al. Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14394.
- 3) Watanabe, M. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 970.

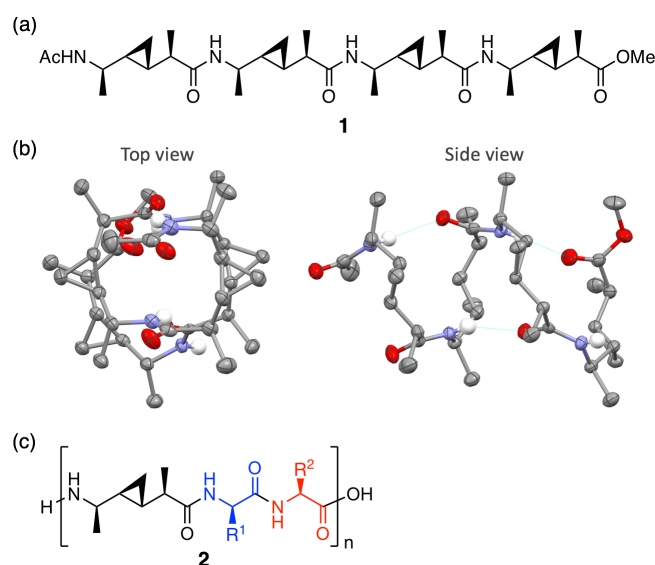


Fig. 1 (a) Chemical structure of the homo-oligomer (**1**) of Cp- δ -aa; (b) X-ray crystal structures of **1**; (c) Chemical structure of Cp- δ /D- α /L- α -heteropeptide (**2**).