

タンパク質間相互作用を制御する分子ナノカーボンの構造活性相関研究

(名大院理¹・IRCCS²・ITbM³) ○レ ミンギア¹・駒城 龍人¹・山田 早人^{1,2}・天池 一真¹・伊丹 健一郎^{1,3}

Structure–activity relationship study of a protein–protein interaction-modulating molecular nanocarbon (¹*Graduate School of Science, Nagoya University*, ²*Integrated Research Consortium on Chemical Sciences, Nagoya University*, ³*Institute of Transformative Bio-Molecules, Nagoya University*) ○Minh Nghia Le,¹ Ryuto Kojo,¹ Hayato Yamada,^{1,2} Kazuma Amaike,¹ Kenichiro Itami^{1,3}

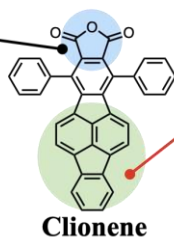
Protein–protein interactions (PPIs) are critical processes deeply involved in the control of biological events, being vital to the maintenance of homeostasis as well as the onset of many ailments. Due to the structural properties of PPI-involved proteins, research have primarily been carried out on modulation strategies utilizing antibodies and peptides, while small molecules have long been considered to be unsuited for this purpose. We present the discovery of a clione-shaped molecular nanocarbon “clionene”, modulating the PPI between PND and PND-2, responsible for silkworm diapause control. Using a quantitative NanoBit assay, clionene was found to inhibit 96% of the PND/PND-2 PPI. Structure–activity relationship studies have attributed this high activity to the wide π -conjugate plane characteristic of molecular nanocarbons, indicating the potential of developing a new chemical space for novel small-molecule pharmaceuticals.

Keywords : *Molecular nanocarbon; Protein–protein interaction; Inhibition; Chemical biology*

タンパク質間相互作用（PPI）は生体内の数多の過程に深く関わる重要な現象であり、生体恒常性の維持や疾患の発症などに密接に関連する。そのため、創薬の一大ターゲットとして見なされている。PPIに関与するタンパク質の構造的性質から、抗体・ペプチドによる PPI 制御を中心に研究が進められ、小分子による PPI 制御は一般に困難とされてきた。

本研究ではクリオネの形をした分子ナノカーボン「クリオネン」が、蚕の休眠に関わる PND/PND-2 の PPI を制御することを見出した。PND/PND-2 の PPI を定量的に評価する NanoBiT アッセイを構築し、クリオネンの活性評価を行った結果、100 μ M で PND/PND-2 の PPI を 96%阻害することが確認された。また、さらなる構造活性相関研究により、分子ナノカーボンの特徴である広い π 共役平面が活性に大きく寄与していることが解明された。

Phthalic anhydride



Clionene

Wide π plane
(current progress)



**PND/PND-2 PPI
Modulation Activity**