

ヘテロキラルオリゴ N メチルアラニンを足場としたタンパク質リガンドの設計

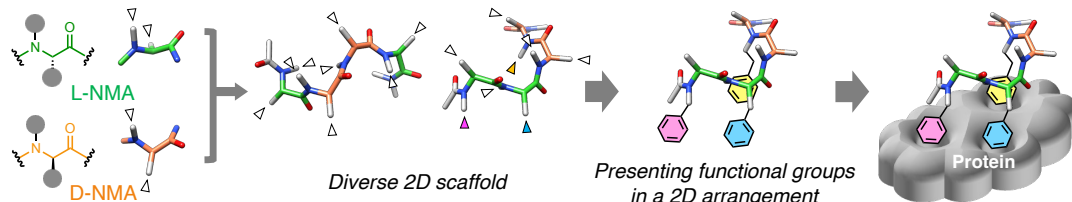
(東大院工¹・理研²・東北大多元研³) ○横峰 真琳¹・白鳥 陽太¹・高場圭章²・眞木 さおり²・米倉 功治^{2,3}・山東 信介¹・森本 淳平¹

Design of protein ligands based on heterochiral oligo(*N*-methylalanine) as a scaffold (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*RIKEN*, ³*IMRAM, Tohoku University*) ○Marin Yokomine,¹ Yota Shiratori,¹ Kiyofumi Takaba,² Saori Maki-Yonekura,² Koji Yonekura,^{2,3} Shinsuke Sando,¹ Jumpei Morimoto¹

Biomacromolecules play important roles via molecular recognition, which requires precise spatial arrangements of interaction sites at the nanometer level. Therefore, synthetic molecules that adopt well-defined nanometer-sized shapes in water and allow for the introduction of functional groups are useful as molecular scaffolds for mimicking the functions of biomacromolecules. Peptide-based molecular scaffolds, in particular, are attracting attention due to their high water solubility and ease of synthesis. However, most reported peptide-based molecular scaffolds are linear shapes, as they typically consist of simple repetitive structures, with only limited examples capable of forming two-dimensional shapes. In this presentation, we propose the design of diverse and two-dimensionally extended scaffold shapes by combining L- and D- *N*-methylalanines (NMAs). We also present the results of conformational analysis¹⁾ and the subsequent design of ligands targeting anti-apoptotic protein MCL-1 based on these findings.

Keywords : *Protein-protein interaction; Conformational analysis; Peptide; Molecular design; MCL-1.*

生体高分子は分子認識により重要な役割を果たしており、そのためには相互作用部位がナノメートルレベルで精密に空間配置されていることが必要である。よって、水中でナノメートルサイズの規定された形状を取り、官能基を導入可能な合成分子は、生体高分子の機能を模倣する足場分子として有用である。特にペプチド性の足場分子は高い水溶性と合成の容易さから注目されているが、単純な繰り返し構造からなる直線的な足場がほとんどであり、二次元的な足場構造を形成できる例は少ない。本発表では、L 体と D 体の N メチルアラニン (NMA) を組み合わせた多様な二次元的に広がる足場構造の設計を提案し、その構造解析¹⁾およびそれに基づく抗アポトーシスタンパク質 MCL-1 のリガンド設計について報告する。



- 1) J. Morimoto, Y. Shiratori, M. Yokomine, T. Ueda, T. Nakamuro, K. Takaba, S. Maki-Yonekura, K. Umezawa, K. Miyanishi, Y. Fukuda, T. Watanabe, W. Mizukami, K. Takeuchi, K. Yonekura, E. Nakamura, S. Sando, *ChemRxiv* **2023**, 10.26434/chemrxiv-2023-c4mw6.