

## N 置換ペプチドを足場とする MDM2 リガンドの設計

(東大院工<sup>1</sup>・東大医科研<sup>2</sup>) ○横峰 真琳<sup>1</sup>・福田 泰啓<sup>1</sup>・黒田 大祐<sup>1</sup>・津本 浩平<sup>1,2</sup>・森本 淳平<sup>1</sup>・山東 信介<sup>1</sup>

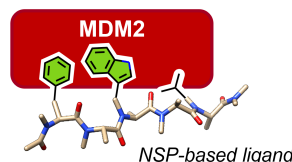
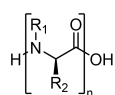
Design of MDM2 ligands using N-substituted peptides as scaffolds (<sup>1</sup>*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, <sup>2</sup>*The Institute of Medical Science, The University of Tokyo*) ○Marin Yokomine,<sup>1</sup> Yasuhiro Fukuda,<sup>1</sup> Daisuke Kuroda,<sup>1</sup> Kouhei Tsumoto,<sup>1,2</sup> Jumpei Morimoto,<sup>1</sup> Shinsuke Sando<sup>1</sup>

Many proteins recognize and bind to the surface of other proteins by the dominant contribution of a few amino acid side chains, called hot spots existing over a nanometer range. Therefore, rigid molecules that can present these hot spots over a nanometer range are useful as scaffolds in protein ligand design. N-Substituted peptides are promising as such molecular scaffolds because the possible conformations are limited by steric repulsion and functional groups can be introduced at various positions. However, it is not fully understood how the stable conformations of the main chain of N-substituted peptides are affected by the structure of the substituents, and thus the guiding principles for designing protein ligands using N-substituted peptides as scaffolds have not been established. In this presentation, we report conformational analysis of N-substituted peptides toward establishing the guiding principles for the design of protein ligands using N-substituted peptides as scaffolds. Besides, we report ligands of MDM2, one of the important targets for cancer therapy, which was designed based on the results of the conformational analysis.

**Keywords :** *Peptoids; Protein-Protein Interactions; Conformational Analysis; MDM2; Oligoamides*

生体内のタンパク質の多くは、ナノメートル範囲に渡って存在するホットスポットと呼ばれる少数のアミノ酸側鎖の支配的な寄与によって他のタンパク質の表面を認識して結合する<sup>1)</sup>。よって、ナノメートル範囲にわたってこれらホットスポットを提示できるような剛直な分子は、タンパク質リガンド設計における足場分子として有用である<sup>2)</sup>。このような足場分子として有望なものに、立体反発によりとりうる立体配座が制限され、様々な位置に官能基を導入できる N 置換ペプチドがあげられる。しかし、N 置換ペプチドの主鎖の安定立体配座が置換基の構造によってどのように影響を受けるかは十分に理解されておらず、N 置換ペプチドを足場とするタンパク質リガンドの設計指針は未確立なのが現状である。本発表では、N 置換ペプチドを足場とするタンパク質リガンド設計指針の確立に向けた N 置換ペプチドの構造解析について報告する。さらに、構造解析の結果に基づいて、がん治療における重要な標的である MDM2 に対するリガンドの設計を行ったので、これについても報告する。

N-substituted peptide (NSP)



- 1) Anatomy of hot spots in protein interfaces. A. A. Bogana, K. S. Thorn, *J. Mol. Biol.* **1998**, 280, 1.
- 2) Inhibition of  $\alpha$ -helix-mediated protein-protein interactions using designed molecules. V. Azzarito, K. Long, N. S. Murphy, A. J. Wilson, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 161.