

NASA 型 HDM2-p53 タンパク質間相互作用不可逆阻害剤 (1) : 精製 HDM2 を用いた構造活性相関

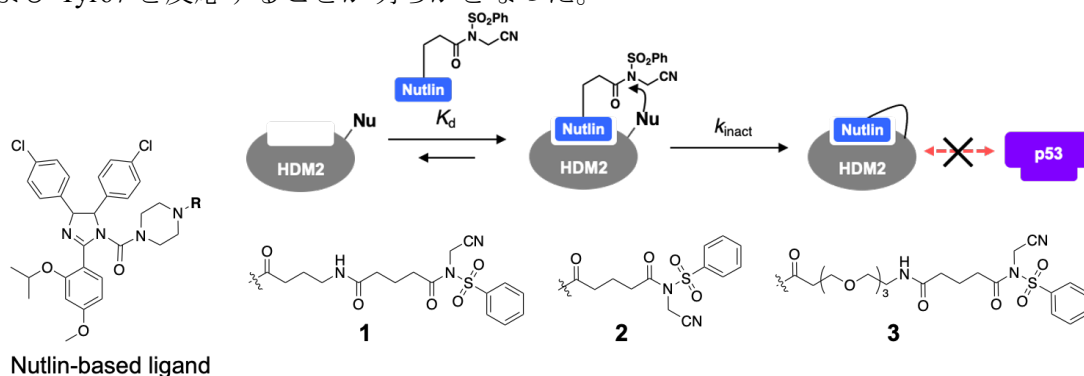
(京大院工¹・リーズ大学²) ○河野 正晴¹・上田 毅¹・田村 朋則¹・塩野 恵也¹・
Fruzsina Hobor²・Andrew Wilson²・浜地 格¹

NASA-type irreversible inhibitor for HDM2-p53 protein-protein interaction (1): Evaluation of
structure activity relationship using recombinant HDM2 (¹Graduate School of Engineering,
Kyoto University, ²School of Chemistry, University of Leeds) ○Masaharu Kawano,¹ Tsuyoshi
Ueda,¹ Tomonori Tamura,¹ Keiya Shiono,¹ Fruzsina Hobor,² Andrew Wilson,² Itaru Hamachi¹

Many of proteins function via interacting with other proteins in living systems. Thus, molecules which can regulate protein-protein interaction (PPI) should be powerful for understanding biological events and disease therapy. We here report new covalent inhibitors tethered with a NASA warhead for HDM2-p53 interaction involved in oncogenesis. In this study, we designed and synthesized several NASA-type covalent inhibitors with different lengths of the linker connecting the HDM2 ligand (Nutlin) to the NASA group. The structure-activity relationship was evaluated using purified HDM2₁₋₁₂₅. The modification site analysis showed that these covalent inhibitors reacted with the N-terminal α -amino group and Tyr67 of HDM2.

Keywords : Irreversible inhibitor; N-acyl-N-alkyl sulfonamide (NASA), Covalent inhibitor

タンパク質の多くは生体内で他のタンパク質と相互作用することでその機能を発揮しており、タンパク質間相互作用(Protein-protein interaction: PPI)を制御できる分子は生命現象の理解や疾病の治療に有用である。近年、PPI に対するコバレントインヒビターが注目を集めているが、従来の不可逆阻害剤の標的とされるシステイン残基が PPI 表面に少ないため、開発例が限られている。このような背景の中、我々は N-acyl-N-alkyl sulfonamide (NASA) がリジン残基と反応できるタンパク質修飾基として有用であることを見出している¹⁾。そこで本研究では、がん化に関与する PPI として重要な HDM2-p53 相互作用を抑制できる NASA 型不可逆阻害剤の開発に取り組んだ。本研究では HDM2 の可逆阻害剤である(±)-Nutlin-3 を骨格とし、異なる長さのリンカーを介して NASA 基を導入した不可逆阻害剤を複数設計・合成した。精製 HDM2₁₋₁₂₅ を用いてこれら NASA 型不可逆阻害剤の構造活性相関評価、および速度論解析を行った。また修飾部位解析の結果、NASA 型阻害剤は HDM2₁₋₁₂₅ の N 末端 α -アミノ基および Tyr67 と反応することが明らかとなった。



1) T. Tamura et al., *Nat. Commun.*, 2018, 9, 1870