

Stapled α ヘリックスペプチド提示ファージライブラリを用いた Bcl-2 変異体に結合する阻害ペプチドの探索

(東工大生命理工) ○宮地 輝・茂木 陸・三原 久和・堤 浩

Screening of inhibitory peptides that bind to Bcl-2 mutants by using a stapled α -helix peptide library displayed on phage (Tokyo Institute of Technology, School of Life Science and Technology) ○Akira Miyaji, Riku Motegi, Hisakazu Mihara, Hiroshi Tsutsumi

Bcl-2 is a protein that negatively regulates apoptosis by binding to the BH3 domain of apoptosis-promoting proteins. Overexpression of Bcl-2 causes cancerous growth of cells due to suppression of apoptosis. Venetoclax was developed as a small molecular antagonist of Bcl-2, but its inhibitory activity against the recently discovered mutant Bcl-2 G101V was poor. G101V mutant is resistant to small molecule therapeutics, but maintains an affinity for the BH3 domain with an α -helix structure. Therefore, α -helical peptide may be an inhibitor for the G101V mutant. In this study, we used a phage library presenting stapled α -helix peptides stabilized by a cross-linked structure for the screening of peptides that bind to the G101V mutant.

The stapled α -helix peptide library with 6.4×10^7 diversity presented on the phage was screened both Bcl-2 and Bcl-2 G101V mutant, and candidate peptides for both targets were found, respectively after three rounds of biopanning.

Keywords : Bcl-2; Phage display

Bcl-2 はアポトーシス促進タンパク質の BH3 ドメインに結合することでアポトーシスを抑制、調整する働きをもつタンパク質である。Bcl-2 が過剰発現すると、アポトーシスが起これば細胞が癌化する原因となる。Bcl-2 の阻害薬として Venetoclax が開発されたが、近年発見された Bcl-2 の変異体 G101V に対しての阻害活性が大幅に低下していることが報告された。G101V 変異体は低分子治療薬に薬剤耐性をもつ一方で、BH3 の α ヘリックス構造に対する親和性は保持されている。そこで、 α ヘリックスペプチドを基盤とした G101V 変異体の阻害剤の開発が可能であると考えた。本研究では、架橋構造により安定化した Stapled α ヘリックスペプチドを提示するファージライブラリ²⁾を用いて、Bcl-2 G101V 変異体に結合する阻害ペプチドの探索を行った。

6.4×10^7 種類の多様性をもつ Stapled α ヘリックスペプチドを用いて Bcl-2 および Bcl-2 G101V 変異体に対するスクリーニングを行った結果、Bcl-2 および Bcl-2 G101V 変異体それぞれに対して候補ペプチドを獲得することに成功した。

- 1) T. Anananuchatkul, I. Ven Chang, T. Miki, H. Tsutsumi, H. Mihara *ACS Omega* **2020**, *5*, 5666.