

## WYP-rich 大環状ペプチドライブラリの構築と従来型 NNK ライブラリとの性能比較

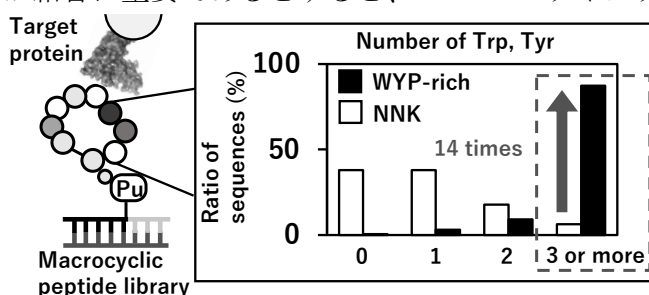
(名大院工<sup>1</sup>・名大ナノライフ<sup>2</sup>) ○鷲見 大河<sup>1</sup>・藤野 公茂<sup>1</sup>・村上 裕<sup>1,2</sup>

Construction of WYP-rich macrocyclic peptide library and comparison with conventional NNK library (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Nagoya University, <sup>2</sup>Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University) ○ Taiga Sumi,<sup>1</sup> Tomoshige Fujino,<sup>1</sup> Hiroshi Murakami<sup>1,2</sup>

Recently, macrocyclic peptides have attracted attention as a new drug modality. For the selection of peptide binders, directed evolution methods such as TRAP display are often used. Construction of a highly diverse library is the key to obtaining peptides with high affinity. However, the diversity of lab-scale library constructed using TRAP display is insufficient to cover the theoretical diversity of randomized peptides. Because the scale-up of the library is not practical, we need to improve the quality of the library. Thus, we propose a WYP-rich macrocyclic peptide library with high contents of Trp, Tyr, (and Pro,) which would contribute to interaction with the target. We calculated the number of Trp and Tyr residues in the peptides and found that the ratio of sequences containing three or more Trp and Tyr in the WYP-rich library is 14 times higher than that in the conventional NNK library. Therefore, the WYP-rich library would be suitable for obtaining peptides with high affinity. In this presentation, we compare the usability of the WYP-rich library with that of the NNK library.

**Keywords :** *Macrocyclic peptide; Directed evolution*

近年、大環状ペプチドは新たな創薬モダリティとして注目されている。標的結合性の高い大環状ペプチドの取得には、TRAP 提示法などの進化工学的手法が用いられる。この際、初期ライブラリの多様性を高めることが、結合力の高いペプチドの取得に重要であるが、TRAP 提示法で用意できる  $10^{13}$  種類程度のライブラリでも<sup>1)</sup>、理論上考え得る配列の多様性 (15 アミノ酸のランダムで  $10^{19}$  種類) を全く網羅できない。ライブラリ規模の拡大は現実的に難しいため、本研究ではライブラリの質を高めるべく、結合に有効と思われる Trp, Tyr (及び Pro) の含有率を高めた WYP-rich 大環状ペプチドライブラリの構築を提案した。15 残基ランダムを例に考えると、Trp, Tyr を 3 残基以上含むペプチドの種類数は、WYP-rich ライブラリで、従来の NNK ライブラリの 14 倍も多い (図)。よって、Trp, Tyr が結合に重要であるとすると、WYP-rich ライブラリの方が、高い親和性のペプチドの取得に有利であると考えられる。本発表では、WYP-rich ライブラリと従来型 NNK ライブラリを比較し、その有用性について検証する。



1) T. Ishizawa et.al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (14), 5433.