

α -ヒドラジノ酸含有ペプチドライブラリの翻訳合成と薬剤候補探索への適用

(東大院理¹) ○松本 聡美¹・加藤 敬行¹・菅 裕明¹

Ribosomal Synthesis of Peptide Libraries Containing α -Hydrazino Acid and its Application to Drug Candidate Screening (¹*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Satomi Matsumoto,¹ Takayuki Katoh,¹ Hiroaki Suga¹

α -hydrazino acid (α -Hza, **Fig. a**) in peptide chain is able to induce a turn structure, allowing it to fold into a more rigid secondary structure than the ordinary peptide, particularly when it is macrocyclized. Thus, peptide ligands containing α -Hza may exhibit unique drug-like properties. This study attempted to ribosomally synthesize α -Hza-containing peptide libraries with more than 10^{13} diversity by means of the Flexible *In vitro* Translation (FIT) system and applied them to an mRNA display-based screening methodology, referred to as the Random nonstandard Peptides Integrated Discovery (RaPID) system. Here, two libraries were constructed: 1) a β -sheet library (**Fig. b**) containing a fixed α -Hza in the middle of the peptide and 2) a random library (**Fig. c**) containing α -Hza randomly. These libraries were screened against human factor XIIa (FXIIa) and Janus kinase 2 (JAK2) as model extra- and intracellular target proteins, respectively. Consequently, potent α -Hza-containing binders with low-to-subnanomolar K_D values were identified for both proteins.

Keywords : α -hydrazino acid; Nonstandard peptide drug

α -ヒドラジノ酸(**Fig. a**)は、大環状ペプチド中にターン構造を誘起することで、さらに剛直な二次構造に折り畳む^[1]。そのため、 α -ヒドラジノ酸含有ペプチドリガンドは独創的な薬剤特性を示すことが期待される。本研究では、特殊ペプチドペプチド翻訳合成法「FIT システム」における条件の最適化により、 10^{13} 種類以上の多様性を持つ α -ヒドラジノ酸含有ペプチドライブラリを構築し、*in vitro* ディスプレイ法「RaPID システム」による薬剤候補探索へ適用することを試みた。配列中央に α -ヒドラジノ酸を固定した β -シートライブラリ(**Fig. b**)と、 α -ヒドラジノ酸がランダムに翻訳導入されるランダムライブラリ(**Fig. c**)を構築し、ヒト活性化凝固第 XII 因子(FXIIa)と、ヤヌスキナーゼ 2(JAK2)をそれぞれ細胞外、細胞内の標的タンパク質として RaPID システムに適用した。その結果、いずれの標的に対しても K_D 値が 10^{-1} ~ 10^2 nM の強い結合能を示し、薬剤候補として有用な α -ヒドラジノ酸含有ペプチドを取得することができた。

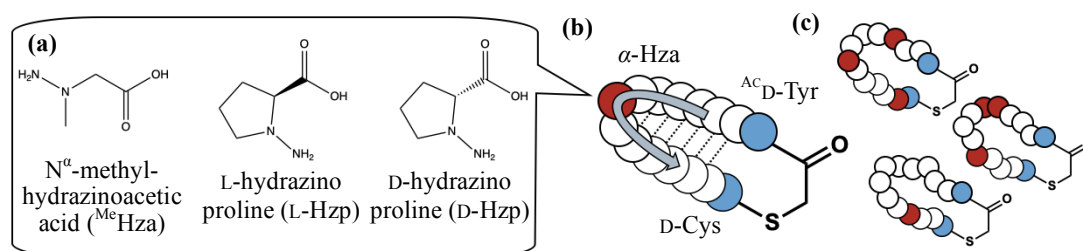


Fig. Constructs of α -Hza-containing peptide libraries.

(a) Structures of α -Hza introduced into the libraries.

(b, c) Design of β -sheet library (b) and random library (c).

[1] Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 247-255.