

タンパク質分解に向けた金ナノ粒子修飾マルチバレント疎水性タグの合成

(東京農工大¹) ○末木 莉子¹・阿部 光太郎¹・櫻井 香里¹

Design and synthesis of gold-nanoparticle based multivalent hydrophobic tags for protein degradation (¹Tokyo University of Agriculture and Technology) ○Riko Sueki¹, Kotaro Abe¹, Kaori Sakurai¹

Chemical inducers of protein degradation consisting of a ligand of interest and a degrader moiety have emerged as new therapeutic modalities as well as useful tools for target validation. Hydrophobic tags such as adamantyl group (Hy tags) are used as a degrader moiety to induce degradation of drug target proteins¹. Ubiquitin ligases that recognize Hy tags are not yet identified, and therefore rational design of protein degraders with Hy tags is not currently possible. We previously developed gold-nanoparticle affinity labeling probes that enable one-pot assembly of multivalent ligands and labeling groups, and enhancement of binding affinity and labeling reactivity². We hypothesized that the gold-nanoparticles would provide suitable scaffolds for facile preparation of protein degradation reagents (Fig. 1). In this study, we designed, synthesized and evaluated the feasibility of multivalently functionalizing gold-nanoparticles with adamantyl (**1**) or diphenylacetyl (**2**) groups. The structure of functionalized gold-nanoparticle probes was characterized by UV-Vis spectroscopy, agarose gel electrophoresis, MS spectroscopy and dynamic light scattering.

Keywords: Gold-nanoparticles; Multivalent-probe; Hydrophobic tag; Protein degradation; PROTAC

【背景・目的】低分子からなるタンパク質分解誘導剤は、新規の創薬モダリティおよび標的タンパク質を検証するためのツールとして近年注目されている。疎水性タグ (Hy tag) は、薬剤標的タンパク質の分解誘導部位として用いられるが¹、対応するユビキチンリガーゼは未解明であるため、現在 Hy tag を有するタンパク質分解誘導剤の合理的な設計開発は困難である。我々はこれまでに multivalent にリガンドとラベル基をワンポットで共修飾した金ナノ粒子プローブを開発し、親和性とラベル化効率の向上に成功した²。本研究では、Hy tag を multivalent に提示したタンパク質分解プローブの簡便な合成に向けて金ナノ粒子を基盤としての応用を検討した (Fig. 1)。

【方法・結果】Hy tag として adamantyl 基 **1**、diphenylacetyl 基 **2** を修飾した金ナノ粒子を種々設計し合成した。作成したプローブを UV-Vis、アガロースゲル電気泳動法、MS スペクトル解析、DLS 測定によって評価した。

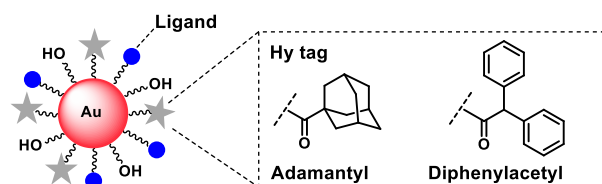


Figure 1. Gold nanoparticle-based probes functionalized with different Hy tags.

- 1) K, Neklesa.; H, Seop.; R, Schneekloth.; J, Stulberg.; W, Corson.; B, Sundberg.; K, Raina.; A, Holley.; M, Crews. *Nat.Chem. Biol.* **2011**, 7, 538-543.
- 2) N, Suto.; S, Kamoshita.; S, Hosoya.; K, Sakurai. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 17080–17087.