阻害活性・細胞膜透過性を両立した環状ペプチドの設計方法

(1. 富士フイルム株式会社) ○鈴木 晃生[1]、津村 享佑[1]、橋本 一彦[1]、田村 崇[1]、水野 麻依[1]、大橋 紀之[1]、公地 将大[1]、宮原 建太[1]
Molecular design methodology of cyclic peptide inhibitors with cell membrane permeability (1. FUJIFILM Corporation) ○Koo Suzuki[1], Kyosuke Tsumura[1], Ichihiko Hashimoto[1], Takashi Tamura[1], Mai Mizuno[1], Noriyuki Ohashi[1], Masahiro Kochi[1], Kenta Miyahara[1]

Cyclic peptides have attracted attention as drugs that inhibit intracellular protein-protein interactions (PPIs) due to their high selectivity for target proteins and their cell membrane permeability. The development of in vitro peptide screening method using translational synthesis has made it possible to select cyclic peptides that can bind to target proteins. On the other hand, although various studies have been conducted to impart cell membrane permeability at around 10 residues, only cyclosporin A is known as a pharmaceutical product.

In this study, we synthesized multiple cyclic peptides to find the conditions necessary for expression of membrane permeability in cyclic peptides of about 10 residues, and measured their cell membrane permeability (MDCK-II), polar surface area (EPSA), and the conformation in the chloroform solution (NMR) were compared as the conformation in the cell membrane. Next, we found that the cell membrane permeability becomes equivalent to that of cyclosporin A in the region with specific values of the polar surface area and the shape factor r determined from the conformation in the cell membrane by ellipsoid approximation.

Utilizing this condition, we found a molecular design scheme for imparting cell membrane permeability while maintaining the activity of the target protein. We report on the case of application to MDMX inhibitors.

Keywords : Cyclic peptide, in silico design

環状ペプチドは、標的タンパク質への選択性の高さと細胞膜透過性から、細胞内のタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) を阻害する医薬品として注目されている。翻訳合成を利用した in vitro ペプチド・スクリーニング法の開発により、標的タンパク質へ結合できる環状ペプチドの選抜が可能になった。一方で、10 残基程度での細胞膜透過性の付与は様々な検討がなされているが、医薬品としてはシクロスポリン A のみが知られている。

本研究では、10 残基程度の環状ペプチドでの膜透過性発現に必要な条件を見出すため、複数の環状ペプチドを合成し、それらの細胞膜透過性 (MDCK-II)、極性表面積 (EPSA)、および細胞膜中配座としてクロロホルム溶液中の配座 (NMR) を比較した。次に、極性表面積と細胞膜中配座から決定される立体形状因子 r 値 (最大値の 1 のとき球状で、ゼロに近いほど棒状) がある領域において、細胞膜透過性がシクロスポリン A 同等になることを見出した。

本条件を利用し、標的タンパク質の活性を維持しつつ細胞膜透過性を付与するための分子設計スキームを見出した。MDMX 阻害剤へ適用した事例について報告する。

© The Chemical Society of Japan