

標的タンパク質阻害する非天然アミノ酸配列を移植した人工チオペプチドの開発

(東京大学¹) ○成見 翔¹、後藤 佑樹¹、菅 裕明¹

Development of designer thiopeptides with grafted noncanonical sequences inhibiting a target protein of interest (¹*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Kakeru Narumi¹, Yuki Goto¹, Hiroaki Suga¹

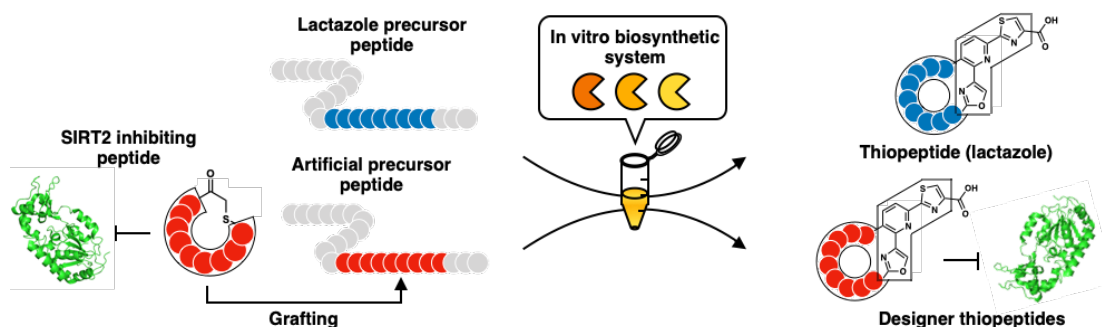
Thiopeptides, a class of peptides isolated from nature, have characteristic hydrophobic structures such asazole rings and pyridine-closed macrocyclic scaffolds. Because of their characteristics, even though a class of peptides, thiopeptides often exhibit membrane permeabilities and interact with intracellular targets¹). Therefore, thiopeptides have been utilized as promising candidates for drug discovery. However, the development of thiopeptides with desirable bioactivities is somewhat challenging because the sources of bioactive thiopeptides have been limited to isolation from nature and their derivatization. To develop on-demand thiopeptides, we aim to construct a system for the development of designer thiopeptides with grafted noncanonical sequences inhibiting a target protein of interest.

Our group has previously reconstituted the biosynthetic pathway of a thiopeptide lactazole in vitro and demonstrated the production of various thiopeptide analogs containing artificial sequence compositions²). In this study, several artificial lactazole precursors were designed in which SIRT2-inhibiting sequences are grafted into the loop region. The resulting thiopeptides have the desired inhibitory activity against the target of interest. This result opens a way to develop de novo thiopeptides with the desired bioactivity.

Keywords: *Peptidic natural products; Peptide drugs; Posttranslational modification*

チオペプチドは天然から単離されたペプチドの一種であり、アゾール環やピリジン環などの疎水性の高い骨格が特徴的である。その特徴から、ペプチドでありながら細胞膜を透過して細胞内標的に作用するものが多く発見されている¹⁾ため、創薬候補として期待されている。しかし、現在のチオペプチドの開発方法は天然物の単離とその修飾に限られており、望みの活性をもつチオペプチドを新たに開発することは非常に困難である。我々は、標的タンパク質を阻害する非天然アミノ酸配列をチオペプチドの一つであるラクタゾールの骨格に移植することで、効率的に望みの活性を持つ人工チオペプチドを開発することを目指した。

我々は、これまでにラクタゾール生合成酵素群を試験管内再構成して、様々な人工配列を持つチオペプチドの生産に成功している²⁾。今回、SIRT2 阻害環状ペプチド由来の配列をループ領域に移植した人工前駆体を設計し、この試験管内生合成系を用いて生産を試みた。その結果、阻害活性を持つチオペプチドを単離することに成功した。この成果は望みの生物活性を持つ人工チオペプチドの開発の道を開くものである。



1) Nagaratna S. Hedge *et al.* *Nat. Chem.* (2011) 2) A. A. Vinogradov *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (2022)