

Tyr, Trp, Pro-rich 環状ペプチドライブラリの構築と SARS-CoV2 に対する環状ペプチドの選択

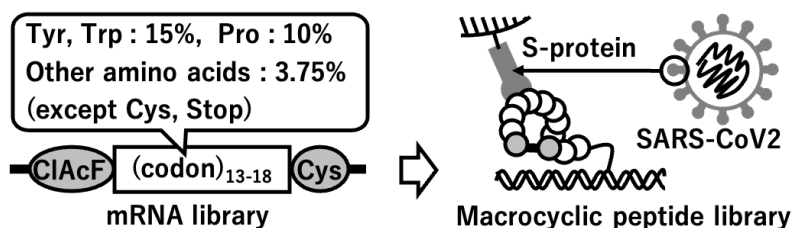
(名大院工¹・名大ナノライフ²) ○藤野 公茂¹・園田 凌吾¹・鷺見 大河¹・村上 裕^{1,2}

Selection of macrocyclic peptides against SARS-CoV2 spike protein from Tyr, Trp, Pro-rich macrocyclic peptide library (¹Graduate School of Engineering, Nagoya University, ²Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University) ○ Tomoshige Fujino,¹ Ryogo Sonoda,¹ Taiga Sumi,¹ Hiroshi Murakami^{1,2}

In this work, we constructed a macrocyclic peptide library with a high content of Tyr, Trp, and Pro residues by direct codon synthesis method¹⁾. We focused on these three amino acids because Tyr is rich in the complementarity determining region (CDR) of mammalian IgG²⁾, Trp is rich in the peptide binders selected in previous studies, and Pro is expected to contribute to a rigid structure of macrocyclic peptides. From this library, we successfully selected peptides that bind to the receptor-binding domain (RBD) of spike proteins of six strains of SARS-CoV2 (the original Wuhan strain, α , β , γ , δ , and κ variants) using TRAP-display³⁾. We also obtained a peptide that inhibits the interaction between RBD (the original, α , β , and γ variants) and human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which serves as the cellular receptor for SARS-CoV2 infection.

Keywords : Directed evolution; Peptide library; SARS-CoV2

本研究では、コドンをも1つの単位とする核酸合成を利用することで¹⁾、各アミノ酸の比率を制御し、Tyr, Trp, Pro の出現頻度の高い環状ペプチドライブラリを構築した。Tyr は、哺乳類の抗体 CDR において出現頻度が高いこと²⁾、Trp は、過去に取得された環状ペプチドの配列中の出現頻度が高かったことから比率を上げた。さらに、Pro は環状ペプチドの安定な構造形成に有効であると考えた。このライブラリから、進化分子工学的手法である TRAP 提示法を利用し³⁾、SARS コロナウイルス 2 の変異株 6 種 (武漢、 α 、 β 、 γ 、 δ 、 κ 株) のスパイクタンパク質受容体結合ドメイン(RBD)を標的とし、これに結合する環状ペプチドの選択を試みた。その結果、全ての変異株 RBD に結合する環状ペプチドを取得することに成功した。さらに、武漢、 α 、 β 、 γ 株の RBD に対しては、感染の際に受容体として働く、ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) との結合を阻害することのできるペプチドについても取得に成功した。



1) B. Virnekäs et.al., *Nucleic Acids Res.* **1994**, 22(25), 5600. 2) M. Zemlin et.al., *J. Mol. Biol.* **2003**, 334(4), 733. 3) T. Ishizawa et.al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135(14), 5433.