

## N-ミリスチル化ペプチドの翻訳合成

(東大院理<sup>1</sup>) ○村上 寛樹<sup>1</sup>・寺坂 尚紘<sup>1</sup>・菅 裕明<sup>1</sup>

Ribosomal synthesis of *N*-myristoylated peptide (<sup>1</sup>*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Hiroki Murakami,<sup>1</sup> Naohiro Terasaka,<sup>1</sup> Hiroaki Suga<sup>1</sup>

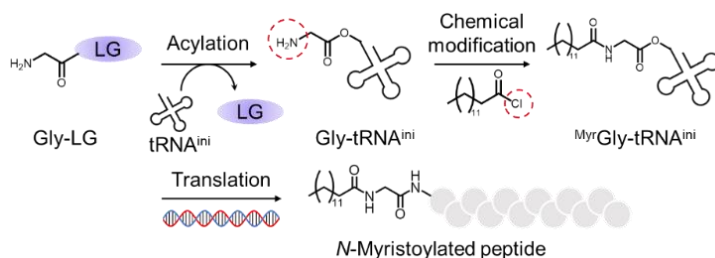
*N*-terminal modification of proteins or peptides with fatty chain groups plays important roles in recognizing receptors and binding to cell membrane in nature. *N*-terminal modified peptides with fatty chain groups mimicking them have potential as peptide drugs targeting specific receptors or bearing high cell membrane permeability. An mRNA display-based peptide screening is one of the powerful methodologies to discover drug candidates. This technology requires ribosomal translation of *N*-terminal modified peptides with fatty chain groups. In this research, we developed the ribosomal synthesis methodology to obtain those peptides using genetic code reprogramming technology, called FIT (Flexible *In vitro* Translation) system<sup>1</sup>.

We chose myristoyl group as a model fatty chain group for the optimization of reactions. We synthesized <sup>Myr</sup>Gly-tRNA<sup>ini</sup> by integrating ribozyme-catalyzed acylation and chemical modification (Fig). Translation of *N*-myristoyl peptide was confirmed by MALDI-TOF MS analysis. We applied other fatty chains to this procedure, and peptides containing various fatty chains were successfully translated.

**Keywords :** Peptide; Ribosomal synthesis; *N*-Myristoylation

自然界でみられるペプチドやタンパク質の *N*-末端脂質修飾は、受容体認識や細胞膜との結合に重要な役割を果たしている。それを模倣した *N*-末端脂質修飾ペプチドは受容体を標的とした薬剤や細胞膜透過性をもつ薬剤の候補として期待される。薬剤の探索には、高い多様性を持つペプチドライブラリー構築が可能な翻訳系によるスクリーニングが有効だが、そのためには *N*-末端脂質修飾ペプチドを翻訳合成することが必要である。そこで本研究では、遺伝暗号のリプログラミングを可能とする FIT (Flexible *In vitro* Translation) システム<sup>1</sup>を用いて、*N*-末端脂質修飾ペプチドを翻訳合成する手法の確立を目的とした。

脂質修飾のモデル基質としてミリスチン酸を用いて、反応条件の最適化を行った。リボザイムを用いたアシル化反応と化学修飾を組み合わせることで <sup>Myr</sup>Gly-tRNA<sup>ini</sup> を調製することに成功した。さらに FIT システムによって、*N*-ミリスチル化ペプチドの翻訳を MALDI-TOF MS で確認した。ミリスチル基以外の脂質を用いた場合でも、同様の手法によって脂質修飾ペプチドを翻訳合成することに成功した。



[1] Y. Goto. *et al. Nat. Protocols*, **6**, 779–790 (2011)