

細胞膜透過型 Helix ペプチドライブラリーの構築とその薬剤候補探索への適用

(東大院理¹) ○大城 裕亮¹・加藤 敬行¹・菅裕明¹

Development of a helical peptide library to screen membrane permeable peptide drugs (¹*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Yusuke Ohshiro,¹ Takayuki Katoh,¹ Hiroaki Suga¹

Peptides are an attracting platform for developing novel drugs owing to their high target specificity. However, peptides often suffer from low membrane permeability due to the hydration effect of amide bonds, making it difficult to target intracellular molecules. To solve this problem, we focused on helical peptides bearing compact and hydrophobic structures that consume hydrogen bond donors and acceptors within the molecule, which is advantageous for membrane permeation. We introduced (3*S*,4*R*)-4-aminopyrrolidine-3-carboxylic acid (Apc) to induce 10/11/11 helix¹, where Apc was installed at every third position. Since the nitrogen in the pyrrolidine ring is localized at one side of the 10/11/11 helix, enhanced interaction with the membrane surface and thereby membrane permeation can be expected. In this study, a random helical peptide library containing Apc was synthesized by *in vitro* translation and applied to an mRNA display-based screening against intracellular target proteins. Consequently, we could successfully obtain cell membrane permeable peptides with high binding affinities to the target protein.

Keywords : 10/11/11 helix; translation; drug discovery; cyclic beta amino acid; membrane permeable peptide

ペプチドは標的タンパクに対する高い結合特異性から新規医薬品開発の基盤として注目されている。しかし、ペプチドはアミド結合が水和の影響を受けるため、一般的に細胞膜透過性が低く、細胞内の分子を標的にしづらいという問題点があった。そこで、我々はペプチドの細胞膜透過性を改善するためにヘリックス型ペプチドに着目した。ヘリックス型ペプチドは分子内で水素結合のドナーとアクセプターを消費することでコンパクトかつ疎水的な構造を取り、膜透過に有利である。本研究では、翻訳合成したペプチド鎖中に(3*S*,4*R*)-4-aminopyrrolidine-3-carboxylic acid (Apc)を三残基おきに導入することで剛直な 10/11/11 ヘリックス¹を誘起した。このペプチドは、ピロリジン環内の窒素がヘリックスの一側面に局在化することで、膜表面との相互作用が強く膜透過に有利な構造となる。本研究では Apc 含有 10/11/11 ヘリックスペプチドライブラリーを翻訳合成し、mRNA ディスプレイによるスクリーニングを行うことで、標的タンパク質に特異的に結合する細胞膜透過性ペプチドを取得することに成功した。

(1) Katoh, T.; Sengoku, T.; Hirata, K.; Ogata, K.; Suga, H.. *Nat. Chem.* **2020**, *142*, 4965