

21世紀 COE 講演会報告書

化学研究所 二木 史朗
 川端 猛夫

研究集会名：21世紀COE「京都大学化学連携研究教育拠点」化学研究所・生体機能化学セミナー

共催：京都大学生存基盤科学研究ユニット

場所：生存基盤科学研究ユニットオフィス

日時：2006年8月3日 15:00-17:40

討論主題：Molecular design for exploring, controlling and creating biological functions

講演者：Prof. Andrew Woolley (Department of Chemistry, University of Toronto)

演題：Designing photo-controlled peptides and proteins

講演者：Prof. Stefan Matile (Department of Organic Chemistry, University of Geneva)

演題：Synthetic multifunctional nanoarchitecture in lipid bilayer membranes: focus on artificial photosynthesis

講演者：Prof. Jean Gariepy (Department of Medical Biophysics, University of Toronto)

演題：To live or not to live: Altering the fate of eukaryotic cells by designing cell-targeting agents based on the unique protein architecture of the human tumor suppressor protein p53

講演者：Dr. Naomi Sakai (Department of Organic Chemistry, University of Geneva)

演題：Counter anion mediated function of guanidinium-rich oligo-/polymers in model membranes

参加者：大学院学生、博士研究員、教員

参加者総数：45名

講演内容

トロント大学（カナダ）とジュネーブ大学（スイス）から各二人の研究者をお招きし生体機能の解明、制御、創出の分子設計に関する COE 講演会を開催した。

タンパク質の構造を人為的に制御する手法の開発は、その機能解明や機能制御に有用である。Woolley教授の講演では、アゾベンゼンの光照射によるシス-トランスの異性化を利用したヘリックスの可逆的構造スイッチの試みが紹介された。たとえば、ヘリックス中の*i*番目のアミノ酸と*i*+4あるいは*i*+7番目のアミノ酸をアゾベンゼンを含むリンカーで架橋すると、アゾベンゼンがシス体を取る時、ヘリックス構造が安定化し、トランス体を取るとき、不安定化される。*i*番目と*i*+11番目のアミノ酸を架橋したときは、シス体ではヘリックス構造は不安定化され、トランス体ではヘリックス構造は安定化されることが示された。また、このアプローチの応用の一つとして、ヘリックス構造を持つDNA結合タンパク質にアゾベンゼンを含むリンカーを導入することにより、DNA結合が光により制御可能であることが示された。

Matile教授の講演は、*p*-octiphenyl rod を用いた研究の概要を述べた後、最近 *Science* (7, July, 2006, vol 313, 84-) に掲載された内容に焦点を当てたものであった。

p-octiphenyl はその分子長が脂質二分子膜の一層にほぼ相当し、適当な側鎖を用いることで脂質二分子膜分子中で自己集合しイオンチャンネルを形成する。電子欠乏性のナフタレンジイミドを側鎖に用いた場合には、ジイミド間が強固な π - π スタッキングで連結された結果、主鎖がねじれながら自己集合し、開口部が閉じた形となる。そこに電子豊富なナフタレン誘導体を加えるとスタッキングしているジイミドの間にインターカレーションされる。その結果主鎖が伸びた形になりチャンネルが開く。この現象を利用した光合成のモデルが提唱された。

遺伝子治療における最大の問題のひとつは、遺伝子を目的細胞に安全かつ効率的に導入する方法が確立していないことであり、これを目的とした様々な試みがなされている。Gariepy教授らは複数の機能性ペプチドを組み合わせた送達ペプチド(loligomer)を用いる方法の開発に取り込んでおり、本講演では、SV40ウイルス由来の核局在化シグナルペプチド(NLS)、細胞膜透過ペプチドとしてアルギニンが10残基つながった配列(10R)、ならびに、p53タンパク質由来の4量体形成配列(p53tet)を連結させることにより(NLS-10R-p53(tet))、効率的に遺伝子を細胞内に導入できることが紹介された。この際、p53(tet)の配列の有無が導入効率に決定的な役割を果たすことを同時に明らかとし、分子集合体中に存在する機能性ペプチド配列の数(valency)の重要性を同時に示された。

細胞膜内部は疎水的な環境であるにもかかわらず、電位依存性ナトリウムチャンネルの電位センサー部位など正電荷に富む配列が膜中に埋没している例がしばしば見られる。また、正電荷を有するアルギニンに富むペプチドが効率的に細胞膜を透過することが知られている。Sakai 博士らは、このような正電荷を有する分子が、負電荷を帯びた疎水的分子と対イオンを形成することにより、複合体全体の疎水性を高めることで膜中に移行したり、膜を透過できるようになるのではないかと考えている。この考えを支持する結果として、本講演では、本来、膜を通過することが出来ないオリゴアルギニンペプチドが、酸性リン脂質分子や、ピレンブチレートといった疎水性部分を有する対イオン分子の共存によって、人工膜や、細胞膜を高効率で透過できるようになることが示された。この結果は、上記の正電荷を持つペプチドの膜移行の機序解明に役立つのみならず、オリゴアルギニンを用いるさらに効率的な細胞内への薬物移送系の設計に有用な知見を与えるものである。

いずれの講演とも活発な質疑応答が行われ、生体機能の化学に関する理解をより一層深めることができた。また、生存基盤科学における化学的アプローチの方向性を探る上でも興味深い講演会であった。

