

ポリカチオンイソペプチド修飾した中分子ペプチドの細胞膜透過性と生理活性の評価

Cell penetration and bioactivity of peptides natural products modified with polycationic isopeptides

○小倉 知也、鈴木 海渡、武内 大和、長谷部 文人、丸山 千登勢、濱野 吉十（福井県大院生物資源）

○ Tomoya OGURA, Kaito SUZUKI, Yamato TAKEUCHI, Fumihito HASEBE, Chitose MARUYAMA, Yoshimitsu HAMANO (Fukui Pref. Univ.)

ϵ -poly-L- α -lysine と ϵ -oligo-L- β -lysine は、放線菌によって生産される天然のアミノ酸ポリマーである。最近我々は、これらポリマーが動物細胞の細胞膜を透過し、細胞内に移行することを明らかにした¹⁾。また、細胞膜透過性にポリカチオン性イソペプチド構造が重要であることから、これらポリマーを細胞膜透過性ポリカチオンイソペプチド(PIECE)と命名した¹⁾。興味深いことに、PIECE-タンパク質バイオコンジュゲートも細胞内に移行する¹⁾。したがって、タンパク質よりも小さい生理活性ペプチドも PIECE と結合させることで (PIECE 修飾)、動物細胞内に送達できると考えられた。分子量 1,000 を超えるペプチドの多くは細胞膜を透過しないため、その細胞膜透過性を改善できれば、新しい生理活性ペプチドを同定できる。そこで本研究では、生理活性ペプチドのモデル化合物として抗菌抗生物質であるバシトラシン (BAC) とダプトマイシン (DAP) を用い、PIECE 修飾することで新しい生理活性が得られるか検証した。その結果、興味深いことに、未修飾の BAC と DAP は動物細胞に毒性を示さなかったが、PIECE-BAC、PIECE-DAP はアポトーシスを誘導した。

ϵ -poly-L- α -lysin and ϵ -oligo-L- β -lysin are homopoly(amino acid)s produced by *Streptomyces* strains. We recently demonstrated that these polymers were internalized into mammalian cells by penetrating the cell membranes¹⁾. In addition, the polycationic isopeptide structures of these polymers were found to be important for internalization events, thereby designating these polymers *polycationic isopeptides entering cells (PIECES)*¹⁾. Interestingly, a PIECE-protein bioconjugate also enters cells¹⁾. We therefore expected that PIECE-peptide bioconjugates penetrate cell membranes. Peptide natural products with a molecular weight of more than 1,000 do not readily cross cell membranes. Therefore, improving their cell membrane permeability by PIECE modification would be a promising strategy to screen more bioactive peptide natural products. To address this, we here employed two model peptide antibiotics, bacitracin (BAC) and daptomycin (DAP), and their conjugates with PIECE were synthesized. Interestingly and expectedly, PIECE-BAC and PIECE-DAP induced apoptosis, while non-modified BAC and DAP showed no cytotoxicities.

- 1) Takeuchi, Y. et al. First direct evidence for direct cell-membrane penetrations of polycationic homopoly(amino acid)s produced by bacteria. *Commun. Biol.*, 5, 1132 (2022).

permeation, peptide, cell membrane

発表責任者：濱野 吉十 (hamano@fpu.ac.jp)