アポトーシス誘導ペプチド Bim のステイプル化による二次構造の評価および細胞内運搬

（近畿大理工[1]・岡山大院ヘルスシステム統合[2]）○西村 風香[1]・北松 瑞生[1]・藤井 香帆[1]・大槻 高史[2]
Evaluation of secondary structure and intracellular delivery by stapling of apoptosis-inducing peptide Bim ([1]*Faculty of Science and Engineering, Kindai University*, [2]*Health System Integration of Graduate School, Okayama University*) ○Fuka Nishimura,[1] Mizuki Kitamatsu,[1] Kaho Fujii,[1] Takashi Ohtsuki[2]

Cancer cells do not undergo normal apoptosis, resulting in permanent proliferation. Therefore, if the apoptosis can be induced, the proliferation of cancer cells will surpress. To the purpose, we attempt to use an apoptosis-inducing peptide (Bim) to kill cancer cells. However, since Bim cannot form a stable secondary structure, the binding to the target protein is weakened and the activity is not fully exerted. In this study, we will control the secondary structure of Bim. We synthesized peptides containing two D- and L-Cys in Bim by solid-phase peptide synthesis before reacting it with α, α'-dibromo-o-xylene in aqueous solution. Fig. 1 shows the CD spectra of the stapled Bim (CyBim-DL1 and CyBim-DD1). From the results, all peptides form an α-helix structure. The content of the α-helix was different between these peptides, and Bim and CyBim-DD1 were ca. 15% and 40%, respectively, and CyBim-DD1 shows the highest content.
Keywords : Peptide; Cell-Penetrating Peptide; Apoptosis-Inducing Peptide; α, α'-Dibromo-o-Xylene; α-Helix

ガン細胞はアポトーシスが正常に起きず、その結果、増殖が半永久的に続く場合がある。従って、そのアポトーシスを強制的に起こすことができれば、がん細胞の増殖を止めることができると考えられる。そこで我々はアポトーシス誘導ペプチド(Bim)を用いて、ガン細胞を強制的に死滅させることを考えた。しかし、Bim は十分な二次構造を形成できないため、標的タンパク質との結合が弱くなり、活性が十分に発揮できない。そこで、Bim 中に 2 つの D 体もしくは L 体の Cys を含むペプチドを合成し、α,α'-ジブロモ-o-キシレンと液相中で反応させることで Bim の二次構造の制御を試みた。合成したステイプル化 Bim（CyBim-DL1 と CyBim-DD1）の CD スペトルを Fig. 1 に示す。その結果より、いずれのペプチドも 222 nm 付近に負のコットン効果が認められることから α-ヘリックス構造を形成している。この α-ヘリックス構造の含有率はこれらのペプチドで違いがあり、Bim、CyBim-DL1、LiBim-DD1、CyBim-DD1 それぞれ約 15%、18%、18%、40%となり、CyBim-DD1 の含有率が最も高かった。

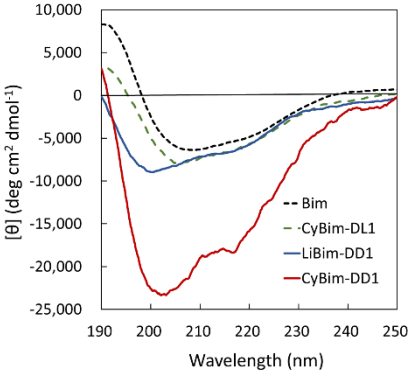

Fig. 1. Bim、CyBim-DL1、LiBim-DD1、CyBim-DD1 の CD スペクトル。

© The Chemical Society of Japan