

膜を破壊する両親媒性カリックスアレーン誘導体の設計と生物活性

(奈良先端大院物質¹) ○楫 瑞基¹・木畑 秀仁¹・中野 卓斗¹・Rapenne Gwénaél¹
・安原 主馬¹

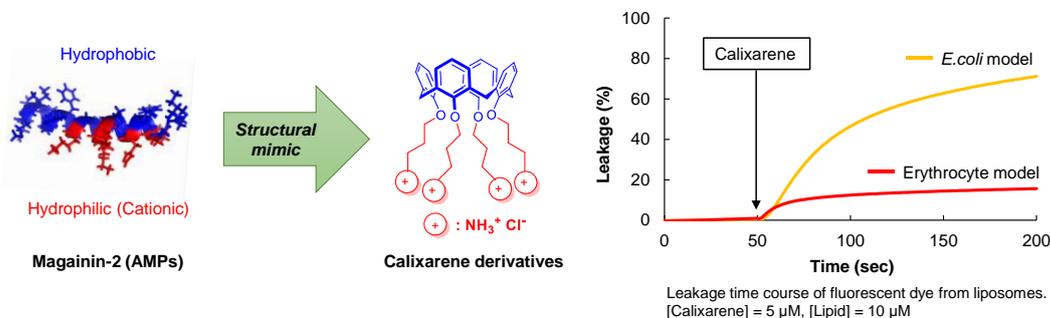
Design of membrane-active amphiphilic calixarene derivatives and their biological activity
(¹ Division of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology)

○Mizuki Kaji,¹ Hideto Kibata,¹ Takuto Nakano,¹ Rapenne Gwénaél,¹ Kazuma Yasuhara,¹

In nature, there is a class of antimicrobial peptides (AMPs), which target bacterial membranes to display their activity without the development of drug resistance¹. In this study, we have designed and synthesized calixarene derivatives with cationic side chains that mimic the amphiphilic structure of antimicrobial peptides. We have confirmed that the most potent calixarene derivatives displayed superior antimicrobial activity against *E. coli* and *S. aureus* compared to magainin-2, a natural antimicrobial peptide. Model membrane study using liposomes revealed that the calixarene derivatives disrupted the *E. coli* model membrane rather than the erythrocyte model membrane, indicating that the calixarene derivative selectively disrupt membranes by recognizing the difference in lipid composition.

Keywords : Calixarene; Antimicrobial agent; Membrane disruption

自然界には、細菌の細胞膜を攻撃することで、薬剤耐性を誘導する事無く幅広い細菌に対して効果を示す抗菌ペプチドが存在する¹⁾。抗菌性ペプチドの構造にヒントを得て、カリックスアレーンを分子骨格に用いた抗菌性分子を設計した。カリックスアレーン骨格に対して種々のアルキルスパーサーを介してアミノ基を導入した分子を合成した。得られた化合物の抗菌活性を評価した結果、大腸菌および黄色ブドウ球菌に対して天然の抗菌ペプチド(Magainin-2)をしのぐ高い活性を示すものが得られた。また、蛍光色素内包リポソームを用いた膜破壊試験において、カリックスアレーン誘導体は赤血球モデル膜よりも大腸菌モデル膜を強く攪乱したことから、カリックスアレーン誘導体は膜を構成する脂質組成の差異を認識し、異なる膜破壊挙動を示すことが分かった。本発表では、抗菌性カリックスアレーン誘導体の構造-活性相関および作用メカニズムについて議論する。



1) M. Zasloff, *Nature*, **2002**, 415, 389-395.