

生物現象を司る天然物と膜脂質

(阪大院理) ○村田 道雄

Interactions of natural products with membrane lipids are highly important for the expression of biological functions. (*Graduate School of Science, Osaka University*) ○Michio Murata

Molecular behavior under bilayer membrane environments is one of the important research topics concerning how organic molecules exert their biological activities when interacting with cellular membranes. However, chemistry-based approaches to this property have not been successful when compared with the structural biological strategy on ligand-receptor interactions. Here, we have investigated the molecular behavior of natural products such as saponins and antibiotics, and revealed that there are significant differences in membrane affinity and dynamics among ligands having different biological activities, suggesting the specific contribution of ligand-membrane interactions to their biological activity.

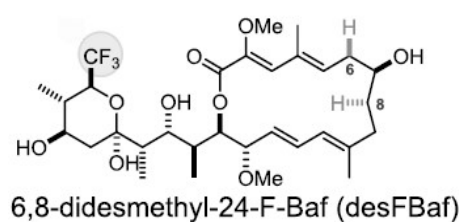
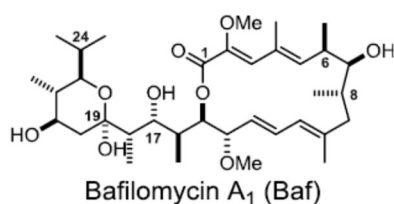
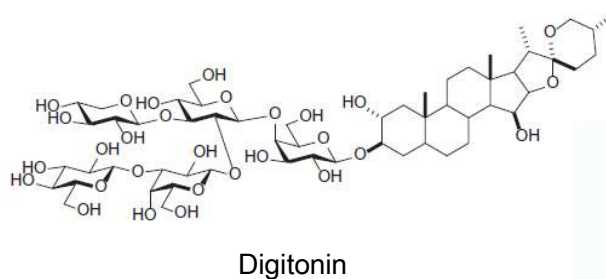
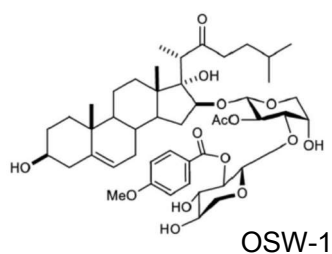
Keywords : *Natural product chemistry; solid-state NMR; saponin*

天然物の生物作用を考えるうえで細胞膜との相互作用は、標的分子への結合の親和性と同様に重要な研究対象である。脂質二重膜環境下での分子挙動は、有機分子が細胞膜と相互作用する際の生物学的活性を大きく左右する。しかし、この特性に対する化学的アプローチは、標的分子への結合に関する構造生物学的手法と比較して成功していない。近年、天然物のわずかな構造の違いが膜脂質との相互作用に大きな影響を与えることが明らかとなり、膜結合過程が天然物の疎水性以外の構造的要因の重要が広く認識されるようになった。本講演では、天然物と生体膜の相互作用が生物活性に特異的に寄与している事例を、天然物のなかでもサポニンや抗生物質に焦点を当てて紹介する。

ユリ科植物球根由来の OSW-1 は、コレステロールとの相互作用によって効率的に膜に結合し、二重膜構造をほとんど改変することなくイオン透過性を有する会合体を形成する¹⁾。この OSW-1 の活性の強さは、代表的な膜破壊性サポニン・digitonin とほぼ同等であり、かつ、類似のステロール依存性を示すが、両者のメカニズムは膜破壊の程度において明確に異なっている¹⁻²⁾。

膜タンパク質 ATPase の阻害剤である bafilomycin A₁ (Baf) は、高い膜結合性を示す。一方、そのメチル基を除去した誘導体(desFBaf)は膜結合性が大幅に低下するが³⁾、その違いが分子の柔軟性に起因することが、フッ化体の固体 NMR 測定によって明らかになった⁴⁾。すなわち、Baf のマクロラクトン環と 16 位以降の側鎖は比較的安定した立体配座を取るが、desFBaf の場合は、環部分の安定配座の違いによって側鎖との水素結合が弱くなり、分子全体の剛直性が低下することによって、脂質二重膜に結合しにくくなっていることが示唆された。

なお、OSW-1 については、東京農工大学・櫻井香里博士、本研究室の花島慎弥博士との、bafilomycin については、大分大学・土川博史博士との共同研究成果である。



- 1) Sterol-Recognition Ability and Membrane-Disrupting Activity of Ornithogalum Saponin OSW-1 and Usual 3-O-Glycosyl Saponins. Malabed, R., Hanashima, S., Murata, M., Sakurai, K. *Biochim. Biophys. Acta*, 1859, 2516-2515 (2017).
- 2) Interactions of OSW-1 with lipid bilayers in comparison with digitonin and soyasaponin. Malabed, R., Hanashima, S., Murata, M., Sakurai, K. *Langmuir* 36, 3600-3610 (2020).
- 3) Modification of bafilomycin structure to efficiently synthesize solid-state NMR probes that selectively bind to vacuolar-type ATPase. Shibata, H., Tsuchikawa, H., Hayashi, T., Matsumori, N., Murata, M. and Usui, T. *Chem. Asia. J.* 10(4), 915-924 (2015).
- 4) Diosgenin-induced physicochemical effects on phospholipid bilayers in comparison with cholesterol. Ondevilla, J. C., Hanashima, S., Mukogawa, A., Umegawa, Y., Murata, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 36, 127816 (2021).