

酸化タンパク質フォールディングを促進する低分子の新設計

名前：村岡 貴博 (むらおか たかひろ)

所属：東京農工大学

専門分野：有機合成化学、タンパク質化学、分子集合体化学

キーワード：分子、フォールディング、酸化還元

自己紹介：化学が専門ですが、広く生物学に興味があります。



タンパク質は、アミノ酸配列（一次構造）とともに、ネイティブ構造と呼ばれる立体構造（高次構造）を形成することによって、本来の機能を獲得する。この立体構造形成、つまり、フォールディングを効率的に進行させる技術は、大腸菌などを用いたタンパク質合成において、目的とするタンパク質活性体の収率向上に直接的に寄与する。

タンパク質フォールディングは、水素結合や疎水性相互作用などの超分子相互作用に加え、ジスルフィド結合形成によって進行する。特に、これらの中で唯一の共有結合であるジスルフィド結合は、フォールディングの進行に大きく影響する。例えば、速度論的に生じる非天然型システイン残基間でのジスルフィド結合形成は、ネイティブ構造へのフォールディングを阻害する。従って、ジスルフィド結合に作用する添加剤によってその交換反応を促進するアプローチは、タンパク質の天然構造へのフォールディングを促進する上で有効であると考えられる。実際に生体内においても、酸化型グルタチオン GSSG と還元型グルタチオン GSH との共同作用によってタンパク質内ジスルフィド結合の交換反応が促進され、フォールディングが進められている。

我々は、ジスルフィド結合に作用するフォールディング促進剤の新たなデザインとして、尿素やグアニジンの母骨格であるウレア型骨格 ($-\text{NHC}(=\text{X})\text{NH}_2$, $\text{X} = \text{O}$ or NH) を導入したチオール化合物に注目した。尿素やグアニジンは、タンパク質と主に水素結合によって相互作用する性質を有し、一般にタンパク質に対する変性剤や可溶化剤として用いられる。ウレア基 ($\text{X} = \text{O}$) およびグアニジル基 ($\text{X} = \text{NH}$) に対してチオール基を導入した化合物、UreaSH, GdnSH を合成し、還元変性状態の複数のタンパク質を用いて酸化的フォールディング促進効果を定量的に評価した。その結果、特に GdnSH が高いフォールディング促進効果を有することが明らかとなり、ウレア型骨格を用いる有効性が示された。

参考文献

1. T. Muraoka *et al.*, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 759–762 (Cover).
2. T. Muraoka *et al.*, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1913–1916.
3. T. Muraoka *et al.*, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8457–8460.
4. T. Muraoka *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2430–2434 (VIP).