

タンパク質酸化的フォールディングを促進する低分子化合物の置換基効果

(東農工大院工¹・東北大学際研²・東北大多元研³) ○松本 陽佑¹・松崎 元紀²・稲葉 謙次³・奥村 正樹²・村岡 貴博¹

Substituent effects of redox-active compounds for promotion of oxidative protein folding
(¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²The Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University, ³Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University) ○ Yosuke Matsumoto,¹ Motonori Matsusaki,² Kenji Inaba,³ Masaki Okumura,² Takahiro Muraoka¹

Proteins form native and active conformations through folding by multiple interactions at the amino acid residues in the polypeptide chains. Meanwhile, inactive misfolded conformations can be formed by interactions that differ from the native forms. In the production of proteins of interest such as biopharmaceuticals, generation and precipitation of proteins with misfolded conformations causes a decrease in yields of the target proteins, and accordingly technologies for controlling protein-folding are required.

Among the interactions relating to the protein folding processes, disulfide bonds are the only covalent bonds involved and are known to contribute significantly to the formation and stabilization of the native conformations. Therefore, disulfide bond exchange reactions, in which disulfide bonds are reductively cleaved and recombined by oxidation, are expected to improve the folding efficiency of proteins to their native conformations by converting non-native-type disulfide bonds to the native-type ones. We have developed thiol compounds as reductants for disulfide bond exchange reactions as protein oxidative folding promoters. In particular, we synthesized small compounds focusing on the substituent effects of the thiol compounds to evaluate their protein-folding promotion efficiencies.

Keywords : Protein, Oxidative Folding, Disulfide Bond, Thiol, Enzymatic Activity

多数のアミノ酸から成るポリペプチド鎖であるタンパク質は、複数の相互作用によって折りたたまれることで、活性な天然構造と呼ばれる立体構造を構築する。一方で、天然構造とは異なる相互作用の形成は、不活性なミスフォールド構造を構築する場合がある。バイオ医薬品の製造等に関わるタンパク質合成において、ミスフォールド構造となったタンパク質の生成は、活性型タンパク質の収量低下の原因となるため、フォールディングを制御する技術が求められている。

タンパク質フォールディングに関与する相互作用のうち、唯一の共有結合であるジスルフィド結合は、天然構造の構築に大きく寄与していることが知られている。ジスルフィド結合の還元的切断・再結合が行われるジスルフィド結合交換反応を促進させることにより、非天然型ジスルフィド結合から天然型ジスルフィド結合へ交換され、タンパク質の天然構造へのフォールディング効率が向上すると考えられる。我々は、ジスルフィド結合交換反応を引き起こす還元剤となるチオール化合物を、タンパク質酸化的フォールディング促進剤として開発を行った。特に、チオール化合物に対する置換基効果に着目して低分子化合物を設計・合成し、フォールディング促進効果の評価を行った。