

酸化タンパク質フォールディングを操作するポリカチオン化合物の開発

(東農工大¹・お茶大²・KISTEC³) 西野 隼人¹・三宅 亮介²・村岡 貴博^{1,3}

Development of polycationic molecules for manipulation of oxidative protein folding (¹ Tokyo University of Agriculture and Technology, ² Ochanomizu University, ³ Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology) Hayato Nishino,¹ Ryosuke Miyake,² Takahiro Muraoka,^{1,3}

The ternary structure of a protein is closely related to its function. It is known that the formation of a native structure allows for showing its original biofunction, while the formation of a non-native structure not only inactivates the protein but also causes a disease through oxidative stress. The native structure is the most thermodynamically stable and water-soluble structure of the protein, enabling isolation and evaluation of its function. In contrast the non-native structures are unstable and prone to be aggregated. Particularly, methods to prepare the non-native structures of proteins in a physiological condition are limited, therefore it is difficult to investigate the biological properties of the non-native proteins in the presence of cells. In the present study, we have designed synthetic compounds that promote protein folding into non-native structures based on the disulfide bond formation. We have successfully developed polycationic compounds that afford proteins with non-native structures from reduced denatured forms.

Keywords : Protein; Folding

タンパク質は、その立体構造が機能と密接に関わり、天然構造を形成することで本来の機能が発現する。一方非天然構造の形成は、タンパク質機能を不活性化するだけでなく、酸化ストレスなど疾患の原因となることが知られている。従って非天然構造タンパク質の特性の解明は、疾病の原因を理解する上でも重要である。天然構造は熱力学的に最安定な構造であり、一般に天然構造タンパク質を安定に単離し生化学的に評価することが可能である。それに対し非天然構造は、タンパク質を含む溶液の温度、pH、塩濃度などの外部環境を大きく変えることで作成することが可能であるが、生理的な条件で作成する手法は限定的である。生理的条件での非天然構造タンパク質の作成は、細胞を含む条件などでの機能評価を可能とする。その実現に向け本研究では、特にジスルフィド結合形成を操作するアプローチで、生理的条件下でタンパク質の非天然構造形成を誘導する化合物の開発を行った。本研究において、還元変性タンパク質の非天然構造形成を効果的に誘導するポリカチオン化合物の開発に成功した。その化学的特性と機能評価の詳細について発表する。