

生体酵素模倣を指向したタンパク質酸化的フォールディング促進剤の開発

(東京農工大¹・東北大²・KISTEC³) ○岡田 隼輔¹・奥村 正樹²・村岡 貴博^{1,3}

Development of enzyme-mimetic oxidative protein folding promoters (¹Tokyo Univ. of Agr. and Tech., ²Tohoku Univ., ³KISTEC) ○Shunsuke Okada,¹ Masaki Okumura,² Takahiro Muraoka^{1,3}

Proteins are functional molecules for materials science and pharmaceutical applications. They form the native conformations by folding of the polypeptide chains, which allows performing their inherent functions. In the case of protein synthesis using *E. coli*, misfolding and the following precipitation is one of the critical technical problems that lower the yield of the target protein in the active form, thus promotion of protein folding is an important technique for biological study and applications. To design synthetic folding promoters, we focused on the formation of disulfide bonds that closely relate to oxidative protein folding. In the folding process in our body, A polypeptide chain synthesized from ribosome is folded via disulfide bonds formation, and the folding process is assisted by multiple enzymes, such as protein disulfide isomerase (PDI) to furnish the native proteins efficiently. In this study, we developed novel synthetic folding promoters as PDI mimics for the promotion of folding. The developed molecules consist of a thiol group and multiple functional groups and found that their molecular structures largely influence the efficiencies of oxidative protein folding.

Keywords : Oxidative Protein Folding; Thiol; Disulfide-bond Exchange Reaction; Native Conformation

タンパク質は、機能性材料や薬剤などとして近年注目を集める重要な物質群である。その生物学的機能や薬効の発現には、天然構造へのフォールディングが不可欠である。大腸菌などを用いて、ある目的タンパク質を発現する際、可用性画分に天然構造として得られる収率は必ずしも高くない。従って、目的タンパク質を効率的に天然構造へ折り畳むことは、タンパク質の応用上、重要な技術である。生体において、翻訳された新生タンパク質は、ジスルフィド結合形成を伴い、折り畳まれる(酸化的フォールディング)。複数種の酵素がこのプロセスを触媒し、タンパク質の品質が高水準で保たれている。この点に着目し、本研究では、触媒酵素の化学的性質を模倣したフォールディング促進分子を開発した。機能性官能基(FG)とチオール(SH)基を連結した分子が生体酵素に類似する促進パフォーマンスを示し、さらに、その連結形体の違いが、フォールディング促進効果に大きく影響を及ぼすことを見出した。得られた促進効果について、SH基の化学的性質から議論する。

