

## 濃縮条件でタンパク質フォールディングを促進するミセル形成チオール材料の開発

○喜多村真衣<sup>1</sup>・村岡貴博<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東農工大院工、<sup>2</sup>神奈川産技総研)

**Development of supramolecular micelles bearing thiol units for promotion of oxidative protein folding under the crowded environment** (Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology<sup>1</sup>, Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology<sup>2</sup>) KITAMURA, Mai<sup>1</sup>; MURAOKA, Takahiro<sup>1,2</sup>

細胞内でのタンパク質合成は、DNA から mRNA への転写、mRNA からの翻訳を経て、進行する。合成されたタンパク質は、アミノ酸残基間に結合を形成し、様々な立体構造へと折り畳まれる。この折り畳みをタンパク質フォールディングと呼ぶ。タンパク質フォールディングは、多くの場合分子シャペロンなどのパートナー分子によって促進される。同様の促進機能を持つ合成分子の開発は、フォールディング促進機序の理解を深めるだけでなく、医薬品などの産業利用されるタンパク質の効率的な合成に利用される意義がある。SS 結合を含まない三次構造タンパク質のフォールディングは、GroEL などの分子シャペロンにより促進される。GroEL は、主にフォールディング中間体の凝集を抑制する働きを持つと考えられている。これまでに様々な GroEL 模倣材料が開発されており、その一例として、コレステロール基置換プルランで作られたナノゲルが挙げられる<sup>1</sup>。このナノゲルは、DDS ナノキャリアとしての有用性が実証されている。また、SS 結合を含む三次構造タンパク質のフォールディングは、酸化還元酵素によるタンパク質内の SS 結合の形成・交換により進められている。酸化還元酵素の一例として、Protein Disulfide Isomerase (PDI)が挙げられる。PDI の活性部位の模倣を行った材料として、チオール基と、グアニジノ基やピリジニウム基を連結した低分子化合物が挙げられる<sup>2,3</sup>。これらの低分子チオール化合物は、分子量差を利用してタンパク質と容易に分離できると考えられ、タンパク質合成での有用性が期待できる。四次構造タンパク質は、複数鎖ポリペプチドが複合化して作られており、ポリペプチド鎖内外で SS 結合を形成していることが多い。インスリンや抗体医薬品は四次構造タンパク質であり、それらの効率的なフォールディングは、医薬品製造の効率化の面で重要である。これまでに、分子生物学の発展に伴い、タンパク質合成過程、特に発現プロセスの最適化が行われてきた。しかしながら、四次構造タンパク質のフォールディングについては、詳細な機序が未解明であるため、その促進技術の十分な構築には至っていない。四次構造を形成する上で、複数鎖ポリペプチドの複合化と、それらの間での SS 結合形成が重要な要素であると考えられる。本研究では、それらの要素を満たす材料として、ミセル形成チオールを設計した。

ポリペプチド鎖の複合化には、その濃度を高めることが有利であると考えられるが、一方でポリペプチド鎖の濃縮は多くの場合不可逆的な凝集体形成につながる。凝集を抑制し、さらに限定的な数のポリペプチド鎖を濃縮する効果を期待して、分子捕捉能力を持つミセルに着目した。本発表では、具体的な分子設計とその合成、化学・生物学的な機能について議論する。

1) T. Nishikawa, K. Akiyoshi, J. Sunamoto, *Macromolecules*, **27**, 7654-7659 (1994)

2) S. Okada, M. Matsusaki, K. Arai, Y. Hidaka, K. Inaba, M. Okumura, T. Muraoka, *ChemComm*, **55**, 259-762 (2019)

3) S. Okada, Y. Matsumoto, R. Takahashi, K. Arai, S. Kanemura, M. Okumura, T. Muraoka, *Chem. Sci.*, accepted (2023)