

ペプチド分子内チオエーテル架橋形成 酵素の構造機能解析とその応用

Structural and functional analysis, and application of intra-peptidyl thioether bond forming enzyme



岡島 俊英 ○
T. Okajima
中井 忠志
T. Nakai

キーワード Keyword

ラジカル酵素、触媒機構、タンパク質の架橋、環状ペプチド
radical enzyme, catalytic mechanism, protein cross-linking, cyclic peptide

応用分野 Application

医療分野、生理活性ペプチド
medical field, bioactive peptide

目的・期待される効果

- 生理活性を有する新規な環状ペプチドの開発
- タンパク質の新しい構造安定化法の開発

研究開発段階

基礎

実用化準備

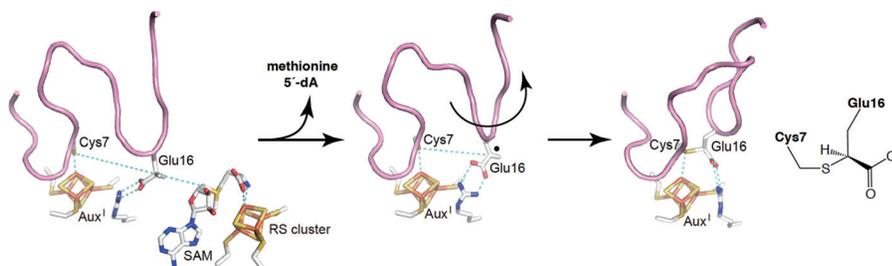
実用化

研究内容

技術概要

鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素と呼ばれる一連の酵素群は、S-アデノシルメチオニン (SAM) から生じるアデノシルラジカルを活性種に利用し、多数の難化学反応に関与します。これまでに、我々はペプチド分子内に複数のチオエーテル架橋を作り出す新規ラジカルSAM酵素を見出しています。本研究では、このペプチド分子内チオエーテル架橋酵素の触媒機構を解明するとともに、その反応を応用し生理活性をもつ新規な環状ペプチドを開発することを目指しています。

本酵素は他のラジカルSAM酵素と同様、酸素に弱く空気中では失活するが、嫌気ボックス内で反応させることによって、試験管内で基質ペプチドを分子内架橋させることに成功しました。その際、質量分析による架橋同定法や電気泳動と蛍光標識による独自の架橋定量法を開発しました。さらに、本酵素の立体構造のホモロジーモデルを構築し、チオエーテル架橋の連続的形成メカニズムを合理的に説明することに成功しました。本酵素反応を利用して、チオエーテル架橋は、単一ペプチド内の特定の複数部位に導入することができます。



チオエーテル架橋形成酵素の反応機構

特長

- 化学的に極めて安定なチオエーテル架橋構造をタンパク質中に複数形成

【論文 Paper】

- [1] T. Nakai et al. J. Biol. Chem. 290, 11144–11166 (2015).
- [2] T. Nakai et al. Biochemistry 53, 895–907 (2014).
- [3] T. Nakai et al. J. Biol. Chem. 287, 6530–6538 (2012).
- [4] K. Ono et al. J. Biol. Chem. 281, 13672–13684 (2006).