

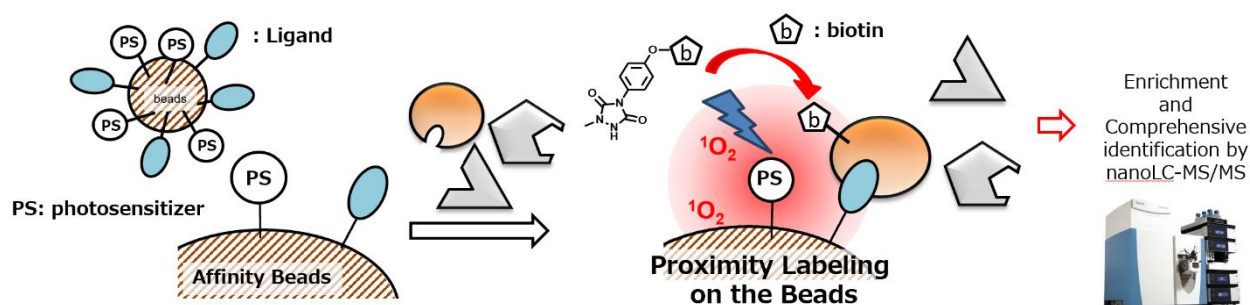
A2-13

共生マテリアルの結合タンパク質同定を目指した近接標識法開発

佐藤伸一（東北大学際研）

低親和性 (K_d 10^{-4} M オーダー) の「弱い相互作用」は、細胞間コミュニケーションを始めとする広範囲の細胞プロセスに関わる重要な研究対象である。本領域の物質共生を達成する活性分子もまた、弱い相互作用で認識されるものが多く、「弱い相互作用」で結合するタンパク質を同定する手法開発は、物質共生を理解・達成する上で、取り組むべき課題である。一方で、触媒分子の近接空間で完結するタンパク質修飾反応（近接標識、proximity labeling）は、生物活性分子の標的タンパク質をノンバイアスに同定する技術として注目されており、近年、手法開発が盛んに行われている。本研究では、(1) 共生材料の機能を損なわずに導入化可能な光触媒構造、(2) 光触媒の近傍約十ナノメートルの空間で完結するタンパク質化学標識法、(3) 標識タンパク質を同定できるプロテオミクス技術、を組み合わせ、従来法では解析が困難な弱い相互作用を介した結合タンパク質の網羅的同定を目標とした。

演者らは、一重項酸素 (1O_2) を駆動力としたタンパク質化学修飾法を開発した¹。本手法では、ヒスチジン残基が 1O_2 により酸化され生じる求電子性の活性種を求核的なタンパク質修飾剤(1-Methyl-4-arylurazole; MAUra) によって、捕捉する。 1O_2 はマイクロ秒スケールの寿命を持つ高反応性の活性種であり、本修飾反応は 1O_2 の飛程距離内の光触媒近接空間で選択的に進行する。これまでに演者らは、近接標識に適用可能な触媒を複数種見出して^{2,3}、光触媒周辺環境にあるタンパク質を選択的に標識することに成功した。ビオチンが結合した標識剤で標識されたタンパク質はストレプトアビジンビーズを使って濃縮し、続くトリプシン消化と質量分析によるプロテオミクス解析によって同定することが可能である。本手法によって、従来法では解析が困難な低親和性のリガンド結合タンパク質や一過的にリガンドと相互作用するタンパク質を解析することに成功した^{4,5}。



- 1) K. Nakane, S. Sato, T. Niwa, M. Tsushima, S. Tomoshige, H. Taguchi, M. Ishikawa, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7726.
- 2) K. Nakane, H. Nagasawa, C. Fuimura, E. Koyanagi, S. Tomoshige, M. Ishikawa, S. Sato, *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 11622.
- 3) Y. Okamoto, T. Mabuchi, K. Nakane, A. Ueno, S. Sato, *ACS, Catal.* **2023**, *13*, 4131.
- 4) M. Tsushina, S. Sato, T. Niwa, H. Taguchi, H. Nakamura, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13275.
- 5) K. Nakane, Y. Hoshino, K. Dodo, S. Tomoshige, M. Ishikawa, T. Furuyama, S. Sato. *ChemRxiv* doi:10.26434/chemrxiv-2023-443cj.

PROFILE

佐藤伸一（東北大学学際科学フロンティア研究所 助教）

〔経歴〕 2011年東京大学大学院薬学系研究科博士課程分子薬学専攻修了（橋本祐一教授）、2011年 Scripps 研究所博士研究員 (Prof. Carlos F. Barbas III)、2012年学習院大学理学部化学科助教（中村浩之教授）、2014年東京工業大学資源科学研究所助教、2016年改組により、東京工業大学科学技術創成研究院助教（中村浩之教授）、2020年4月より現職（独立ポスト、メンター教員：石川稔教授）。
〔専門〕 ケミカルバイオロジー、タンパク質化学修飾。