

ケミカルプロテオミクスの手法を用いたシステイン S-スルフィニル化修飾の解析

河村 達郎

タンパク質システイン残基のチオール(-SH)は、細胞の酸化ストレスの程度に応じて、スルフェン酸(-SOH)→スルフィン酸(-SO₂H)→スルホン酸(-SO₃H)と段階的に酸化を受ける。このようなシステイン残基の酸化はタンパク質の翻訳後修飾の一種であり、様々なタンパク質の機能や構造の制御に関わる。したがって、タンパク質システイン残基の酸化状態をモニターすることは、細胞の酸化ストレス応答の理解のために重要であるが、生化学的な手法によるシステイン S-スルフィニル化の検出には様々な課題があった。

本研究で筆者らは、独自の求電子性ジアゼンプローブ(DiaAlk)を用い、タンパク質の S-スルフィニル化を選択的かつ網羅的に解析する手法を開発した。本手法を用いることにより、酸化ストレスにより誘導されるタンパク質の S-スルフェニル化修飾と S-スルフィニル化修飾のパターンの違いを解析した。さらに、システインスルフィン酸還元酵素である sulfiredoxin のこれまで知られていなかった基質 55 種類の同定に成功した。

レドックスバイオロジー分野における重要な技術開発と発見であり、細胞のレドックス制御機構の解明を目指す自身の研究にも関連するため、本論文を紹介する。

紹介論文

“Chemical proteomics reveals new targets of cysteine sulfinic acid reductase”

Akter S, Fu L, Jung Y, Conte ML, Lawson JR, Lowther WT, Sun R, Liu K, Yang J¹, Carroll KS²
(¹Beijing Proteome Research Center, China, ²The Scripps Research Institute, Jupiter, FL, USA)
Nat. Chem. Biol. **14**, 995–1004 (2018)

Abstract

Cysteine sulfinic acid or S-sulfinylation is an oxidative post-translational modification (OxiPTM) that is known to be involved in redox-dependent regulation of protein function but has been historically difficult to analyze biochemically. To facilitate the detection of S-sulfinylated proteins, we demonstrate that a clickable, electrophilic diazene probe (DiaAlk) enables capture and site-centric proteomic analysis of this OxiPTM. Using this workflow, we revealed a striking difference between sulfenic acid modification (S-sulfenylation) and the S-sulfinylation dynamic response to oxidative stress, which is indicative of different roles for these OxiPTMs in redox regulation. We also identified >55 heretofore-unknown protein substrates of the cysteine sulfinic acid reductase sulfiredoxin, extending its function well beyond those of 2-cysteine peroxiredoxins (2-Cys PRDX1–4) and offering new insights into the role of this unique oxidoreductase as a central mediator of reactive oxygen species-associated diseases, particularly cancer. DiaAlk therefore provides a novel tool to profile S-sulfinylated proteins and study their regulatory mechanisms in cells.