

## アミロイド触媒を利用した基質選択的な変換反応

澤崎鷹・佐々木大輔・○相馬洋平（和歌山県医大薬）

**Substrate-selective conversion using amyloid catalyst** (School of Pharmaceutical Sciences, Wakayama Medical University) Sawazaki, Taka; Sasaki, Daisuke; Sohma, Youhei

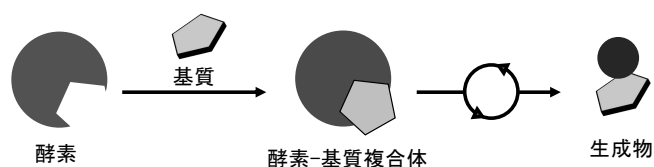
酵素は、構造的適合に基づく基質-酵素の複合体形成を起点にして基質特異的に反応を触媒する。このことから、酵素の触媒機能は、基質との強力な結合を基盤とした近接基効果に依存している。一方、アミロイドは、ペプチド・タンパク質が異常凝集した線維状構造物であり、線維軸に対して垂直に $\beta$ シートが積み重なった立体構造であるクロス $\beta$ シートからなる。今回我々は、クロス $\beta$ シートに特異的に結合するリガンド分子がアミロイド触媒への近接基効果により活性化される結果化学変換できることを見出し、新規触媒系 CASL (Catalysis driven by Amyloid-Substrate compLex) を構築した<sup>1</sup>。

クロス $\beta$ シートに対するリガンド分子であるアゾベンゼンモチーフを含む基質のアミノ基が、膝島アミロイドポリペプチド (IAPP) 由来のヘキサペプチドで形成されるアミロイド触媒に近接することで活性化され、酸性緩衝液中においてアミノ基修飾反応が促進された。また、基質のスクープを検討した結果、アミロイド触媒への基質の結合親和性と反応収率との間に正の相関が認められたことから、基質-アミロイドの複合体形成を鍵とする CASL

の作用機序が支持された。より詳細に反応機構を理解することを目的に、アミロイド触媒の結晶構造解析およびアミド→エステル置換研究を実施した結果、アミロイド触媒のほとんどのペプチド結合はアミロイドの形成に重要な役割を果たしていた一方、特定のアミドカルボニル酸素は基質アミンの活性化に寄与していることが明らかとなった。さらに、同等の反応性を有するアミン官能基が混在する条件下、CASL 系を利用することで、適切な基質に対してのみ選択的に反応が触媒されることを見いだした。アミン官能基を多数有するタンパク質が共存する場合でもアミロイド触媒に結合性を有する基質の優先的な変換が進行したことから、CASL は生体分子共存下でも機能することが示された。

1. Taka Sawazaki, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, manuscript submitted.

Enzyme catalysis

Catalysis driven by Amyloid-Substrate compLex (CASL)