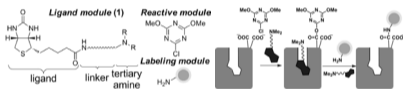


28L-pm10S

脱水縮合反応を基盤とするタンパク質修飾法 (MoAL 法) におけるプローブ設計とその評価

○加藤 大輝¹, 北村 正典¹, 山田 耕平¹, 浅野 智哉², 国嶋 崇隆¹(¹金沢大院医薬保, ²金沢大ゲノム)

【背景・目的】当研究室では、三級アミンを触媒とする脱水縮合反応を基盤としたモジュール式アフィニティーラベル化法 (MoAL 法) を開発している¹⁾。本法は、リンカーを介して三級アミンを導入しただけの、単純な構造を持つリガンド分子 (リガンド触媒) を用いて、標的タンパク質の酸性アミノ酸残基に標識剤を導入する方法である。これまでの研究から、MoAL 法では厳密なりガンド触媒設計を要しないという、実用面から極めて好ましい特徴が示唆されている²⁾。これは、酸性アミノ酸残基は、タンパク質中



の平均含量が高く、親水性表面に多く存在することと、タンパク質の柔軟性により、反応点のカルボン酸側鎖と三級アミンとが容易に接近するためであると考えられる。そこで今回、この仮説を更に検証する目的で以下の研究を行った。

【方法・結果】アビジンの X 線結晶構造を基に設計したビオチンリガンド触媒 (1) は高収率でアビジンの標識化を触媒する。そこで 1 をそのまま流用して、ビオチンに親和性を示すが一次構造の全く異なるストレプトアビジンの標識化を行ったところ、期待通り反応は進行し、アビジンとは全く異なる位置に存在するカルボン酸側鎖が標識化された。この結果は、リガンドが本来の親和性を保持し、且つ触媒部位となる三級アミンがタンパク質表面に露出するのに十分な長さのリンカーを有すれば、タンパク質の特異的標識化が可能であることを示しており、MoAL 法が未知の標的タンパク質の探索に有用な実用的技術であることを支持している。

1) *Chem. Commun.* **2009**, 5597. 2) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7050.