

29R-pm01S

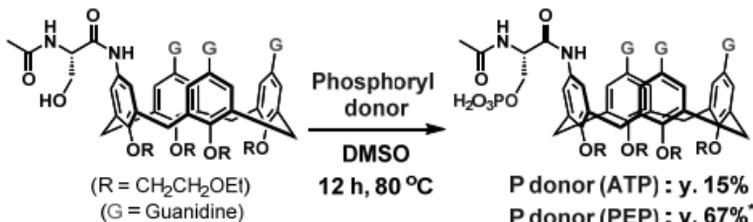
ATP/PEP をリン酸ドナーとするリン酸化触媒の開発研究

○土門 憲史¹, 川島 茂裕^{1,2}, 山次 健三^{1,2}, 金井 求^{1,2} (¹東大院薬, ²科学技術振興機構)

【目的】リン酸化、アセチル化などのタンパク質の翻訳後修飾反応は、細胞機能制御の基本的な素過程の一つである。本研究では、生体内で機能し得る人工リン酸化触媒を開発し、生体機能を制御することを目的とする。

【方法】生体内に存在する ATP(アデノシン三リン酸)/PEP(ホスホエノールピルビン酸)をリン酸ドナーとした触媒の開発を目指した。正に帯電した複数のグアニジノ基を有するカリックスアレーン(CA)が、負電荷を帯びる ATP を認識、電荷的に中和することで ATP の加水分解を加速させることが報告されている (*Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8941)。これを参考に、CA を母核とし、リガンドによる近接効果を用いたタンパク質のセリンリン酸化の初期的モデルとして、分子内セリンへの ATP/PEP からのリン酸基転位反応を検討した (図)。

【結果】DMSO 中で加熱することで、所望のリン酸化反応が 15%(ATP)、67%(PEP)の収率で進行することを見出した。予想された通り、このリン酸化反応は触媒-セリン部位間の距離に依存し、触媒部位とセリン部位を近傍に配置することが重要であることが示唆された。さらに、PEP を用いた場合には、生体内温度にまで反応温度を低下させても反応が進行した。現在、これらの知見をもとにした、分子間セリンリン酸化触媒の開発を行っている。



*After quenched with 0.1 M HCl.