

# 28PA-am045

## 酵素生成物阻害解除—迂回路モデル

○飯島 洋<sup>1</sup>, 井上 雄太<sup>1</sup>, 齋藤 栄<sup>1</sup>, 丹羽 典朗<sup>1</sup>, 高宮 知子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>日本大薬)

【目的】酵素の生成物阻害を解除する物質の性質を解明する。我々は catechol-O-methyltransferase (COMT) が、S-adenosylhomocystein (SAH) により強い生成物阻害を受ける点に興味を持ち、SAH による COMT 活性の低下を防ぐ物質 (賦活化物質) をスクリーニングにより見出している。実験の結果、この物質は SAH の COMT に対する親和性 ( $K_i$ ) を低下させる一方、物質の存在下では SAH の濃度が高い方が酵素の活性の低下が弱まるという興味深い性質を示した。この性質を説明するために、我々は「迂回路モデル」を提案している。その理論的な裏付けを反応速度論的に解明する。

【方法】生成物阻害は、酵素 (E) が基質 (S) よりも生成物 (P) の方に親和性が高く、すなわち EP 複合体が安定であることで起こる。迂回路モデルは、酵素 (E) 複合体に、賦活化物質 (e) が結合して生じる eEP 複合体からの P の解離の方が、EP 複合体からの P の解離よりも有利であるというものである。このモデルは、酵素反応速度論解析における「不競合阻害」モデルにおける「逆反応」の速度論モデルと同じ形式になる。このことに着目して、「迂回路モデル」の性質を解析する。

