

Title	ON-OFF SWITCHING OF CYS-THIOLATE REACTIVITY BY NH···S HYDROGEN BONDS
Author(s)	加藤, 正弘
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45609
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かとうまさひろ 加藤正弘
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第19238号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科高分子科学専攻
学位論文名	ON-OFF SWITCHING OF CYS-THIOLATE REACTIVITY BY NH \cdots S HYDROGEN BONDS (NH \cdots S 水素結合による Cys-thiolate 反応性の ON-OFF スwitching)
論文審査委員	(主査) 教授 上山 憲一 (副査) 教授 鈴木晋一郎 助教授 山本 仁 講師 岡村 高明

論文内容の要旨

システインは硫黄原子を含むアミノ酸であり、生体内のタンパク質、酵素の活性中心に広く存在している。この活性中心のシステイン残基は、1) そのチオラートアニオンが求核剤として働くもの、2) 金属タンパク質の配位子として働くものの主に二つの異なった機能を有している。近年、X線結晶構造解析や NMR 溶液構造解析から活性中心のシステイン残基の硫黄原子と近傍の主鎖アミド NH 間での NH \cdots S 水素結合の形成が示唆されている。NH \cdots S 水素結合の形成は、ペプチド結合のアミド平面を回転し、活性部位近傍のペプチドコンフォメーションを変化させる。この構造変化が酵素活性の制御において重要な要因となっている。したがって、NH \cdots S 水素結合の切断、組み換えが酵素機能の ON-OFF スwitching をしていることが考えられる。本論文では、NH \cdots S 水素結合によるコンフォメーションスイッチと反応性の制御について検討した。

2-acylamino-benzenethiol と 2-carbamoyl-benzenethiol は、thiol 状態では NH \cdots S 水素結合を形成しない一方 thiolate anion 状態では NH \cdots S 水素結合を形成することが、結晶構造、NMR、IR 測定から明らかとなった。また、システイン残基を含むトリ、テトラペプチドではテトラペプチドの thiolate anion 状態に限りシステイン残基の硫黄原子と 3、4 番目のアミノ酸残基のアミド NH 間での NH \cdots S 水素結合が形成し、ヘアピンターン構造をとることが明らかとなった。Benzenethiol とシステイン残基のチオールは、どちらも硫黄原子近傍にアミド NH がプレ配置することによって低下した。さらに、この NH \cdots S 水素結合はシステインチオラートアニオンを安定化し、求核反応性を減少させた。

アミド平面の回転により NH \cdots S 水素結合形成の ON-OFF スwitching が可能な 2-carbamoyl-benzenethiol を配位子として、二、四配位水銀-benzenethiolate 錯体 (Hg(SAr)₂、(NEt₃)₂[Hg(SAr)₄]) を合成した。結晶構造、IR、NMR 測定から、二配位錯体では水銀に配位している硫黄原子とアミド NH 間での NH \cdots S 水素結合は形成されず、アミドカルボニル酸素と水銀原子間で結合性相互作用が観測された。一方、四配位錯体では、配位子のアミド平面の回転によって NH \cdots S 水素結合が形成された。また、同じ carbamoyl-benzenethiol を配位子として用いた白金錯体 Pt(bpy)(SAr)₂ では、配位子のアミド NH が白金に配位している硫黄原子の方向を向き、弱い NH \cdots S 水素結合を形成した。この NH \cdots S 水素結合は、吸収スペクトルにおいて最もエネルギーの小さな吸収帯を低波長にシフトし、錯体の酸化電位を正側にシフトさせた。さらに、白金錯体がチオールの酸化還元酵素である thioredoxin の阻害剤にな

ることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は、活性中心にシステイン残基を有する酵素において、 $\text{NH}\cdots\text{S}$ 水素結合の形成と切断に伴うペプチド鎖の構造変化が酵素反応の制御に関与していることを実験的に示している。また、 $\text{NH}\cdots\text{S}$ 水素結合が生体内における水銀解毒機構の中間体を安定化させていることを錯体化学的に明らかにした。本論文は、 $\text{NH}\cdots\text{S}$ 水素結合が酵素反応におけるシステイン残基の反応性を制御している機構を明らかにしたものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。