

## pH 応答的に結合様態を変化させる化膿レンサ球菌由来の接着蛋白質の機能解明

(東大院工<sup>1</sup>・東大医科研<sup>2</sup>) ○徳永 悠希<sup>1</sup>・松長 遼<sup>1</sup>・長門石 暁<sup>2</sup>・津本 浩平<sup>1,2</sup>  
Functional elucidation of an adhesion protein of *Streptococcus pyogenes* which changes its binding mode in response to the solvent pH (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, the University of Tokyo, <sup>2</sup>Institution of Medical Science, the University of Tokyo) ○Yuki Tokunaga,<sup>1</sup> Ryo Matsunaga,<sup>1</sup> Satoru Nagatoishi,<sup>2</sup> Kouhei Tsumoto<sup>1,2</sup>

The N-terminal domain of SfbI (SfbI-TED), a surface protein of *Streptococcus pyogenes*, is an adhesive protein with an intramolecular-cross-linking thioester bond, and has been shown to adhere strongly to a human plasma fibrinogen (Fg) by forming a covalent isopeptide bond. In this study, we focus on this covalent bond formation, which is a rare property for proteins, and analyzed the functionality of SfbI-TED.

Differential scanning calorimetry and hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry suggested that the conformation of SfbI-TED fluctuates more in pH 7.5 than in pH 6.0. This is considered to be due to a pH-responsive change in the protonation state of the imidazole group of the histidine located in the vicinity of the thioester bond, resulting in a partial loss of intramolecular interactions. As a result, the target-binding mode of SfbI-TED is switched in a pH-dependent manner, and the isopeptide bond formation between SfbI-TED and Fg, which is irreversible at pH 7.5, comes to be reversibly cleavable at pH 6.0, as suggested by biolayer interferometry. This unique property of SfbI-TED can be utilized to develop innovative nanomaterials in the future.

**Keywords :** Thioester domain; pH responsibility; Differential scanning calorimetry; Hydrogen-deuterium exchange; Bio-layer interferometry

化膿レンサ球菌の表面蛋白質である SfbI の N 末端ドメイン(SfbI-TED)はチオエステル結合で分子内架橋された蛋白質であり、ヒトの血漿蛋白質フィブリノーゲン(Fg)を標的として共有結合(イソペプチド結合)により強固に接着することが明らかとなっている。本研究では、蛋白質にとって特殊な性質である共有結合形成機能に着目し、SfbI-TED の機能性解析を行った。

示差走査熱量測定と水素-重水素交換質量分析により、SfbI-TED の立体構造が pH6.0 に比べて pH7.5 で大きく揺らぐことが示唆された。これはチオエステル結合近傍のヒスチジン側鎖イミダゾール基の荷電状態が pH 応答的に変化することにより、分子内相互作用が局所的に喪失することが原因であると考えられる。その結果 SfbI-TED の標的結合性が pH 依存的に切り替わり、pH7.5 において不可逆であった SfbI-TED と Fg 間のイソペプチド結合形成が pH6.0 において可逆化することがバイオレイヤー干渉法により示唆された。今後、この性質を活かした革新的なナノ材料開発が期待される。