

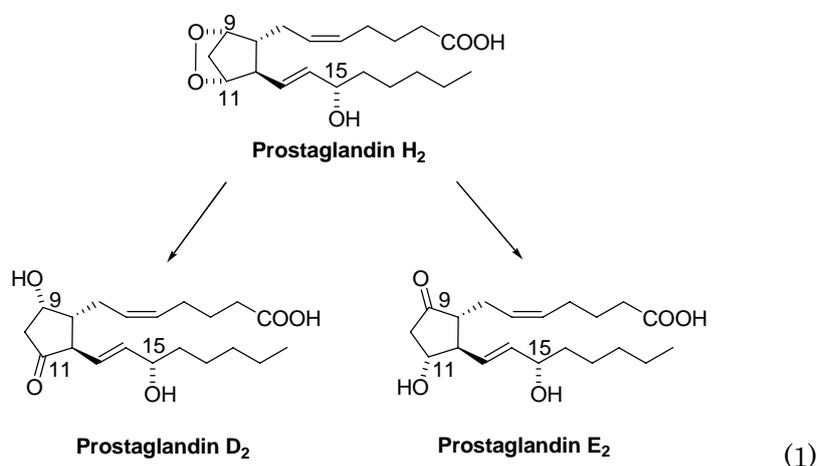
## 2P080

### プロスタグランジンD<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>合成酵素反応機構のモデル系に関する理論的研究

(茨城大院・理工<sup>1</sup>, NECソフト<sup>2</sup>, 茨城大・理<sup>3</sup>, NEC<sup>4</sup>)

○山口直人<sup>1,2</sup>, 森聖治<sup>3</sup>, 高妻孝光<sup>1</sup>, 高田俊和<sup>4</sup>, 坂田文彦<sup>1</sup>

【背景】プロスタグランジンD<sub>2</sub> (Prostaglandin D<sub>2</sub> : PGD<sub>2</sub>)とプロスタグランジンE<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub> : PGE<sub>2</sub>)は、位置異性体の関係にあり、それぞれPGD synthase(PGDS)とPGE synthase(PGES)の触媒反応によってプロスタグランジンH<sub>2</sub>(Prostaglandin H<sub>2</sub> : PGH<sub>2</sub>)から生成される(1)。PGD<sub>2</sub>は、睡眠誘発物質やアレルギーと炎症反応の伝達物質として働き、PGE<sub>2</sub>は、平滑筋の収縮/弛緩、Na<sup>+</sup>の排出、体温調節などを誘発する生理活性物質である。PGDSとPGESは、グルタチオン(Glutathione : GSH)など、SH化合物の存在下で初めて触媒的に働き、PGD<sub>2</sub>とPGE<sub>2</sub>の合成を行う。近年、これらの合成酵素のX線結晶構造も報告されている[1-2]。現在、睡眠抑制や、アレルギー、炎症反応を止める薬剤としてアスピリンやインドメタシンなどがあるが、PGH<sub>2</sub>の生成を阻害するため、PGH<sub>2</sub>から生成される種々のPG類やトロンボキサン類の生成も阻害し、様々な副作用を引き起こすことが知られている。PGD<sub>2</sub>やPGE<sub>2</sub>の生成を選択的に止めることが出来れば、副作用を伴わない薬剤を作ることが出来ると考えられるので、PGDSやPGESは、抗アレルギー、抗炎症や鎮痛の薬剤設計の重要なターゲットである。PGDS/PGESの反応機構として、主に四種類の反応経路が提唱されている(図 1)[2-5]。以上のように、PGD<sub>2</sub>やPGE<sub>2</sub>の生理活性はかなり明らかになっているにも関わらず、まだそれらの生合成の反応機構は不明のままである。我々は、理論的な手法を用いて、これらの酵素反応機構の解明を目指した。



【モデル・方法】本研究では、SH基がPGH<sub>2</sub>からPGD<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>への異性化反応を触媒すること、基質の五員環部分のみの異性化反応であることに注目し、PGH<sub>2</sub>を 2,3-dioxabicyclo[2.2.1]heptane、SH基を CH<sub>3</sub>S<sup>-</sup>、PGD<sub>2</sub>とPGE<sub>2</sub>を 3-hydroxycyclopentanoneにそれぞれモデル化した系で検討を行った。計算手法には、MP2 法、B3LYP、mPW1LYP法、CCSD(T)法など種々のab initio、密度汎関数法を用いた。基底関数には、全原子に対して 6-31+G(d,p)、6-311+G(d,p)を用いた。

【結果と考察】以前我々が報告した2種類の反応経路[6]に加え、さらに2種類の反応経路を密度

汎関数法で検討した結果、四つの反応経路が求まった。Path Cの二段階目の反応、Path Dの一段階目の反応の活性化エネルギーが大きいのに対し、一方、Path A、B、Path Cの一段階目およびPath Dの二段階目の反応の活性化エネルギーは室温で反応するほど十分に低いことがわかった。このことから、以下に示すように、いくつかの反応機構の可能性が推測される。Path AやBの反応が起こり易いとともに、一段階目でO<sup>α</sup>にチオレートアニオンが求核攻撃を行った後、基質周囲の環境が酸性になった場合、二段階目の反応としてO<sup>γ</sup>にプロトンが付加した状態で、別のチオレートアニオンが、H<sup>α</sup>を引き抜く反応機構を経由する可能性も考えられることがわかった。また、CCSD(T)法と比較した検討によると、mPW1LYP/6-31+G(d,p)レベルの方がB3LYP/6-31+G(d,p)レベルよりも優れた結果を与えることが分かった。本討論会では、より詳細な結果と、さらに溶媒効果を含めた系とRSHを3-mercaptopropanalにした系での検討した結果も報告する。

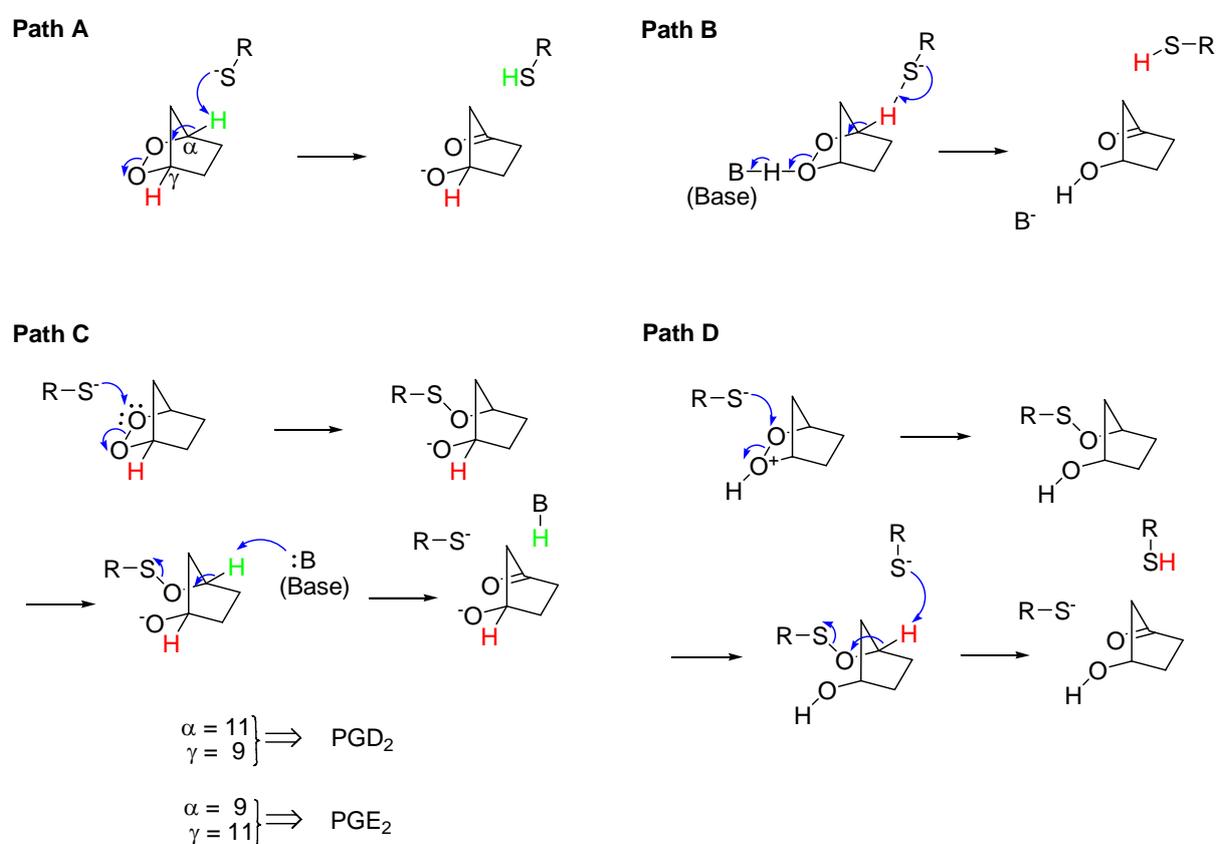


図 1 提唱されたPGD<sub>2</sub>/PGE<sub>2</sub>生合成の反応経路

- [1]Kanaoka, Y.; Ago, H.; Inagaki, E.; Nanayama, T.; Miyano, M.; Kikuno, R.; Fujii, Y.; Eguchi, N.; Toh, H.; Urade, Y.; Hayaishi, O. *Cell* **1997**, *90*, 1085-1095.
- [2]Yamada, T.; Komoto, J.; Watanabe, K.; Ohmiya, Y.; Takusagawa, F. *J. Mol. Biol.* **2005**, *348*, 1163-1176.
- [3]Urade, Y.; Tanaka, T.; Eguchi, N.; Kikuchi, M.; Kimura, H.; Toh, H.; Hayaishi, O. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 1422-1428.
- [4]Zagorski, M. G.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2501-2503.
- [5]Zagorski, M. G.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3498-3503.
- [6]山口直人、森聖治、高妻孝光、高田俊和、坂田文彦、日本生物物理学会第43回年会、2005年11月23-25日、札幌 1P101