

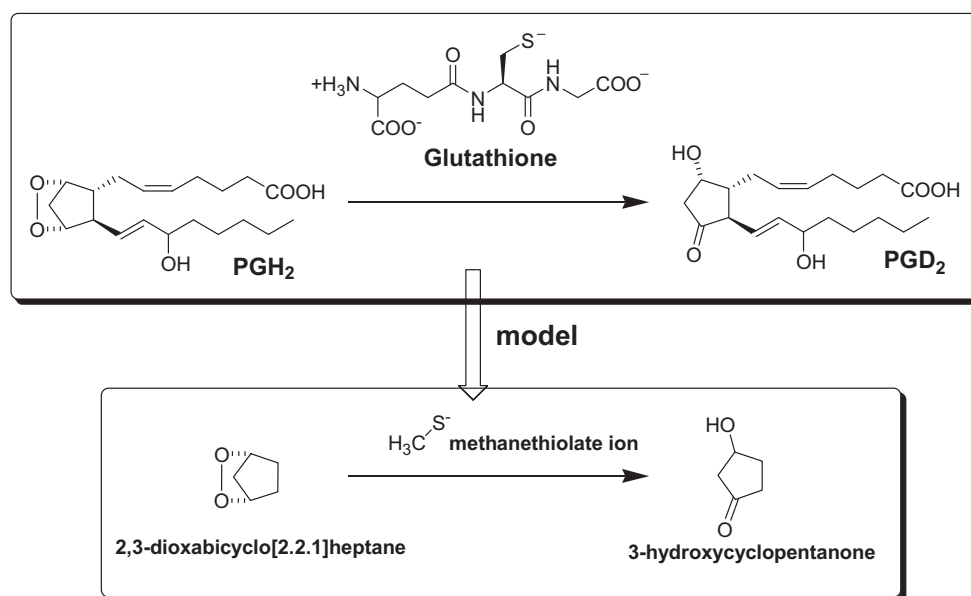
1P115

プロスタグランジン H₂ からプロスタグランジン D₂ への異性化反応に関する理論的研究 : 塩基と水分子が反応性に与える影響

(茨城大院・理工¹, NEC ソフト², 理研³, 茨城大・理⁴)

○内記達哉¹, 山口直人², 高田 俊和³, 高妻 孝光¹, 坂田 文彦¹, 森 聖治⁴

【背景】 プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は睡眠誘発作用をもつ重要な生理活性物質のひとつである。よって PGD₂ の合成反応機構に関する研究は、副作用の少ない睡眠薬や睡眠防止薬の開発にも繋がる非常に重要な研究である。PGD₂ はアラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路中でプロスタグランジン H₂ (PGH₂) がプロスタグランジン D₂ 合成酵素 (PGDS) によって異性化されることで生成する。近年、合成酵素 PGDS の X 線結晶構造が報告されており^{1,2}, PGDS は酵素中のシステイン残基や補酵素のグルタチオンなどの SH 基存在下で触媒的に働くことがわかっている。そこで本研究では、基質の PGH₂ と SH 基のモデル系に対して密度汎関数法を用い、異性化反応機構を検討した。



【方法】 本研究では、グルタチオンの SH 基が PGH₂ から PGD₂ への異性化反応を触媒すること、基質の五員環部分の異性化反応であることに注目し、PGH₂ を 2,3-dioxabicyclo[2.2.1]heptane、グルタチオンをメタンチオラートイオン、PGD₂ を 3-hydroxycyclopentanone にそれぞれモデル化した系で計算を行った。計算手法として、密度汎関数法の mPW1LYP 法を用いた。構造最適化では基底関数は 6-31+G(d,p)を用いた。さらに最適化した構造に対して非経験的分子軌道法の MP2 法、CCSD(T)法でエネルギーの一点計算を行った。一点計算の基底関数には 6-311+G(d,p)を用いた。

【結果】 ここでは mPW1LYP 法によって計算した反応機構と活性化エネルギーについて述べる。大きく分けて二種類のモデル反応機構を求めた。図 1 は計算した二種類の反応機構と構造である。ひとつは、メタンチオラートイオンがプロトンを引き抜くと同時に競争的にエンドペルオキシドの酸素-酸素結合が開裂する一段階反応 (Path A) である。もうひとつはメタンチオラートイオンがエンドペルオキシドの片方の酸素を求核攻撃し酸素-酸素結合が解離した後に、水酸化物イオンが基質からプロトンを引き抜く二段階反応 (Path B) である。Path A の活性化エネルギーは約 26.2 kJ/mol (INTA→TSA) と低い。Path B の活性化エネルギーは一段階目と二段階目それぞれ 45.1 kJ/mol (ITNB1→TSB1)、25.3 kJ/mol (INTB2→TSB2) である。以前、当研究室では Path B の二段階目で別のチオラートイオンがプロトンを引き抜く反応機構 (活性化エネルギー: 58.4 kJ/mol) を報告したが³、今回の結果から水酸化物イオンがプロトンを引き抜く可能性も考えられることがわかった。また、メタンチオラートイオンの硫黄原子や転移する水素、エンドペルオキシド酸素に水和させることで Path A および Path B の一段階目の活性化エネルギーが下がることがわかった。本討論会では、主に水分子を相互作用させることで反応性に与える水和の影響をあらわに取り入れた計算結果、Path B の二段階目でプロトンを引き抜く塩基の違いによる活性化エネルギーの変化についても発表する。

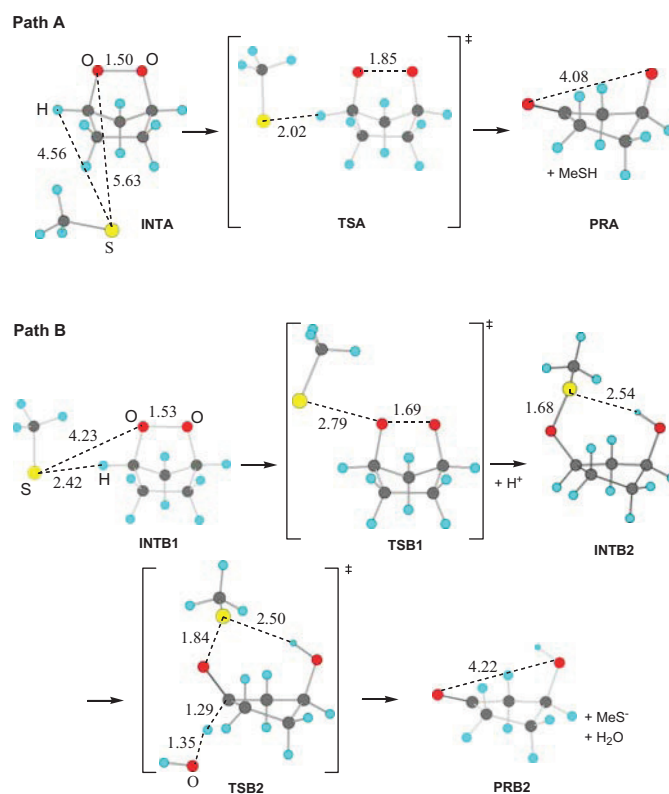


図1 モデル反応機構と原子間距離(Å)

[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] 山口 直人, 森 聖治, 高妻 孝光, 高田 俊和, 坂田 文彦, プロスタグランジン D2/E2 合成酵素反応機構のモデル系に関する理論的研究, 分子科学討論会 2007, 2007年9月18日, 仙台