

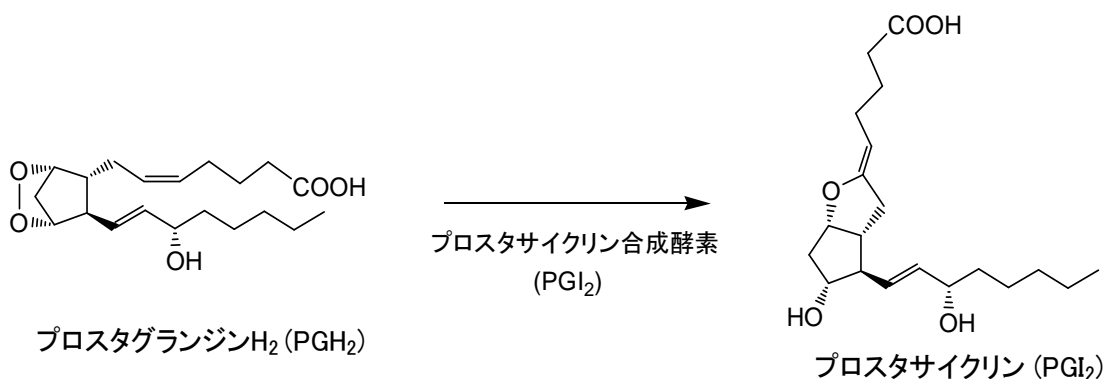
分子動力的手法を用いたプロスタサイクリン合成酵素と

基質の複合体に関する研究

(茨城大理・茨城大フロンティア) ○渡部 良・吉村 誠慶・北條 貴之・森 聖治

<背景・目的>

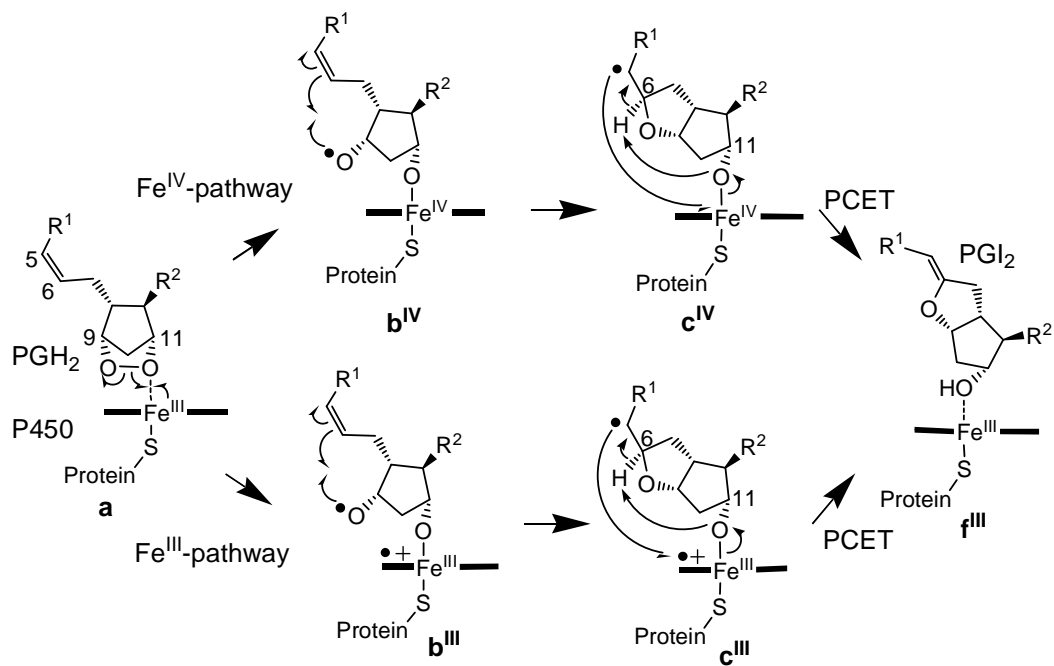
シトクロム P450 (以下 P450) は微生物から植物, 動物まで生物界に広く分布する一群のヘムタンパク質であり, 生体内ではステロイドの合成や薬物代謝に関与している重要な酵素群のひとつである。P450 は一般的に酸素供給源と還元酵素を用いて一原子酸素添加反応を触媒する。しかし, P450 のなかには一般的な酸化反応ではなく, 特異的な異性化反応を触媒するものがある。そのひとつがプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)であり, 本酵素はプロスタグランジン H₂(PGH₂)からプロスタサイクリン(PGI₂)への異性化反応を触媒する。(Scheme 1)

Scheme1. PGH₂から PGI₂への異性化反応

この PGH₂から PGI₂への異性化反応は, 当研究室によって解明された⁽¹⁾ (Scheme 2) . しかしながら, これらの反応機構は, 影響を与えると考えられるタンパク質や溶媒(水)の効果を考慮していなかった. 本研究は, それらの効果を考慮に入れて反応機構を明らかにする準備段階として分子動力学研究を行った.

<計算方法>

初期構造は, Minoxidil が結合したヒト由来のプロスタサイクリン合成酵素(PDB:3B6H (Resolution: 1.62 Å))(Figure 1)を使用した. この構造から Minoxidil をとりのぞき, NMR 結晶構造解析のデータ⁽²⁾をもとに PGH₂を配位させた. その後, AMBER プログラム (Ver.10・ff03 力場) を使用しエネルギー最小化, 分子動力学シミュレーション(NPT アンサンブル, 1atm, 300K)を順次行った.



Scheme2. PGH₂から PGI₂への反応機構

<結果・考察>

Figure 2 のようなへムに基質が配位した構造が得られた。この触媒ポケット周りには、水分子が数えるほどしかなかった。以上のことから PGH₂ がへムに配位した本構造では、触媒ポケット周りの疎水性が高いと考えられる。

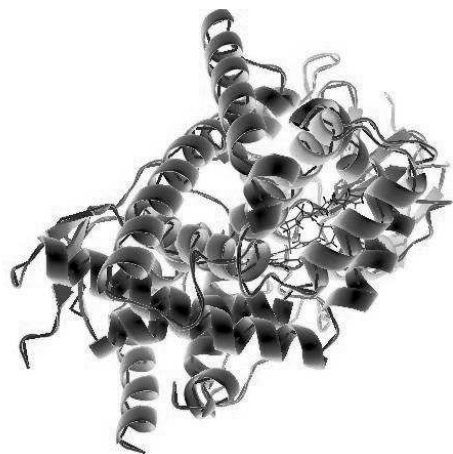


Figure 1. プロスタサイクリン合成酵素

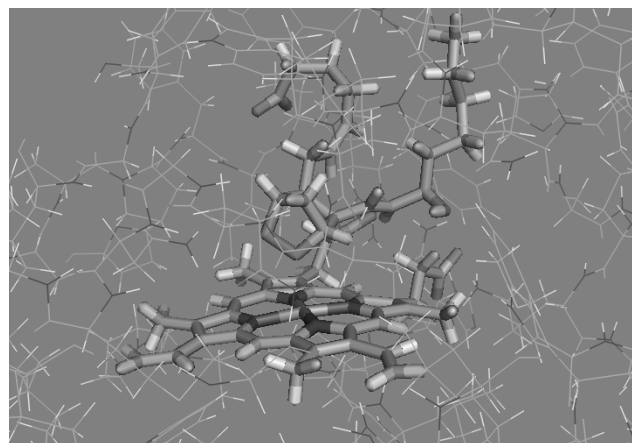


Figure2. 平衡計算後の構造の一例

1) T. K. Yanai, S. Mori, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 4464-4473.

2) Ruan, K.H.; Wu, J; Cervantes, V. *Biochemistry* 2008, 47, 680-688.