

共有結合性 PPAR γ リガンドの反応性についての理論化学的研究(広島大院理,¹ 広島大 QuLiS²) ○安藤 広司,^{1,2} 吉田 智喜,² 相田 美砂子^{1,2}

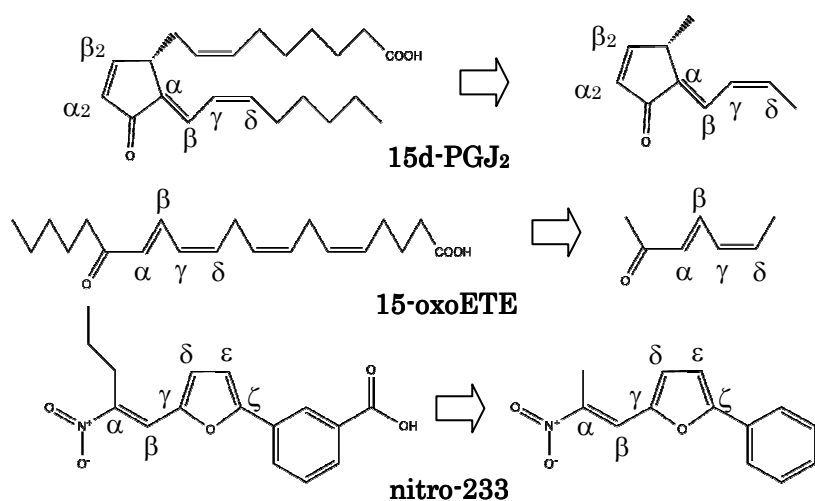
【序】 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)はリガンド依存的に転写を制御する核内受容体の一つである。脂肪細胞の分化や個体のエネルギー代謝の恒常性を司る転写因子であり、PPAR γ 作動薬は、肥満、インスリン抵抗性、高脂血症に対する治療効果を発揮する。

PPAR γ の活性部位に結合するリガンドとして複数の分子が存在する。その中で、活性部位周辺に存在する cysteine(Cys)がリガンドに Michael 付加し、共有結合的に結合し作用するものとして、15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂), oxidized eicosatetraenoic acid(oxoETE), nitro-233 等が知られている。しかし、反応経路や反応部位については分かっていない事が多い。

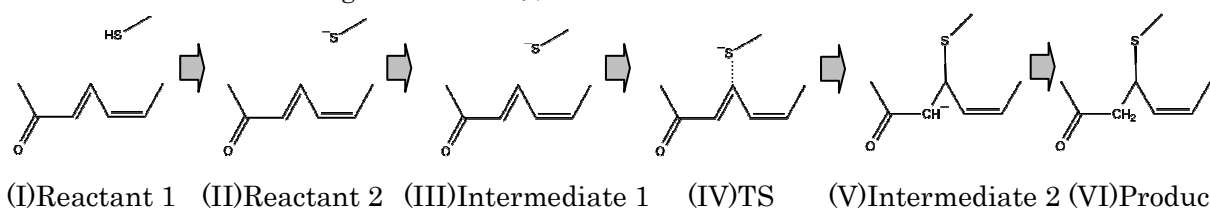
本研究では、共有結合性 PPAR γ リガンド 15d-PGJ₂, 15-oxoETE, nitro-233 を対象分子とし、Cys との反応機構、および、Cys の付加が起こりやすい部位の予測を理論化学的手法を用いて行う。反応の方向、反応の配向、反応の部位の違いにより異なる反応経路を網羅し、異なる反応経路の間の反応性、および、生成物の安定性の違いの考察を行う。

【計算手法】 計算モデル：それぞれのリガンド分子には、Cys が付加しうる不飽和炭素が複数箇所存在する(Fig.1)。本研究では、モデル分子として Fig.1 に示す分子を用いた。また、Cys は側鎖部分のみをモデル分子とした。

反応経路:Cys が付加する反応の経路を Fig.2 に示す。Cys がリガンド分子に付加する際には、チオール基のプロトンが外れる必要がある(Fig.2 I→II)。塩基性アミノ酸である、His, Lys, Arg や、



水がプロトンを引き抜く事が考えられる。次に、Cys の付加反応が進行する際に、脱プロトン化した Cys がリガンド分子に接近し Intermediate 1 となる(Fig.2 II→III)。その後、Cys の付加反応が進行し、TS を経て、Intermediate 2 となる(Fig.2 III→V)。最後に、プロトンが付加し生成物 VI となる(Fig.2 V→VI)。

Figure.2 反応の経路(15oxoETE β 位付加の場合)

反応経路の網羅：Cys の付加する配向，Cys の付加する方向により，多くの異なる反応経路が存在する。そこで，Cys が付加しうる箇所それぞれについて，異なる反応経路を網羅し計算を行う。

計算レベル：全ての計算は *ab initio* MO 法を用いた。HF/6-31G*，および，MP2/6-31G* の計算レベルを用い，気相中において，TS 探索，構造最適化を行い，得られた構造について振動解析を行った。*ab initio* MO 法計算には Gaussian03 を用いた。

【結果と考察】15d-PGJ₂，15-oxoETE，nitro-233 それぞれの場合について，(II)Reactant 2 を基準とした反応における各段階(III)Intermediate 1，(IV)TS，(V)Intermediate 2 の相対エネルギー，および，(I)Reactant 1 を基準とした(VI)Product の相対エネルギーを Cys の付加する異なる位置それぞれの場合について Fig.3 に示す。これより，(IV)TS，(V)Intermediate 2 の相対エネルギーを比較する事で，15d-PGJ は， δ 位付加， β_2 位付加両方の場合に安定な反応経路が存在する事が分かる。また，15-oxoETE は δ 位付加の場合に，nitro-233 は β 位付加の場合に安定な反応経路が存在する。次に，生成物の相対エネルギーを比較する事で，15d-PGJ は δ 位付加， β_2 位付加両方の場合に安定な生成物が存在する事が分かる。また，15-oxoETE は δ 位付加の場合に，nitro-233 は β 位付加の場合に安定な生成物が存在する。以上の事より，Cys の付加する位置は，15d-PGJ は δ 位付加， β_2 位付加，15-oxoETE は δ 位付加，nitro-233 は β 位付加である可能性が高い事が分かった。また，3 種のリガンド間で反応性，安定性の比較を行うと，反応経路に関しては nitro-233 の場合に最も安定な反応経路が存在し，15-oxoETE の場合に最も安定な生成物が存在する事が分かった。この結果，共有結合性 PPAR γ リガンドとして最も安定であるのは 15-oxoETE である事が予測される。

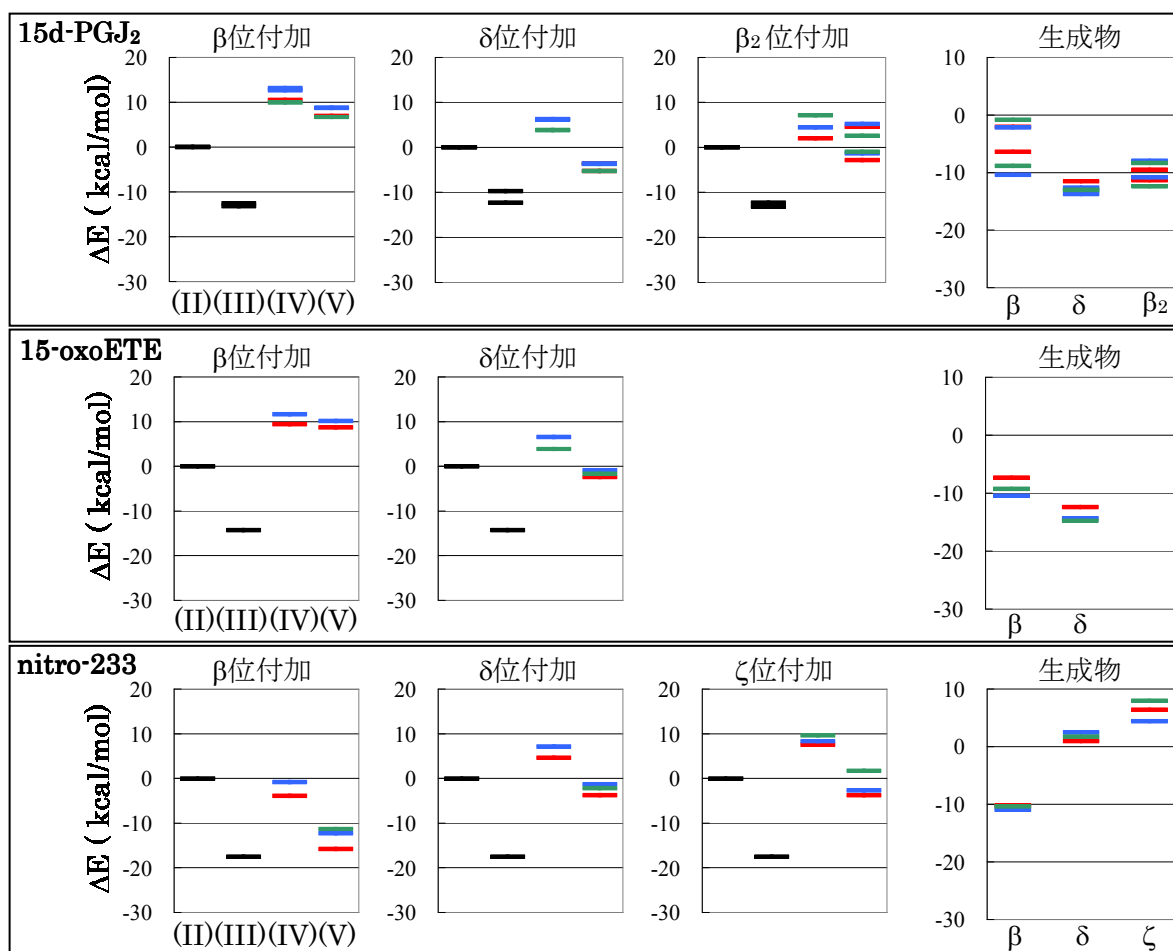


Figure.3 反応における各段階の相対エネルギー，および生成物の相対エネルギー(HF/6-31G*)