

4P-098

プロスタサイクリン合成酵素とプロスタグランジン H₂ 複合体に関する

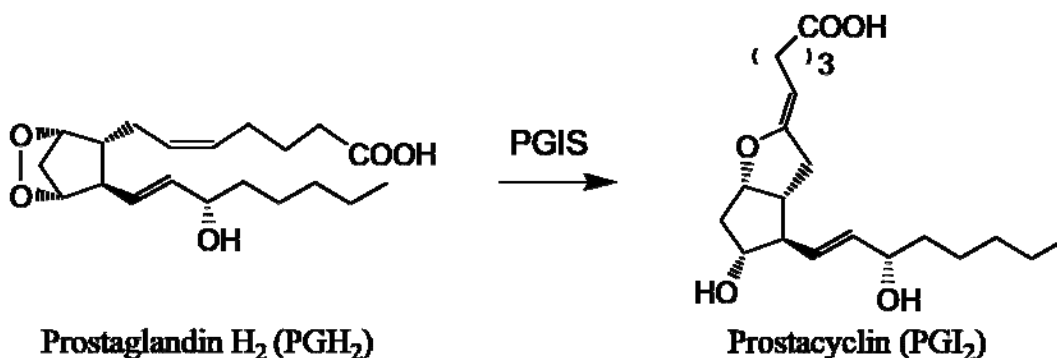
分子動力的研究

(茨城大理) 北條 貴之、渡部 良、吉村 誠慶、森 聖治

Molecular Dynamics Study of A Complex Between Prostaglandin H₂
and Prostacyclin Synthase

(Ibaraki Univ.) Takayuki Houjou, Ryo Watanabe, Takayoshi Yoshimura, Seiji Mori

<緒言>



Scheme 1 PGH₂ から PGI₂ への異性化反応

プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)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 P450(ステロイドの合成や薬物代謝に関与している重要なヘムタンパク質)の一種であり、酸素と還元型補酵素を必要としない。この反応のメカニズムは当研究室によって解明されたが、まわりのタンパク質や溶媒(水)の影響が考慮されていなかった¹⁾。本研究ではタンパク質や溶媒(水)の効果を考慮に入れ、PGH₂アナログと PGIS の複合体に関する分子動力学(MD)シミュレーションを行った。

<計算方法> 初期構造は、Minoxidil が結合したヒト由来の PGIS(PDB:3B6H (Resolution:1.62 Å))を使用²⁾。この構造から Minoxidil を取り除き、基質アナログ U46619(Figure 1)の、2D NOESY ¹H NMR のデータ³⁾と矛盾しない配座を作成し、AMBER プログラム(Ver.10・ff03,GAFF, TIP3P 力場)を使用し MD シミュレーション(3 ns)を行った。得られたスナップショットのうち NOESY のデータと矛盾しない構造を選び、U46619 を PGH₂に変えて MD シミュレーション(10 ns)を行った。

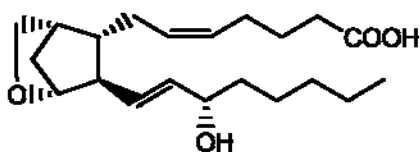


Figure 1 基質アナログ U46619



Figure 2 プロスタサイクリン合成酵素 (PDBID: 3B6H)

MD シミュレーション全体のエネルギーの平均値に近い構造を初期構造とし、QM 領域の全原子の位置から 14 Å 以上離れた水を取り除いて ONIOM(B3LYP:AMBER)法により、まず構造最適化を行った。

<結果>

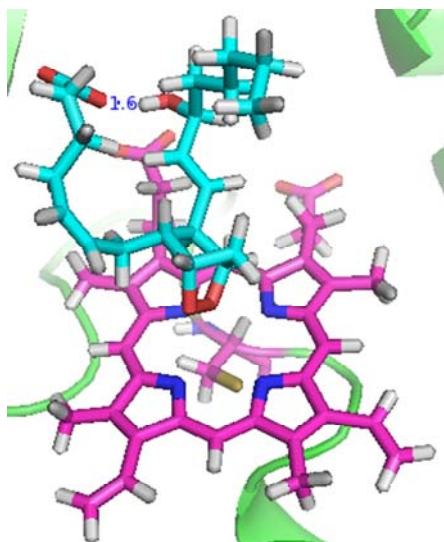


Figure 3 分子内水素結合あり
(2006.72 ps)

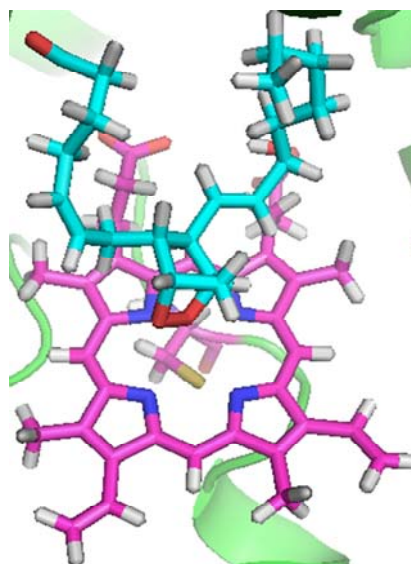


Figure 4 分子内水素結合なし
(9416 ps)

MD シミュレーション:PGH₂がへムに配位した状態で側鎖がフレキシブルに動く様子が見られた。4000 ps まで PGH₂の α 鎖のカルボキシル基と ω 鎖のヒドロキシ基との間で分子内水素結合を形成していた(Figure 3)が、シミュレーションが進むにつれて分子内水素結合は外れていった(Figure 4)。

ONIOM 計算:MD シミュレーションの結果より、PGH₂ が分子内で相互作用していない構造を 1 つ選び、ONIOM 法による構造最適化が終了した。その結果、鉄とエンドペルオキシド酸素の距離が 2.4 Å から 3.3 Å に離れた。おそらく、エンドペルオキシドのルイス塩基性が低いことが理由として考えられる。今後残りの 2 つの最適化も行い、Fe と酸素の距離が離れた原因を詳しく考察するとともに、反応機構解明に役立つ。

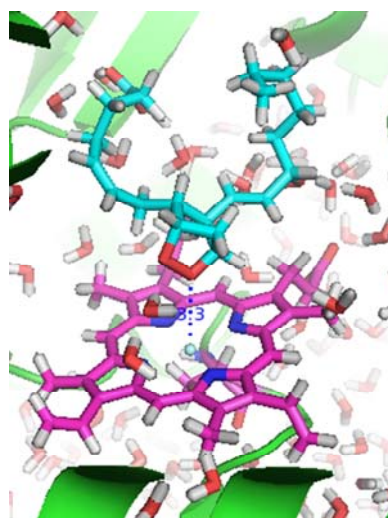


Figure 5 9416 ps の構造を初期構造とした ONIOM 法による最適化後の構造

- 1) T. K. Yanai, S. Mori, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4464-4473
- 2) C. W. Chiang, H. C. Yeh, L. H. Wang, N. L. Chan, *J. Mol. Biol.* **2006**, *364*, 266-274
- 3) K. H. Ruan, J. Wu, V. Cervantes, *Biochemistry* **2008**, *47*, 680-688.