

シクロオキシゲナーゼ-2 によるプロスタグランジン G₂

の生合成経路に関する酵素の効果の研究

(茨城大理¹, カセサート大理²) ○吉村 誠慶¹, Paul Gleeson², Supa Hannongbua², 森 聖治¹

Role of Enzyme on Biosynthesis of Prostaglandin G₂ by Cyclooxygenase-2

(Ibaraki Univ., Kasetsart Univ.) ○Takayoshi Yoshimura¹, Paul Gleeson², Supa Hannongbua², Seiji Mori¹

【緒言】シクロオキシゲナーゼ(COX)はアラキドン酸(AA)からプロスタグランジン(PG)H₂を生成するタンパク質である。COXにはシクロオキシゲナーゼ活性部位とペルオキシダーゼ活性部位が存在し、それぞれAAからPGG₂、PGG₂からPGH₂を生成する。

COXには3つのイソ酵素(COX-1、COX-2、COX-3)が知られているが、その中でCOX-2はアレルギー反応、炎症作用に深く関係している。現在COX-2を選択的に阻害する薬剤(NSAIDs)に注目が集まっていて、その詳しい反応機構を検討することは非常に重要である。

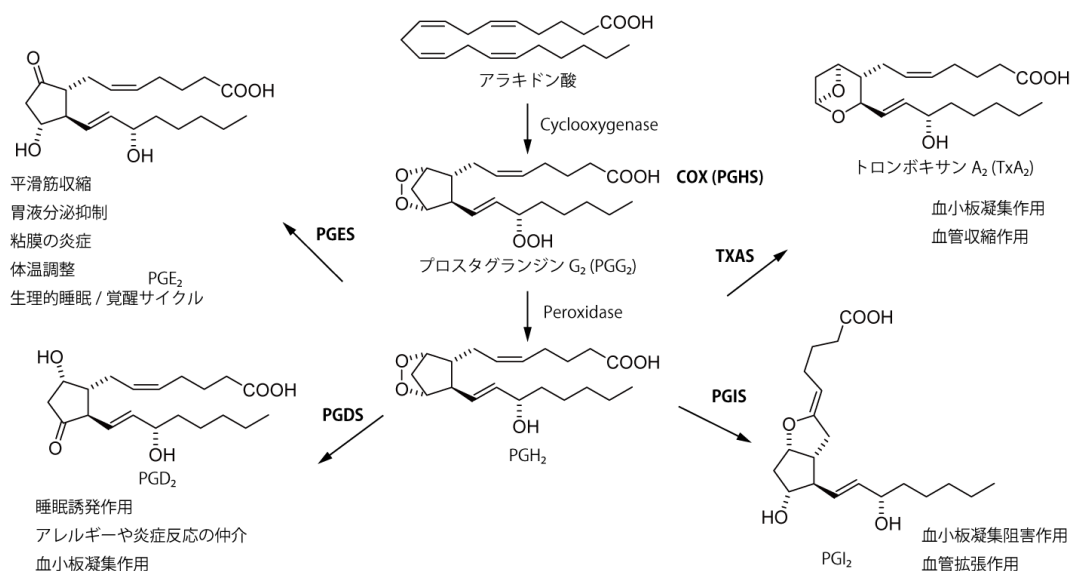


図1. アラキドン酸カスケード

過去の理論的研究では、シクロオキシゲナーゼ活性部位についてCOXやAAをフェノキシラジカルと基質の一部を切り出したモデルを用いた研究が行われている^{1,2}。本研究では、COXによるAAからPGG₂の生合成経路について、ONIOM法を用いたタンパク質全体のモデルを用いて触媒反応機構を検討した。

【計算方法】 X線結晶構造解析³から得られた COX-2 の単量体を初期構造として 20 ns の分子動力学(MD)シミュレーションを行い、その中から反応が進行するのに適した構造を選び、ONIOM モデル(モデル A)の初期構造とした。高レベル領域の計算には B3LYP/6-31G(d)を、低レベル領域の計算には AMBER 力場を用いた。また、タンパク質が無い状態と比較するために、タンパク質の一部と基質の一部を切り出したモデル(モデル B)を用いて B3LYP/6-31G(d) レベルで反応機構を検討し、B3LYP(PCM)/6-31G(d)レベルでエネルギー一点計算を行った。計算には Gaussian09 プログラムを用いた。

【結果】 ONIOM モデル、DFT モデルのどちらも反応の最初の段階である Tyr385 ラジカルによって基質の水素原子を引き抜くときの反応障壁が最も高いことが分かった。このことは水素原子を重水素に置換した速度同位体効果による実験結果とも一致している。⁴より詳細な結果は当日報告する。

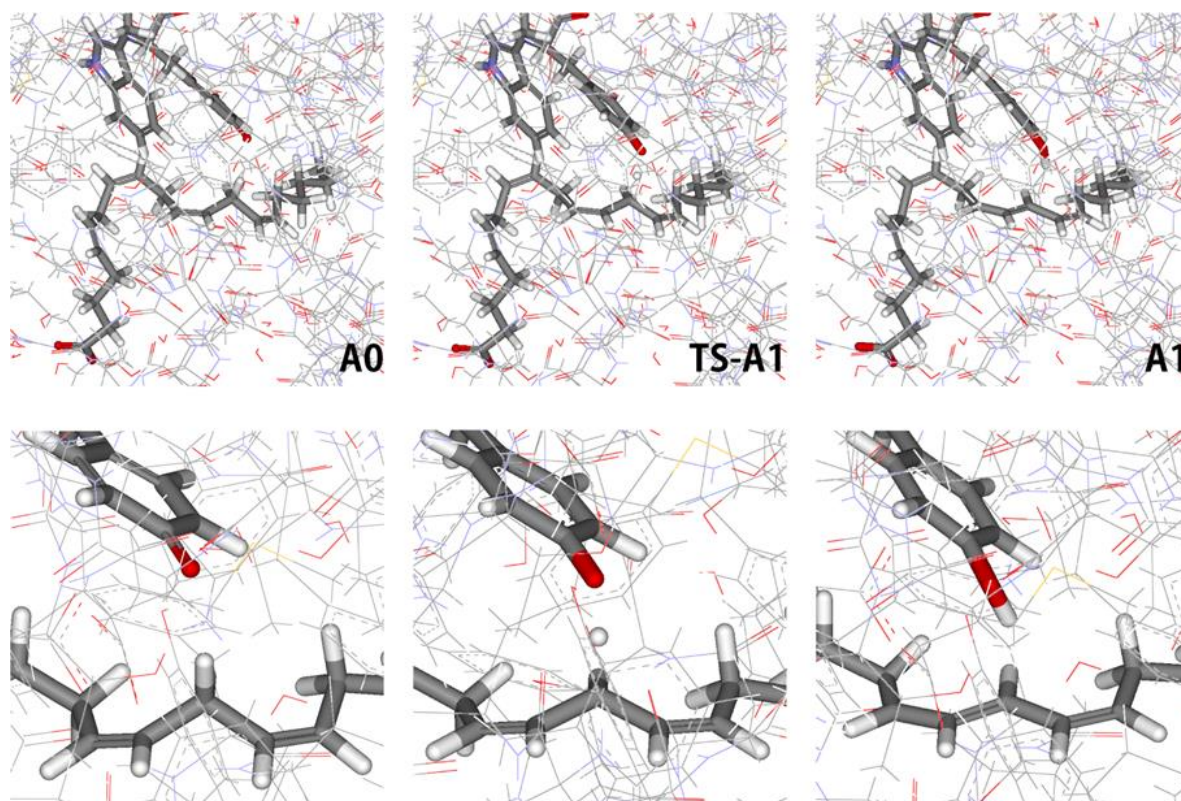


図 2. Tyr385 ラジカルによる基質の水素原子引き抜き反応の原系(A0)、遷移状態(TS-A1)、生成系(A1)それぞれの構造。

[1] Blomberg, L. M.; Blomberg, M. R. A.; Siegbahn, P. E. M., *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3297-3308

[2] Silva, P. J.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *110*, 345-351

[3] Vecchio, A. J.; Simmons, D. M.; Malkowski, M. G. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*(29), 21903-21907

[4] Wu, G.; Lu, J.-M.; Donk, W. A.; Kulmacz, R. J.; Tsai, A.-L. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 382-390