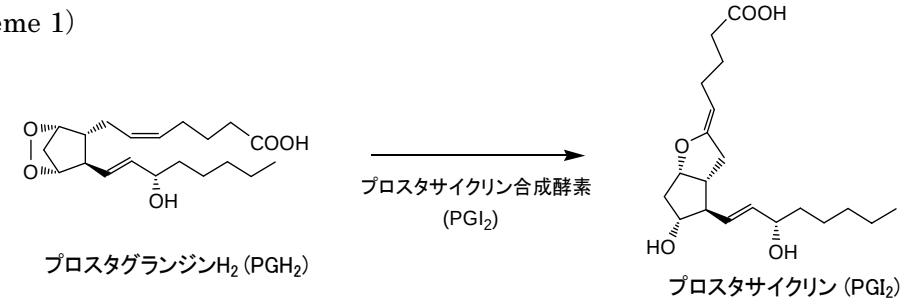
2P14

プロスタサイクリン合成酵素と基質の複合体に関する分子動力学的研究

○渡部 良，野内哲也，森 聖治
茨城大学理学部（〒310-8512 茨城県水戸市文京 2-1-1）

＜緒言＞

シトクロム P450（以下 P450）は生物界に広く分布する一群のヘムタンパク質であり、生体内では薬物代謝など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。その一方、プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)はプロスタグランジン H_2（PGH_2）からプロスタサイクリン（PGI_2）への異性化反応を触媒する。（Scheme 1）



Scheme1. PGH_2 から PGI_2 への異性化反応

この異性化反応機構は、当研究室によって解明された [1]。しかしながら、その研究では、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。本研究では、それらの効果を考慮にいれた反応機構を解明する準備段階として分子動力学を用いた。

＜計算方法・結果＞

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))を使用した。この構造から Minoxidil をのぞき、NMR 結晶構造解析のデータ [2] をもとに PGH_2 を配位させた。その後、AMBER プログラム(Ver.10・ff03 力場)を使用し分子動力学シミュレーション(NPT アンサンブル,300K)を行った。その結果、ヘ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。(Figure 1)

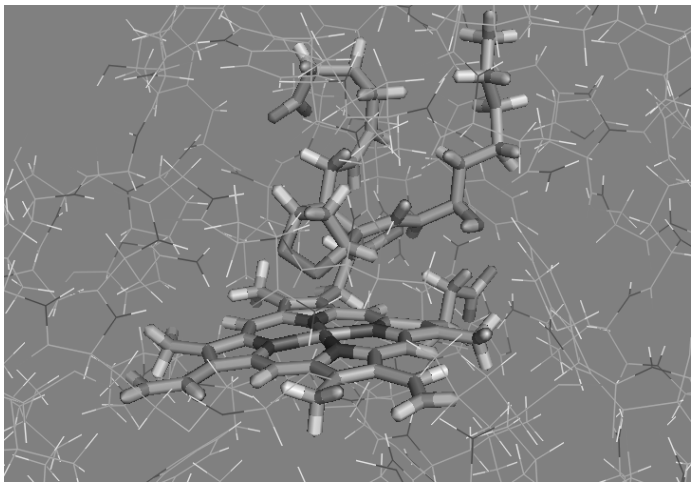


Figure1. 平衡計算後の構造の一例

1）Yanai, T. K.; Mori, S; *Chem. Eur. J.* 2009, *15*, 4464-4473.
2）Ruan, K.H.; Wu, J; Cervantes, V. *Biochemistry* 2008, *47*, 680-688.