

EzCatDB (酵素触媒機構データベース) の開発

ナガノ ノゾミ
長野 希美タンパク質機能チーム 研究員
(JST さきがけ21 兼任)

酵素の立体構造、リガンドの化学構造、酵素とリガンドの相互作用など様々な角度から酵素の触媒機構を詳細に理解することで、その酵素に特有な阻害剤・活性化剤などをデザインすることが可能となると考えられます。しかしながら、酵素にまつわる情報学はまだ十分に整理されているとは言えません。従来の酵素の分類である酵素番号は、主に基質・産物の化学構造や触媒反応に関わる補酵素などに基づいて分類が行われており、触媒機構において重要であるタンパク質の配列情報や立体構造に関する情報が全く考慮されていないのです。例えば、異なるフォルドやスーパーファミリーに属する酵素でも、類似の反応を触媒することもある反面、同じ配列ファミリーに属する酵素でも異なる戦略で触媒機能を担うこともあります。酵素番号は、そのような詳細な触媒機構を反映した分類法ではないのです。また、酵素によっては、1種類の反応だけでなく、複数の基本反応を組み合わせた複雑な反応を触媒することもあります。そのような場合、一つの酵素番号だけで触媒機構を表現するのは困難です。

他方で、タンパク質の立体構造のデータは、現在、Protein Data Bank (PDB) に2万エントリ以上登録されていますが、このうち酵素の立体構造データには、タンパク質のみならず、基質・産物・補酵素や反応中間体、あるいはそのアナログ化合物や遷移状態のアナログなど重要なリガンド情報も多数含まれており、PDBそのものが、創薬を行う際にリード化合物に関する有用情報の宝庫となっていると考えられます。それにも関わらず、PDBなど従来の立体構造データベースでは、酵素タンパク質とリガンドとの関係がアノテーションされていません。

そこで私は、構造生物学や創薬を支援する観点から、酵素とリガンドの反応部位に特に注目し、酵素立体構造のPDBデータにおけるリガンドのアノテーションから酵素触媒機構の系統的な分類までを行い、酵素触媒機構データベース・EzCatDB⁽¹⁾⁽²⁾を開発しています。図1には、EzCatDBを用いた化合物データによる酵素検索の例を示し、図2には酵素触媒機構の階層的な分類のページを示しています。この触媒機構の階層分類では、第1階層；基本反応(R)、第2階層；リガンドの反応部位の構造(L)、第3階層；触媒機構の種類(C)、及び第4階層；酵素側の触媒残基など(P)というように分類されています。この触媒機構分類は、従来の酵素番号による分類と比べて、酵素活性部位の構造と機能との関係を大きく反映するということが分かってきました。

References

- (1) Nozomi Nagano. (2005). EzCatDB: The Enzyme Catalytic-Mechanism Database. *Nucleic Acids Research*, **33** (1) Database Issue, *in press*.
(2) EzCatDBのURL: <http://mbs.cbrc.jp/EzCatDB/>

図1 リガンド検索の応用例

枠内にあるピリドキサルリン酸 (Pyridoxal phosphate) を補酵素として結合し、さらにPDBのデータに中間体もしくはそのアナログが結合する酵素を検索すると、該当する酵素エントリがヒットします。それらの酵素データを参照すると、図に示されるような中間体化合物もしくはそのアナログ化合物が結合していることが分かります。これらの化合物は、ピリドキサルリン酸の青枠の部分を、緑色の枠に囲まれた部分で示した基質などによって置換した中間体の構造をとっています。また、下の段には、酵素データに結合している反応中間体に類似した化合物のデータが示されています。

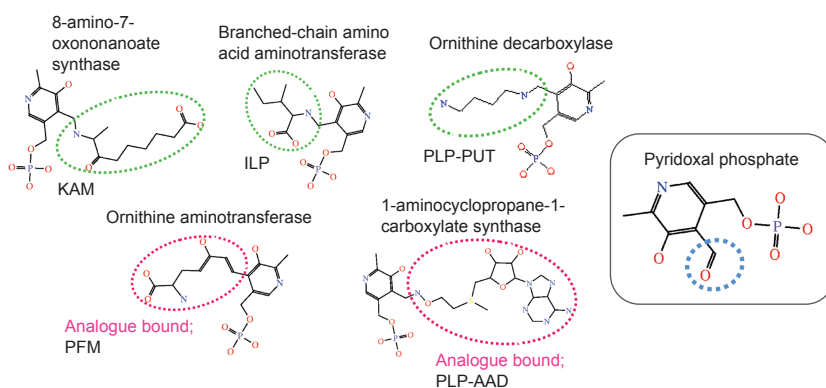
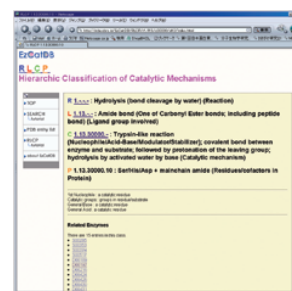


図2 触媒機構の階層的な分類RLCP



EzCatDBでは、酵素の触媒機構を階層的に分類しています。ここでは、トリプシン等のセリン・プロテアーゼ類の分類ページを示しています。サイトの下の部分に、このクラスに属する酵素エントリが列挙されて、各酵素データへのリンクが貼られています。