

# 酵素触媒機構データベース：EzCatDB

## 酵素触媒機能の理解から創薬へ

生命情報科学研究センター 長野 希美

### 従来の酵素分類DBの問題点

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、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になると考えられる。しかし、酵素にまつわる情報はまだ十分に整理されているとは言えない。従来の酵素の分類であるEC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。

例えば、異なるフォー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のに対して、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る。

EC番号では、そのような詳細な触媒機構を反映することは難しい。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(加水分解反応、転移反応、解離反応など)を組み合わせた複雑な反応を触媒することもあり、そのような場合も、

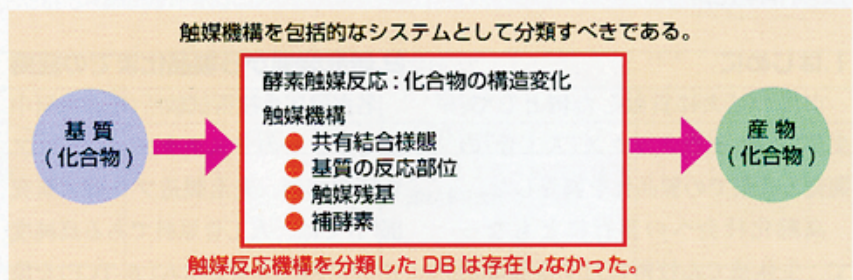


図1 酵素触媒反応に関わる要因

一つのEC番号だけで触媒機構を表現するのは困難である。

### 立体構造DBの現状

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るが、PDBの酵素立体構造データには、タンパク質のみならず、基質・産物・補酵素あるいは反応中間体そのもの、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上でリード化合物候補の宝庫となっていると考えられる。それにも関わらず、PDBを含めて従来の立体構造関連のデータベースでは、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ない。また、創薬を目指す観点から

は、立体的な機構を考慮することも重要であると考えられる。

### 酵素触媒機構DBの構築から創薬へ

上記のような問題点を踏まえて、図1に示すような触媒機構を決定する要因を考慮しながら、酵素とリガンドの反応部位に特に注目して、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行う酵素触媒機構データベース：EzCatDBを開発した。

このデータベースでは、次のように酵素触媒機構を4つの階層に分類している。

- 基本反応
  - リガンドの反応部位の構造
  - 触媒機構の種類
  - 酵素側の触媒残基、補酵素の種類
- これは、世界的にも新しい試みである。

また、酵素触媒反応におけるネイティブな化合物(基質、産物、補酵素)以外に反応中間体化合物やそれらの類似化合物(アナログ化合物)の解析も行っている。こうしたアナログ化合物のデータから創薬におけるリード化合物のデザインに貢献できるのではないかと考えている。

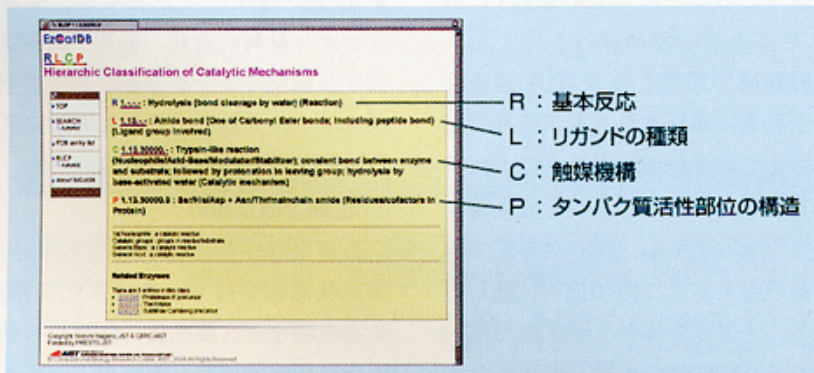


図2 階層的触媒機構分類：RLCP (トリプシン型触媒機構の分類例)

### 関連情報

- (1) Nozomi Nagano: Nucleic Acids Research, 33 Database Issue, D407-D412 (2005)
- (2) 触媒機構データベース EzCatDBのURL: <http://mbs.cbrc.jp/EzCatDB/>