

蛋白質構造解析ユーザーグループ

マウス由来 *S*-アデノシルホモシステイン加水分解酵素の結晶構造解析

○日下部吉男¹、大角地剛¹、田中信忠¹、中西雅之²、北出幸夫³、中村和郎¹

¹昭和大・薬、²松山大・薬、³岐阜大・工

【目的】*S*-アデノシル-L-ホモシステインヒドロラーゼ(SAHH)は、生体内に必須のメチル化反応の副産物として生じる *S*-アデノシル-L-ホモシステイン(SAH)を L-ホモシステイン(Hcy)とアデノシン(Ado)に加水分解する酵素である。SAHH の阻害は、生体内で必須の種々のメチル化を阻害する。従って SAHH 阻害剤は、病原微生物に対する感染症治療剤として期待されている。しかし、SAHH は宿主(ヒト)でも重要な生理機能を担っているため、本酵素を標的とする感染症治療剤には高い選択阻害能が要求される。我々の研究室では、マラリア原虫由来 SAHH (PfSAHH)や結核菌由来 SAHH (MtSAHH)の立体構造を明らかにしてきたが、人等哺乳類由来 SAHH の立体構造が高分解能で解明されていないため、選択的阻害剤を考察することが困難であった。

本研究ではヒト由来 SAHH のアミノ酸配列に対して高い相同性を持つマウス由来 SAHH (MmSAHH)と数種類の阻害剤結合型の立体構造を高分解能で明らかにし、詳細な結合様式を解明した。

【方法】His タグ融合 MmSAHH を 2 段階のクロマトグラフィーにより精製した。MmSAHH を 0.24mM まで濃縮し、各種阻害剤 4.0mM を加え、これを結晶化サンプルとし結晶化条件の探索を行った。阻害剤には Ado、アリステロマイシン(Ari)、ノルアリステロマイシン(NAM)、リバビリン(Rib)を用いた。得られた結晶を用い、高エネルギー加速器研究機構(PF)において X 線回折実験を行った。Ado、Ari、NAM、Rib 結合型 MmSAHH に関し、分解能がそれぞれ 1.95、1.90、1.95、2.37 Å という高分解能の回折強度データを得ることが出来た。ラット由来 SAHH をモデルとして用いた分子置換法による位相決定を行い、構造精密化を行った。

【結果および考察】Ado、Ari、NAM、Rib 結合型 MmSAHH の結晶構造を明らかにすることが出来た。SAHH に関し、これまで 2 Å 以上の分解能での解析例は無く、今回の立体構造は阻害剤のデザインのみならず反応機構の解明にも役立つだろう。