

X線結晶解析に基づく 銅アミン酸化酵素の触媒機構

Catalytic mechanism of copper amine oxidase on the basis of X-ray crystal structure

研究分野
生体触媒科学
研究者



岡島 俊英
H. Okajima

▶ キーワード Keyword

酵素の活性部位、構造変化、触媒機構、ドラッグデザイン
active site, conformational change, catalytic mechanism, drug design

▶ 応用分野 Application

医療分野、糖尿病関連医薬
medical field, diabetes medicines

▶ 目的・期待される効果

○ヒト銅アミン酸化酵素の特異的阻害剤の開発

研究開発段階

基礎

実用化準備

実用化

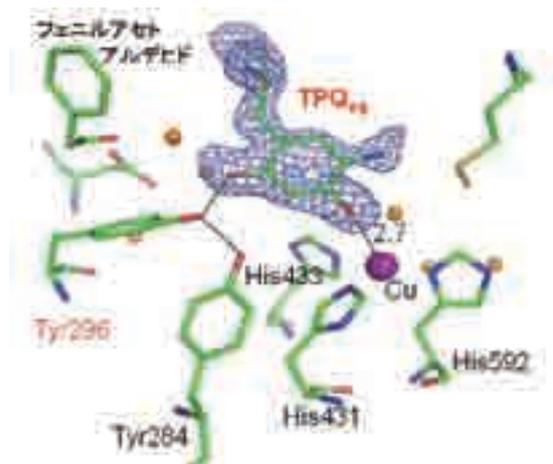
研究内容

▶ 概要

銅アミン酸化酵素は種々の生理活性アミン類の酸化的脱アミノ反応を触媒する酵素で、動植物や微生物などに広く分布しています。ヒトでは腎臓や血管内皮に存在し、糖尿病・動脈硬化・神経変性疾患等の種々の疾病に密接に関係することが最近明らかになっています。本研究では、X線結晶解析に基づいて銅アミン酸化酵素の触媒機構を解明することを目的としており、触媒反応中間体を標的とする特異的阻害剤の開発に繋がることが期待されます。

▶ 技術内容

銅アミン酸化酵素の活性中心には、タンパク質の翻訳後修飾によって形成されるビルトイン型補酵素の一種、トパキノン (TPQ) が含まれており、基質と生成物間の電子/プロトンの授受に必須の役割を担っています。本酵素の単結晶に嫌気ボックス中で基質と反応させることにより、反応過程で生成するセミキノラジカル中間体のX線結晶構造を決定することに成功しました。また、1.08 Å分解能の超精密構造の解析にも成功し、精密なドラッグデザインに有効な情報も得ています。



【論文 Paper】

- [1] T. Murakawa et al. Acta Crystallogr. D. 2013, 69, 2483-2494 (2013).
- [2] Copper Amine Oxidases: Structures, Catalytic Mechanisms, and Role in Pathophysiology. CRC Press, Taylor & Francis Group, Florida (2009).
- [3] Taki, M. et al. Biochemistry 47, 7726-7733 (2008).
- [4] Moore, R.H. et al. J. Am. Chem. Soc. 129, 11524-11534 (2007).