

29-0140

分子動力学的手法を用いたウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーターの全体構造のモデル化

○高岡 翼¹, 森 健一¹, 畑 晶之¹, 根矢 三郎¹, 星野 忠次¹ (¹千葉大院薬)

【目的】 ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター(uPA)は、線維素溶解系において中心的役割を果たすセリンプロテアーゼである。近年 uPA は線溶だけではなく、様々な生体内現象に関わることが明らかになってきた。しかしながら、uPA の各ドメイン (N 末端+kringle ドメイン (KR) と catalytic ドメイン (CD)) の X 線結晶構造は得られているが、全体構造は得られていない。我々は uPA の挙動を明らかにすることを目的とし、その第一段階として分子動力学的手法を用いた uPA の全体構造のモデル化を試みた。

【方法】 VMD を用いて、uPA 類似構造をもつウシトロロンビンの結晶構造に uPA の各ドメインの構造を重ねあわせ、PDB 形式に保存した。uPA のドメイン間をつなぐリンカーは InsightII を用いて作成し、KR の C 末端に結合させた。KR の C 末端 10 残基と CD の N 末端 1 残基は、主鎖の二面角を回転させて、リンカーを結合させやすい方向に変えた。AMBER によるエネルギー極小化計算を行い、リンカーと CD の C 末端を結合させた。これを初期構造として分子動力学シミュレーションによる平衡化を行い、uPA の全体構造のモデルを完成させた。

【結果および考察】 ヒトプレトロンビンはヒトトロロンビンの前駆体であり、uPA の全体構造は uPA が活性化される前の状態である。したがって、ヒトプレトロンビンと今回モデル化した uPA のリンカーから CD の N 末端の構造は類似していることが予想される。ヒトプレトロンビンの結晶構造と比較した結果、モデルに用いた uPA の CD よりモデル化後の構造の方がヒトプレトロンビンと類似していた。このことから、uPA の全体構造のモデル化は成功したと考えられる。