

X線結晶構造解析に基づくヒスチジン脱炭酸酵素の触媒ループの役割

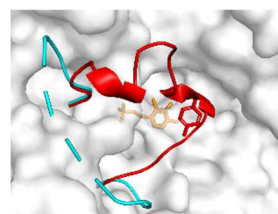
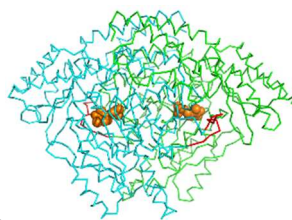
(香川大学¹・お茶の水女子大学²) ○小森 博文¹・新田 陽子²

Role of the catalytic loop of histidine decarboxylase based on X-ray crystal structure (¹Faculty of Education, Kagawa University, ²Faculty of Core Research Natural Science Division, Ochanomizu University) ○Hirofumi Komori,¹ Yoko Nitta²

We have determined the crystal structures of wild-type histidine decarboxylase, mutants, and inhibitor complexes using X-ray crystallography. Based on its crystal structure, we will discuss the molecular mechanism of histamine synthesis reaction. In particular, we will focus on the role of the catalytic loop region in the decarboxylation reaction, which has been shown to have different structures depending on the conditions, based on previous results.

Keywords : Decarboxylase; Histamine; Crystal structure; X-ray structure analysis

ヒスチジン脱炭酸酵素は、必須アミノ酸の一つであるヒスチジンからヒスタミンを生成する酵素であり、哺乳類におけるヒスタミン生成反応は主にこの酵素の働きによるものである。ヒスタミンは多様な生理作用を有し、花粉症や皮膚炎といったアレルギー性疾患において重要な役割を担う生理活性物質である。そのため、ヒスタミンの働きを抑制することを目的に、薬理的なアプローチによる研究が行われている。我々は、これまでにヒスタミン合成の分子機構を解明するために、ヒスチジン脱炭酸酵素と阻害剤ヒスチジンメチルエステル(HME)複合体の X 線結晶構造解析を行い、酵素との特異的な結合様式について明らかにしてきた。また、触媒ループ上の活性に重要な役割を持つと考えられるチロシンをフェニルアラニンに置換した点変異体 Y334F についても HME 複合体と同様の条件で異なる晶系の結晶が得られており、その結晶構造を決定している。さらに、点変異体 Y334F の結晶に、基質ヒスチジンをソーキングすることによって、PLP とヒスチジンの結合した状態（反応中間体）の構造を得ることに成功している。これは脱炭酸の起こる前の反応中間体構造と考えられる。これまでに明らかになった構造を比較すると、触媒ループ領域に大きな違いが見られる。これまでに X 線結晶解析に成功してきた結晶構造と他の脱炭酸酵素の構造を比較することにより、脱炭酸反応における触媒ループ上のチロシン残基の役割について議論する。



- (1) H. Komori *et al.*, *Acta Cryst.* **F287** 675-677 (2012).
- (2) H. Komori *et al.*, *J. Biol. Chem.* **287** 29175-29183 (2012).
- (3) Y.Nitta *et al.*, *Seikagaku.* **87** 321-325 (2015).
- (4) H.Komori & Y.Nitta, *J. Biol.Macromol.* **21**(2) 69-74 (2021).