28L-am08

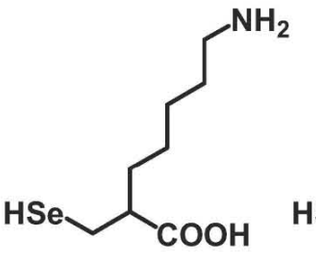
カルボキシペプチダーゼBと阻害剤の共結晶化とX線構造解析

○吉本　暢子[1], 伊藤　俊将[1], 稲葉　有香[1], 石井　秀美[1], 山本　恵子[1]([1]昭和薬大)

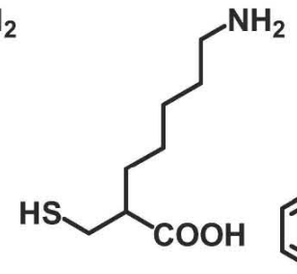
【目的】血漿中のカルボキシペプチダーゼB（CPB）はフィブリンのC末端リジン残基を切断することで線溶を阻害する．よってCPB阻害剤は線溶促進剤（血栓治療薬）として期待されている．最近，我々は新しいCPB阻害剤**1**，**2**の創製に成功した.[1] 今回は，セレンがCPB中の亜鉛に配位していることを確認するため，**1**，**2**，**EF6265**とCPBの複合体の共結晶化・X線結晶構造解析を行なった.

【方法・結果】CPBは相同性が高く，安定かつ購入可能なブタ膵臓CPB（ppCPB）を用いた．**2**または**EF6265**とppCPBの複合体は良好な結晶が得られ，構造解析を行うことが出来た．1とppCPB複合体の共結晶化は,セレノールをプロピオニル基で保護した化合物を用いて，DTT存在下で行うことにより，達成した．**1**，**2**，**EF6265**とppCPB複合体のX線結晶構造解析の分解能は，それぞれ1.8 Å，2.0 Å，1.8 Åであった．3つの阻害剤のアミノ基はppCPBの基質認識残基であるAsp255と塩橋を形成し，Ala250，Thr268と水を介して相互作用していた．また，カルボン酸は塩基性アミノ酸残基と塩橋を形成していた．さらに，**EF6265**はホスフィン酸の2つの酸素原子が2.1，2.7Åの距離でppCPB中の亜鉛に配位しており，**1**はセレノール，**2**はチオールが亜鉛にそれぞれ2.4Åの距離で配位していた．このことから，セレノールがCPBの亜鉛に配位することが確認でき，セレンがCPB中の亜鉛配位子として働くことが証明出来た.

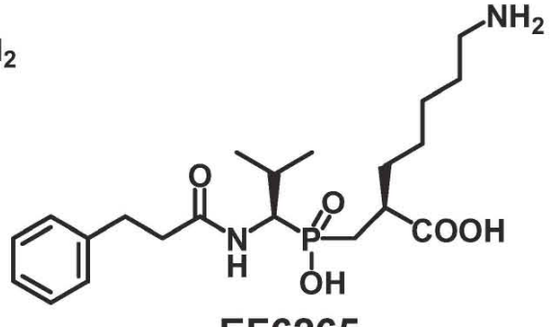
1) *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7696-7705.



1



2



EF6265