

28N-pm15

生物活性物質-タンパク質間における C-H...O 水素結合の重要性

○中島 佑介¹, 伊藤 幸裕¹, 鈴木 孝禎¹ (¹京府医大院医)

【背景・目的】ドラッグデザインの際に考慮される生物活性物質-タンパク質間の化学的な非共有結合性相互作用として、N-H...O 水素結合や O-H...O 水素結合がよく知られている。水素結合のひとつとして知られている C-H...O 水素結合は、それらの相互作用と比較して弱い相互作用であることからドラッグデザインをはじめとする分子設計に用いられることはなかった。しかしながら、アンモニウムカチオンに隣接する C-H 基は、陽電荷の電子求引効果によってプロトン供与性が強くなり、N⁺-C-H...O 水素結合は N-H...O 水素結合や O-H...O 水素結合に匹敵する強い相互作用となることが計算化学により見積もられている。そこで、我々はアミン含有生物活性物質-タンパク質間の結合において、N⁺-C-H...O 水素結合が生物活性物質の活性を左右する重要な相互作用である可能性を考え、アミン含有生物活性物質-タンパク質間に N⁺-C-H...O 水素結合が存在するかどうか調査するとともに、C-H...O 水素結合の重要性の実験的証明を試みた。

【方法・結果】我々は、プロテインデータバンク (PDB) に X 線共結晶構造が報告されているアミン含有生物活性物質-タンパク質複合体を調査し、短い C-H...O 距離 (H と O のファンデルワールス半径の和である 2.72 Å 以下) をもつものを多数見出した。その中で G9a-like protein (GLP) と阻害薬 **1** の共結晶構造 (PDB ID; 3MO0) に着目した。阻害薬 **1** のジメチルアミノ基の窒素原子に隣接する C-H 基は、周辺のアミノ酸残基と C-H...O 水素結合を形成することが示唆された。そこで、阻害薬 **1** 及び N-CH 基の数を減らした **1** 誘導体を合成し、それらの GLP 阻害活性を評価した。その結果、N-CH 基の数と阻害活性には良い相関が見られ、C-H...O 水素結合が阻害活性に影響することが示唆された。

