

27PA-am010

Structural insight into thrombin inhibition mechanism of Schiff base copper(II) chelates harboring D-tryptophan

○岡田 知晃¹, 奥田 衣理¹, 坂下 晃哉¹, 畠山 巧¹, 波多江 典之¹, 豊田 栄子¹ (¹北医療大薬)

【背景・目的】当研究室ではこれまでに、Trypsin および Thrombin に対して強い阻害効果を示す 50 種類を超える Schiff 塩基銅(II)錯体を合成し、その性質を研究してきた ($K_i = 10^{-5} \sim 10^{-6}$ M). その中でも特に *p*-amidinosalicylidene-D-tryptophanato (aqua)copper(II), (右下図. 以下, *p*-D-Trp 阻害剤) が Thrombin に対して非常に強い阻害効果 ($K_i = 2.7 \times 10^{-8}$ M) を示すことが分かった. なぜ置換基に D-Trp を持つ *para*-amidinosalicylidene 誘導体のみが例外的に強力な Thrombin 阻害能を有するのか? 本研究では [Thrombin - *p*-D-Trp], [Thrombin - *m*-D-Trp], [Trypsin - *p*-D-Trp], [Trypsin - *m*-D-Trp] の 4 種の酵素 - 阻害剤複合体の結晶構造を比較することでその理由を解明することを目指した. 本発表では [Trypsin - *p*-D-Trp], [Trypsin - *m*-D-Trp] の結晶構造とそこから得られた知見に関して報告を行う.

【結果・考察】これまでに [Trypsin - *p*-D-Trp], [Trypsin - *m*-D-Trp] に関して共結晶化により単結晶を作成し、それぞれ 1.40 Å 分解能での構造決定に成功した. *para* 体, *meta* 体のどちらの阻害剤も, amidinosalicylidene 部位は同様の相互作用様式で Trypsin の基質認識ポケットに結合していたが, D-Trp 部位の indole 環の Trypsin への結合様式は全く異なっていた. *m*-D-Trp 阻害剤において indole 環は His 57 と相互作用していた. 一方, *p*-D-Trp 阻害剤においては, indole 環と Trypsin の Gln 192 との間に広い接触面積の van der Waals 相互作用が認められた. 周辺残基の立体位置の保存性から, これらの相互作用様式は Thrombin にも共通していると考えられる.

