

## ヒトトロンビンと阻害剤複合体の結晶構造解析

Neutron crystallographic structure analysis of human  
thrombin-inhibitor complex

山田 太郎<sup>1)</sup> 新村 信雄<sup>1)</sup> 田中伊知朗<sup>1)</sup> 栗原和男<sup>2)</sup>

Taro YAMADA Nobuo NIIMURA Ichiro TANAKA Kazuo KURIHARA

<sup>1)</sup>茨城大学 <sup>2)</sup>原子力機構

JRR-3 の BIX-4 を用いてヒト $\alpha$ -トロンビン-ビバリルジン複合体結晶の中性子回折実験をおこなった。

キーワード : ヒト $\alpha$ -トロンビン, 中性子単結晶構造解析

### 1. 目的

トロンビンと阻害剤の複合体結晶の水素位置を含めた構造を決定し、その相互作用を明らかにすることによりドラッグデザインに必要な知見を得る。活性部位のプロトン化の状態を観察することに反応機構の新しい情報を得る。

### 2. 方法

トロンビン-阻害剤ビバリルジン複合体については体積  $8 \text{ mm}^3$  の結晶を使用した。中性子回折実験は JRR-3 (出力 20MW) に設置された BIX-4 を用いて室温でおこなった。4 時間露光/フレームで  $0.3^\circ$  ステップスキャンによる測定をおこない 2009 年度第 1 サイクルに 143 枚、2009 年度第 2 サイクルに 145 枚の回折像を得た。その後、HKL 社の Denzo, Scalepack を用いてデータ処理をおこない回折強度データを得た。

### 3. 研究成果

4 時間の露光でトロンビン-ビバリルジン複合体は  $2.8 \text{ \AA}$  分解能で回折した。独立な 8509 個の反射の回折強度データを得ることができた。このデータと X 線回折実験データの両方を使って構造解析を行った。この回折実験の詳細については論文を執筆中である。

### 4. 結論・考察

切断されたビバリルジンは活性部位に残っており、反応が終わる直前の状態を観察することが出来た。活性部位のセリン残基は切断されたビバリルジンと近い位置にあり相互作用が見られる。また活性部位に加水分解反応に関わる水の存在が示唆されたが、X 線回折実験等により証明したい。

### 5. 引用(参照)文献等

Taro Yamada et al. (2008) Acta Cryst. A64, C236-237.