

29【P1】 I -135

疎水性ポテンシャルを用いたプリオン蛋白質上のリガンド結合部位の同定とドッキング計算による *in silico* スクリーニング

○山乙 教之¹, 李 洪涛¹, 広野 修一¹ (1 北里大薬)

【目的】正常型プリオンから異常型プリオンへの変換を抑制する新規薬物を設計したり、化合物 3 次元データベースを用いて *in silico* スクリーニングを行い、有効な化合物を見出すためには、プリオン蛋白質上のリガンド結合部位の位置と結合様式についての情報が必要である。そこで、疎水性ポテンシャルを用いたプリオン蛋白質上のリガンド結合部位の同定とリガンド化合物のドッキング計算による結合様式の決定を行った。

【方法】一般に、プリオン結合リガンドには、水素結合性がほとんど無い疎水のなリガンドが多いことから、疎水性ポテンシャルを用いた結合サイト探索プログラム HBOP を開発した。このプログラムを正常型プリオンの X 線構造に対して適用し、リガンド結合部位についての情報を得た。得られた結合部位に対して、SYBYL FlexX/CScore を使い、既知のリガンド化合物をドッキングさせることにより、結合様式を明らかにした。

【結果・考察】HBOP プログラム及び FlexX プログラムによるプリオン蛋白-リガンド複合体のモデリングから、疎水性リガンド結合部位として、異常型プリオン生成阻害活性のあるリガンド化合物が結合する small pocket と、阻害活性の無いリガンド化合物が結合する large pocket があることが推定された。そして、異常型プリオン産生阻害活性に必要なファーマコフォアとして、NH₂ 基の様な水素供与性基、SO₂ 基の様な水素受容性基、および、疎水性基として、ナフタレン環の様な大きな芳香環の 3 つが明らかとなった。現在、化合物データベースに関して、予備的な *in silico* スクリーニングを行っているところであるが、強い異常型プリオン産生阻害活性を持つと予測される化合物がいくつかヒットしている。