

薬物輸送担体の機能解析:リガンド化合物の三次元ファーマコフォア解析とリガンド結合部位の三次元マッピング

Identification of 3D pharmacophores for a series of transporter ligands and 3D mapping of binding site for the ligands

○広野 修一¹(¹北里大薬)

現代の合理的医薬品開発において、化合物のADMEを、創薬の初期の段階から考慮して開発を進めることが必須であるとの認識が高まっている。中でも医薬品の吸収と排泄に重要な役割を果たしているトランスポーターに関する研究が数多く行われているが、基質の3次元構造と輸送能との構造活性相関に関する研究は少ない。そこで、本研究では、薬物輸送担体の機能解析に対する計算化学的研究の一環として、標的タンパク質の立体構造が未知の場合のコンピュータ支援医薬分子設計手法であるLigand-Based Drug Designの戦略に基づき、トランスポーターOAT1及び3に対するリガンド化合物の3次元ファーマコフォアの同定と、基質との相互作用様式の推定を行った。さらに、OAT1及び3の結合部位の3次元構造モデリングを行い、リガンドとの相互作用様式の観点から、両者の基質認識に重要なアミノ酸残基の同定を行った。この解析により、OAT1、OAT3に対するリガンド化合物の3Dファーマコフォアが得られた。3Dファーマコフォアを比較すると、OAT3に対するリガンドの方がより疎水的であることがわかった。また、立体場・静電場・logPを考慮したCoMFAの結果、 q^2 値が良好なCoMFA等高線図が得られた。次に、鋳型としてX線結晶構造が既知である大腸菌のglycerol-3-phosphate transporter (1PW4)を用いたモデリングを行い、OAT1及びOAT3の3次元構造を得た。リガンドとの複合体構造から、OAT1の基質認識に重要なアミノ酸は、Q234、R466及びL354、V145などのリガンド近傍の疎水ポケットを形成するアミノ酸であり、OAT3に重要なアミノ酸はR454及びW334、Y342などの疎水ポケットを形成するアミノ酸であると推定した。これらの情報を用いることにより、*in Silico*スクリーニングのみならず、OAT1やOAT3が関与する体内動態の調節を可能にする薬物分子デザインが可能になると考えられる。