

26LA-am04

アミノ酸組成を利用した蛋白質モデル構造における医薬分子結合部位の予測
○曾我 真司¹, 白井 宏樹¹, 小堀 正人¹, 平山 令明²(¹アステラス製薬分医研, ²東海大医)

【目的】標的分子上の医薬分子結合部位を特定することは、それら標的蛋白質に作用する医薬分子を見つける為だけでなく、蛋白質の機能を理解する上でも非常に重要である。我々は最近、医薬分子に適する低分子化合物（以下ドラッグ・ライク化合物）の結合部位におけるアミノ酸組成には、非常に特徴的なプロファイルが存在することを発見した。さらにこの事実に基づき、その特徴的なプロファイルを利用したドラッグ・ライク化合物結合部位の予測手法(PLB 法)を開発し、結晶構造を対象としたその手法の有効性を確認した(*J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 400-406.)。しかし創薬現場における実際のニーズに応えるためには、その適用範囲をさらに拡大することが望まれる。そこで我々は、PLB 法がホモロジー・モデリングにより作成されたモデル構造に対しても適用できるかどうかを検討し、その有効性を確認することにした。

【方法】PDB (Protein Data Bank) から、高質で独立な 15 種の蛋白質-ドラッグ・ライク化合物複合体構造を抽出し、これらの実験的に求められた蛋白質構造に対応するモデル構造(複数)を、ホモロジー・モデリング(CCG 社の MOE を使用)により構築した。これらのモデル構造に PLB 法を適用し、予測される結合部位が実験的に求められている結合部位とどの程度一致するかを検討した。

【結果および考察】モデル構造に基づき PLB 法で予測したドラッグ・ライク化合物の結合部位は実験的に求められている結合部位と良好に一致した。従って、PLB 法はホモロジー・モデリングによって作成された構造に十分適用することが可能であり、創薬研究上、高い実用性を有することが本研究により強く示唆された。