

29pmL-007

新規 β -glucocerebrosidase 高親和性リガンド calystegine B₂ の結合様式に対する *in silico* 解析

○中込 泉¹, 加藤 敦², 山乙 教之¹, 足立 伊左雄², 広野 修一¹(¹北里大薬, ²富山大病院薬)

【目的】ゴーシェ病は、 β -glucocerebrosidase(GCase)の基質結合部位から離れた部位にあるアミノ酸が1個変異(N370S など)する事により酵素活性が低下して、基質であるグルコシルセラミドが体内に蓄積する疾患である。活性の低下は変異GCaseの構造安定性が低下し変性しているためと考えられている。このような背景から現在、GCase 高親和性リガンドを薬理的シャペロンとして用いて構造安定化を計り、酵素活性の低下を防ぐゴーシェ病の治療法が注目されている。加藤らは最近、ノルトロパン骨格を持つ calystegine B₂ が GCase に対して競合的に結合し、熱安定性実験から calystegine B₂ が GCase の構造安定化に寄与することを見出した。そこで我々は、計算機によるドッキング解析を行い calystegine B₂ と GCase の複合体構造を構築し、構造安定化に寄与する相互作用に関して詳細な解析を行った。

【方法】GCase の X 線結晶構造 (pdb_2NSX) と induced fit docking プログラムを用いて calystegine B₂ に対するドッキング解析を行った。

【結果と考察】ドッキング解析の結果、妥当な GCase-calystegine B₂ 複合体立体構造を構築することができた。水素結合に関与するアミノ酸に対してアラニン変換及び相互作用エネルギー解析を行った結果、Asp127、Glu235、Glu340 との水素結合相互作用が結合に対して重要であることがわかった。さらに calystegine B₂ 異性体に対するドッキング解析及び calystegine B₂ を含めた分子動力学計算を行ったところ、これらの水素結合の重要性を裏付ける結果が得られた。