

ILOE 法を用いた fragment-based drug discovery

齊藤 静夏

NMR は蛋白質-リガンドや蛋白質-蛋白質相互作用を解析する上で非常に有効な手段である。NMR では化合物と標的蛋白質の弱い相互作用を検出することが可能であることから、低親和性の2つのリガンドを見つけ、それらをつないで高親和性のリガンドを得るという fragment-based drug discovery にも用いられている。今回は ILOE (Interligand nuclear Overhauser effect) 法を用いて蛋白質と結合する化合物をスクリーニングし、fragment-based approach により p38 阻害剤を探索した論文を紹介する。

紹介論文

A Fragment-Based Approach for the Discovery of Isoform-Specific p38 α Inhibitors

Chen J., Zhang Z., Stebbins J. L., Zhang X., Hoffman R., Moore A., Pellecchia M. (Burnham Institute for Medical Research, Invitrogen Corporation) *ACS Chem. Biol.*, **2**, 329-336 (2007)

要旨

本論文では NMR を用いた蛋白質の高親和性リガンドの新規探索法 : pharmacophore by ILOE (interligand nuclear Overhauser effect) を報告する。標的蛋白質に結合したリガンドの pair を蛋白質を介した ILOE によって検出し、リガンドの構造を基に pharmacophore-based search を行なうことによって高親和性の化合物を同定 (または合成) することができる。この手法により p38 α の選択的阻害剤を発見した。ILOE 法は比較的簡便な手法であり、プロテインキナーゼのみならず蛋白質-蛋白質相互作用や核酸などの他の高分子の標的に対しても応用可能である。

参考論文

Solution nuclear magnetic resonance spectroscopy techniques for probing intermolecular interactions

Pellecchia M. (Burnham Institute for Medical Research) *Chem. Biol.* **12**, 961-971 (2005)