

フラグメント分子軌道法によるアミノ酸変異のある エストロゲン受容体のリガンド結合エネルギーの解析

(¹神戸大院人間発達環境, ²JST-CREST, ³みずほ情報総研, ⁴国立衛研, ⁵立教大理)

渡邊 博文^{1,2}, 福澤 薫³, 中野 達也^{2,4}, 望月 祐志^{2,5}, 田中 成典^{1,2}

[序]

エストロゲン受容体(ER)は核内受容体スーパーファミリーに属し、女性ホルモン作用に関わる遺伝子の転写を制御している。ERの内因性リガンドは17 エストラジオールなどの女性ホルモンであるが、ERはラロキシフェン、タモキシフェンなどの骨粗鬆症薬や乳がんアジュバント治療薬の標的タンパク質にもなっている。よってエストロゲン受容体のリガンド結合能の研究は創薬の基盤として重要な意味を持つ。福澤等[1]はフラグメント分子軌道法を用いて、11種類のリガンドと野生型 ER との結合エネルギーを計算した。この研究では、相対結合能の実験値と相対結合エネルギーの計算値との間に良い相関が得られている。

リガンド結合を理解するうえで受容体側のアミノ酸変異を導入することは重要である。エストロゲン受容体の実験的なアミノ酸変異などについては Herynk 等[2]によるレビューがある。このレビューでは、実際の乳がん患者の細胞でみられるタンパク質の変異や変異を導入した際の実験的な転写活性や結合能の変化がまとめられている。アミノ酸変異のある ER の結合能の研究は乳がん患者の予後を考える上での基盤となりうる。前田等[3]は、このレビューでも取り上げられているアミノ酸変異について、福澤等と同様にフラグメント分子軌道法を用いてアミノ酸変異のあるエストロゲン受容体の結合エネルギーを計算した。ポケットを構成する6種類のアミノ変異について取り扱い、半数のアミノ酸変異については、実験を定性的に説明することができたが、残りの半数は実験をうまく説明することができなかった。本研究では前田等の結果を改善することを目指す。特にフラグメント分子軌道法で計算を行う際に用いる構造や電子相関の扱いについて議論する。

[方法]

Protein Data Bank (PDB) から野生型 ER- のリガンド結合ドメインと17 エストラジオールとの複合体 X 線構造(PDB ID: 1qkt)を用いて、計算機上でアミノ酸変異を導入し、17 エストラジオールを再ドッキングさせた。この操作には、Molsoft 社の ICM-Pro[4]を用いて行った。ICM-Pro では Biased Probability Monte Carlo を用いることで global optimization を効率的に行うことが期待できる。ICM-Pro で作った構造を基にフラグメント分子軌道法を用いて結合エネルギーを計算した。フラグメント分子軌道法の計算には ABINIT-MP を用いた。計算レベルは MP2/6-31G 及び MP2/6-31G*で行った。前田等の研究では、MP2 での計算を行う際に最小基底関数しか使用していなかった。また、リガンドとの結合様式を解析するためにフラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を計算した。

[結果]

図1にアミノ酸変異 E353Q を導入した ER について、リガンド(17 エストラジオール)とアミノ酸残基との IFIE を示す。計算レベルは MP2/6-31G である。詳細は、講演当日に報告する。

[謝辞]

この研究は JST-CREST「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」の資金援助により行われた。

[文献]

- [1] K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayasi, K. Nakata, T. Kaminuma and T. Nakano, J. Comp. Chem., 26, 1-10, (2005).
- [2] M. H. Herynk and S. A. W. Fuqua, Endocrine Reviews, 25, 869-898, (2004)/
- [3] 前田耕輔, A. Schug, 渡邊博文, 福澤薫, 望月祐志, 中野達也, 田中成典, J. Comput. Chem. Jpn., 6, 33-46, (2007)/
- [4] <http://www.molsoft.com/>

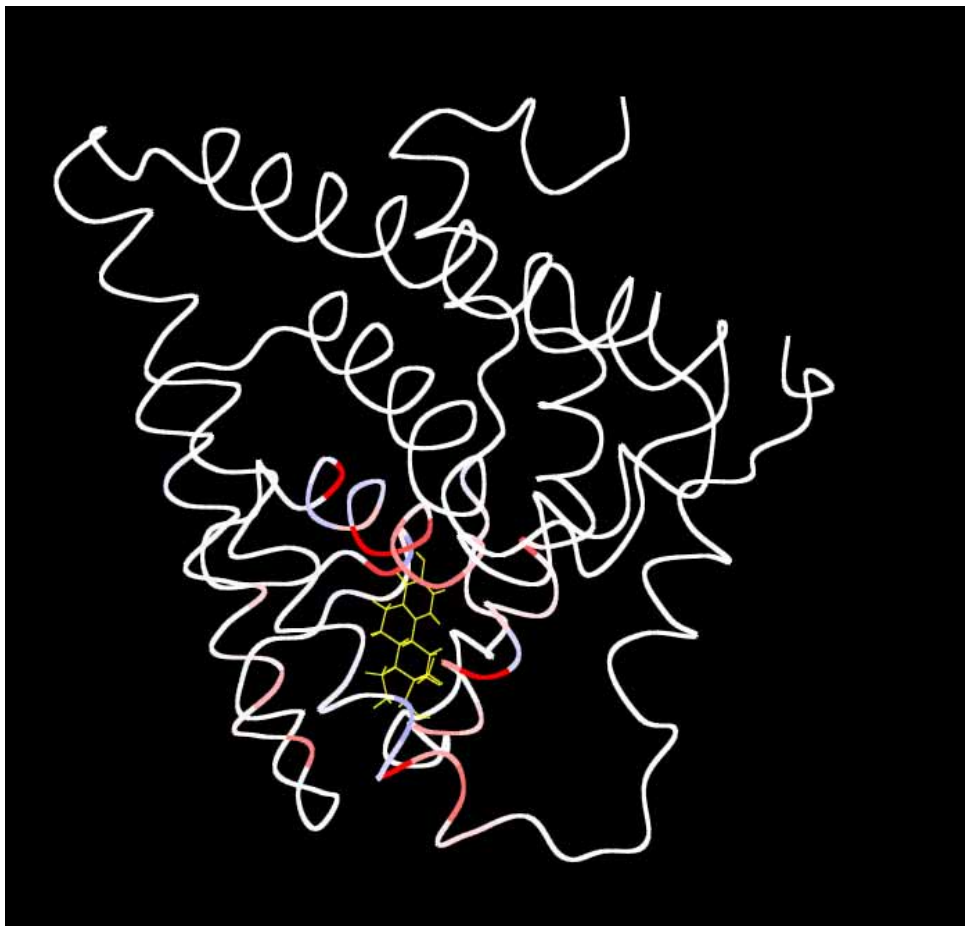


図1, E353Q 変異型 ER でのリガンド(17 エストラジオール)とアミノ酸残基との IFIE。
(赤はリガンドとの安定化、青は不安定化を表す。)