

## 2P106

### ドパミン受容体ーリガンド分子間の結合自由エネルギー解析

(金沢大院・自然)

○高木 啓行, 川口 一朋, 齋藤 大明, Acep Purqon, 長尾 秀実

#### ● 序

厚生労働省は、「4大疾病」と位置付けて重点的に対策に取り組んできたがん、脳卒中、心臓病、糖尿病に、新たにうつ病や統合失調症などの精神疾患を加え、「5大疾病」とする方針を決めた(2011年7月6日)。その内、統合失調症は、平均的な発症年齢は男性が18歳、女性が25歳と非常に若く、また、発症率は約1%にも及ぶ。

統合失調症は内因性精神病の1つであり、主な症状に幻覚や幻聴、妄想などの陽性症状と、関心の消失、感情の平板化などの陰性症状がある。陽性症状は、中枢神経系に存在するドパミン(dopamine)という神経伝達物質のドパミン受容体への結合が過剰になることで引き起こされると考えられており(図1)、その結合を阻害する薬剤分子が統合失調症の治療では使用されている。

#### ● 目的

本研究では、ドパミン受容体ーリガンド分子複合体の分子動力学(MD)シミュレーションを行うことで、以下の点について明らかにする。

1. ドパミン受容体ーリガンド分子間の結合自由エネルギープロフィール
2. ドパミン受容体ーリガンド分子間の結合に対するドパミン受容体の構造の変化  
これらにより、ドパミン受容体へのリガンド分子の結合のメカニズムが解明され、統合失調症の治療への応用が期待される。

#### ● 方法

ドパミン受容体は7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体(GPCR)の1つであり、5つのサブタイプに分類される。この内、本研究では、結晶構造が明らかにされているドパミンD<sub>3</sub>受容体(図2, PDB ID: 3PBL)[1]を研究対象とした。リガンド分子はエチクロプリド(eticlopride)で、ドパミンD<sub>3</sub>受容体ードパミン間の結合を阻害する薬剤分子である。

研究対象の3PBLは、N末端から31残基、C末端から9残基、連続的に構造が欠如している。よって、これらをModeller9.9を用いたホモロジーモデリング[2]により補完する。補完されたものを溶媒に挿入して初期構造を作成し、MDシミュレーションを行う。この際、膜を形成する脂質分子のモデルにはPOPC、力場はCHARMMおよびTIP3P、クーロン相互作用にはParticle Mesh Ewald(PME)法を用い、NPTアンサンブルで、1MD step = 2.0 fsのMD計算を行う。

自由エネルギー計算は熱力学的積分法を用いて行う。

$$\Delta G = -\int_{r_0}^{r_1} \langle F(r) \rangle_r dr \quad (1)$$

ここで、 $r$ は、一般には反応座標であるが、本研究では、受容体ーリガンド分子の重心間距離とする。また、 $\Delta G$ は非結合時( $r = r_0$ )と結合時( $r = r_1$ )の自由エネルギー差、 $\langle F(r) \rangle_r$ は分子間に働く平均力である。重心間距離  $r$ を何点かとり、それぞれの距離に拘束してMDシミュレーションを行い、平均力  $\langle F(r) \rangle_r$ を求める。これにより、重心間距離の関数としての自由エネルギープロフィールが得られる。

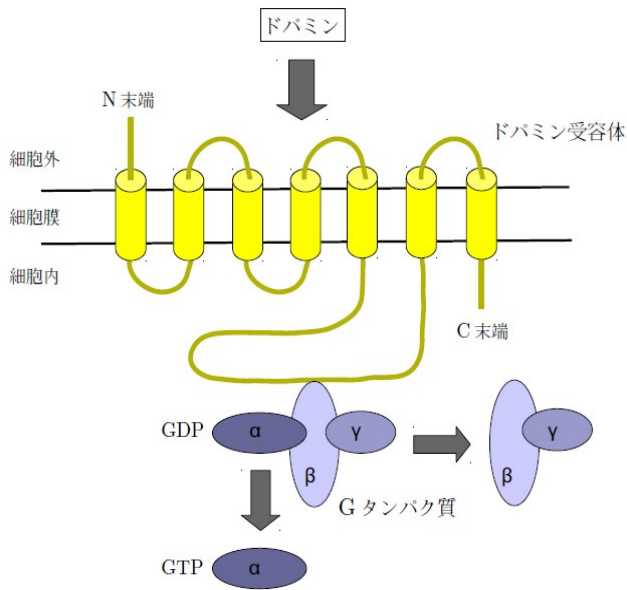


図1: ドパミン受容体によるシグナル伝達

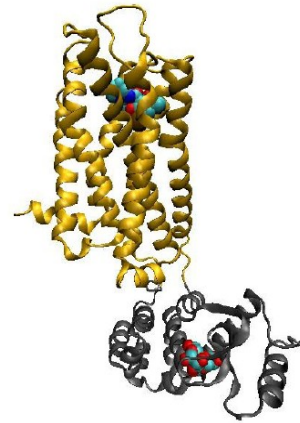


図2: 3PBL

## ● 結果と考察

結果および考察については当日報告する。

### 【参考文献】

- [1] Ellen Y. T. Chien, Wei Liu, Qiang Zhao, Vsevolod Katritch, Gye Won Han, Michael A. Hanson, Lei Shi, Amy Hauck Newman, Jonathan A. Javitch, Vadim Cherezov and Raymond C. Stevens: “Structure of the Human Dopamine D3 Receptor in Complex with a D2/D3 Selective Antagonist”, *SCIENCE*, Vol. 330, pp. 1091-1095 (2010).
- [2] Andrej Sail and Tom L. Blundell: “Comparative Protein Modelling by Satisfaction of Spatial Restrains”, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 234, pp. 779-815 (1993).