

4P103

フラグメント密度汎関数理論による β アドレナリン受容体-リガンド相互作用の解析

(安田女子大・薬) 下堂 靖代、柴田 瑩

Interaction Analyses on β adrenergic receptor-ligand complexes with Fragment Density Functional Theory

(Yasuda Women's University, Faculty of Pharmacy)

Yasuyo Shimodo, Akira Shibata

【序】 近年、人体に存在する G タンパク質共役受容体 (GPCR) として、初めて $\beta 2$ アドレナリン受容体の三次元構造が明らかになった [1]. GPCR は薬物標的タンパク質であることから、この解明により新薬・改良薬開発の効率化が期待される。論理的な薬物設計においては、標的タンパク質の立体構造情報だけでなく、リガンド化合物との相互作用基盤について理解することも不可欠である。本研究では、計算科学的な手法を用いて、 β アドレナリン受容体-リガンド複合体における結合部位および作用部位の解明を目指している。

【計算方法】 β 受容体には $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ のサブタイプがあるが、 $\beta 1$ および $\beta 3$ 受容体の三次元構造は明らかでないため、 $\beta 2$ 受容体の結晶構造をもとにホモロジーモデリングにより予測した。これらの各サブタイプと非選択的な作動薬 (noradrenaline, adrenaline, isoproterenol) および拮抗薬 (propranolol, pin, pindolol) との複合体をモデリングし、310K で 5ns の分子動力学シミュレーションを行った。これらのシミュレーションでのスナップショットを抽出し、フラグメント密度汎関数理論による電子状態計算から、フラグメント間相互作用エネルギー ΔE_{IJ} を求めた。

【結果】 受容体のアミノ酸残基とリガンドの相互作用エネルギーに相当する ΔE_{IJ} を解析したところ、 $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ 受容体のそれぞれ ASP138, ASP113, ASP117 において、いずれのリガンドとも強い引力的な相互作用がみられた。また、 $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ 受容体のそれぞれ SER232, SER207, SER212 においては、作動薬と引力的な相互作用がみられたのに対し、拮抗薬との相互作用はみられなかった。さらに、これらの SER とリガンドの ΔE_{IJ} には EC_{50} との対応がみられた。したがって、 β 受容体の主な結合部位と作用部位は、それぞれ同位の ASP と SER あり、これらは複合体構造上も合理的であることを明らかにした。

[1] V. Cherezov, *et al.*, *Science* **318** (2007) 1258.