

## 3P108

### エストロゲン受容体とリガンドの結合性:フラグメント分子軌道法による相互作用解析

(\*<sup>1</sup>みずほ情報総研(株)、\*<sup>2</sup>国立衛研、\*<sup>3</sup>JST-CREST、\*<sup>4</sup>立教大理、\*<sup>5</sup>神戸大院)

福澤薫<sup>\*1</sup>、中野達也<sup>\*2, \*3</sup>、望月祐志<sup>\*3, \*4</sup>、田中成典<sup>\*3, \*5</sup>

【序】女性ホルモンの受容体タンパク質であるエストロゲン受容体(ER)は、核内受容体の一種であり、リガンド依存的に転写活性を制御する転写因子である。内因性の女性ホルモンに加えて医薬品や様々な化学物質と結合して作用を起こすことが知られており、乳ガンや骨粗鬆症との関わりが深いために、重要な創薬ターゲットとなっている。創薬プロセスにおいて、in silicoアプローチによるリガンドとの結合性の予測は期待されている手法の1つであるが、従来生体系に用いられてきた経験的手法だけでは十分な精度が得られていないのが現状である。我々は、非経験的分子軌道法に基づくフラグメント分子軌道(FMO)法<sup>1</sup>を生体高分子に適応させたプログラムABINIT-MP<sup>2</sup>を開発しており、これまでにFMO法を用いてER-リガンド相互作用の量子化学的評価を行ってきた<sup>3,4</sup>。最も簡便な方法であるFMO-HF/STO-3Gレベルでも、結合実験値と良い相関が得られることがわかっている<sup>3</sup>。しかしMP2法<sup>5</sup>や幾つかの基底関数を用いた計算から、リガンドと疎水性アミノ酸残基とのvdW相互作用や $\pi$ - $\pi$ スタッキング相互作用の記述に分散力の効果が重要であることもまた明らかになってきた<sup>4,6</sup>。このため、リガンド結合性の予測にもMP2レベルの解析が必要であると考えられる。本研究では、主にMP2法を用いてERと幾つかのリガンドとの相互作用解析を行った。

【計算方法】図1に示す4種のリガンドについて、ERリガンド結合ドメイン(241残基)との複合体構造のFMO計算を行い、相互作用を解析した。分子構造はPDB結晶構造(1ERE, 3ERD, 1ERR, 3ERT)を基にCHARMm力場、および部分的にHF/6-31G\*を用いて最適化した。エネルギー計算はFMO-MP2/6-31Gレベル<sup>3</sup>で行い、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)解析によりER-リガンド間の相互作用を残基単位で検討した。結果の表示には、BioStation Viewer<sup>2</sup>を用いた。

【結果と考察】図2に示すように、ERのリガンド結合サイトでは、リガンドの水酸基とGlu353, Arg394, His524が水素結合ネットワークを形成していると同時に、Phe404に代表される疎水性残基とリガンドの疎水部分とが疎水的な相互作用をしている。各アミノ酸残基と各リガンドとの間のIFIE解析では、全てのリガンドに対して、Glu353, Arg394, Thr347が強く引力的な相互作用を示した。特にGlu353-リガンド相互作用は全相互作用エネルギーの3分の1を占めている。また、His524側に水酸基を有するリガンド1~3では、His524とも引力的な相互作用を示す。さらに、Phe404はリガンドとT型の $\pi$ - $\pi$ 相互作用をしており、全てのリガンドにおいて引力的であることがわかった。その他多くの疎水性アミノ酸残基との間で弱く引力的な相互作用をしている。このようなIFIE解析を通して、Glu353に代表されるリガンド周辺の幾つかの荷電アミノ酸残基との強い相互作用に加えて、周囲の疎水性残基とのvdW相互作用がER-リガンド結合を特徴付けていることが示された。

【謝辞】本研究は、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』プロジェクト、ならびに文部科学省『戦略的革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発(RSS21)』プロジェクトの支援によって行われている。

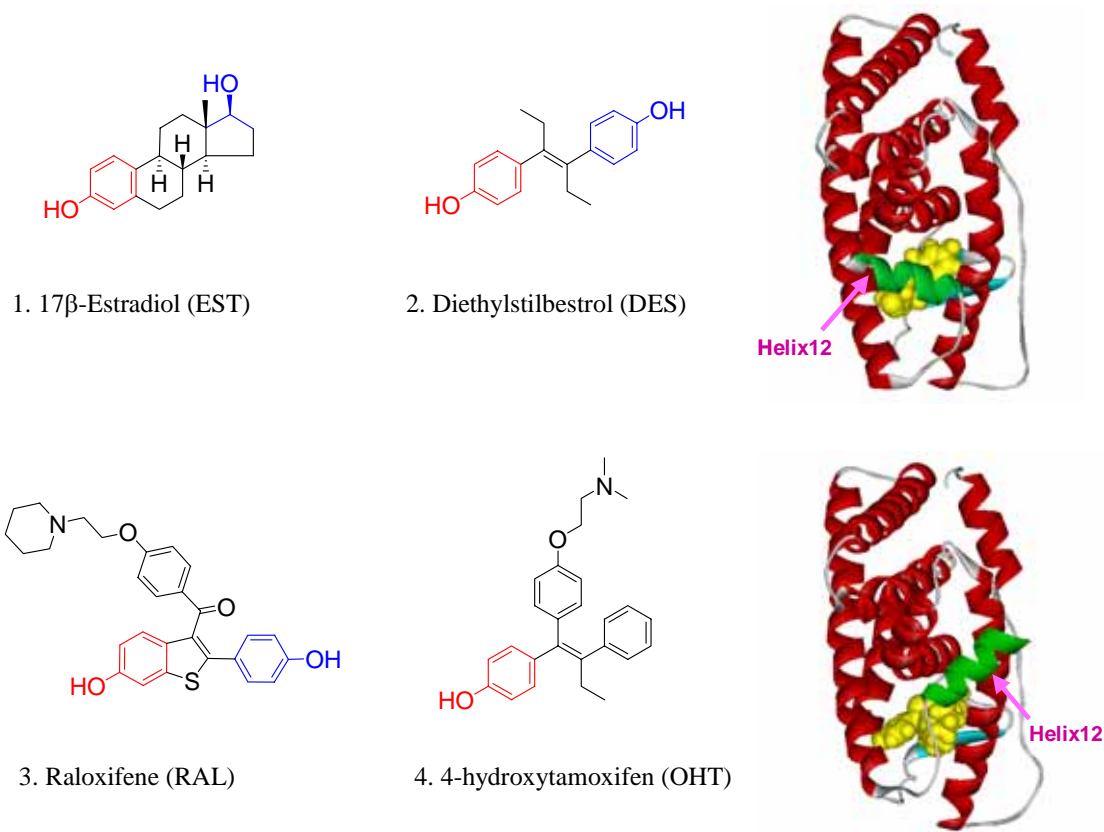


図1 4種のリガンドとERとの複合体の構造。  
 (上)アゴニスト、(下)選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)。

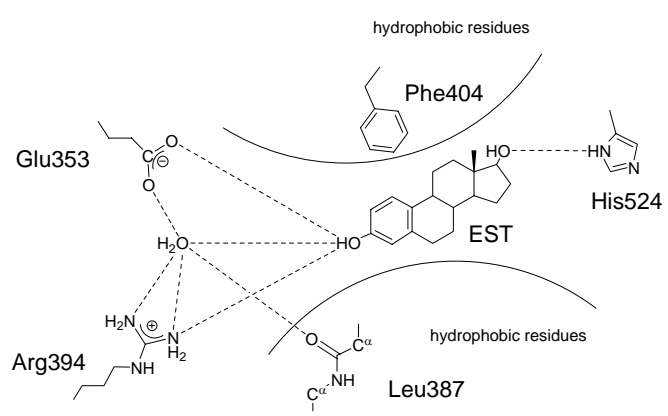


図2 リガンド結合サイトにおける、ER-リガンド間の水素結合ネットワークと疎水性相互作用。

【参考文献】

[1] T. Nakano et.al. *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475-480 (2002).  
 [2] ABINIT-MP と BioStation Viewer は RSS21 プロジェクトの web ページからダウンロードできる：  
<http://www.rss21.iis.u-tokyo.ac.jp/result/software> .  
 [3] K. Fukuzawa et.al., *J. Comp. Chem.* **26**, 1-10 (2005).  
 [4] K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura, T. Nakano, *J. Phys. Chem. B*, in press.  
 [5] Y. Mochizuki, S. Koikegami, T. Nakano, S. Amari, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **396**, 473-479 (2004).  
 [6] K. Fukuzawa, et. al. *J. Comp. Chem.* **27**, 948-960 (2006).