

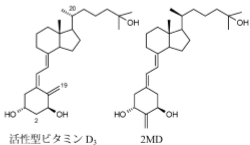
# 26PE-am147

## FMO法を用いたVDR/2MD複合体に関する理論的研究5

○大塚 智世<sup>1</sup>, 山岸 賢司<sup>1,2</sup>, 山本 恵子<sup>3</sup>, 山田 幸子<sup>4</sup>, 常盤 広明<sup>1</sup>(<sup>1</sup>立教大理, <sup>2</sup>立教大極限生命情報研セ, <sup>3</sup>昭和薬大, <sup>4</sup>日本大医)

【目的】 2-methylene-19-nor-(20S)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitaminD<sub>3</sub>(2MD)は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>の2位、19位の修飾、および20位の立体配座が異なるアナログであり、その化学構造はほぼ同じである。それにもかかわらずそれらの生理活性能には大きな違いがあり、2MDは骨粗しょう症の有効な治療薬のリード化合物として期待されている。これらのアナログの持つ生理活性能は、ビタミンD受容体(VDR)のとの結合を介して発現する。そのため、各アナログの生理活性能の違いを明らかにするためには、VDRとの結合における分子論的なメカニズムを解明することが必要不可欠である。そこで本研究ではフラグメント分子軌道(FMO)法を用い、VDRの各アミノ酸残基と2MDとの相互作用エネルギーを理論的に解析した。活性型ビタミンD<sub>3</sub>の場合の相互作用エネルギーの解析結果[1]と対比することで、生理活性能の違いがどうして引き起こされるのかについて分子論的な立場から検討した。

【方法・結果】 VDRと2MDとの複合体構造全体に対して、FMO法を用いた全電子計算を行った。フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を算出し、VDRの各アミノ酸残基と2MDとの相互作用を理論的に解析した。その結果、2MDに特有の相互作用を示すVDRのアミノ酸残基が明らかとなった。さらに本研究では、ビタミンDのアナログとして、2MDに加え、他の20-epi体のアナログ等についても同様の解析を行い、VDRの各アミノ酸残基と各リガンドとの相互作用について網羅的な解析を行った。



[1] K.Yamagishi, et al., Chem. Phys. Lett., **420**, 465 (2006).