

22T-am03S

エストロゲン様化合物におけるサブタイプ選択性の理論的解析

○関 祐哉¹, 加藤 司¹, 安崎 聡², 田中 成典², 古石 誉之¹, 福澤 薫¹, 米持 悦生¹ (¹星薬大, ²神戸大院システム情報学研究科)

【目的】核内受容体の一種であるエストロゲン受容体 (ER) には α/β のサブタイプが存在し、植物エストロゲンは ER β に対して選択的に作用することが知られている。本研究では、ER のサブタイプ α/β とリガンドとの複合体構造についてフラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いて計算を行い、リガンドと周辺アミノ酸残基との相互作用を明らかにし、ステロイドやフラボノイドなどの様々なエストロゲン様化合物におけるサブタイプ選択性を明らかにする。

【方法】リガンドとの共結晶構造が明らかになっている ER 複合体の全ての PDB 構造 (44 個) について、FMO2-MP2/6-31G*レベルの計算を行い、リガンドと周辺アミノ酸残基との相互作用エネルギー (IFIE) とそのエネルギー成分を解析した。受容体との相互作用パターンに応じたエストロゲン様リガンドのクラスタリングには、VISCANA を用いた。また MOE を用いて、ER β -プリナベルレ複合体の構造を鋳型とした各種リガンドのドッキング計算を行い、結合エネルギーとサブタイプ選択性の関係を検討した。FMO 計算のプログラムには ABINIT-MP を用い、FX100 および京コンピュータを用いた並列計算を行った。

【結果・考察】相互作用エネルギーの結果から、Glu305 との水素結合と Phe356 との CH/ π 相互作用の形成は必須であることがわかった。サブタイプ間で変異しているアミノ酸残基 (Met336Leu, Ile373Met) は、His475 との CH/ π 結合を介してリガンドとの安定な相互作用を形成しており、これが選択性に関与すると示唆された。またドッキング計算を用いたステロイド/フラボノイドの活性予測においては、結合エネルギーと実験的に得られる活性値との間に良好な相関が見られ、さらに His475 との相互作用が強いほど選択性が高いことがわかった。