

新規 5-HT₂ アンタゴニストであるサルポグレラートの ヒト 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} および 5-HT_{2C} 受容体サブタイプへの結 合部位および選択性の分子モデル法による同定

Mamunur Rashid*, Philippe Manivet**, 西尾廣昭、
Jaturong Pratuangdejkul**, Mazen Rajab**, 石黒正路***、
Jean-Marie Launay**, 長友孝文*

Life Sciences, 73 (2), 193-207 (2003)

Identification of the binding sites and selectivity of sarpogrelate, a novel 5-HT₂ antagonist, to human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptor subtypes by molecular modeling.

Mamunur Rashid*, Philippe Manivet**, Hiroaki Nishio,
Jaturong Pratuangdejkul**, Mazen Rajab**, Masaji Ishiguro***,
Jean-Marie Launay**, Takafumi Nagatomo*

ABSTRACT : Rhodopsin (RH) crystal structures were used as template to build structural models of the human serotonin-2A and -2C receptors (5-HT(2A)R, 5-HT(2C)R), whereas for 5-HT(2B)R, we used our previously published three-dimensional (3D) models based on bacteriorhodopsin (BR). Sarpogrelate, a novel 5-HT(2)R antagonist, was docked to the receptors. Molecular dynamics (MD) simulations produced the strongest interaction for 5-HT(2A)R/sarpogrelate complex. Upon binding, sarpogrelate constrains aromatic residues network in a stacked configuration, preventing activation of the receptor. These results are in good agreement with binding affinities (pKi) of sarpogrelate for 5-HT(2) receptor family expressed in transfected cell.

抄録 新規 5-HT₂ 受容体アンタゴニストであるサルポグレラートのヒト 5-HT₂ 受容体ファミリー (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} および 5-HT_{2C} 受容体) に対する結合部位における相互作用、選択性について検討した。すなわち、ロドプシン結晶構造をテンプレートとして、ヒト 5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体の構造モデルを、5-HT_{2B} 受容体に関しては、バクテリオロドプシンに基づく 3次元モデルを用いてモデルを構築した。サルポグレラートはこれら受容体構造モデルにドッキングしたが、分子動力的シミュレーション法によって、5-HT_{2A} 受容体/サルポグレラート複合体に対して最も強い相互作用が認められた。ドッキングによりサルポグレラートは、芳香環残基のネットワークをスタック構造に拘束して受容体の活性化を阻止していることが示唆された。本研究結果は、サルポグレラートの 5-HT₂ 受容体ファミリーへ

の結合親和性の違いをよく説明するものであった。

* Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

新潟薬科大学薬理学教室

** Hopital Lariboisiere, Paris, France

*** Suntory Institute for Bioorganic Research

サントリー生物有機科学研究所