

1P092

分子動力学法による Hsp90 と基質分子の自由エネルギー解析

(金沢大院・自然) ○川口一朋、Acep Purqon、齋藤大明、長尾秀実

【序】 Heat Shock Protein 90 (Hsp90)は分子シャペロン的一种であり、他のタンパク質のフォールディングを補助する機能を持っている。Hsp90 は通常、二量体を形成しており、機能発現の過程で二量体間の構造が大規模に変化する。この構造変化には ATP から ADP への加水分解反応が必須である。したがって、ATP との結合を阻害することで Hsp90 の機能発現を止めることができる。この様な阻害剤は様々なものが見つまっている。

また、Hsp90 はウイルスの複製過程やガン細胞中でも重要な機能をしていることがわかっている。Hsp90 の機能を阻害することでウイルス感染症やガンの治療に効果があるため、治療ターゲットとしても注目されている。したがって、ATP、ADP および様々な阻害剤との相互作用を分子論的に解明することは物理化学・分子生物学だけでなく医学・薬学の分野でも重要である。

【目的】 Hsp90 と基質分子の結合メカニズムを分子論的に解明するために、Hsp90-基質分子複合体の全原子分子動力学シミュレーション (MD) を行う。重心間距離を反応座標とした結合の自由エネルギープロフィールを求めることで、基質分子の結合の分子論的詳細を解明する。

【方法】 MD の初期構造には基質結合部位である Hsp90 の N 末端ドメイン (NTD) の X 線結晶構造 (PDB ID: 1byq [1]) とそれに結合する ADP を用いた。周囲に水分子と Na⁺イオンを配置し、計 40,673 原子の系となった(図 1)。力場には CHARMM と TIP3P を用いた。カットオフは 10Å とし、長距離力の計算には PME を用いた。

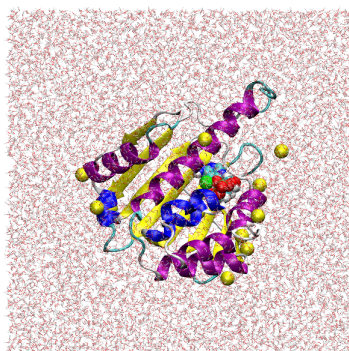


図 1 : MD の初期構造

自由エネルギーの計算には熱力学的積分法を用いる。熱力学的積分法では反応座標 r が r_0 から r_1 まで変化する時の自由エネルギー差 ΔG を以下の式で表すことができる。

$$\Delta G(r_0 \rightarrow r_1) = -\int_{r_0}^{r_1} \langle F(r) \rangle_r dr$$

ここで、 $\langle F(r) \rangle_r$ は平均力であり、MD のトラジェクトリから求める。本研究では Hsp90 と ADP の重心間距離を反応座標とする。 r を SHAKE 法により拘束し、複数の r について MD によるサンプリングを行う。得られた平均力から自由エネルギー差を求める。

【結果と考察】 MD の結果から平均力 $\langle F(r) \rangle_r$ と自由エネルギー差 ΔG を求めた(図 2)。詳細については当日報告する。

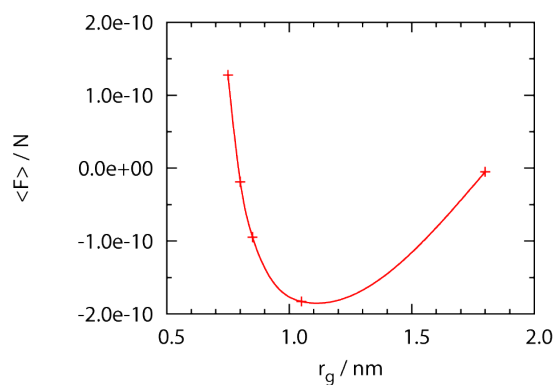


図 2 : 平均力

【参考文献】

- [1] W.M.J. Obermann, H. Sondermann, A.A. Russo, N.P. Pavletich, F.U. Hartl, J Cell Biol, 143 (1998) 901-910.