

2P087

## Hsp90 の ADP 解離過程における水素結合ネットワークの解析

(金沢大・理工) 川口一朋、齋藤大明、長尾秀実

### Hydrogen bond networks in the dissociation process of ADP from Hsp90

(Kanazawa Univ.) Kazutomo Kawaguchi, Hiroaki Saito and Hidemi Nagao

【序】熱ショックタンパク質 (Hsp: Heat Shock Protein) は他のタンパク質 (クライアントタンパク質) のフォールディングを補助する機能をする分子シャペロンの一つである。Hsp は細胞が高温に曝されるなどのストレスを受けた時に、大量に発現する。また、非ストレス時にも比較的豊富に存在しており、様々なタンパク質と相互作用していることがわかっている。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。このような阻害剤は様々なものが見つかった。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。

ATP の結合による Hsp90 の構造変化が明らかにされているが、ATP の結合および ADP の解離のメカニズムの詳細は分かっていない。そこで、我々は ADP の解離に伴う結合部位周辺の構造解析をするために、X 線結晶構造解析によって明らかにされている Hsp90 と ADP の複合体構造を用いた分子動力学シミュレーションを実行し、熱力学的積分法による結合自由エネルギー計算と、水素結合ネットワークの解析を行った。

【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) とそれに結合する ADP 複合体の X 線結晶構造 (PDB ID: 1byq [1]) を用いた。基本セル内に水分子と Na<sup>+</sup> 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。

自由エネルギーの計算には熱力学的積分法を用いた。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  $\Delta G$  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。また、各結合距離における水素結合ネットワークの解析を行った。

### 【結果と考察】

熱力学的積分法により各点（各結合距離）での平均力 $\langle F(r) \rangle_r$ を求めた。その結果、結合距離 $r_g$ が0.8 nm 以下の点で急激な斥力の増加が見られた。この領域は平衡距離より内側の領域であり、ADP がタンパク質内部に埋もれている状態である。また、 $r_g \geq 1.5$ で引力はゆるやかに減少していき0に近づく。遠方では引力が徐々に小さくなっていくことがわかる。図2に平均力の結果から求めた、結合距離に対する自由エネルギープロフィールを示す。自由エネルギーは結合距離 $r_g$ が0.8 nm で極小点をとることがわかった。その他の詳細や水素結合ネットワークの解析については当日報告する。

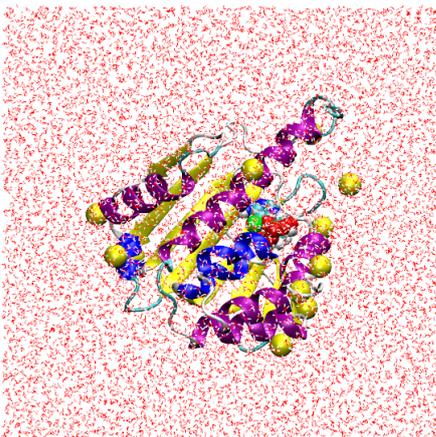


図1 MDの初期構造

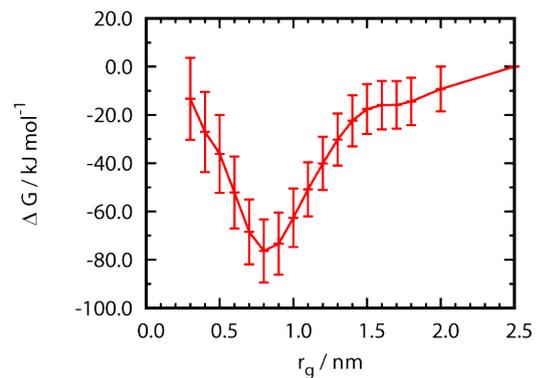


図2 結合自由エネルギープロフィール

### 【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.