

2P055 癌転移抑制剤の電子状態計算 (2) : ウロキナーゼの特性解析

(¹豊橋技術科学大学、知識情報工学系 ²浜松医科大学、産婦人科学教室)

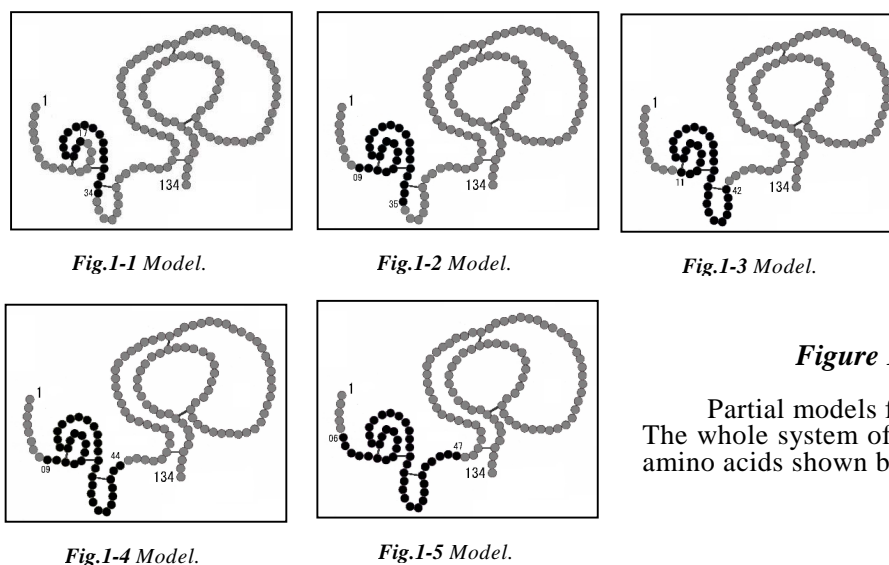
津村直哉¹、杉浦史卓¹、小林 浩²、栗田典之^{1*}

*E-mail : kurita@cochem2.tutkie.tut.ac.jp

わが国では1981年以降、癌が死因の一位を占め続けており、全死因の1/4は癌によるものである。癌患者が死亡するのは癌が実質臓器に転移するからであり、癌転移を抑制することができれば、癌患者の生存率は飛躍的に向上する。浜松医科大学の小林浩助教授らは、副作用の無いウロキナーゼを含むキメラ蛋白質(癌転移抑制剤)を開発した[1]。このキメラ蛋白質は、レセプター結合部位(ウロキナーゼのATF部位)と癌転移抑制のための活性基(ピクニンのHI-8部位)とを結合させたものである。本研究では、このキメラ蛋白質のウロキナーゼレセプター結合部位(ATF)の電子状態を計算し、化学反応に関与するHOMO(最高占有分子軌道)、LUMO(最低非占有分子軌道)の空間分布から、ATF中の反応部位を調べた。

PDB(Protein Data Bank)のウロキナーゼの構造データ「1URK」からATFの三次元構造を作成した。「1URK」には、15種類のATFの構造が存在するため、全ての構造に対し、汎用分子力学・動力学計算プログラムTINKERのAMBER力場を用いて、一様溶媒近似の水中で構造最適化を行い、全エネルギーを求めた。さらに、それらの構造について半経験的分子軌道法MOPACのAM1、PM3法を用いて、生成熱を計算し、その結果から、PDBファイル中の15種類の構造中で、最も安定なATF構造として、Type9と同定した。

次に、Type9から大きさの異なる5種類の部分構造(Fig.1)を作成し、MOPACによりそれらの電子状態を計算した。その際、COSMO法に基づく一様溶媒近似を用い、水中での電子状態を計算し、HOMO、LUMOのエネルギーレベルと空間分布を詳しく解析した。



その結果、ATFの反応部位が17番から34番までのアミノ酸ペプチド内に分布する可能性が高いことが明らかになり、実験結果と定性的に一致する結果を得ることができた。

本研究のMO計算の結果では、30番のTrpに反応部位が分布し、このアミノ酸がAFTの化学反応性に特に重要ではないかと考えられる。そこで、ATFの30番のTrpを他のアミノ酸で置換したモデルの電子状態計算を行い、反応部位の変化を解析した。結果の詳細は、当日のポスターで紹介する。

本研究は、東海産業技術振興財団、及び科学技術振興機構の計算科学技術活用型特定研究開発推進事業（ACT-JST）（研究課題「DNAのナノ領域ダイナミクスの第一原理的解析」）の援助を受けて行われた。

[1] 国際特許、出願番号：特願平9-525071、小林浩 他、「癌転移抑制剤」