

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 22 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や自由エネルギー地形の算出に関する研究	
研究代表者	氏名	神谷 成敏
	所属機関名・部局名	兵庫県立大学・シミュレーション学研究所
	職名	特任教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	栗栖 源嗣	
<p>分子シャペロン的一种である Heat-shock protein 90 (Hsp90)は、タンパク質のフォールディング過程や様々なクライアントタンパク質の機能活性化に関与する。Hsp90 は、癌細胞において発現量が高く、癌関連タンパク質の安定化に関与するため、癌の創薬ターゲットとして注目されている。Hsp90 の N 末端ドメインには ATP 結合部位があり、ここに ATP が結合することにより Hsp90 が活性化する。N 末端ドメインやこれに結合するリガンドの構造や親和性については良く研究されている。例えば、ATP 結合部位はポケット状の構造をしており、このポケットを標的として阻害剤が設計されている。</p> <p>本研究では Hsp90 と強い親和性を有するリガンド VER49008 に対して、解離状態を初期構造としたマルチカノニカル分子動力学(McMD)法によるドッキング・シミュレーションを行い、水溶液中の結合状態や解離状態を探索する。なお、今回は新たな試みとしてドメイン全体を探索領域とする。この探索に成功すれば、リガンド結合部位が未知の系に対しても複合体構造予測可能となる。</p> <p>McMD シミュレーションから得られた常温の構造群に対して主成分分析を実施し、常温の自由エネルギー地形を得た。地形上には、多くの極小点が点在し、自由エネルギー最安定構造と次に安定な構造は自由エネルギー最安定な basin に存在した。実験構造を地形上にプロットしたところ、自由エネルギー最安定点近傍に分布することが確認され、天然構造を正確に予測することに成功した。天然構造と自由エネルギー最安定な予測構造を比較したところ、両者はリガンドの配向だけでなく、Hsp90 とリガンド間の水素結合までも良好に再現していた。また、予測構造では、多くの水分子が見られ、Hsp90 とリガンドの結合を、水分子を介した水素結合ネットワークによってより強固にしていることが明らかになった。</p> <p>なお、ここに示した内容は、次の雑誌に掲載されている[G.-J. Bekker et al. "Exhaustive search of the configurational space of heat-shock protein 90 with its inhibitor by multicanonical molecular dynamics based dynamic docking" <i>J. Comput. Chem.</i> 41, 1606-1615 (2020).]。</p>		