

# バイアスポテンシャルを用いない新規な拡張アンサンブル法を用いたタンパク質相互作用の分子動力学シミュレーション



## 1. 研究の背景

### □ コリプレッサー mSin3

- ◆ 神経特異的転写抑制因子NRSF/RESTのN末端領域と結合→ヒストン脱アセチル化酵素HDACをリクルート
- ◆ NRSF/RESTはDNA上のサイレンサーに結合し多くの神経特異的な遺伝子の発現を抑制する
- ◆ RSF/RESTのN末端約80アミノ酸残基からなる領域は相互作用領域でありかつ単独では天然変性状態
- ◆ mSin3 に強く結合できる低分子化合物→NRSFによる転写抑制を阻害する可能性
- ◆ 神経に関係する遺伝子疾患に対する薬剤の開発につながる期待

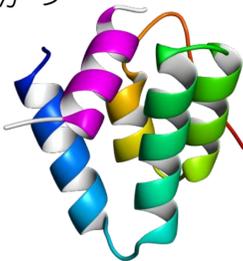


図1. mSin3とNRSF/N末端領域(紫)複合体の立体構造

### □ 先行研究のシミュレーション

- ◆ 拡張アンサンブル法の1つであるV-McMD法を用いてNRSF単体およびmSin3との複合体の全原子シミュレーションに基づく自由エネルギー地形解析が行われ、結合メカニズムの解明につながった
- ◆ その後の研究で、mSin3 自体もかなり柔軟な構造を持つ分子であることが明らかにされつつある
- ◆ 先行研究のシミュレーションではmSin3自体の柔軟な構造の影響に注目したわけではない

(文献1) Nomura, M., et. al., *J. Mol. Biol.* 2005, 354, 903–915.

(文献2) Higo, J. et. al, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 10448–10458.

## 2. 研究の目的

- 柔軟な構造を持つmSin3の動きを考慮に入れたシミュレーション
- mD-VcMD法を用いた自由エネルギー地形解析
- mSin3とレセプター分子 (薬剤候補分子) の結合メカニズムの解明

## 研究組織

大阪大学 蛋白質研究所 速水 智教  
 横浜市立大学 生命医科学研究科 西村 善文  
 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 福西 快文  
 兵庫県立大学 シミュレーション学研究所 肥後 順一

## 3. 研究の方法

### □ 拡張アンサンブル法

- ◆ 複雑な自由エネルギー曲面を持つ系では、局所安定構造にトラップされる
- ◆ バイアス関数などの導入でエネルギー障壁を超えやすくする
- ◆ バイアス関数 ←求めるのが煩雑
- ✓ 反応座標：構造変化に対応するパラメータ

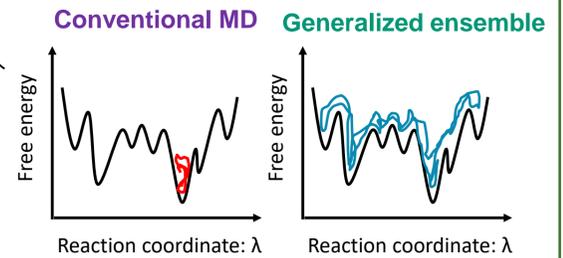


図2. 拡張アンサンブル法の必要性

### □ Multi-dimensional virtual-system coupled canonical molecular dynamics (mD-VcMD)

- ◆ 現実系 (原子で表現されたタンパク質分子や溶媒分子からなる系) にあわせて仮想系 (現実には存在しない、便宜的に導入された自由度で表された何らかの系) を導入
- ◆ バイアス関数を必要とせず、仮想系と現実系の相互作用をコントロールすることで、調べたい大きな構造変化を実現
  - ✓ 反応座標に合わせて仮想系をいくつかの virtual state に分割
  - ✓ 特定の時間ステップに、隣接する virtual state 間 (オーバーラップ領域) を遷移
  - ✓ virtual state 間の遷移確率を調節することで構造変化を加速
- ◆ 多次元化が容易

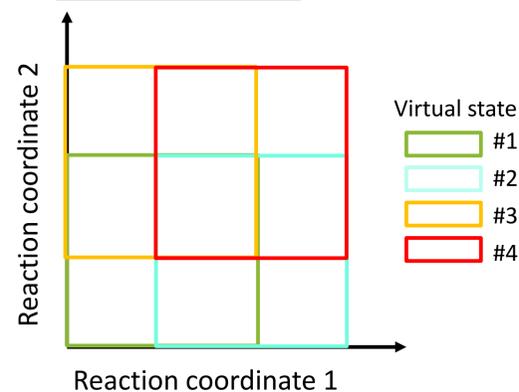


図3. virtual stateのイメージ

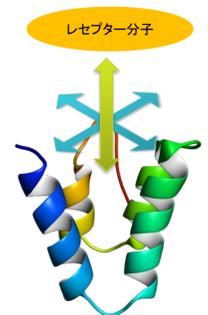


図4. mSin3における反応座標のイメージ

(文献3) Hayami, T. et. al. *J. Comput. Chem.*, DOI:10.1002/jcc.25196.

## 4. 今後の研究計画

- レセプター分子を含まないmSin3単独のシミュレーションでmSin3の動きを検証
- mSin3とレセプター分子を含む系でmD-VcMD法を活用した自由エネルギー地形解析