

# 多次元仮想座標とカップルした分子動力学法を用いた mSin3 複合体の立体構造探索



## 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
- ◆ 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

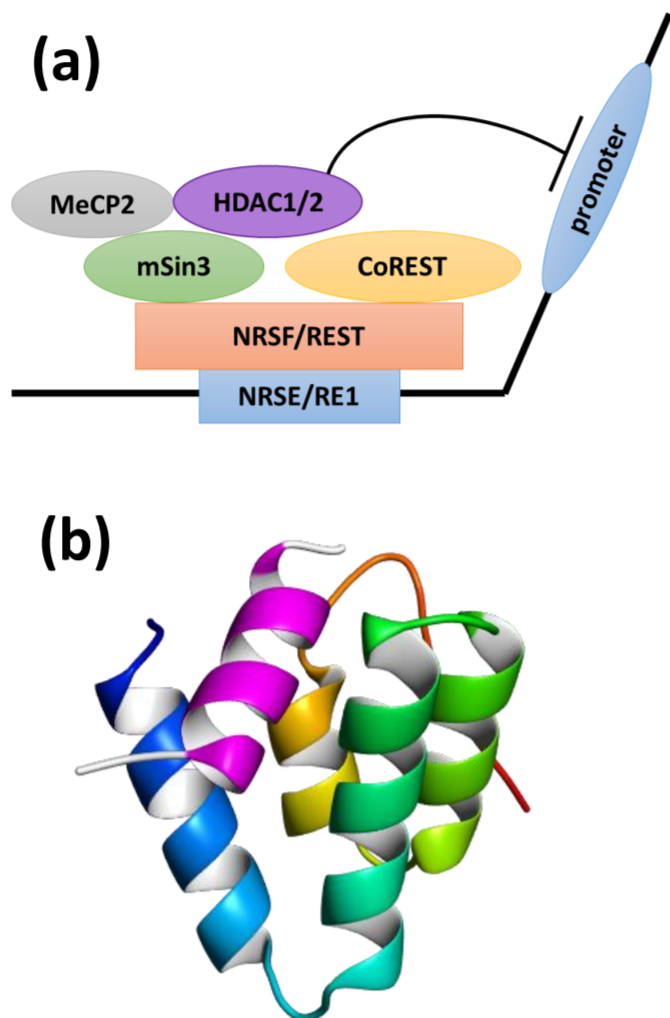


図1. (a)mSin3の働きと (b)mSin3とNRSF/N末端領域(紫)複合体の立体構造 (文献1)

### □ 先行研究のシミュレーション

- ◆ マルチカノニカル法の1種である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 (文献2)
- ◆ McMD法を用いた研究では、mSin3 自体柔軟な構造を持ち、その立体構造を維持できるような距離拘束を必要とした。

(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

- mSin3の立体構造を維持するための距離拘束を用いない、室温条件下 (300 K) でのシミュレーション
- mSin3の構造変化パラメータおよびmSin3-リガンド分子間距離を反応座標とするmD-VcMD法を用いた自由エネルギー地形解析
- mSin3とリガンド分子 (薬剤候補分子) の相互作用および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

### □ 従来の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越えやすくする
- ◆ バイアス関数 ←求めるのが煩雑

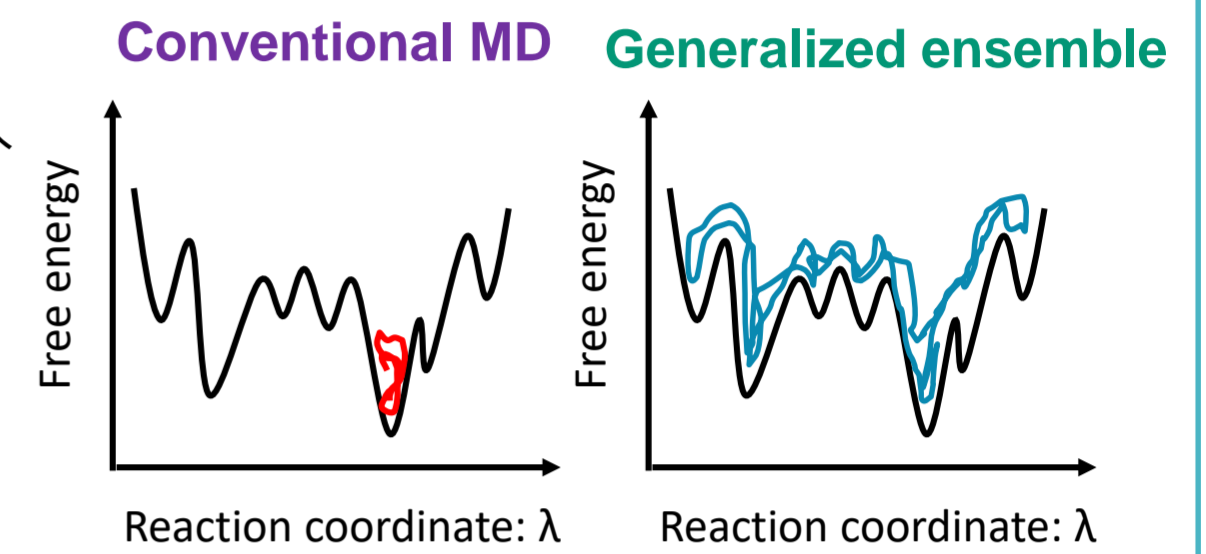


図2. 拡張アンサンブル法の必要性

### □ Multidimensional 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
- ◆ バイアス関数の推定を必要としない
  - ✓ 反応座標に合わせて仮想系をいくつかの virtual states に分割
  - ✓ 特定の時間間隔で、隣接する virtual states 間 (オーバーラップ領域) を遷移
  - ✓ 遷移しない間は、その virtual state にとどまる
  - ✓ 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

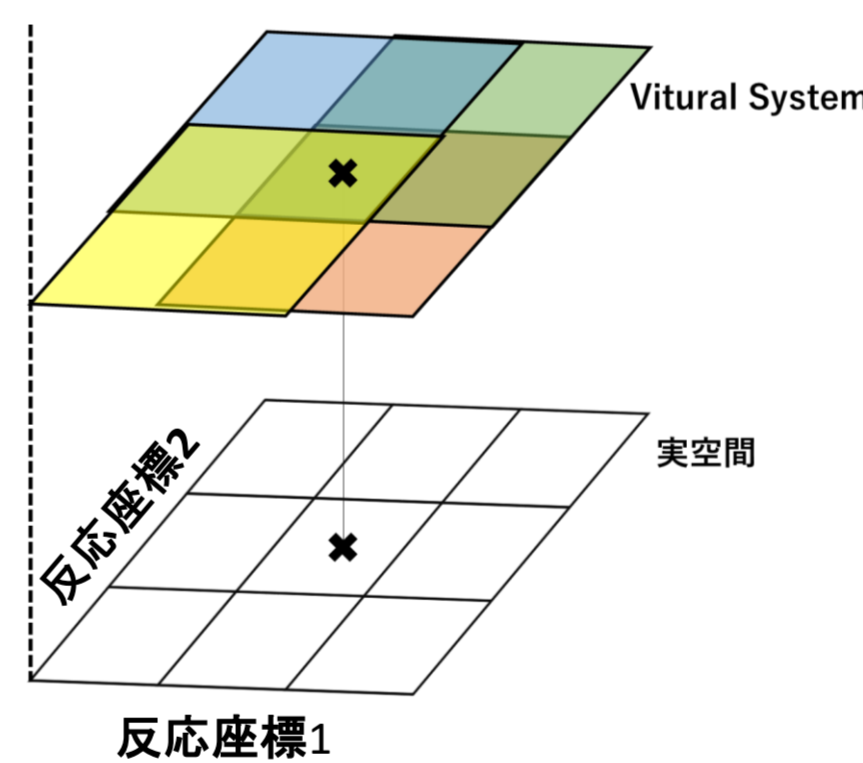


図3. virtual system のイメージ

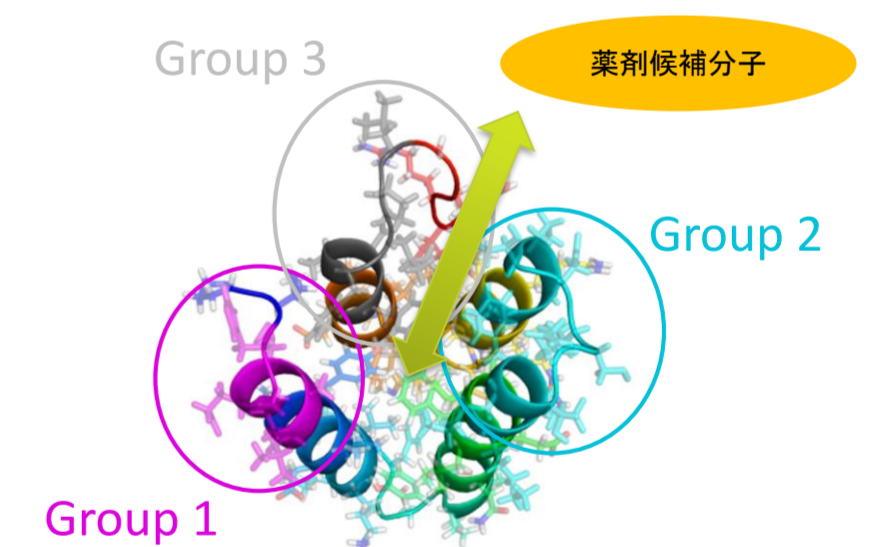


図4. 反応座標の取り方

反応座標1: Group 1とGroup 2の重心間距離 (10~20 Å)  
 反応座標2: Group 2とGroup 3の重心間距離 (8~18 Å) etc.

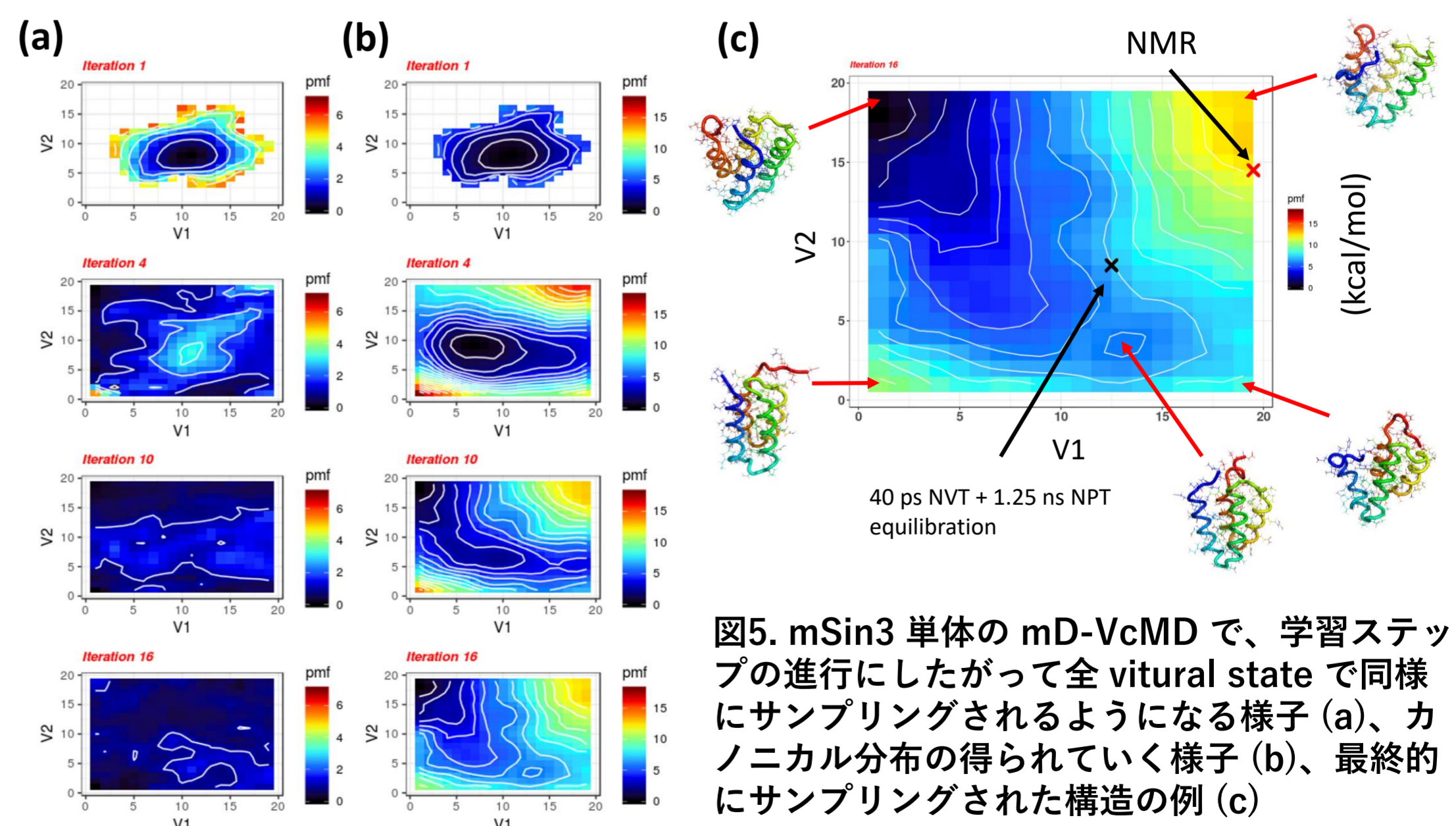


図5. mSin3 単体の mD-VcMD で、学習ステップの進行にしたがって全 virtual state で同様にサンプリングされるようになる様子 (a)、カノニカル分布の得られていく様子 (b)、最終的にサンプリングされた構造の例 (c)