

2P04 フラグメント MO 法による Epidermal Growth Factor (EGF) と EGF Receptor の相互作用解析

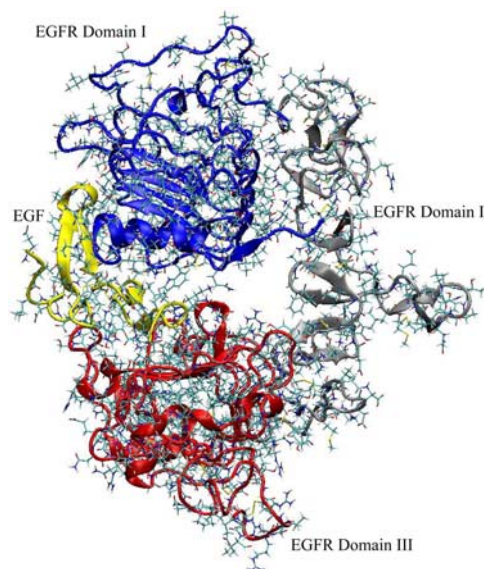
○^{1,2}渡邊寿雄、^{1,2}石元孝佳、³田村裕、⁴稲富雄一、^{1,2}梅田宏明、^{1,2}長嶋雲兵
¹産総研計算科学（〒305-8568 つくば市梅園 1-1-1 中央第二）、²JST-CREST、
³千葉大学大学院医学研究院生命情報科学、⁴九州大学情報基盤センター

【緒言】 受容体型チロシンキナーゼ (RTK) である上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) は、ファーストメッセンジャーである上皮細胞増殖因子 (EGF) と特異的に結合するところにより、EGFR が二量化し、その結果としてチロシンキナーゼの活性化を促す。EGFR の変異はいくつかのタイプの癌で見つかっており、抗がん治療の標的分子として注目されている。EGFR 標的治療薬であるイレッサは、EGFR の自己リン酸化への ATP 結合部位を阻害する。また、EGFR の基質結合部位への阻害剤の研究も盛んである。

近年の大規模分子軌道計算の新たな手法の開発や、急速な計算環境の発展により、巨大分子の分子軌道計算が技術的に可能になってきた。その中でも FMO 法 [1] は巨大分子を小さなフラグメントへ分割することにより計算量を大幅に削減する上に、広域分散計算環境にも非常に適している。また、FMO 法によって得られるフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) により、詳細な相互作用の解析が可能であり、生体分子における特異的分子認識の解析には非常に有用であることが示されている。 [2]

そこで、我々は EGR-EGFR 複合体の相互作用解析を FMO 法で行った。詳細な相互作用解析により、EGFR の特異的分子認識機構を明らかにするだけでなく、新規阻害剤の開発に有用な情報を得ることも目的とした。

【モデル及び計算結果】 計算に用いた構造は、Protein Data Bank (PDB) の構造 1IVO を元に作成した。1IVO は EGFR-EGF の二量体であるが、その片方の EGFR-EGF 複合体に水素を付加し、古典力場 (AMBER99) にて構造最適化を行った。それぞれの分子のサイズは EGFR (511 残基、7823 原子)、EGF (47 残基、734 原子) であり、FMO 計算では詳細なフラグメント間相互作用エネルギーを得るために、1 残基を 1 フラグメント (チオール結合は 2 残基 = 1 フラグメント) とし、EGFR-EGF 複合体を 537 フラグメントに分割して計算を行った。FMO 計算には HF/STO-3G を用いて行った。計算プログラムは ABINIT-MP Ver. 20021029 を、AIST スーパークラスター (ASC) の F-32 部 (Dual Xeon 3.06GHz × 272 ノード) を使用して計算を実行した。EGFR-EGF 複合体の FMO 計算は ASC F-32 部を 64 ノード (128 プロセス) にて、3 時間弱 (10599 秒) で終了した。それによって得られた IFIE の詳細な解析の結果については、当日詳しく説明する。 図 1 : EGRF-EGF 複合体の構造



【参考文献】 [1] K. Kitaura et al., *Chem. Phys. Lett.*, **312** (1999) 319, K. Kitaura et al., *Chem. Phys. Lett.*, **313** (1999) 701, T. Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.*, **318** (2000) 614. [2] K. Fukuzawa et al., *J. Comput. Chem.*, **26** (2005) 1, K. Fukuzawa et al., *J. Comput. Chem.*, **27** (2006) 948.