

2P33

レチノイド X レセプターとコアクチベーターの相互作用に関する理論的研究

(神戸大院人間発達環境学¹, JST-CREST², みずほ情報総研³, 立教大理⁴, 国立衛研⁵)

○伊藤三香^{1,2}, 福澤薫³, 望月祐志^{4,2}, 中野達也^{5,2}, 田中成典^{1,2}

E-mail: ito@insilico.h.kobe-u.ac.jp

【序】核内受容体(NR)の一種であるレチノイド X レセプター(RXR)は、その内因性リガンドである 9-cis-レチノイン酸(9cRA)の作用に関わる標的遺伝子群の発現を転写レベルで制御する。9cRA は、個体の形態形成制御作用や細胞の分化増殖制御作用を持ち、悪性腫瘍の治療などにも有効であることが知られている。このような 9cRA の作用を効率良く活用するためには、RXR の転写制御機構の理解が重要である。一般に、NR がリガンド依存的に転写を促進するときには、NR へのコアクチベーター結合が必須であり、NR のリガンド結合領域の C 末端側(ヘリックス 12)に位置し AF-2 AD コア(AF2C)と呼ばれる狭い領域とコアクチベーターの LXXLL モチーフがその接触部位となっていることが知られている。実際、RXR を含む様々な NR について、AF2C に変異を加えると転写活性が低下することが報告されている[1,2]。しかしながら、AF2C への変異が、RXR とコアクチベーター間の相互作用にどのような影響を及ぼすのか、その詳細は十分明らかにはされていない。そこで、本研究では、RXR の転写制御機構解明の第一歩として、AF2C への変異が RXR とコアクチベーター SRC1 間の相互作用に及ぼす影響について、フラグメント分子軌道(FMO)法を用いて解析し、転写活性の低下の原因について考察する。

【方法】RXR の野生型(WT)の複合体初期構造は、X線結晶構造(PDB ID: 1FM9, Figure 1)を基に AMBER99 力場を用いて最適化して作成した。RXR の突然変異型(E453K, E456K)の複合体初期構造は、WT の Glu453 または Glu456 を Lys に置換して作成した。これらの初期構造を MD シミュレーション(NPT アンサンブル、周期境界条件、1 ns)によって構造緩和し、そのいくつかのスナップショットを最適化した構造をサンプルとして FMO 計算に用いた。FMO 計算は、ABINIT-MP プログラムを用いて MP2/6-31G レベルで行った。

【結果と考察】はじめに、構造緩和前後の WT について解析した結果、構造緩和後の WT も X 線結晶構造の WT の特徴(構造、SRC1 結合エネルギー、SRC1-RXR 相互作用エネルギー等)[3]が保たれることを確認した。次に、1 ns 構造緩和後の WT、E453K、E456K について解析した結果、SRC1 結合エネルギーと転写活性には相関がある(WT > E456K > E453K)ことが示された。また、SRC1-RXR および SRC1-AF2C 相互作用エネルギーも同様に転写活性と相関することが示された。さらに、LXXLL-AF2C 相互作用エネルギーは WT と E456K では引力(WT > E456K)であるのに対し、E453K では斥力であることが示された。この結果から、E453K における転写活性の著しい低下[2]の原因は LXXLL-AF2C 斥力相互作用による SRC1-RXR 相互作用の阻害であることが予測された。他のサンプルの解析結果については当日報告する。

【参考文献】

[1] Feng, W. et al. *Science* **1998**, 280, 1747. [2] Thompson, P. D. et al. *J. Mol. Endocrinol.* **2001**, 27, 211. [3] Ito, M.; Fukuzawa, K.; Mochizuki, Y.; Nakano, T.; Tanaka, S. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 3525.

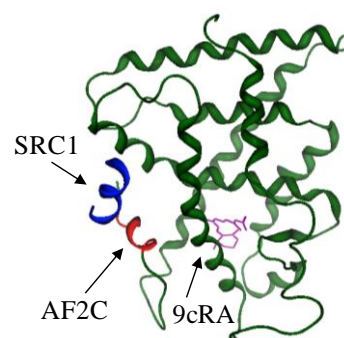


Figure 1. RXR-9cRA-SRC1 complex.