

## アロステリック効果によるタンパク質の機能制御機構

### Study on the allosteric regulation mechanism of proteins

米澤康滋

近畿大学 先端技術総合研究所

#### 1. 研究目的

##### 背景

アミノ酸が一次元に結合したタンパク質はその配列に従って特有の立体構造を形成し、生命機能を発揮する。X線結晶構造解析やNMR分光法、最近ではクライオEM等の実験で多くのタンパク質の構造が明らかとされて来た。一方、タンパク質の構造は剛体的なものではなく熱的に大きく揺らぐことが知られている。最近の研究からこの揺らぎがタンパク質の様な生体高分子の機能発揮に本質的な役割を果たすことが明らかとなりつつある。Gタンパク質結合型受容体膜タンパク質(GPCR)は生体内の細胞間で情報伝達に重要な役割を果たしているが、細胞外にもたらされた結合分子結合情報を膜間の物質の移動を伴わない方法で細胞内に伝えている。GPCRは多くの疾患に対する標的タンパク質であり多くの疾患の創薬の対象となっている為、その情報伝達機構の解明は喫緊の課題である。

##### 目的

代表的なGPCRのひとつであるケモカイン受容体膜タンパク質の情報伝達機構を解明する事が本研究の目的である。細胞外で結合した小分子が膜内に及ぼす影響を、生体内の環境を模したケモカインGPCRの大規模長時間の分子動力学シミュレーションで計算機上に再現しその動態を、数値計算を駆使して解明し、創薬等に貢献する分子機構の知見を得る事を目指す。

#### 2. 研究成果の内容

GPCRの大規模計算を実施して長時間のデータを得る事が出来た。このデータを主成分解析して集団的な動的性質を解析した所、TMヘリックスに特徴的なダイナミックスを特定する事ができた。また代表者が開発したアミノ酸側鎖間の相関解析でも細胞内部の動的摂動が細胞内部に影響を及ぼす効果を観測している。

#### 3. 学際共同利用が果たした役割と意義

膜タンパク質であるGPCRの系を全原子モデルで長時間に渡りMD計算して、信頼性の高いGPCRの構造ダイナミックス、かつ両構造を分子シミュレーションで精密に決定する計算量は上に記しました通り膨大です。現所属機関において申請者はそのような計算リソースを所有しておらず、筑波大学計算科学研究センターのご支援なしにはこの計算を遂行できませんでした。

4. 今後の展望

GPCR が細胞外から細胞内へ情報を伝達するダイナミクス効果を MD シミュレーションデータから抽出する第一段階の解析に成功している。今後はこの成果を元に GPCR の具体的な情報伝達機構の提案を行う予定である。

5. 成果発表

- (1) 学術論文
- (2) 学会発表
- (3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○		
Oakforest-PACS			
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			