

電位依存性プロトン透過膜タンパク質 VSOP (Hv1) の open 構造 及び closed 構造の大規模分子動力学シミュレーションによる探索 と精密決定

Molecular Dynamics study on the open and closed structures of voltage
dependent VSOP(Hv1) membrane protein

米澤康滋

近畿大学 先端技術総合研究所

1. 研究目的

医学生理学的に重要な役割を果たす電位依存性プロトン透過性膜タンパク質 VSOP (別名 Hv1) の膜イオン輸送機構を解明する重要な鍵となる未知のオープン構造とクローズド構造を大規模分子動力学シミュレーションで精密に決定する事にある。唯一 X 線結晶構造解析で得られている VSOP 構造は亜鉛結合型の中間構造でありプロトン透過経路は形成されていない。この未だに決定されていないオープン構造とクローズド構造は、VSOP のプロトン透過機構を解明する為に必須の知見であり、本プロジェクトでは、貴計算科学センターの生命分野とも大規模計算やタンパク質構造解析方法の開発などを通じて密接な連携を図り、本プロジェクト研究の成功を目指した。

2. 研究成果の内容

平成 29 年度に、貴研究センターで VSOP の大規模分子シミュレーション研究を実施し、VSOP 結晶構造の中間構造の精密化を行った。この情報を基として、平成 30 年度はこの構造を基にプロトン透過機構を解明する要となるオープン構造とクローズド構造を分子シミュレーションで探索しこれを高精度に決定した。VSOP の S4 ヘリックスには種に関わらず良く保存された 3 つのアルギニン残基(ARG)が、S1~S3 ヘリックスのアスパラギン酸(ASP)やグルタミン酸(GLU)残基と特徴的塩橋ペア(各々 4 つから 5 つの塩橋ペア)を構成する可能性が実験から報告されている。塩橋による拘束条件下で得た構造データベースに対して、ヘリックス湾曲構造などの不自然構造を排除して、以下の指標を基に 2 種類合計で 100 程度の構造に絞り込んだ。オープン構造：内部に形成される水素結合パターンからプロトン透過性を示す構造、クローズド構造：内部にプロトン透過経路が無く、水分子透過の遮断性を示す構造。最終的に絞り込まれたオープン構造とクローズド構造を基にして VSOP の膜プロトン輸送機構を詳しく調査した。その結果、S4 ヘリックスの良く保存された Arg 残基が規則正しく整列し効果的なプロトン移動経路を形成していると考えられるオープン構造を 10 例

程度同定する事ができた。

この結果を精査する事で膜イオン輸送機構が生体機能に及ぼす新たな知見が増すことは確実であり、VSOP等が関わるイオン輸送が関わる心臓疾患等の予防や治療に新たな道筋が開かれる事が期待される。

3. 学際共同利用として実施した意義

これまでVSOPの系を全原子モデルで長時間に渡って分子動力学シミュレーションで計算し、信頼性の高いVSOPのオープン構造とクローズド構造を構築した上で、そのプロトン移動経路と分子機構を決定する計算量は膨大であり殆ど前例がない。筑波大学計算機センターの学際共同利用でこのような大規模計算の遂行が初めて可能になった意義は大きいと考えている。

4. 今後の展望

VSOPの大規模MDで得られたオープン構造とクローズド構造を用いてこれまで全く解明されていない電位依存的なプロトン移動分子機構を解明できると考える。

5. 成果発表

(1) 学術論文

ベイズ推定を用いたタンパク質分子シミュレーション時系列構造データの重ね合わせ方法

米澤康滋、アンサンブル（分子シミュレーション学会誌）Vol.21, No.1, January, 2019

(2) 学会発表

ベイズ推定による On-the-fly MD シミュレーション平均構造決定及び動的解析方法 On-the-fly determination of averaged structure of proteins and the analyses using Bayesian inference method

米澤 康滋、第18回蛋白質科学会年会、新潟、朱鷺メッセ、6月27日、2018

ベイズ推定による on-the-fly 平均構造-共分散行列による数理解析手法の開発

米澤 康滋、第21回理論化学討論会、愛知県岡崎市、岡崎コンファレンスセンター、5月16日、2018

(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
COMA	○	65,000	
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。			