

提出日：平成 30 年 4 月 25 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	X 線構造解析と分子シミュレーションの協同による電位依存性膜タンパク質の機能解明		
研究代表者	氏名	米澤康滋	
	所属機関名・部局名	近畿大学・先端技術総合研究所	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	中川敦史教授		
<p>中川グループによって解かれた VSOP の X 線結晶構造解析構造を基に分子動力学 (Molecular Dynamics : MD) シミュレーションを実施して静止状態の構造特徴を計算結果から抽出し、疎水性クラスターによるプロトン障壁の役割や亜鉛イオンの S4 セグメントへの影響を定量的に明らかにする計算学シミュレーションによる共同研究を推進した。*電位依存性イオンチャンネルは、筋収縮・神経伝達及び心臓拍動などに重要でこれまで精力的に機能解明の研究が続けられており 2003 年のノーベル化学賞はカリウム(Kv)チャンネルの構造機能解明に対してマッキノンに授与されている。</p> <p>本共同研究では VSOP 分子動力学 (Molecular Dynamics : MD) シミュレーションを実施して静止状態の構造特徴を計算結果から抽出し、疎水性クラスターによるプロトン障壁の役割や亜鉛イオンの S4 セグメントへの影響を定量的に明らかにする事を目的とした。</p> <p>構造データにはセグメント間に X 線では観測できなかった欠損部位があるが、欠損部位は modellar プログラムを用いて補完し、脂質 2 重膜への挿入も自動的に行うツールプログラムを開発する等、VSOP の分子シミュレーション研究基盤を整備した。</p> <p>VSOP 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 VSOP の open 構造と closed 構造を構築した結果、open 構造では S4 ヘリックスに特有な ARG 残基が様々なコンフォメーションで S3 や S1 の GLU 残基と塩橋対をなしてプロトン移動パスを構成することを示唆するシミュレーション結果を得る事ができた。これに加えて、closed 構造では実験で報告された塩橋ペアとは異なる ARG と GLU の塩橋対で構造を安定化して全く水分子を透過させない構造を得る事ができた。VSOP の電位依存的ゲーティングについては、S4 のみが膜に対して動くという説と、周囲の電場を形成する構造 (S1-S3) との相対的な位置関係の変化により S4 の電荷移動が生じるという説が提唱されておりその検証をこの結果を基に進めてゆく予定である。</p>			