

(様式 1-2)

提出日：2020 年 5 月 11 日

2019 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           | 分子動力学シミュレーションによる、蛋白質分子の動的構造、機能の説明、熱安定性の評価、自由エネルギー地形の算出 |                   |
| 研究代表者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 氏名        | 神谷 成敏                                                  |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 所属機関名・部局名 | 兵庫県立大学大学院・シミュレーション学研究科                                 |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 職名        | 特任教授                                                   |                   |
| 事業名<br>(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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           | 栗栖 源嗣                                                  |                   |
| <p>アポトーシスの細胞内シグナルを制御する B cell lymphoma (BCL)ファミリータンパク質 BCL-xl とベンゾチアゾール系のリガンドを計算対象としたマルチカノニカル分子動力学(McMD)シミュレーションを実施した。McMD では、解離状態のリガンドを初期構造として水溶液中の結合状態や解離状態を網羅的に探索した。マルチカノニカルアンサンブルの主成分解析により得られた常温の自由エネルギー地形は大きな cluster と小さな cluster に分かれ、天然の複合体構造が分布する前者には多くの極小点が存在した。McMD から得られた自由エネルギー最安定構造と二番目に安定な構造は、それぞれの極小点に存在し、天然構造におけるベンゼン環から二環までの結合位置を良く再現していた。BCL-xl は BIM とタンパク質-タンパク質複合体を形成することが知られているが、計算から得られたリガンドの結合位置は BIM のヘリックスの結合位置と一致していた。以上から、今回扱ったベンゾチアゾール系のリガンドは、BCL-xl との結合部位を特異的に認識し、BCL-xl と BIM との結合を直接的に阻害することが明らかになった。</p> |           |                                                        |                   |