

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：神谷 成敏

所属機関名・部局名・職名：兵庫県立大学・情報科学研究科・特任教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や結合自由エネルギーの算出に関する研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖 源嗣 (研究室名：蛋白質構造データベース構築研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

B 細胞リンパ腫-2 (Bcl-2) ファミリータンパク質は、細胞内のアポトーシス経路の調節において中心的な役割を果たす。Bcl-xL、Bcl-2、Bcl-W、Bfl-1、および Mcl-1 は、Bcl-2 ファミリーの抗アポトーシスタンパク質で、Bcl-2 homology 3 (BH3)モチーフを持つ Bim, Puma, Bad などのアポトーシスを促進するタンパク質と相互作用する。Bcl-xL はパートナーの BH3 モチーフに結合することで、アポトーシス促進タンパク質を抑制し、アポトーシスシグナルを阻害する。Bcl-xL の過剰発現は癌の特徴の 1 つであるため、Bcl-xL は重要な薬物標的であると考えられており、BH3 結合部位に結合する BH3 模倣化合物は Bcl-xL を阻害することで、アポトーシスシグナルを促進させ、癌細胞の成長を停止する。本年度は、Bcl-xL をレセプタータンパク質として、レセプターに対する、天然のリガンドである Bim ペプチドとの複合体形成の作用機序や複合体構造を MD シミュレーションにより得ることを目的とする。

効率的構造探索法の一つであるマルチカノニカル分子動力学(McMD)を用いて、Bcl-xL と Bim ペプチドのダイナミック・ドッキング・MD シミュレーションを実施した。Bim のペプチド断片は天然変性領域に存在するため、単体では不規則構造を取るように複数の分子力場の中から適切な力場 (AMBER parm99ILDN) を選定した。McMD から得られた安定構造は天然の Bcl-xL と Bim の複合体構造を再現し、構造アンサンブルの解析から結合/解離経路を得た。クリプトサイトと呼ばれる Bcl-xL のリガンド結合部位はリガンド非結合時には閉じており、リガンド結合が進むにつれてサイトが開き、それと同時にリガンドがヘリックス構造を形成する mutual induced-fit mechanism で複合体を形成することを明らかにした。

なお、本報告に関連する研究は、下記雑誌に掲載されている。

G.-J. Bekker et al. "Mutual induced-fit mechanism drives binding between intrinsically disordered Bim and cryptic binding site of Bcl-xL" Commun. Biol. 6, 349 (2023). <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04720-6>