

受容体の糖鎖修飾によるリガンドの親和性の変化の解析

Analysis of Changes in Ligand Affinity Caused by Receptor Glycosylation

京都大学 医学部

石橋旺士郎

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、ケモカイン受容体 CXCR4 とそのリガンド CXCL12 の相互作用において、脂質二重膜環境が複合体の構造安定性に与える影響を明らかにすることを目的とした。特に、以前我々の研究室で明らかにした糖鎖修飾を受けている可能性が高いアミノ酸が相互作用に対してどのような役割を果たしているのかに着目し、将来的な糖鎖付加条件との比較を見据えた基礎的検証を行った。

野生型糖鎖なし CXCR4-CXCL12 複合体構造を初期構造として用い、脂質二重膜中に埋め込んだ系を構築した。脂質分子、水分子およびイオンを含む全原子モデルとして構築することで、膜環境を考慮したより生理的条件に近いダイナミクスの評価を可能とした。溶媒およびイオン条件を付加した後、エネルギー最小化および平衡化計算を行い、その後 100 ns の分子動力学シミュレーションを実施した。

シミュレーションの結果、100 ns の時間スケールにおいて CXCR4-CXCL12 複合体は大きな構造崩壊を示さず、膜環境中で安定に存在することが確認された。特に、受容体の膜貫通領域およびリガンド結合部位において顕著な構造変化は観察されなかった。さらに、シミュレーション後半において構造変動は一定範囲内に収束する傾向が見られ、系が平衡状態に近づいていることが示唆された。

以上の結果から、本年度の計算により、CXCR4-CXCL12 複合体が脂質二重膜環境において安定な相互作用を維持することが示され、既報の糖鎖非修飾系でのシミュレーションによる知見と整合的であると考えられる。本計算は、膜環境下での受容体-リガンド複合体の安定性に関する基礎的知見を与えるとともに、糖鎖修飾の影響評価に向けた基盤構築としても意義がある。

今後は糖鎖修飾を導入した系の構築およびシミュレーションを行い、相互作用様式やダイナミクスの変化を定量的に評価する予定である。また、より長時間スケールでのシミュレーションや複数条件での再現性の検証を通じて、糖鎖の機能的役割についてより詳細な理解を得ることを目指す。