

シグナル伝達タンパク質の構造解析
Structural study of signaling proteins

京都大学 理学研究科 生物科学専攻 朽尾豪人

研究成果概要

本年度は、GROMACS を用いた分子動力学(MD)シミュレーションにより、G タンパク質共役受容体(GPCR)の C 末端領域における構造動態を調べた。GROMACS は、タンパク質、脂質、核酸など生体分子の高速な分子動力学シミュレーション(MD) を行うためのソフトウェアパッケージである。GPCR のシグナル伝達は、G タンパク質とアレチンシグナル経路を介する 2 経路により制御されるが、GPCR の C 末端領域は特定の立体構造を取らない天然変性領域(Intrinsically disordered region, IDR)であり、G タンパク質との結合における相互作用は未解明である。そこで本研究では、MD シミュレーションを通じて C 末端領域の動的な構造情報を得ることを試みた。

まず、既報の GPCR 構造を基盤とし、構造欠損部である C 末端領域やループ部分を、Swiss-Model にて補完したモデルを初期構造とした。次 CHARMM-GUI を用いて、脂質膜および溶媒環境を構築し、1 μ s の MD シミュレーションを実行した。さらに、初期構造に G タンパク質を共存させた系においても同様のシミュレーションを行い、受容体単体との比較解析を実施した。解析指標には、残基ごとの柔軟性を評価する RMSF、構造のコンパクトさを示す Rg、C 末端と G タンパク質間の原子間最短距離・重心間距離、および二次構造の時系列変化を追跡する DSSP 解析を用いた。解析の結果、C 末端領域において安定した二次構造の形成は確認されなかった。しかし、RMSF、Rg、および分子間距離の推移から、C 末端領域と G タンパク質との一過的な接触が示唆された。これは、構造不定な IDR が柔軟な動態を通じてシグナル伝達に関与している可能性を示唆するものである。現状の解析は G タンパク質経路に限定されており、包括的なメカニズム解明にはアレチン経路等の検討が不可欠である。今後はサンプリング効率等の手法改善も進め、より高精度な GPCR の動的構造予測を目指す。

また、自然免疫系のアダプタータンパク質 MyD88 のクライオ電顕を用いた構造解析において、電顕画像から 3D マップを再構成するために本スーパーコンピュータシステムにインストールした Cryosparc を利用した。また、当該タンパク質の MD シミュレーションを行ない、多量化に伴う構造動態の変化を解析した。