

受付 ID	16a56
分野	生命

第一原理計算に基づく Elov16 の脂肪酸分子種の多様性と細胞機能の *in silico* 解析

In silico analysis of molecular diversity of polyunsaturated fatty acid and cell function of Elov16 based on the first-principles calculation

島野 仁¹、松坂 賢¹、常盤広明²

¹筑波大学医学医療系、²立教大学理学部化学科

1. 研究目的

細胞膜タンパク質である Elov16 は、異なるアルキル鎖の脂肪酸をリガンドとして機能する多様なリガンドプロファイルを有している。しかしながら、結晶化の困難さから、その立体構造は未決定である。またもし仮に、X線結晶構造解析が行われたとしても、脂肪膜中に存在している Elov16 の活性化構造を直接、構造解析することはできない。そこで本研究では、多変量解析やアミノ酸配列解析などのバイオインフォマティクス手法を用いて、Elov16 のリガンド結合部位や機能発現部位を探索・特定して、細胞膜内モデル構造を理論的に構築することを目的とした。さらに、従来までの生体膜系シミュレーションとは一線を画する計算手法として、対象系の電子状態を考慮した第一原理計算に基づく *in silico* 解析法を用いて、実際の生体組織・細胞膜内環境にある Elov16 複合体の理論構造を構築し、その脂肪酸分子種の多様性を理論的に解明することを目指した。この理論的構造構築の際、細胞膜を構成する脂肪酸組成やコレステロール濃度の変化を考慮し、Elov16 によって変換生成される長鎖脂肪酸の炭素鎖長や、不飽和酵素 SCD1 などにより導入される不飽和結合の位置および数の違いがどのように生理機能の差として表れるのか解析した。実際の計算では、フラグメント分子軌道 (FMO) 計算によって、脂肪酸の結合に伴って、アロステリックなシグナル伝達経路を解析した。さらに、理論的に算出された Elov16 に対する各種脂肪酸分子種の熱力学的結合エネルギーを、等温滴定カロリーメトリーを利用した実験的な結合エネルギーと直接、比較することによって、脂肪酸の種類 (質) による Elov16 の活性発現の違いの定量化を試みた。

2. 研究成果の内容

Elov16 が生体内にて機能する際の周囲環境となる細胞膜は、特定の脂肪酸だけからなる単一組成のものではなく、コレステロールや主成分とは異なる脂肪酸を含むため、各脂肪酸間および脂肪酸とコレステロール間に働く弱い相互作用を適切に評価するこ

とが必要不可欠である。しかしながら、今までの細胞膜を含む分子シミュレーションでは、計算コストの制限から固定のパラメータを用いた単一組成のモデルが採用されてきたため、各分子間の相互作用は無視されてきた。それに対して本申請では、第一原理モデルに基づくヘテロ組成の新規細胞膜中に存在する Elov16 複合体を理論的に構築することに成功した。このモデル構築の詳細、ならびに Elov16 複合体に対する分子シミュレーションの結果は日本薬学会をはじめ、The 3rd International Conference on Pharma-Food などにおいて発表し、現在、論文投稿準備中である。

3. 学際共同利用として実施した意義

基礎および臨床医学研究においても大規模計算シミュレーションの重要性は年々高まっているが、残念なことに日本においては、脂質研究での大規模計算シミュレーションの応用は始まったばかりである。本研究では、脂肪酸の多様性と細胞機能に対する高精度 *in silico* 解析を中心に、基礎から臨床医学との融合を図った学際的研究を展開することにより、脂肪酸伸長酵素タンパク質 Elov16 の役割を分子論的に明らかにすることで、新たな臨床治療への応用を目指した。

4. 成果発表

(1) 学術論文

- ・ S. Arulmozhiraja, N. Matsuo, E. Ishitsubo, S. Okazaki, H. Shimano, and H. Tokiwa, PLoS One (DOI: 10.1371/journal.pone.0166275) (2016).

(2) 学会発表

- ・ R. Matsuda, S., H. Shimano, H. Tokiwa, The 3rd International Conference on Pharma-Food, November 17, 2016, Shizuoka, Japan.
- ・ Y. Yamamoto, Y. Nakano, N. Matsuo, E. Ishitsubo, K. Hayamizu, L. Han, T. Tsuji, T. Nakano, S. Ito, Y. Watanabe, S. Yamada, H. Tokiwa, The 3rd International Conference on Pharma-Food, November 17, 2016, Shizuoka, Japan.
- ・ 松田留理子・山本雄大・島野仁・常盤広明 P-06, 第60回日本薬学会関東支部 東京大学大学院薬学系研究科山上会館(文京)2016年9月17日
他国際学会発表4回、国内学会6回

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS		
HA-PACS/TCA		
COMA	○	1080
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		