

受付 ID	17a39
分野	生命

遺伝子変異とタンパク質構造/機能変異の計算科学による接続
Computational connection between gene mutation and protein
structural/functional alteration

由良 敬

お茶の水女子大学・基幹研究院自然科学系

1. 研究目的

Solute Carrier (SLC) 輸送体タンパク質において、疾患を起こすことが知られているアミノ酸変異が、SLC 輸送体タンパク質の動的構造に与える影響を分子動力学シミュレーションにより明らかにすること。

2. 研究成果の内容

SLC 輸送体は多くのタンパク質の総称である。この中から立体構造と疾患を起こすアミノ酸残基置換（変異）が明らかになっているタンパク質として、グルコース輸送体 (SLC2) を選び、野生型と変異型の分子動力学シミュレーションを実施し、それらの動的な構造を比較した。変異型の立体構造は決定されていないため、先行研究では野生型 SLC2 の分子動力学シミュレーションを中心に解析が進められてきた。ここでは、変異型のタンパク質立体構造を野生型の構造から推定し、変異型の動的構造も計算することで、構造比較を実現することとした。

一般に、生体高分子の分子動力学シミュレーション計算では、全原子忠実に再現した系、もしくはアミノ酸残基を数個の粒子で粗視化した系を用いて計算を実施する場合が多い。しかし今回のシミュレーション対象では、従来の粗視化モデルを用いても、十分な時間のシミュレーションを実施することができないことがわかった。ここでいう十分な時間とは、輸送体の開閉運動が発生する時間をさす。そこで本研究では、タンパク質の粗視化の程度をさらに進めることで、長時間シミュレーションを実現することとした。SLC 輸送体は外開き構造と内開き構造を交互にとりながら基質を輸送するという特徴があり、外開き構造と内開き構造の両方で保存された構造および結合のみを抽出したモデルを作成することで、計算負荷を軽減しつつ本質的な動的構造を観察することが可能であると考えた。この高度粗視化モデルによるシミュレーションが妥当であることを検証するために、内開き構造を初期構造とした全原子モデルシミュレーションと、外開き構造を初期構造とした全原子モデルシミュレーションも実施したところ、計算できる範囲において、これらの結果に大きな違いがないことを確かめることができた。

高度粗視化モデルの分子動力学シミュレーションから観測された野生型モデルおよび変異型モデルの位相空間における軌道を比較したところ、一番大きな違いが、内開き構造と外開き構造を繰り返す開閉運動の違いであることがわかった。その次に大きな違いは、N 末端側サブドメインと C 末端側サブドメインを結ぶ大きな細胞内ループがねじれ、それにより各ドメインが前後に倒れるような動きの違いであることがわかった。を示した。SLC 輸送体は、全体で一つのドメインを形成しているように見えるが、そのドメインの内に二回対称軸が存在し、ドメイン全体が N 末端側と C 末端側の

サブドメインに分割することができる。分子動力学計算の結果、この二つのサブドメインはお互いにねじれるような運動をすることがわかった。開閉運動とねじれ運動のうち、特に開閉運動において、野生型構造と変異型構造に大きな違いを見いだすことができた。

3. 学際共同利用として実施した意義

計算機の使用にあたり、筑波大学計算科学研究センターの重田先生のグループの全面的な協力を得た。GROMACSの利用には慣れていたが、筑波大学の計算機での利用は、助言をいただくことで初めて実現できた。その上で多くの計算時間をいただけたことにより、全原子シミュレーションと高度粗視化シミュレーションを比較することができ、高度粗視化シミュレーションの正当性を確認することができたのは非常に大きかった。

4. 今後の展望

野生型モデルと疾患変異導入型モデルの動的構造の違いについて、詳細な解析を実施する。これまでのシミュレーションから得られた各モデルのスナップショットを比較することにより、具体的にどの部位の動的構造がアミノ酸変異によって変化しているのか明らかにする。また、その変化が輸送体全体の動的構造と低分子輸送機能にどの程度の影響を及ぼしているのかを明らかにする。

5. 成果発表

(1) 学術論文

該当なし

(2) 学会発表

Higuchi A., Feenstra K.A., Yura K. A trial for elucidating the effect of carnitine transport dynamics to pathogenicity of renal carnitine deficiency. F1000Research 2017, 6 (ISCB Comm J):1539, doi: 10.7490/f1000research.1114775.1

(3) その他

該当なし

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース※	
		当初配分	追加配分
HA-PACS/TCA	○	8000	0
COMA	○	4000	0
Oakforest-PACS	○	32000	0

※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。