

|       |      |
|-------|------|
| 受付 ID | 17a9 |
| 分野    | 生命   |

## 大規模分子動力学シミュレーションによる電位依存性プロトン透過

### 膜タンパク質 VSOP (Hv1) の構造機能の解明

#### Molecular Dynamics study on the proton conduction mechanism of voltage dependent membrane protein VSOP(HV1)

米澤 康滋

近畿大学 先端技術総合研究所

#### 1. 研究目的

最近、大阪大学の岡村グループによって、電位センサーが酵素活性を制御する新たな電位センサー蛋白質である Voltage Sensing Phosphatase (VSP) が発見され、さらに電位センサー部分のみを持ち小孔を持たない新規プロトンチャネル分子が2006年に同定されてその特徴から VSOP (Voltage-Sensor Only Protein) と命名されました。VSOP は単量体で機能を持ち S1 から S4 の4本の膜内貫通ヘリックスで構成された。

生理学的実験から、膜電位変化を膜貫通セグメント S4 ヘリックスが感知して静止状態と活性状態間の構造変化を引き起こしてプロトン通過を制御する事が実験的に示唆されました (*Fujiwara, et al, NatureComm.2006*)。続いて、大阪大学の中川グループによって VSOP の静止状態 (中間構造) の X 線構造が解かれて静止状態を安定化する亜鉛イオンとヒスチジンの関連などの原子レベルの詳細が世界に先駆けて明らかにされた (*Takeshita, et al, Nature Struc. Mol. Bio. 2014*)。VSOP は今まで知られている最小のイオンチャネルで Kv チャネルの 1/10 サイズで、かつシンプルな構造を持ち、未だに謎が多いイオンチャネルの基本機能であるイオン選択性及びゲーティング機構の解明に理想的な日本発のモデル蛋白質として注目され、その研究進展が大いに期待されている。

#### 2. 研究成果の内容

VSOP の分子シミュレーション研究基盤を整備すると共に、多数の始状態から出発して多くの中間状態から終状態を目指すトラジェクトリーを選択して距離行列の情報を用いて MD シミュレーションによる構造変化を誘起する一連の並列・並行 MD シミュレーションを実行するシェルプログラムを用いて MD シミュレーションを多数並列及び並行して実行した。その結果、open 構造では S4 ヘリックスに特有な ARG 残基が様々なコンフォメーションで S3 や S1 の GLU 残基と

塩橋対をなしてプロトン移動パスを構成することを示唆するシミュレーション結果を得る事ができた。これに加えて、closed 構造では実験で報告された塩橋ペアとは異なる ARG と GLU の対で構造を安定化して全く水分子を透過させない構造を得る事ができた。

3. 学際共同利用として実施した意義

VSOP の系を全原子モデルで長時間に渡り MD 計算して、信頼性の高い VSOP の open 構造と closed 構造を構築し、かつ open と closed 構造間の遷移過程の自由エネルギーを決定する計算量は膨大で、申請者はそのような計算リソースを有していませんでした。従って筑波大学計算機センターの学際共同利用のお陰でこのような大規模計算の遂行が初めて可能になった意義は大きいと考えております。

4. 今後の展望

今後はより多くの S4 の ARG と S1-S3 の GLU 残基との塩橋対を MD シミュレーションで作成してプロトン透過パスを同定し VSOP による膜内イオン透過基盤機構の本質を解明できると考えている。

5. 成果発表

(1) 学術論文

(2) 学会発表

\*「電位依存性プロトンチャンネル VSOP/Hv1 の電場中での動態の解析」近藤寛子, 米澤康滋, 宮下尚之, 岩城雅代, 竹下浩平, 藤原祐一郎, 城田松之, 木下賢吾, 岡村康司, 中川敦史, 神取秀樹, 鷹野優、第 55 回生物物理学会年会、熊本、9 月 19 日、2017

\*「電位依存性プロトンチャンネルの機能・構造解析」岩城 雅代, 神取 秀樹, 近藤 寛子, 米澤 康滋, 鷹野 優, 岡村 康司, 有馬 大貴, 中川 敦史、CREST 領域会議、両国、東京、12/20-22, 2017

(3) その他

| 使用計算機                       | 使用計算機<br>に○ | 配分リソース* |      |
|-----------------------------|-------------|---------|------|
|                             |             | 当初配分    | 追加配分 |
| HA-PACS/TCA                 |             |         |      |
| COMA                        | ○           | 108000  |      |
| Oakforest-PACS              |             |         |      |
| ※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。 |             |         |      |