

課題名 (タイトル) :

## 電位依存性イオンチャネルの分子動力学シミュレーション

利用者氏名 :

○近藤 寛子\*

所属 :

\*生命システム研究センター 生命モデリングコア 計算分子設計研究グループ

<p>1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係</p> <p>電位依存性プロトンチャネル VSOP/Hv1 は、細胞膜の脱分極および細胞内外の pH 差により活性化されプロトンを透過する。VSOP/Hv1 は電位依存性カリウムチャネルの電位センサードメインと相同な 4 回膜貫通ドメインからなるが、この電位センサードメインがポアも兼ねているという点で他の電位依存性イオンチャネルとは異なる。</p> <p>2014 年にマウス VSOP/Hv1 の亜鉛イオン結合状態 (静止状態と考えられている) の構造が明らかになったが、亜鉛イオンによる阻害機構やプロトン透過機構は未だ解明されていない。そこで、分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて亜鉛イオンによる阻害機構の解明やプロトン透過機構のモデル構築を試みる。</p>	<p>ら得られた構造について量子化学計算による構造最適化および振動解析を行い、赤外分光の結果とあわせて配位構造を推定した。量子化学計算には Gaussian09 を用いた。</p>
<p>2. 具体的な利用内容、計算方法</p> <p>これまで VSOP/Hv1 の結晶構造 (PDB ID: 3WKV) (Ci-VSP とのキメラ分子) を元に MD シミュレーションを行ってきたが、構造が不安定であるという問題点があった。そこで、本研究では、Ci-VSP の配列に置き換わっている部分をマウス VSOP/Hv1 の配列に戻した構造を MODELLER (モデリングソフト) により作成し、MD シミュレーションを行った。さらに、活性化状態の構造の手がかりを得るため、電圧をかけたシミュレーションや、電位依存性に変化が出ることが知られている変異体のシミュレーションも行い、電位の有無でタンパク質の揺らぎが変化するかどうかを観察した。MD シミュレーションには GROMACS を用いた。また、亜鉛イオンによる活性阻害機構を明らかにするため、まず亜鉛イオンの配位構造を明らかにすることを試みた。MD シミュレーションか</p>	<p>3. 結果</p> <p>マウス VSOP/Hv1 のモデリング構造のシミュレーションでは、キメラ分子と比べて安定な構造が得られた。安定性の違いの原因を明らかにするため、現在、2 つの構造について水素結合ネットワークの違いなどを解析している。電圧をかけたシミュレーションについては、残念ながら大きな構造変化は見られなかった。</p> <p>亜鉛イオンの配位構造については、亜鉛イオンの結合部位を抜き出したモデル構造の計算から、配位子の数を推定することができた。振動解析の結果は赤外分光のスペクトルとよく一致していた。</p> <p>4. まとめ</p> <p>マウス VSOP/Hv1 の結晶構造はシミュレーションにおいて不安定であるという難点があったが、モデリングにより安定な構造を得ることができた。また、亜鉛イオンによる活性阻害については、赤外分光の結果を説明する亜鉛イオンの配位構造を得ることができた。</p> <p>5. 今後の計画・展望</p> <p>亜鉛イオン以外の金属イオンについても同様の解析を行い、金属イオンの選択性についても検討したい。また、今後は VSOP/Hv1 と相同な電位依存性フォスファターゼについてもモデリングを行いたいと考えている。細胞質ドメインの配置や揺らぎから基質認識機構を明らかにしたい。</p>