

課題名 (タイトル) :

計算シミュレーションによるタンパク複合体の分子動力的な研究

利用者氏名 : 張 恵平

理研での所属研究室名 :

横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域 NMR パイプライン応用研究チーム

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

生命分子の多くは、特異的な分子間相互作用を介し超分子マシーナリーを形成して固有の機能を発揮している。こうしたマシーナリーを構成するそれぞれの生命分子は、さまざまな時間スケール、空間的スケールにおける分子運動を体現している。私たちは、NMR を利用しタンパクタンパク複合体の原子レベルの立体構造・ダイナミクスの精密解析を基盤とする生命分子科学研究に取り込んでいる。そこで、生体分子の制御という将来の目標を想定し、この目標への第一歩として動力学計算で得られる時系列解析によって、分子の揺らぎとダイナミクスを深く理解することを目的とする。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究では、dual ubiquitin-modifying functions を介し TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B signaling pathway を負に制御するタンパク質を対象とし、その zinc finger ドメインとユビキチン複合体を NMR による構造解析を行った。しかし、シグナル消失やブロードのため、十分な分子間距離情報を得ることが困難であった。そこで、限られた分子間 NOE を距離制限として取り入れ、AMBER 分子動力学計算を行った。

3. 結果

研究対象タンパク質の zinc finger ドメインとユビキチン複合体については、NMR 手法を用いてその立体構造解析を行った。更に得られた分子間 NOE を距離制限として組み込み、AMBER 分子動力学計算を行った。なお、今回得られた NMR の複合体構造が既報の結晶構造と似た構造を取っていることが判明した。これから、結合部位における重要残

基に対し緩和実験を行い、分子の揺らぎとダイナミクスを解析していく。

4. 今後の計画・展望

研究対象の zinc fingers は、実際七つのタンデムドメイン構成となっている。今回は、四つ目の zinc finger (ZnF4) がユビキチン (Ub) との複合体 (ZnF4\_Ub) の NMR 構造について検討した。今後、この ZnF4\_Ub 複合体を鋳型に、他の zinc fingers とユビキチン複合体の Docking を行い、GB/SA 法を用いて静電相互作用や疎水相互作用、ファンデルワールス コンタクト等を検討する。また緩和分散法等によるダイナミクスを解析していく予定である。

5. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

引き続き、上述複合体の Docking を行い、AMBER 分子動力学計算や緩和分散法等によるダイナミクスを解析することを行う予定。こうした一連の研究結果によって、実際の複合体結合部位における動的な構造変化が解析できれば、タンパク質の構造情報による機能解明への貢献が期待される。

6. 利用研究成果が無かった場合の理由

今回の研究内容につき、現在論文投稿の準備中である。