

## 課題名(タイトル):水溶液中の糖たんぱく質の構造の研究

利用者氏名: 丑田 公規

理研における所属研究室名: 東原子分子物理研究室

## 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

ムチンと呼ばれる分子は生体内に存在する複雑な糖ペプチドであり、ほ乳類では粘液の主成分であるとともに細胞表面にも存在し、血液中に流出したものは重要な腫瘍マーカー(STn 抗原や CA19-9)として重要である。人には MUC シリーズと呼ばれる 20 種類余りのムチンが確認されていて、その分子は化学反応を起こすドメインと、PTS ドメインと呼ばれる多数の O 型糖鎖が結合している部分からなっていて、複雑な挙動はその両者の物理化学的な反応性や物性によって実現している。化学反応を起こす部分配列の研究は、それらのリコンビナントにより、リガンドドメイン相互作用、ドメインドメイン相互作用によって理解されていようとしている。しかしながら PTS 領域は複雑で多様性のある構造で構造生物学的、化学的な研究が困難である。PTS 領域は、ランダムな立体構造をとるだけでなく、多数の水分子が水素結合により関与し、多数の類似構造が連続しているため、エントロピー的に有利な構造変化や、協同現象も起こりやすい特徴を持っているので興味ある領域でもある。例えば図1に示すように界面領域などでは協同現象が期待できる。

我々が現在研究しているクラゲ由来ムチン(クニウムチン)は、このうち大部分が PTS から構成されていると考えられ、しかも糖鎖が短く、構造多様性が小さいので、実験的研究がしやすい。また PTS 領域の物性の多くを再現していると

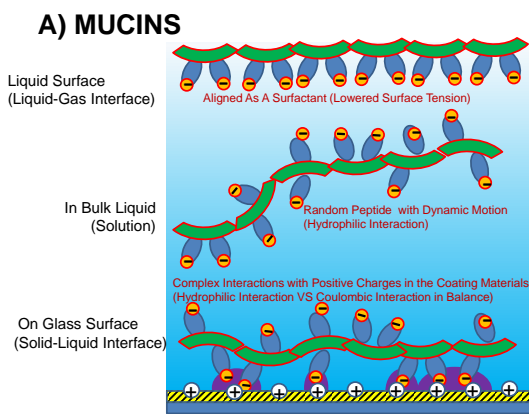


図1 界面におけるムチン分子の挙動の例

考えられる。

エントロピーを盛り込む必要もある。以上から大規模な分子

動力学計算がプロジェクトに於いて必要になり、計算機の利用申請を行うことにした。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

計算は Ambar を用いる予定である。単糖、アミノ酸といったムチンの構成単位について、ライブラリを用い、短いムチンモデル構造を作成して、水溶液中の構造を求める。例えば界面活性機能などが発現する可能性があるかも検討する。これに硫酸基、リン酸基、ホスホン酸基を結合させた異性体を作り、カウンターイオンを用いた pH の調整、イオン強度の調整を行い、ムチン分子がどのように振る舞うかを検証する。例えば界面における自由エネルギー変化に対する知見を得たい。

また、ペプチド鎖、糖鎖、グリコシド結合、酸性基のエステル結合といった、加水分解する可能性のある部位のそれぞれについて、加水分解前後の自由エネルギー変化を求め、各結合の脆弱さを検討する。

## 3. 結果

本務先(北里大学)での事情により、平成 30 年 7 月から 10 月まで 4 ヶ月間研究ができなくなり、それ以降研究する学生もいなくなってしまうため、実験面を含めて具体的な成果がない。

## 4. まとめ

実測測定値である、界面張力や接触角と、計算から得られる界面自由エネルギーの関係を検討していたものの、具体的な成果がない状態である。

## 5. 今後の計画・展望

31 年度は溶液内分子において溶媒を含めた計算を開始する予定である。

## 6. 利用がなかった場合の理由

本務先で平成 30 年 7 月から 10 月まで 4 ヶ月間研究活動を禁じられていたことによる。