

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：神谷 成敏

所属機関名・部局名・職名：兵庫県立大学・情報科学研究科・特任教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や結合自由エネルギーの算出に関する研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖 源嗣 (研究室名：蛋白質結晶学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

B 細胞リンパ腫-2 (Bcl-2) ファミリータンパク質は、細胞内のアポトーシス経路の調節において中心的な役割を果たす。Bcl-xL は Bcl-2 ファミリーの抗アポトーシスタンパク質で、Bim などのアポトーシスを促進するタンパク質と相互作用する。Bcl-xL はパートナーの Bcl-2 homology 3 (BH3)モチーフに結合することで、アポトーシス促進タンパク質を抑制し、アポトーシスシグナルを阻害する。Bcl-xL の過剰発現は癌の特徴の 1 つであるため、Bcl-xL は重要な薬物標的であると考えられている。Bcl-xL の BH3 結合部位に結合する BH3 模倣化合物は Bim の結合を阻害することで、アポトーシスシグナルを促進させ、癌細胞の成長を停止する。蛋白質研究所との共同研究によって、これまで、Bcl-xL と化合物(ABT-737, WEHI-539)や、Bcl-xL と Bim のペプチド断片との分子認識機構を明らかにした[Bekker et al. *Sci. Rep.* **11**, 5046 (2021); Bekker et al. *Commun. Biol.* **6**, 349 (2023)]。本年度は、Bcl-xL をレセプタータンパク質として、Bim ペプチド存在下における化合物の複合体形成に与える影響を評価することを目的とする。

効率的構造探索法の一つであるマルチカノニカル分子動力学(McMD)法を用いて、Bcl-xL と化合物(ABT-737/WEHI-539)、Bim ペプチドのダイナミック・ドッキング・MD シミュレーションを実施した。McMD から得られた常温の構造アンサンブルを、Bcl-xL と Bim ペプチドの実験構造を参照構造としたコンタクトの保持率 R(exp)-value で解析したところ、いずれの系においても、R(exp)-value が 0.5 以上の領域にピークが存在した。次に、Bcl-xL と各リガンドの実験構造を参照構造とした R(exp)-value の解析では、ABT-737 において R(exp)-value が 1.0 近傍にピークが見られ、Bcl-xL とリガンドの 2 者複合体の実験構造を再現した。以上から、今回計算対象とした、タンパク質-ペプチド-化合物 ABT-737 系や、タンパク質-ペプチド-化合物 WEHI-539 系では、Bcl-xL への天然変性ペプチド Bim の結合を完全に阻害することはできないが、WEHI-539 に比べて ABT-737 が Bim の結合部位に結合することで、Bim の結合をより強く阻害することを明らかにした。