

2024 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、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：米澤康滋

所属機関名・部局名・職名：近畿大学・先端技術総合研究所・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ください。）

分子シミュレーションによる電位依存性膜タンパク質 VSP の輸送機構研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 中川敦史 教授 （研究室名：超分子構造解析学研究室）

(5) 研究成果の概要

\*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

VSP は大阪大学の岡村グループによってその機能の一部と存在が明らかにされた電位依存性イオンチャネルで、蛋白質研究所の中川グループによってその構造解析が成された。電位依存性イオンチャネルは、筋収縮・神経伝達及び心臓拍動などに重要な役割を果たすことから精力的に機能解明の研究が続けられている。VSP (Voltage-Sensing Phosphatase) は電位依存的に細胞内のイノシトールリン酸の脱リン酸化酵素を活性化して細胞内情報伝達に寄与する重要なイオンチャネル型膜タンパク質であり、細胞膜の電気信号を化学信号に変化させる役割を持つ。イオンチャネルはヒトの様々な疾患に関わるタンパク質であり VSP の活性化に伴う基質認識・結合機構の詳細な解明がイオンチャネルタンパク質機能全般の統一的理解を加速することが期待されている。VSP は細胞内にイノシトールリン酸を脱リン酸化する酵素領域を持ち電位依存的に活性発現に関わる構造変化を行うと予想されている。一方、どのようにして脱リン酸化部位の活性を制御するかは解明の途上であり、VSP の電位依存的に構造変化する膜内貫通部位が細胞内脱リン酸化酵素の活性を制御する分子機構の解明は重要である。

VSP の膜貫通部分と脱リン酸化酵素部分は構造不定なリンカーで接続されており、このリンカー部分を中心としてアロステリックな活性制御が行われていると考えられている。我々は全原子モデル及び粗視化モデルを使った大規模な分子動力学シミュレーションでこの動的な分子過程をサンプルして解析する事で、VSP の活性に関わる動的アロステリック効果を明らかにできると考え共同研究を実施している。

令和 6 年度前半は VSP の分子動力学シミュレーションを高速並列計算環境で実施して多くのデータを蓄積した。年度後半からは VSP とイノシトールリン酸間の相互作用を解析した。解析結果から VSP 機能発現に関わる興味深い情報を抽出する事が出来たと考えている。本研究成果によって VSP 酵素活性を誘導する電位センサーのアロステリックな動的仕組みが明らかになれば、全く新しい電気化学を変換する分子ツール開発が可能になると期待される。