

マルチスケール分子シミュレーションによる 受容体チロシンキナーゼの構造モデリング

JHPCN 第12回シンポジウム

2020 年 7月 9日 (木)



森 義治 (EX19312)

神戸大学 大学院システム情報学研究科

受容体チロシンキナーゼ

受容体チロシンキナーゼ

上皮成長因子受容体 (EGFR)
インスリン受容体 (INSR)
血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)
血管内皮成長因子受容体 (VEGFR)
線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR)
など

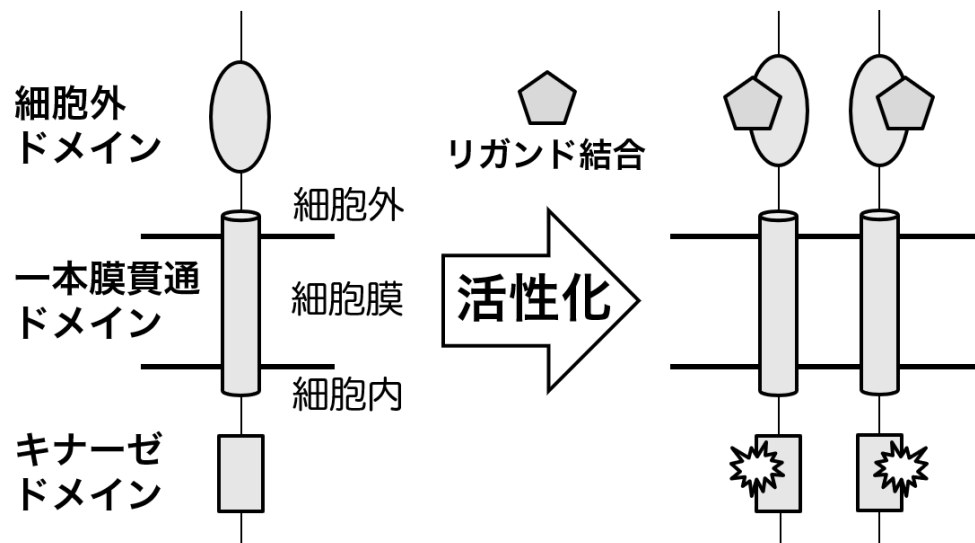
細胞機能

増殖
分化
生存
代謝
遊走
周期調節

異常

主な疾患

がん
糖尿病
炎症
骨疾患
動脈硬化

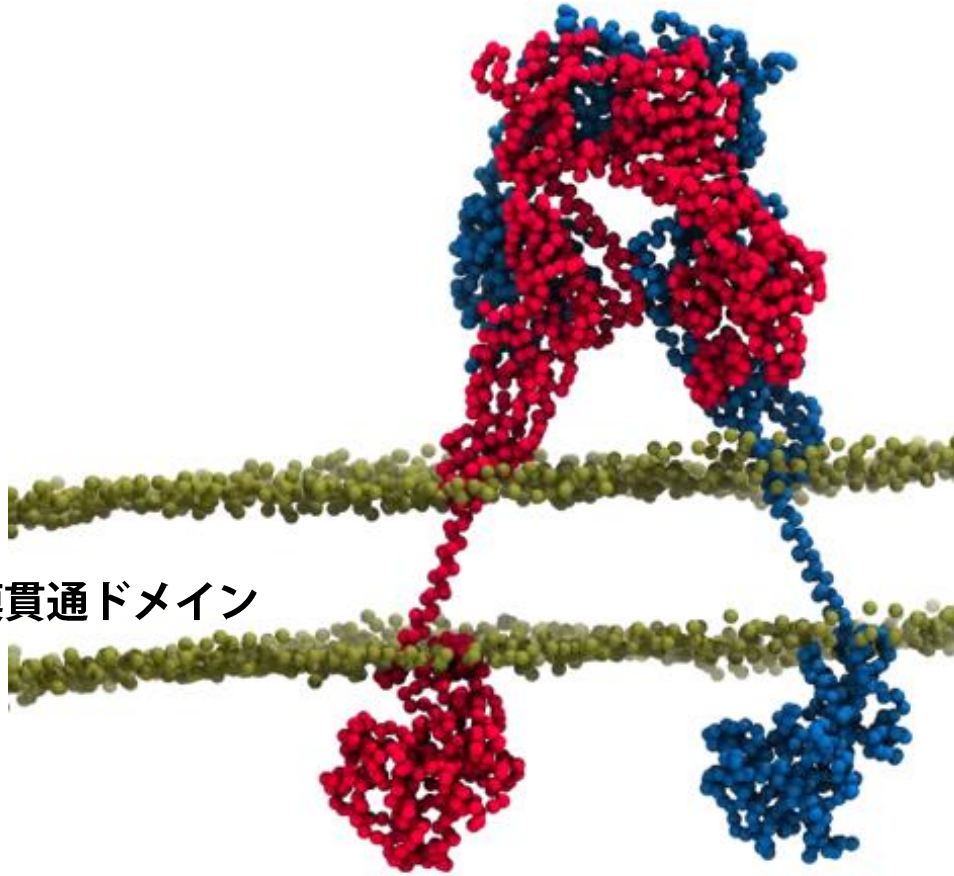


受容体チロシンキナーゼの種類・
機能と関連する疾患（上）

一般的な受容体チロシンキナーゼ
の構造と活性化機構（左）

インスリン受容体

細胞外ドメイン（インスリン結合部位）



酵素ドメイン（キナーゼ活性）

インスリン受容体の構造と機能

- インスリン受容体
 - ・ 受容体チロシンキナーゼ
 - ・ S-S 結合を介した二量体で存在
- シグナル伝達
 - ・ PI3K – PKB 経路

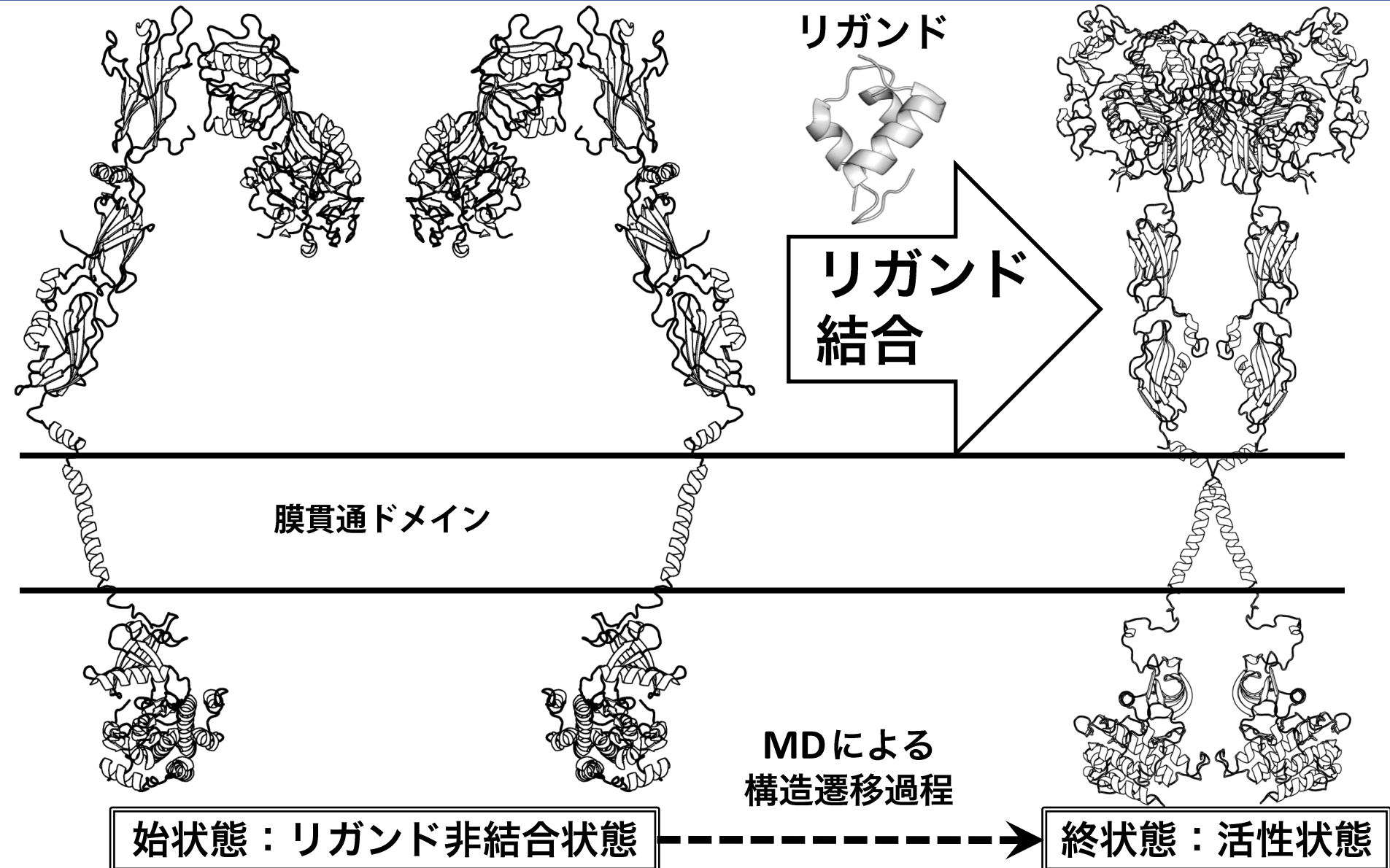
構造モデリングと構造変化の解明

- 実験で得られている構造
 - ・ 細胞外ドメイン
 - ・ 膜貫通ドメイン
 - ・ 酵素ドメイン
- 構造変化過程を明らかに
 - ・ リガンドなし状態 → 活性状態

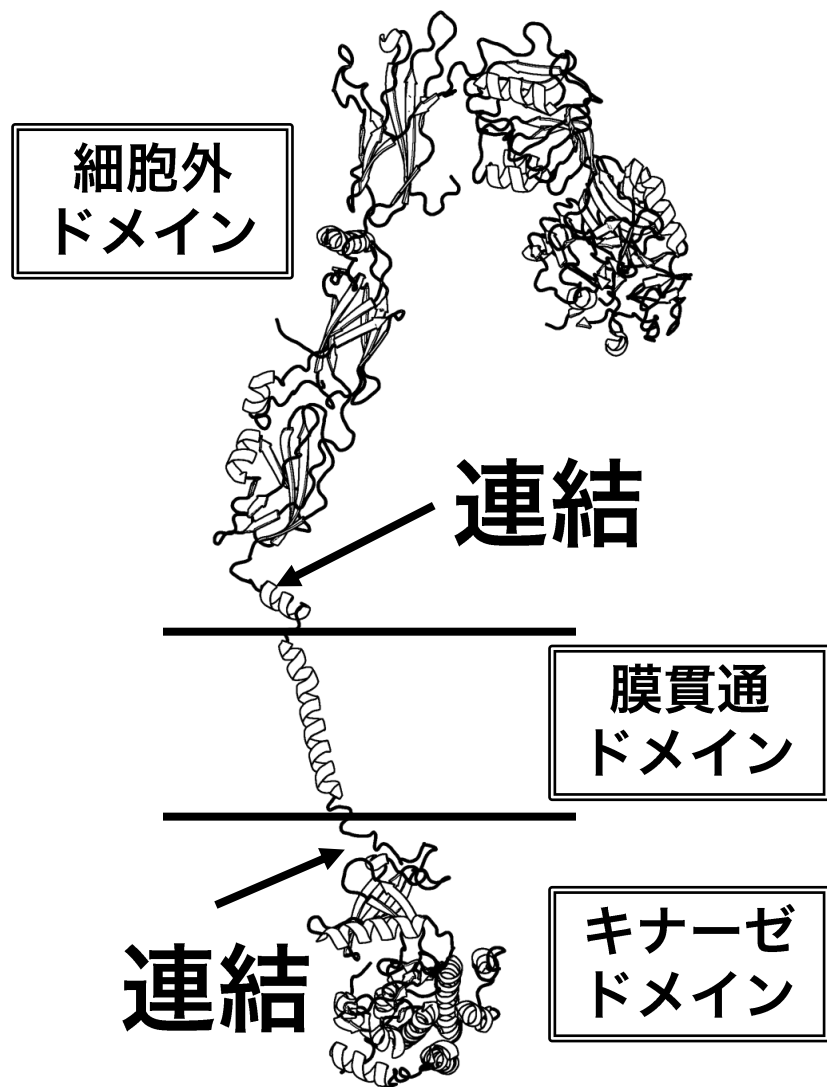
方法

- インスリン受容体：2,678 アミノ酸残基
- 全原子だと 200 万原子程度
- 粗視化分子動力学シミュレーション
 - ・ MARTINI 力場 (138,000 粒子程度)

目的：リガンド結合による構造変化の理解



インスリン受容体系の構造モデリング



粗視化 (MARTINI) 力場を使用

それぞれのドメイン構造から
MODELLERを使用し連結した

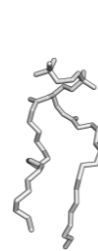
様々な脂質分子による
モデリングを行った

PC, GM3, cholesterol

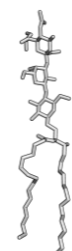
細胞外側膜

細胞内側膜

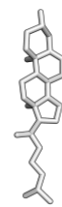
PE, PS, PIP₂, cholesterol



PC



GM3



Chol.



PE

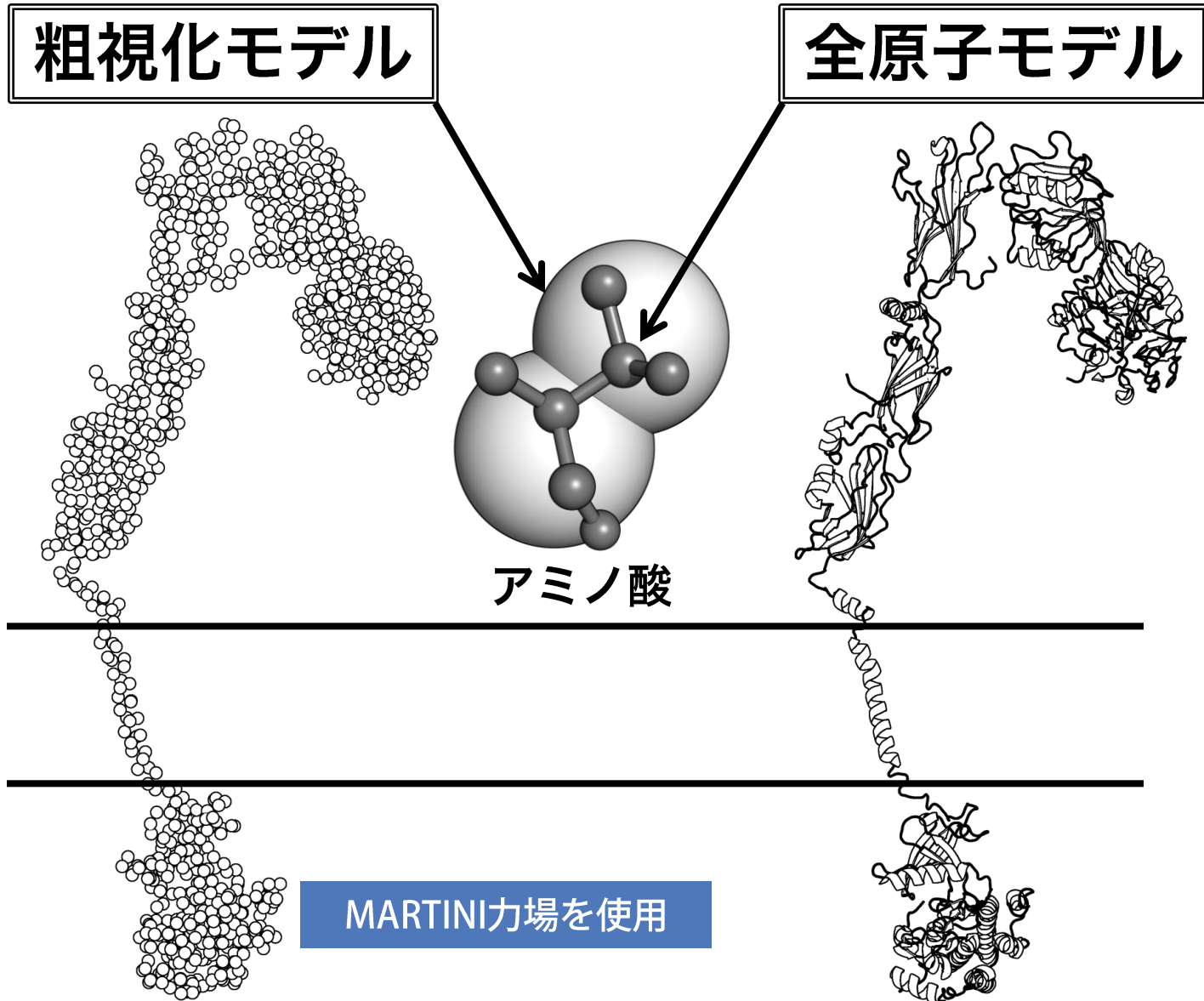


PS

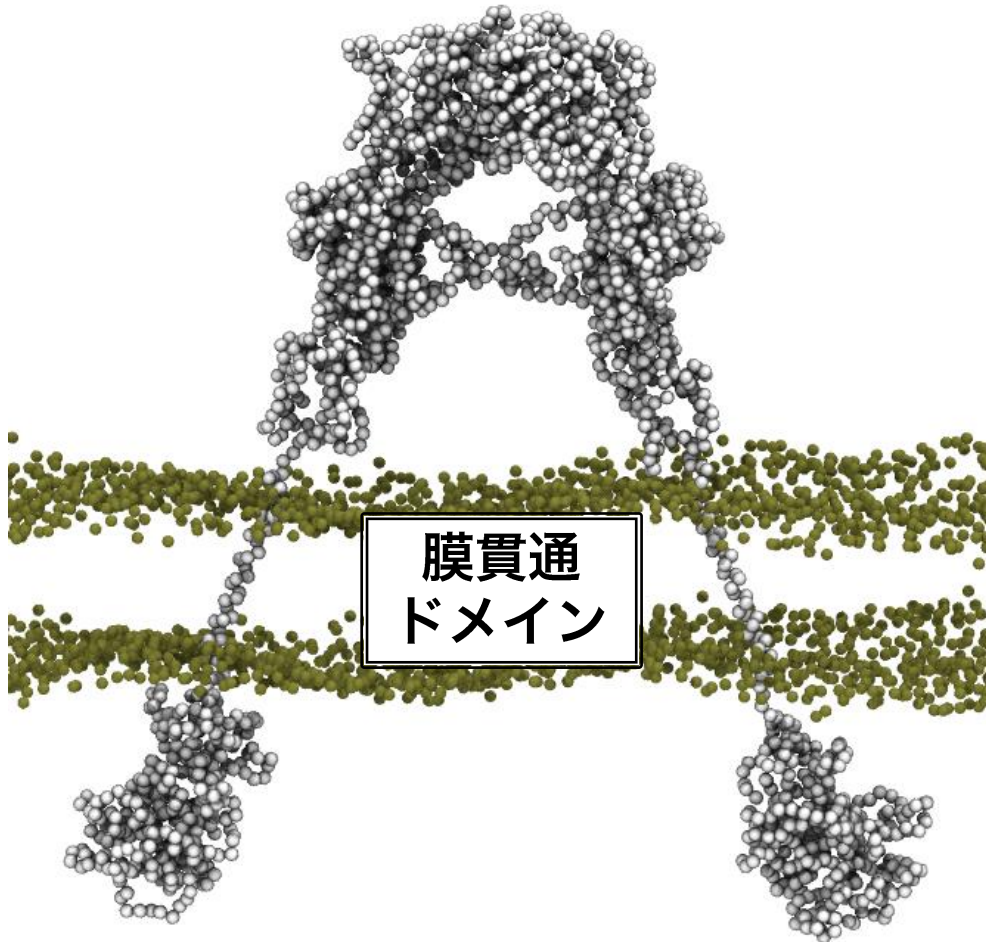


PIP₂

粗視化分子シミュレーション



インスリン非結合状態の構造モデリング



インスリン受容体 2量体 : 2,474 残基

POPC: 1,838 分子

cholesterol: 612 分子

全粒子数 : 198,804

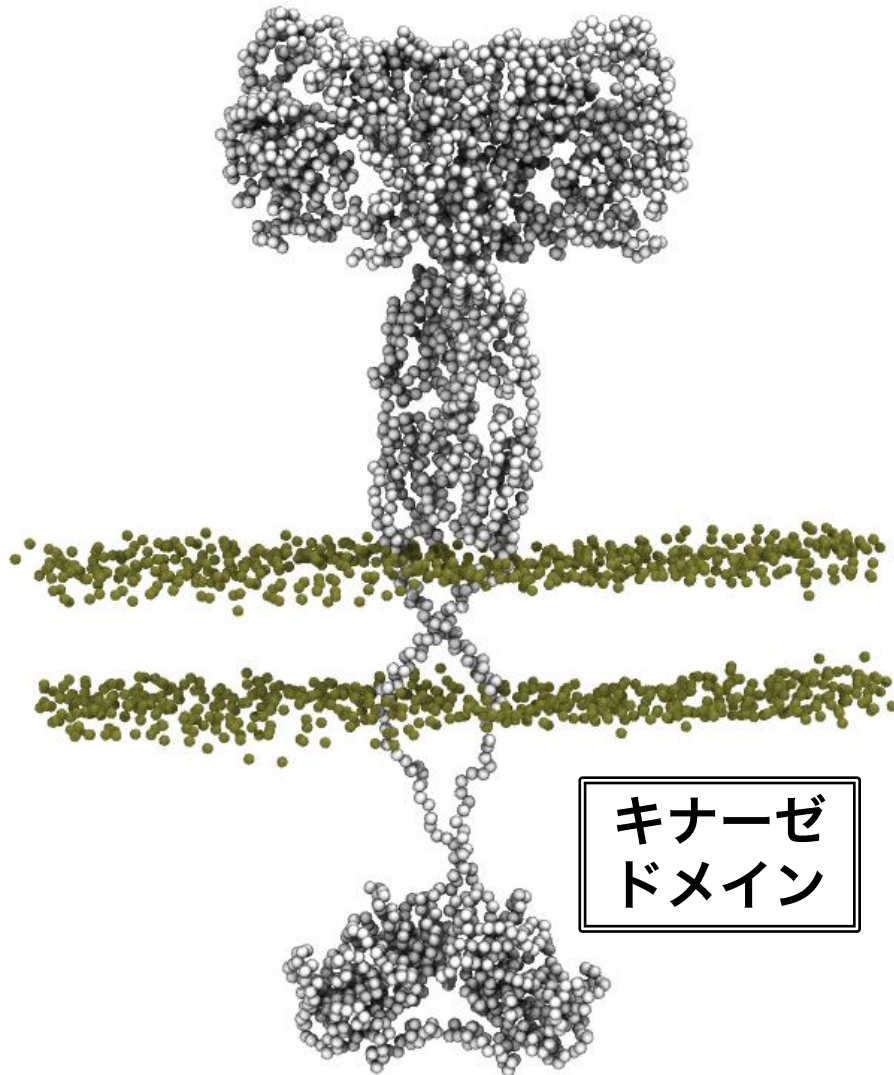
分子動力学計算 : GROMACS

シミュレーション時間 : $3\mu\text{s} \times 6$

力場 : MARTINI w/ elastic network

二量体の膜貫通領域が
お互いに近くなり配置された

インスリン結合状態の構造モデリング



インスリン受容体 2量体

w/ インスリン4分子 : 2,678 残基

POPC: 1,144 分子

cholesterol: 380 分子

全粒子数 : 138,828

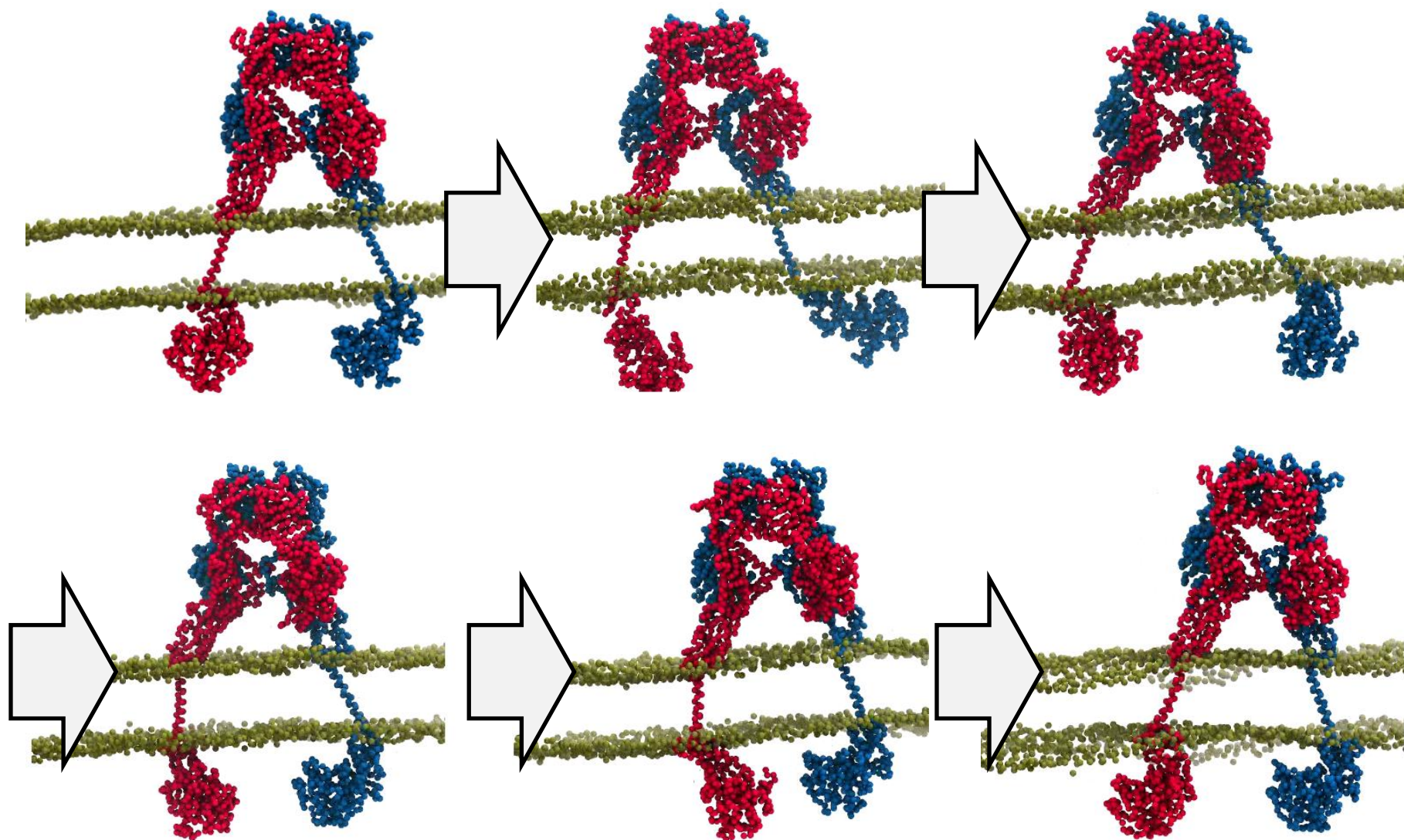
分子動力学計算 : GROMACS

シミュレーション時間 : $3\mu\text{s} \times 5$

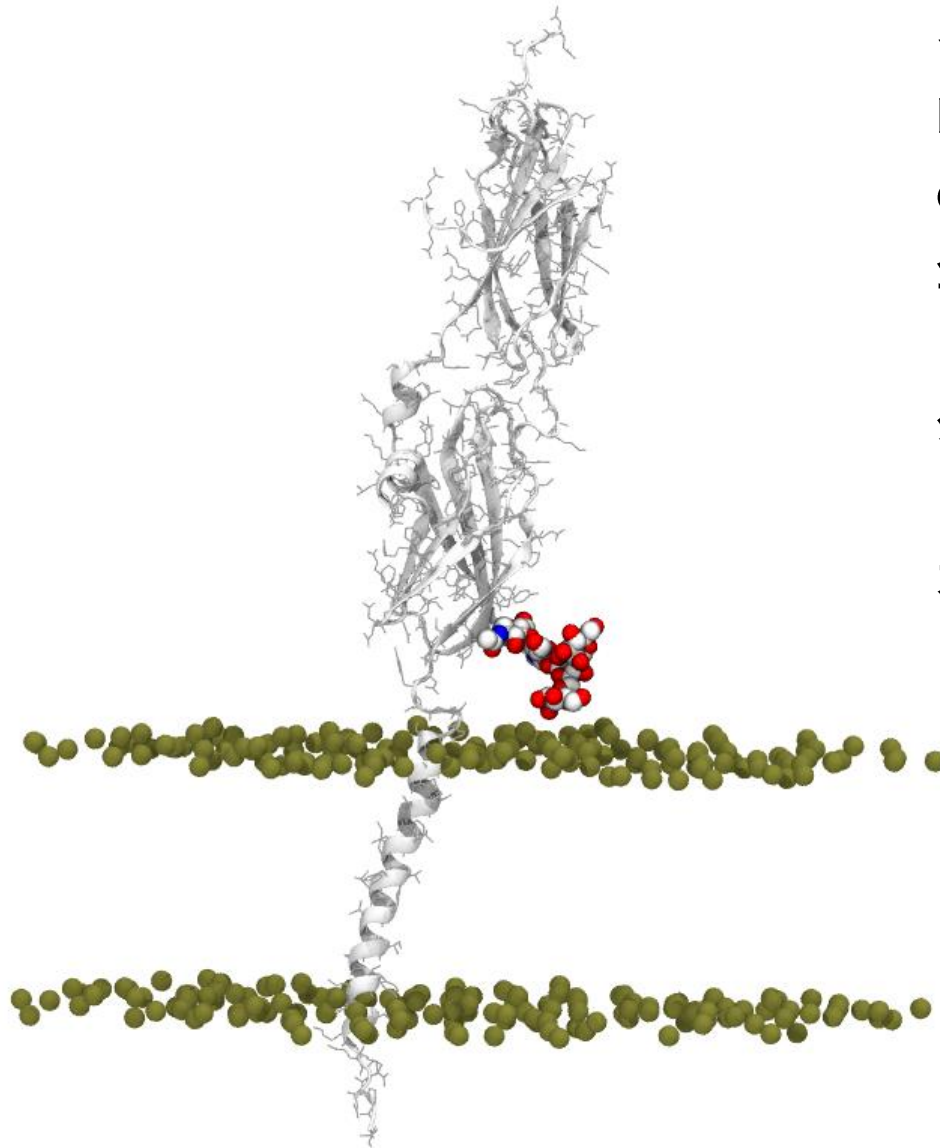
力場 : MARTINI w/ elastic network

キナーゼドメインが膜に
コンタクトするような
構造変化が見られた

構造ダイナミクス



細胞外ドメインにおける糖鎖の影響



インスリン受容体 単量体 (左図) : 256 残基

POPC: 306 分子

cholesterol: 102 分子

全原子数 : 231,682

分子動力学計算 : GROMACS

シミュレーション時間 : 100 ns × 5

力場 : CHARMM36m

粗視化シミュレーションにおいて
細胞外ドメインが倒れるような
構造をとる場合があった

細胞外ドメインの糖鎖により
ドメイン構造の安定性が
得られることが分かった

まとめ

- ・ 受容体チロシンキナーゼは細胞において細胞増殖などの機能を担うタンパク質である。
- ・ 受容体チロシンキナーゼの全長構造はいまだ実験的に未知であるため、大規模計算による構造モデリングから機能の解明を行うことを目的とした。
- ・ 受容体チロシンキナーゼのひとつであるインスリン受容体のインスリン非結合状態および活性状態の構造モデリングを行った。
- ・ タンパク質を構成するそれぞれのドメイン構造の動態を得ることができた。
- ・ 構造安定性に寄与する糖鎖修飾を理解することができた。

謝辞

本研究課題は東京大学情報基盤センターにおけるスーパーコンピューター「若手・女性利用者推薦」課題（2019年度後期）による支援により行われました。
この場をお借りして感謝申し上げます。