



# N結合型糖鎖修飾によるタンパク質の機能制御の関連性

## ◆ 目的

セリンプロテアーゼであるkallikrein (KLK)ファミリーは多様な組織、血漿中で発現し、様々な疾病との関連性が示唆されている。申請者はKLKファミリーに共通して存在しN結合型糖鎖の結合部位を含む99-Loopは基質特異性に関し重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。本研究ではN結合型糖鎖修飾と機能制御の関連性について分子動力学(MD)法を用いて研究を進める。

## ◆ 期待される成果

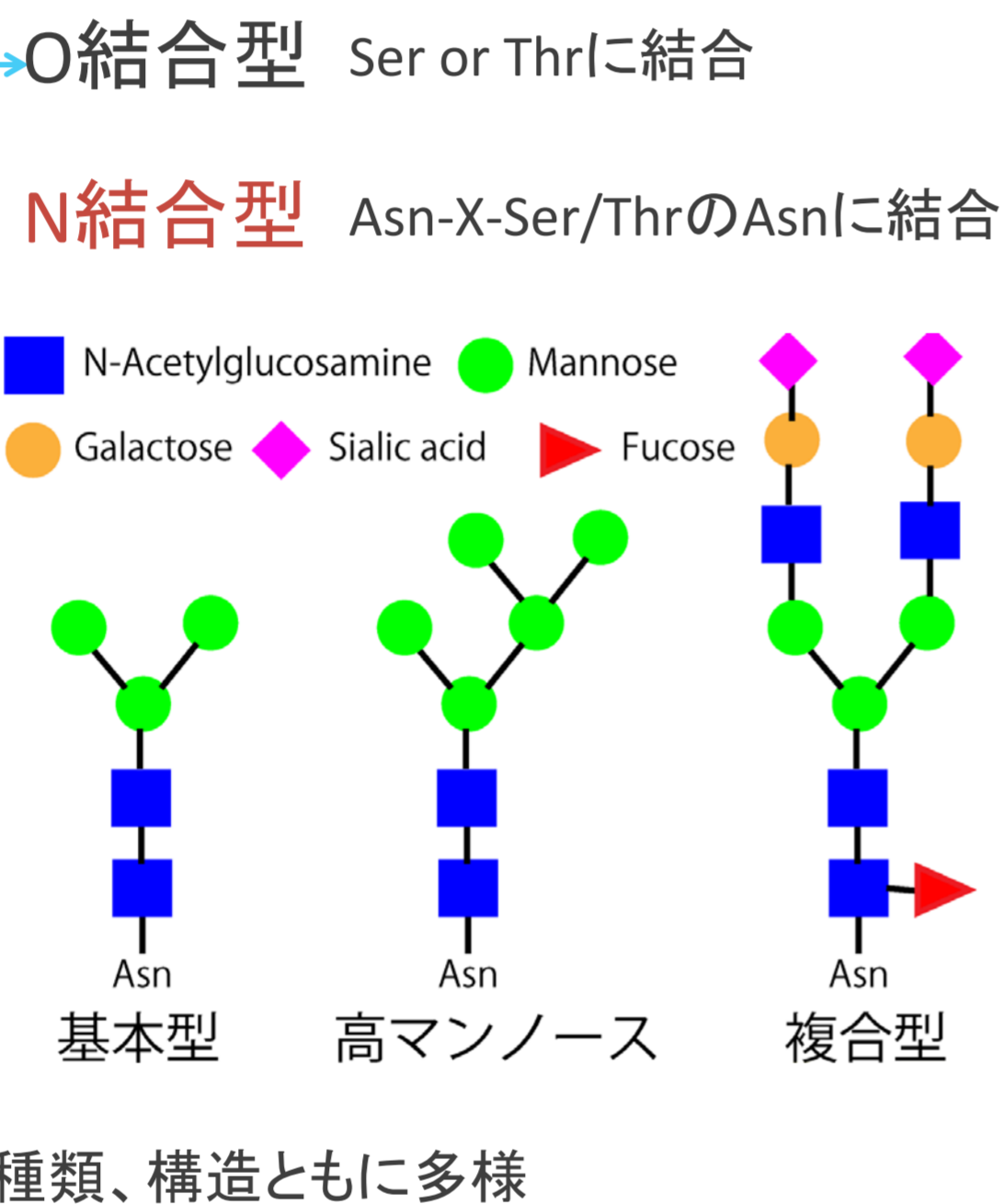
大脳辺縁系で発現するKLK8(ニューロプシン)は記憶形成に関連しており、このタンパク質の機能障害により精神疾患の原因となると考えられている。また、KLK2、KLK3やKLK15は前立腺がんの発病に関与すると考えられている。これらのタンパク質に共通して存在する99-LoopのN結合型糖鎖修飾とセリンプロテアーゼとしての活性や基質特異性の関連性について明らかにすることにより、それぞれの酵素が関係している疾病の発症メカニズムの詳細が明らかになり、阻害剤の設計指針となると考える。

## ◆ 背景

### 蛋白質の糖修飾

溶解性、安定性の向上  
Foldingを促進  
品質管理  
細胞の種類を特定  
情報伝達シグナリング .....

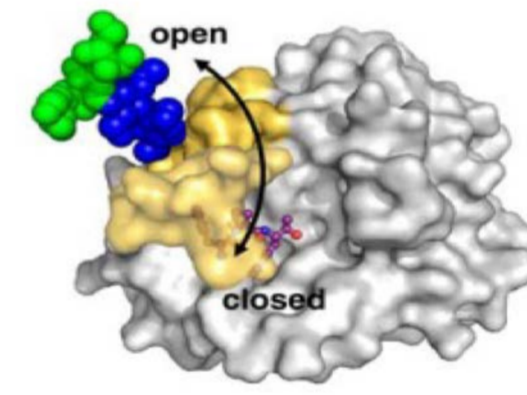
ウイルスや細菌が特定の糖鎖を認識、感染  
DDSへの応用  
腫瘍マーカーの開発  
新規医薬品開発



### kallikrein (KLK)ファミリー

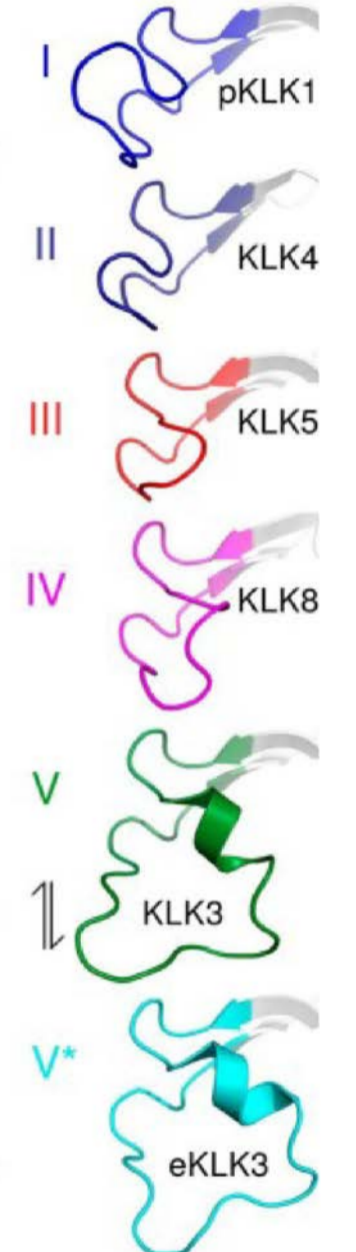
15の酵素  
様々な組織、血漿中で発現  
異なる基質特異性を有するセリンプロテアーゼ  
KLK6、7、8、10、11 中枢神経系

KLK8(ニューロプシン)  
タンパク質の機能障害による精神疾患の原因  
KLK2、KLK3やKLK15  
前立腺がんの発病に関与



Guo, Shihui et al. *J. Biol. Chem.* 291.2 (2016): 593-604.

KLKファミリーに共通して存在する99-Loop  
糖鎖結合部位がある

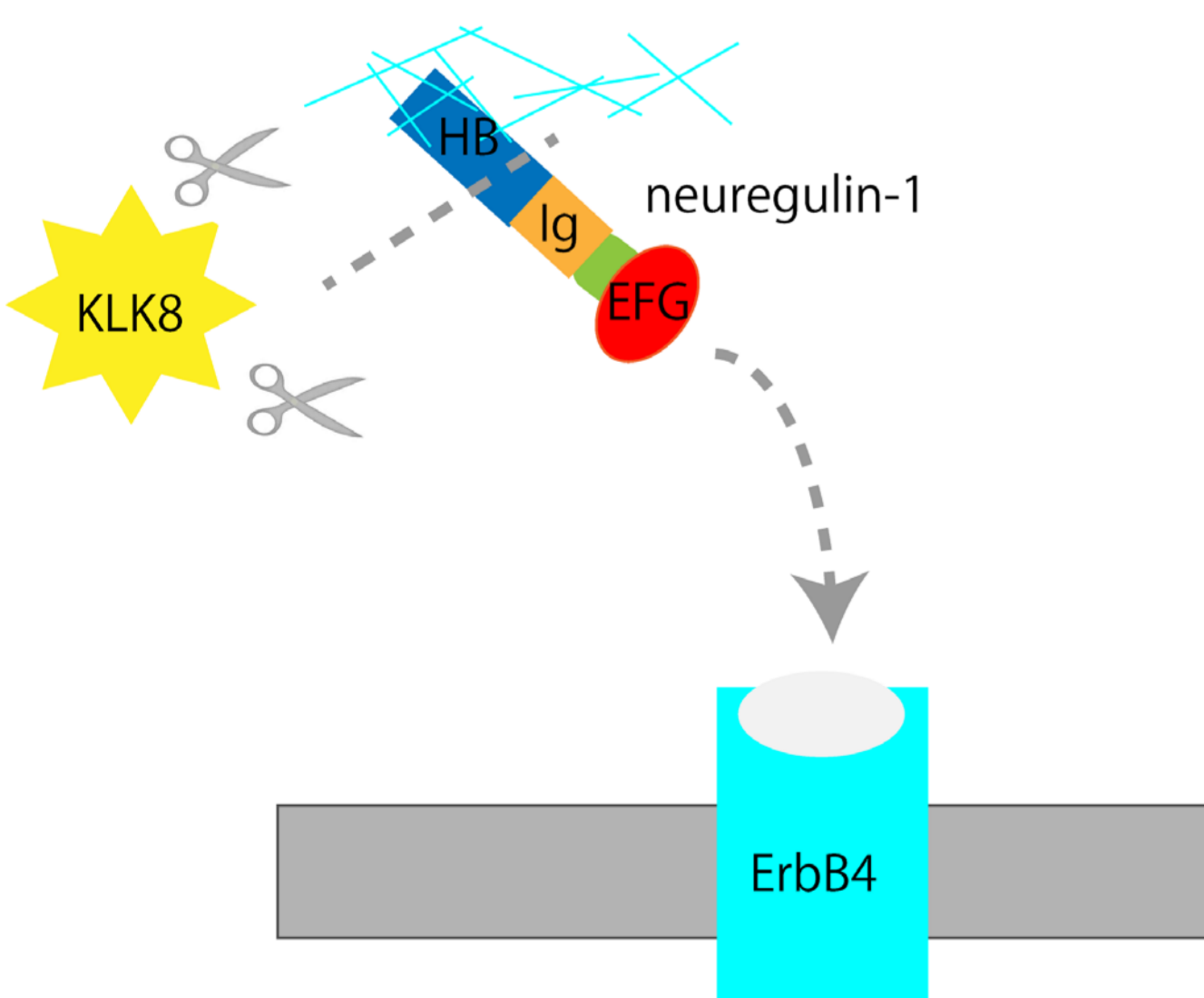


Skala, Wolfgang et al. *J. Biol. Chem.* 289.49 (2014): 34267-34283.

## ◆ KLK8 (neuropsin)における99-Loop (Loop D)

LINTULUOTO, Masami et al. *J. Comput. Chem. Jpn.* 16.5 (2017): 160-162.

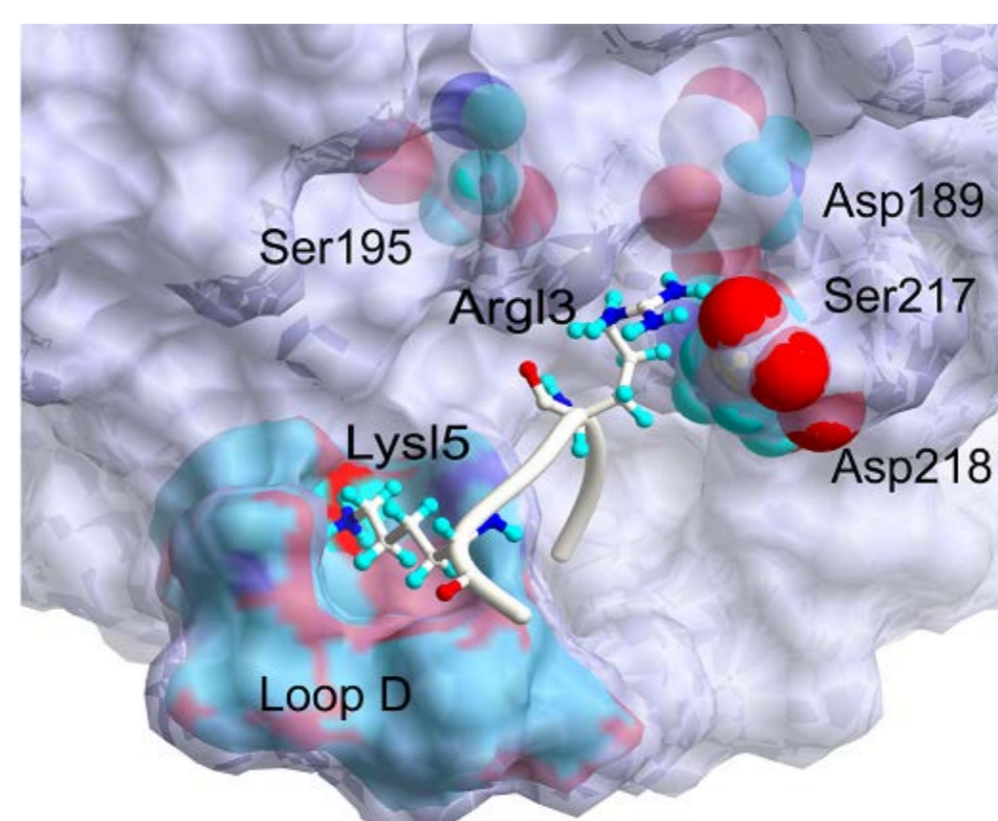
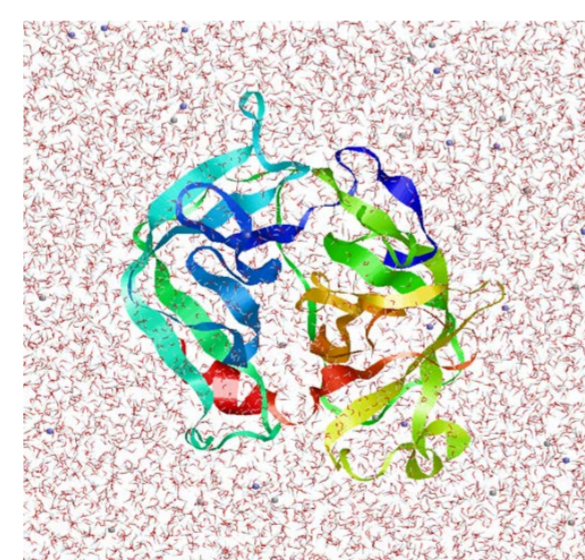
### KLK8-NRG1-Erb B4 signaling



大脳辺縁系で発現  
KLK8はNeuregulin-1(NRG1)を特異的に切断  
切断されたNRG-1はErb B4に結合、活性化する  
NRG1-Erb B4 signalingはパルブミン細胞からのGABAの放出を制御している。

### 計算方法

- myPresto
- Docking
  - 300K
  - FMM 12 Å cutoff
  - van der Waals 12 Å
  - cutoff
  - 1. NVT(0.5 fs) 100 ps
  - 2. NPT(0.5 fs) 1 ns
  - 3. NVT(1.0 fs) 40 (70) ns



基質特異性に重要な役割を果たす。

### Loop Dの揺らぎは大きい

