

$\beta 2$ アドレナリン受容体の分子内コミュニケーションネットワーク解析

Title: Computational analysis of intermolecular communication chart
of $\beta 2$ adrenergic receptor

石倉孝一、倭剛久

Takakazu Ishikura and Takahisa Yamato

名古屋大学大学院理学研究科

Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi
464-8602

GPCRs(G-protein coupled receptors)は光受容やリガンド結合といった外部刺激に応答して、そのシグナル情報を G タンパク質に伝達する。最近、代表的な GPCR の 1 つである $\beta 2$ アドレナリン受容体($\beta 2AR$)の不活性状態と G タンパク質結合型活性状態の構造が X 線結晶構造解析によって解かれ、構造の違いが明らかになった[1,2]。それにもかかわらず、タンパク質内の微細な変化が、どうして活性化構造を導くかは不明のままである。本研究では、不活性型の $\beta 2AR$ に対して、物理量の流れという観点からタンパク質の構造-機能相関にアプローチするための方法として、アミノ酸残基間エネルギー伝導度解析を用いた[3]。そして、シグナル伝達に関連したメカニズムをコミュニケーションチャートから検証した。

エネルギー伝導度の計算は線形応答理論に基づいているため、NEV アンサンブルから得られる位相空間の時系列情報が必要である。そのため本研究では、不活性構造の $\beta 2AR$ (PDB id 2RH1)から初期構造を作成した後 NP γ T により平衡化を行った。その後、100 個のスナップショットから 1ns の NEV シミュレーションを実行した。アミノ酸ペア間のエネルギー伝導度の計算は我々の研究室で開発している CURP(CURRENT calculation of Proteins)プログラムによって実行された[4]。こうして得られたアミノ酸残基ペアのエネルギー伝導度から、不活性状態の構造に関するコミュニケーションマップを作成した。

コミュニケーションマップから、エネルギー的に強く結合したネットワークはいくつかのクラスタにまとめられることが分かった。これは大きく分けて ligand-binding pocket site、G-protein binding site、そして、NPxxY モチーフを含む高保存性残基クラスタにまとめられる。不活性状態では、これらのクラスタ間のエネルギー的に強い結合は存在していなかった。しかし、活性化によって ligand-binding pocket site の近傍のアミノ酸残基 S207 と、Connector を呼ばれる I121 と F282、そして高保存性残基クラスタの N318 の側鎖の構造変化が確認されている[2]。このことから、活性化後に ligand-binding site から高保存性残基クラスタへの経路が形成されることを予測することが出来る。高保存性残基クラスタのアミノ酸残基は GPCRs 間で保存されるという事実を考慮すると、このクラスタが GPCRs に共通する活性化メカニズムの中樞を担っているのかもしれない。

[1] S. G. F. Rasmussen et al., *Nature*, **450**, 383 (2007).

[2] S. G. F. Rasmussen et al., *Nature*, **477**, 549 (2011).

[3] T. Yamato, Energy flow pathways in photoreceptor proteins, *Proteins: Energy, Heat and Signal Flow*, (2009) pp. 129-147, D. Leitner, J. Straub eds.

[4] T. Ishikura, T. Hatono, T. Yamato, *Chem. Phys. Lett.*, **539-540**, 144 (2012).