

分子シミュレーションでひもとく味覚受容体の味認識メカニズム

稲葉 鴻基（筑波大学生物学類）

指導教員：原田 隆平（筑波大学計算科学研究センター）

【導入】

味覚は食物に含まれる化学物質（味物質）を感知し、身体に必要な栄養素か有害物質かを判断する役割を担う。具体的には、基本五味

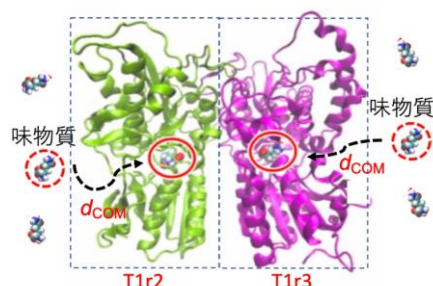


図 1. 味覚受容体の構造（ヘテロ二量体）

を感知する「味覚受容体」によって味覚が見分けられており、生命を維持するために重要なはたらきをしている。例えば、甘味と旨味の受容体は T1r と呼ばれるタンパク質で構成されており、ヒト由来の場合、T1r1、T1r2、T1r3 の 3 種類が存在する。これらの単量体が結合することで二量体を形成し、T1r1-T1r3 ペアが旨味受容体、T1r2-T1r3 ペアが甘味受容体として機能する。現在までに、ヒトと同じタイプの味覚受容体を有する脊椎動物として、メダカ由来の甘味受容体（T1r2-T1r3）にリガンド（グルタミン）が結合した複合体の結晶構造 [1] が決定されている（図 1）。そこで我々は、結晶構造をもとに分子動力学シミュレーション（MD）を実行し、味覚受容体の構造動態を調べ、味覚認識に重要なリガンド結合ポケットのダイナミクスや相互作用を解析した。[2] その結果、T1r1 および T1r3 の味覚認識ポケットの揺らぎに差が生じており、T1r2 と T1r3 のリガンド結合能に違いが見られた。具体的には、T1r2 と比較して T1r3 のリガンド結合ポケットは柔らかく、リガンドが外れやすいことが示唆された。つまり、T1r2 と T1r3 でリガンド結合能に違いが生じることにより、多様な味覚認識に対応していると考えられる。本研究では、メダカ由来の味覚受容体から得られた二量体化にともなう揺らぎの多様性に着目し、ヒト由来の味覚受容体においても同様な揺らぎ変化が観測されるのかを調べ、味覚認識メカニズムの普遍性を考察した。具体的には、ヒト由来の味覚受容体構造を作成して MD を実行し、味覚認識メカニズムを考察した。さらに、味覚受容体（二量体）を構成する単量体（T1r1、T1r2、T1r3）の組み合わせを考慮し、二量体を作成して MD を実行することで、味覚認識が揺らぎによりどのように制御されるのかを考察した。

【方法】

ヒト由来の味覚受容体の構造は実験的に決定されていないため、MD を実行する前にアミノ酸配列からモデル構造を予測した。タンパク質の構造予測は、深層学習に基づく予測器（Alpha Fold）により、これまで極めて困難だった数百残基規模の構造予測がアミノ酸配列から可能となった。本研究では、AlphaFold に基づきヒト由来の味覚受容体（天然構造）をアミノ酸配列から予測し、MD の初期構造として用い、MD を実行した。また、ヒト由来の味覚受

容体を構成する単量体（T1r1、T1r2、T1r3）とその組み合わせ（二量体）を考慮し、初期条件を変えながら 400ns の MD を 6 セット実行して得られた原子座標トラジェクトリを解析した。以上により、二量体化にともなう揺らぎ変化を考察し、認識メカニズムにどのように影響するかを考察した。

【結果】

MD から得られた原子座標トラジェクトリをもとに自由エネルギーを計算し、味物質認識メカニズムを解析した。自由エネルギーは、各モノマーが味物質を認識する際に重要となるドメインに着目し、ドメイン間距離に沿って計算した（図 2）。自由エネルギー地形の形状と安定状態および準安定状態の数から、ヒト由来の味覚受容体は構成要素である各単量体（T1r1、T1r2、T1r3）の組み合わせによって揺らぎを変化させ、多様な味覚認識に対応していることが示唆された。また、味覚受容体（二量体）の形成において各単量体（T1r1、T1r2、T1r3）の組み合わせにより、分子間相互作用と自由エネルギー地形が変化し、各単量体の揺らぎも二量体化と共に変化することが示唆された。以上の考察から導かれる結論として、ヒト味覚受容体は数少ない単量体を組み合わせることにより二量体としての揺らぎにバリエーションを生み出し、様々な味物質を効率的に認識するためのダイナミクスを巧妙に獲得かつ制御していることが示唆された。

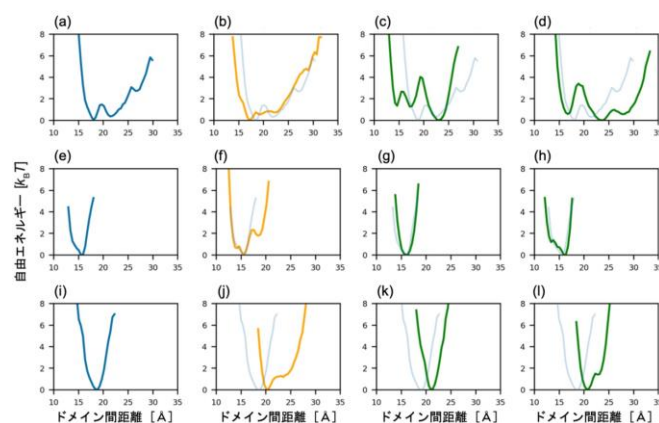


図 2. ヒト由来の味覚受容体を構成する各単量体（T1r1、T1r2、T1r3）の自由エネルギー地形（a、e、i）。ホモ二量体（T1r1-T1r1、T1r2-T1r2、T1r3-T1r3）の自由エネルギー地形（b、f、j）。ヘテロ二量体（T1r1-T1r2、T1r1-T1r3、T1r2-T1r1、T1r2-T1r3、T1r3-T1r1、T1r3-T1r2）の自由エネルギー地形（c、d、g、h、k、l）。各地形は各単量体における自由エネルギー。上段（a、b、c、d）、中段（e、f、g、h）、下段（i、j、k、l）は、T1r1、T1r2、T1r3 に対応。二量体化の影響を調べるため、単量体（T1r1、T1r2、T1r3）の自由エネルギー地形を重ねて表示。

【参考文献】

1. E. Nango et al., *Sci. Rep.*, **6**, 25745 (2016).
2. H. Aida et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 20398-20405 (2021).