

課題名 (タイトル) :

レプリカ交換法によるアミロイド β ($A\beta$) の立体構造予測

利用者氏名 : ○古谷 利夫, 室谷 歩

理研での所属研究室名 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

認知症は自分や周囲の環境に対する脳の認知能力を低下させるため患者のみでなく周囲の人間の生活にも大きく支障をきたし、負担も増す。国内での患者数は推定で 200 万を超え、そのうちアルツハイマー型認知症は 6 割以上に上ると見られる。アルツハイマー型認知症の患者の脳には加齢とともに拡大する老人斑が確認され、これが脳の神経細胞死を引き起こす原因と考えられている。老人斑はアミロイド β 蛋白質同士が繊維状に重合し、さらに伸長したアミロイド線維が蓄積することで形成される。現在までのところ、こうしたアミロイド線維の蓄積を安全に且つ確実に抑制する低分子化合物は存在しない。そこで我々はアルツハイマー型認知症の根治薬の創製を目指し、 $GA\beta$ 抗“種”仮説の下、従来の $A\beta$ 重合阻害剤とは異なるタイプのアミロイド形成抑制剤である抗“種”剤の探索を実施中である。この仮説によると $A\beta$ 蛋白質は GM1 ガングリオシドのクラスターに結合することにより $GA\beta$ 複合体を形成し α -ヘリックス様の二次構造となる。この状態から $A\beta$ 蛋白質同士が重合する際に β -シートへと構造変化を生じ、アミロイド線維形成が開始される。我々が探索している抗“種”剤としての化合物はケミカルシャペロンとして $GA\beta$ 複合体中での $A\beta$ 蛋白質の α -ヘリックス様二次構造を安定化する。本課題ではレプリカ交換法により $GA\beta$ の構造を発生させ、ケミカルシャペロンとしての性質を検証する。また、細胞膜を構成する脂質分子と $A\beta$ 蛋白質との相互作用を検討し GM1 ガングリオシドクラスターと結合することにより形成される $GA\beta$ 複合体を再現し、構造変化の様子を再現する。この状態でのケミカルシャペロンとしての性質を検証する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

また、三次元座標における xy 平面上にフォスファチジルコリン分子を配列、ほぼ z 軸に平衡に z 軸付近に GM1 ガングリオシド分子を配置することでラフトの GM1 ガングリオシドクラスターを再現した。ここに $A\beta$ 蛋白質をドッキングすることにより $GA\beta$ 複合体を構築した。AMBER の ff99 力場を用いて 300K で NPT アンサンブルを用いて脂質二重膜中に $GA\beta$ 複合体を含む系全体を平衡化した。

3. 結果

現在のところアンフォールディングに達するまでには計算時間が不十分。引き続きアンフォールディング、リフォールディングに達するまで計算を実施する。脂質二重膜を含む系では温度 300K、NPT アンサンブルで 1ns の平行化を実施した状態では $A\beta$ はガングリオシド GM1 との結合状態を保持しており、 α -ヘリックス構造を保っている。Arg5 はガングリオシド GM1 に含まれるシアル酸とイオンペアを形成し、複合体形成の初期には重要であると考えられる。

4. まとめ

水溶液中の $GA\beta$ 複合体の系ではガングリオシド GM1 により誘導される $A\beta$ の構造を再現できつつある。細胞膜環境を構成する脂質膜分子を配列し、脂質膜ラフトに含まれるマイクロドメインにより近い構造を再現した系での条件検討を実施中。

5. 今後の計画・展望

構造変化する蛋白質に対してケミカルシャペロンとしての低分子化合物の機能を予測するために多様な化合物との相互作用を持つ系の中での構造変化を予測する。蛋白質の構造変化が原因で生ずる疾患であるコンフォーメーション病に対して分子シミュレーションを利用した治療薬探索法を提案したい。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究におい

平成 23 年度 RICC 利用報告書

てどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、
継続して利用する際に行う具体的な内容

レプリカ交換法により水分子を露に含む溶媒環境中での GA β 複合体の構造サンプリングにより A β 蛋白質単独の状態では存在しない GA β 複合体に特有の構造をサンプリングすることができた。さらにアンフォールディングとリフォールディングのシミュレーションを実施する。脂質膜上のラフトにおけるガングリオシドクラスターとの GA β 複合体を形成したときの構造変化を予測しケミカルシャペロンとしての化合物の性質を検証する。

7. 一般利用で演算時間を使い切れなかった理由

8. 利用研究成果が無かった場合の理由

日本蛋白質化学会でのポスター発表を行った。さらにデータを追加し論文発表を実施する。

平成 23 年度 RICC 利用研究成果リスト

【その他】

1. 室谷 歩, 古谷利夫, 本間光貴, 高山喜好, 柳澤勝彦, “レプリカ交換法によるアミロイド β 蛋白質の立体構造予測”, 日本蛋白質科学会年会, 大阪, 2011 年 6 月, (ポスター発表)