

課題名 (タイトル) :

## 血小板凝集のマルチスケール解析

利用者氏名 : 塩崎 聖治

所属 : 情報基盤センター

## 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

心筋梗塞や脳梗塞等の血栓症の原因となる血栓は血液中の血小板、赤血球、フィブリン等で構成されている。動脈中では、血管内での血小板血栓の形成が血液の凝固系を活性化し、血栓の形成が進行する。血小板血栓の形成初期過程は、血小板の血管壁への吸着であり、これを血小板一次凝集と言う。この一次凝集は血小板表面に存在する膜糖タンパク GPIba (glycoprotein Iba) と血管内皮細胞が損傷し、コラーゲンが曝露している部分に存在している vWF (von Willebrand Factor) の A1 domain と呼ばれる部位との結合によって為される。2~4 $\mu\text{m}$  の円盤形をしている血小板表面には 1 万 5 千から 2 万個程度の GPIba が存在しており、血管内壁との吸着面では複数の GPIba-vWF 結合が形成、切断を繰り返している。本研究ではこの血小板一次凝集について、GPIba-vWF 相互作用のタンパク質スケールから、血小板一次凝集の血流スケールまでを繋ぐマルチスケールシミュレーションを念頭に置き、血小板/血管壁吸着モデルの構築を行っている。我々はこれまで GPIba-vWF 結合をバネで近似したモデルを用いた解析を行ってきた。現在、よりタンパク質の力学特性に近いエントロピー弾性モデルを用いた解析、及び分子動力学法を用いて結合のモデル化を試みている。そして、現在開発を進めている血栓シミュレーターで行っている血流のシミュレーションへと繋ぐマルチスケールシミュレーションを行い、血栓症の診断や創薬への応用を試みる。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

GPIba, vWF の結合部である、GPIba の N 末端と vWF の A1 domain の相互作用について分子動力学法を用いた解析を行った。GPIba-vWF 複合体の初期分子構造については X 線構造解析で得られた構造に水素原子を付加し、水和を行って構築した。分子動力学シミュレーションは NAMD を用いて実行し、力場は CHARMM22 を用い、タイムステップは 2fs, カットオフは 12 $\text{\AA}$  とした。計算領域は 83  $\text{\AA}$  × 95  $\text{\AA}$  × 105  $\text{\AA}$  とし、

周期境界条件を適用した。温度は Langevin 法によって 310K に制御した。

## 3. 結果

X 線構造解析によって得られている初期構造を出発点として、GPIba N 末端と VWF A1 ドメインの複合体について図 1 に示される平衡状態の構造が得られた。また、梁タンパク質分子の重心間距離に対する Potential of Mean Force (PMF) を求めた。また得られた PMF から両タンパク質間に働く力を求めた。

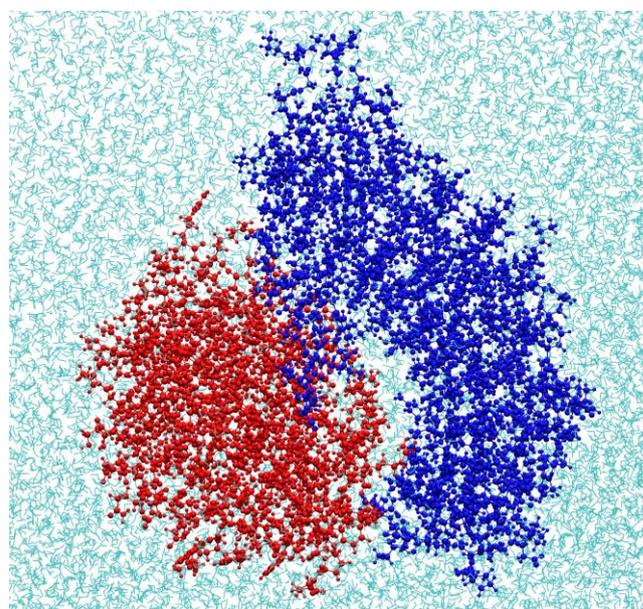


図 1 GPIba N 末端(青)と VWF A1 ドメイン複合体(赤)の構造

## 4. まとめ

血小板一次凝集について分子動力学による解析を行った。X 線構造解析の結果で得られた GPIba-vWF 複合体の構造から平衡な構造及び Potential of Mean Force 及び両者に働く力を求めた。

## 5. 今後の計画・展望

血小板型 von Willebrand 病の原因となる gain of function の mutation を導入したタンパク質、及び血小板二次凝集の原因となる GPIIb/IIIa-フィブリンノーゲン結合についての MD 計算を行う。

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

**【国際会議、学会などでの口頭発表】**

塩崎聖治, 高木周, 後藤信哉, "血小板凝集の数値シミュレーション", 日第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 2014 年 5 月, 大阪.