

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 歩所属 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域
応用生物学研究チーム 制御分子設計研究チーム

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

アルツハイマー型認知症は加齢とともに発症する危険が高まり、現在のところ完全な治療法や根治薬がないため一度発症すると日常生活に大きな支障をきたす。病理学的には脳組織の萎縮、大脳皮質の老人斑が見られ、アミロイド β ($A\beta$) 蛋白質との関係が示唆されている。 $A\beta$ は β -及び γ -セクレターゼにより APP から切断されて生成される 40 または 42 アミノ酸残基の蛋白質である。生理学的な条件下で単独に存在するときには $A\beta$ は特定の二次構造を有していないと考えられるが、細胞壁中のマイクロドメインにあるガングリオシド GM1 を主として含むクラスターに結合すると高次構造変化を経て GM1 とともに重合の“種”を形成する。この“種”を出発点として $A\beta$ の重合が開始される。NMR により明らかにされた $A\beta$ 蛋白質の立体構造が登録されており、水中ではランダム構造、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) を含む条件では α -ヘリックスが形成されている。このうち、40%TFE/water では全長 40 残基のうち 12 から 36 番目までの残基の中で立体構造が形成されており、二つの α -ヘリックスを含む (PDBID: 1AML)。また、CD および 920MHz の NMR を用いた GM1 ミセル中での $A\beta$ の解析によると、14 から 24、31 から 36 番目まで残基の二つの領域で α -ヘリックス様の構造をとっていることが報告されている (Utsumi et, al.)。これらの実験結果にもとづいて最も合理的と考えられる GM1 と $A\beta$ 複合体モデルをドッキングにより作成した。ここから分子動力学法により $A\beta$ 複合体の状態をコンフォーマーを多数発生させ、 $A\beta$ 抗“種”剤のバーチャルスクリーニングのターゲットとなる複合体構造を抽出すること

を目的とする。

2. 具体的な利用内容、計算方法

$A\beta$ に GM1 をドッキングすることで構築した複合体構造を初期構造とした。GAFF 及び parm99 を用いて力場パラメータを作成し、AMBER11 を用いてレプリカ交換法による分子動力学計算を実施した。Gab 複合体の周囲には TIP3P タイプの水分子を配置し、NVT アンサンブル、温度は 300K から 624K までに設定した。計算の実行には RICC の多目的クラスタの 128 コアを用いて実行した。

3. 結果

128 コアを各レプリカに割り当て、それぞれ 10000 構造ずつサンプリングし、合計で 128 万のトラジェクトリポーズを得た。これを PCA で解析したところ Gab 複合体についてサンプリングしたトラジェクトリには Ab 単独のモデルのトラジェクトリには存在しなかったクラスタが一つ発生した。

4. まとめ

GM1 の存在の有無によりトラジェクトリのクラスタの状態に変化が見られた。

5. 今後の計画・展望

さらに条件を変えて計算を実行し、シミュレーション時間を延ばして計算し、最も適した Gab 複合体モデルを見出すことを目指す。

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 特定の初期構造を用いた場合にはレプリカ交換法により Gab 複合体として高い頻度で現れる構造のクラスタを抽出することができた。初期構造が異なるものを用いた場合、計算条件が異なる場合に同様な構造が現れかどうかといった点につ

平成 22 年度 RICC 利用報告書

いても確認する必要がある。また、低分子リガンドを用いた系についての検証を行う必要がある。

7. 利用研究成果が無かった場合の理由

計算は進んでいるが、発表には至っていない。最終的には低分子リガンドのスクリーニングによるヒット、リード探索を目的としているので、さらにデータを追加した後学会発表及び論文投稿を検討中。