

課題名 (タイトル) :

レプリカ交換法によるアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 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

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患者の脳で観察されるアミロイド線維の蓄積と神経原線維変化は、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 蛋白質の重合によるものと考えられている。この線維形成は、細胞膜の脂質ラフトに形成される GM1 ガングリオシドクラスターにフリーの  $A\beta$  が結合することにより開始する。その際、特定の二次構造をとっていなかったフリーの  $A\beta$  が、GM1 との複合体中で  $\alpha$ -ヘリックスをとり、 $A\beta$  同士が会合する際には  $\beta$ -シート型の構造をとる。こうした複合体形成時の動力学的な構造変化を調べ、分子構造を特定することにより、創薬ターゲットをピンポイントに特定し、立体構造をベースにした  $A\beta$  重合開始点を抑える薬効を有する薬剤をバーチャルスクリーニングにより見出す。

2. 具体的な利用内容、計算方法

フォスファチジルコリン分子を配置した脂質二重膜の中に GM1 ガングリオシド分子を埋め込んだラフトの GM1 クラスターに  $A\beta$  をドッキングしたモデルを初期構造に用いて、分子シミュレーションプログラム AMBER により、300K、NPT アンサンブルで平衡化、構造サンプリングを行いながら、アンフォールディングのシミュレーションを行っている。

3. 結果

現在、サンプリングした構造モデルを解析している。GA $\beta$  複合体構造の中で  $A\beta$  と GM1 分子の相互作用を調べ、重合に重要な領域を特定する。まだ構造サンプリングが十分ではないため、さらにシミュレーション時間を追加して実行する。

4. まとめ

さらにサンプリング時間を増やして実行する。

5. 今後の計画・展望

GA $\beta$  複合体モデルに低分子化合物をドッキングしたモデルを構築し、GA $\beta$  重合抑制剤としての動力学的な特性を解析する。