

フォールディング病メカニズム解明へ向けた分子動力学計算

○西川 直宏¹, Phuong Nguyen², Philippe Derreumaux², 岡本 祐幸¹¹名大院理, ²IBPC

nnishi@tb.phys.nagoya-u.ac.jp

タンパク質は 20 種類のアミノ酸が数珠つなぎに結合した高分子であるが、タンパク質が生体内で機能を発揮するためにはそれぞれが特定の立体構造をとる必要がある。タンパク質が合成された直後のひも状の構造から天然構造に変化していくことをフォールディングと呼び、天然構造になったタンパク質は生体に対して有益な機能を発揮する。一方、ある条件下においてタンパク質が間違っただフォールディング(ミスフォールディング)をしてしまうことがある。これが原因で引き起こされる病気をフォールディング病と呼ぶ。

フォールディングの代表例としてアミロイドシスが挙げられる。これはタンパク質が凝集してアミロイド線維と呼ばれる線維状の構造を形成し、それが生体組織に沈着することにより起こる病気の総称である。アミロイド線維は β シート構造をとっていることが知られている。すなわち、個々のタンパク質の自然な立体構造が何らかの原因によりタンパク質間の β シート構造に変化し、それが重なり合ったものがアミロイド線維構造である[2]。

我々の研究対象であるアルツハイマー病もこの病気の一つである。アルツハイマー病はアミロイド β (A β)という 40~43 残基のタンパク質のミスフォールディング及び自己凝集が原因となって引き起こされると考えられている。この有力な仮説をアミロイド仮説といい、我々もこの仮説を支持している。

Fig. 1 はアミロイド β の生体中での自然な構造である。この図のようにアミロイド β は普通、1 本でヘリックス構造を作っている。しかし、この物質が凝集し、構造変化を起こすと Fig. 2 の様な β シート構造をとると考えられている。

今回我々は、OPEP というシミュレーションプログラムを用いて、アミロイド β の一部のフラグメントの様々なオリゴマーの系について計算を行った[3,4]。OPEP はタンパク質の粗視化モデルを用いたシミュレーションパッケージである。主鎖部分は全原子で取り扱うが、側鎖部分を一つの球体として取り扱うといった粗視化を行っている。この粗視化は、二次構造、つまりは主鎖部分の水素結合に着目している本研究においては妥当性の高いものであると我々は考える。また、粗視化に加え、より効率よく構造空間を探索するために、シミュレーション手法としてレプリカ交換法を用いている[1]。

参考文献

- [1] Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters*, 314, 141 (1999).
- [2] F. Chiti and C. M. Dobson, *Annual review of biochemistry*, 75, 333-66 (2006).
- [3] J. Maupetit, P. Tuffery, and P. Derreumaux, *Proteins* 69, 394-408 (2007).
- [4] G. Wei, W. Song, P. Derreumaux, and N. Mousseau. *Frontiers in Bioscience* 13, 5681-5692 (2008).

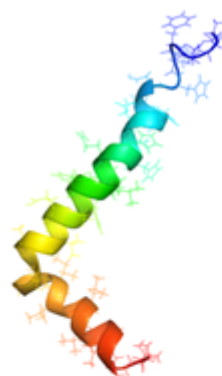


Fig. 1
The structure of
A β monomer
(PDB ID: 1IYT)

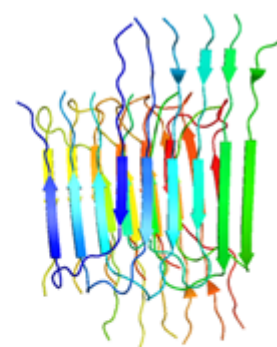


Fig. 2
The structure of A β
after the structural
change