

課題名 (タイトル) :

MD 計算を用いた GP1b の mutant とリガンドの結合構造解明

利用者氏名 : 後藤 信一

所属 : 情報基盤センター計算工学応用開発ユニット

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

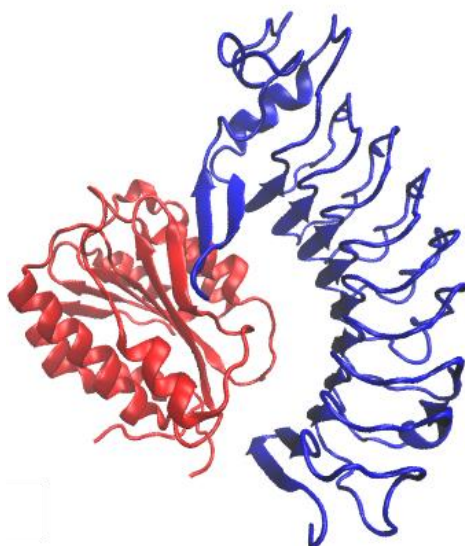
血小板細胞接着の初期に必須の役割を演じる血小板膜糖蛋白 GPIb $\alpha$  とリガンド蛋白 von Willebrand 因子 (VWF) の接着構造は MD 計算により再現された。本研究では同様の方法を用いて G233A, G233S アミノ酸の変異を有する GP1b $\alpha$  と VWF の構造解明および結合エネルギーの計算を目的とした

2. 具体的な利用内容、計算方法

NAMD を用いて CHARMM 力場で、G233A 変異を有する GP1b $\alpha$  と VWF の結合構造の計算を行った。方法は既に論文発表済みである (Shiozaki S, et al. J Atheroscler Thromb, 2016)。計算は4つの GPU (TESLA K20) を用いて CUDA に対応する NAMD を用いて行った。計算は 10000000 step (20 ps) 行った。

3. 結果

水中で 310K において、G233A 変異を有する GP1b $\alpha$  と VWF では RMSD が飽和する安定構造が存在することを示した。また、その安定結合構造を予測計算した (下図)。



G233A 変異においては、wild-type と比較して、安定構造には殆ど差異がないことを示した。

両分子の重心間距離を変化させ、Potential of Mean Force の計算を施行中である。

4. まとめ

分子動力的計算により、点突然変異を有する GP1b $\alpha$  タンパク質と VWF の A1 ドメイン間の結合構造計算を行い、点突然変異を有する蛋白にも安定構造が存在することを G233V 変異体において示した。さらに、水中における安定構造を予測計算した。G233A 変異体はヒトにおける表現型は出血性疾患として知られる。しかし、両分子の安定結合構造は wild-type と比較して構造変化はわずかであることが明らかとなった。

5. 今後の計画・展望

QM/MM 計算には膨大な計算資源が必須である。今回、年度途中から利用を開始したが、過去に発表に示した VWF, GPIb $\alpha$  分子の重心間距離と potential of mean force の計算を行うまでの時間と計算資源がなかった。既に方法を確立しているので、重心間距離を 0.5Å 毎に引き剥がし PFM の計算を行うことは可能である。生物学的表現型の差異を説明し得る分子の振る舞いの差異を Wild type と GPIb $\alpha$  G233V の構造計算により明らかにしたい。次年度は年度最初から十分に計算資源を利用して、本研究を完遂したい。