

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 : ライフサイエンス技術基盤研究センター 制御分子設計研究チーム

<p>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</p> <p>アルツハイマー型認知症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 <math>\beta</math> (<math>A\beta</math>) タンパク質の重合によるものと考えられている。この繊維重合化は、細胞質の脂質ラフトにおいて形成される GM1 ガングリオシドクラスターにフリーの <math>A\beta</math> が結合することによって開始する。その際、特定の二次構造をとっていないフリーの <math>A\beta</math> が、GM1 との相互作用により <math>\alpha</math> ヘリックス構造をとり、<math>A\beta</math> 同士が会合する際には <math>\beta</math> シート構造をとる。このような複合体形成時における動力学的な挙動を調べ、分子構造を特定することにより、疾患を誘起する創薬のターゲット構造をピンポイントに特定し、立体構造をベースにした <math>A\beta</math> 重合開始点を抑える薬剤をインシリコで見出す。</p> <p>2. 具体的な利用内容、計算方法</p> <p>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 <math>A\beta</math> をドッキングしたモデルを初期構造とし、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う。</p> <p>3. 結果</p> <p>昨年度までに実施した結果得られた化合物の中から、実際にウェットで薬効を調べた結果、良好な活性を示した化合物について、簡易安全性を調べたところ毒性が見られたため、振出しに戻って化合物のバーチャルスクリーニングを実施している。</p> <p>4. まとめ</p> <p>ウェットの薬効実験の結果をフィードバックし</p>	<p>ながら最適な化合物を見出す過程にある。</p> <p>5. 今後の計画・展望</p> <p>インシリコの計算とウェットの薬効試験の結果を見ながら、構造の最適化を進める。</p>
--	---