

# 分子動力学シミュレーションによる ポリグルタミンの構造安定性の解析

(神戸大学大学院人間発達環境学研究科<sup>\*</sup>, 神戸大学発達科学部<sup>\*\*</sup>,  
東京大学大学院新領域創成科学研究科<sup>\*\*\*</sup>, JST-CREST<sup>\*\*\*\*</sup>)

中野美紀<sup>\*</sup>, 小川肇<sup>\*\*</sup>, 渡邊博文<sup>\*\*\*</sup>, 田中成典<sup>\*\*\*\*</sup>

## [ 序論 ]

ポリグルタミン (polyQ) 病は原因遺伝子内のグルタミンをコードする CAG リピート配列の異常伸長という共通の遺伝子異常により発症する遺伝性疾患の総称で、リピート数がある閾値 (38 程度) を超えると発病し、そのリピート数が多いほど発症年齢が早い。本研究で我々は分子動力学計算を用いて異なるパターンの polyQ タンパク質について、その構造安定性の解析を行った。

## [ 方法 ]

シミュレーションを行うための構造は、Perutz[1] が X 線回折データの解析から提案している  $\alpha$ -helix model を採用した。先行研究[2]を元に Amber7 に含まれている xleap を用い、1 巻 20 残基の helix で、リピート数の異なる polyQ タンパク質 (q20, q30, q35, q40, q60) を作成した。また、リピート数は同じ(40Q)で、その中に異なる間隔で Gln(Q)を Pro-Gly(PG)に置換した構造を作成した(Table1)。分子動力学 (MD: Molecular Dynamics) 計算は Amber7 を用い、全原子を対象に行った。

Table1: PG 置換を挿入した polyQ タンパク質の配列

q40	QQ
q40_q7	QQQQQQQPGQQQQQQQPGQQQQQQQPGQQQQQQQPGQQQQ
q40_q8	QQQQQQQQPGQQQQQQQQPGQQQQQQQQPGQQQQQQQQPG
q40_q9	QQQQQQQQQPGQQQQQQQQQPGQQQQQQQQQPGQQQQQQQQ

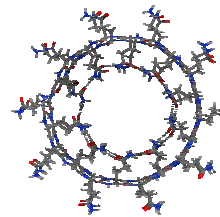


Fig. 1. q40 の初期構造

## [ 結果 ]

i) 異なるリピート数での比較:

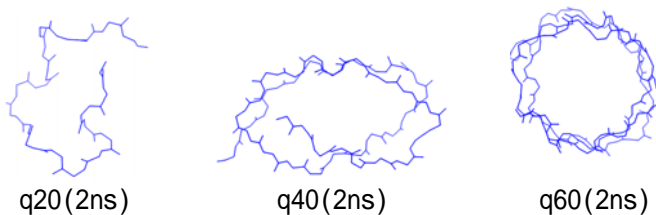


Fig. 2. MD 計算 2ns 後の主鎖の snapshot。リピート数が多いほど安定で、初期構造をよく保っている。

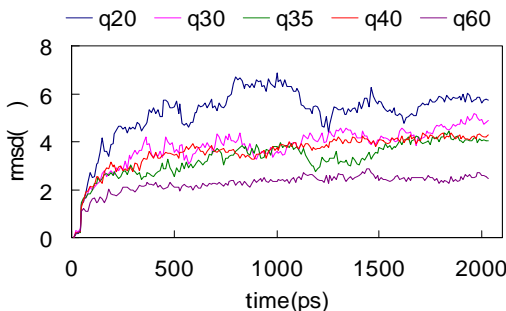


Fig. 3. 主鎖について初期構造からのずれを表す rmsd (root mean square deviation) plot。リピート数 20, 40, 60 で顕著な違いがあるが、30~40の間ではほとんど変わらない。

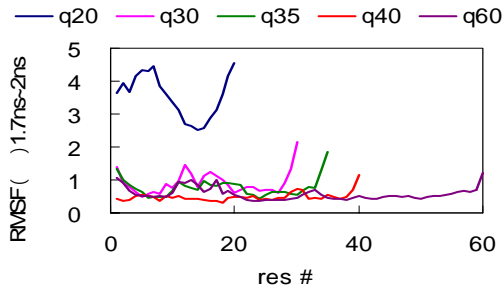


Fig. 4.  
主鎖について 1.7~2ns の平均構造からの  
ずれを残基毎に計算した rmsf(root mean  
square fluctuation)plot。  
q20 は変動が大きく、q60 は小さい。  
q30,q35,q40 の比較ではリピート数が少  
ない方が C 末端側で変動が大きい。

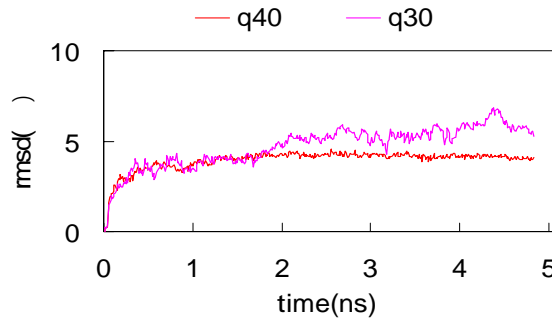


Fig. 5. MD 計算 5ns 間の主鎖の root mean square  
deviation. 2ns を過ぎたところから q30 の構造が  
崩れてきている。

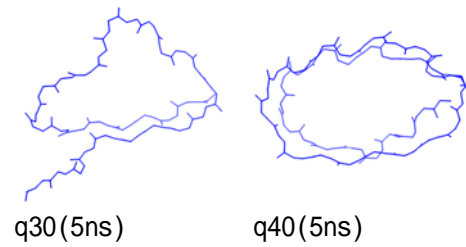
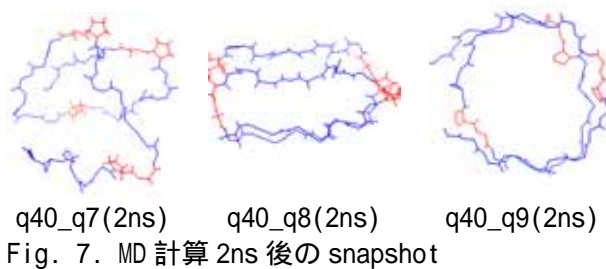


Fig. 6. MD 計算 5ns 後の主鎖の snapshot。  
q30 は helix 上下の主鎖間の結合が失われ、  
初期構造を保っていない。

## ii) PG 置換の挿入 :



全体の長さと同じでも、PG を入れる場所が異なると MD 計算の結果が大きく異なる。これは PG 置換の挿入間隔によって polyQ タンパク質の凝集の速度が変わるといふ Ashwani ら [3] の実験結果とよく一致している。

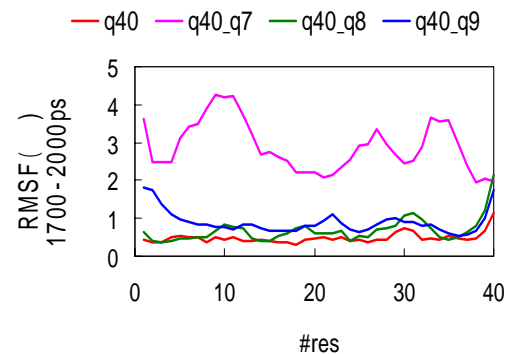


Fig. 8. 主鎖について 1.7~2ns 間の  
root mean square fluctuation plot。  
q40\_q7 の変動が大変大きい。

## [結論]

Q のリピート数が多いほど、その構造は安定でよく保たれる。また、リピート数 30~40 の間に構造が不安定になる閾値が存在すると考えられ、この結果は臨床データともよく一致する。さらに異なる間隔で PG 置換を挿入した結果から、polyQ 配列中の Q はエネルギー的に同等ではなく、置換によって構造が壊れにくい箇所と不安定な箇所があることが示唆される。

## [参考文献]

- [1]M.F. Perutz et al., PNAS 99(2002)5591.
- [2]J. Elliott et al., in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers", edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands 2006) p.211.
- [3]K. Ashwani et al., PNAS 99(2002)17014.