

2P-086

分子シミュレーションによるアミロイドβタンパク質と
その凝集抑制剤間の特異的結合特性の解析

(豊橋技術科学大学大学院¹、村田製作所²)

岡本晃澄¹、野村和哉¹、矢野篤志¹、檜貝信一²、近藤孝志²、神波誠治²、栗田典之¹

Ab initio molecular simulations on the specific interactions
between amyloid-β protein and its inhibitors

(Toyohashi University of Technology¹, Murata Manufacturing Co. Ltd.²)

Akisumi Okamoto¹, Kazuya Nomura¹, Atsushi Yano¹, Shin'ichi Higai², Takashi Kondo²,
Seiji Kamba² and Noriyuki Kurita¹

【はじめに】

アルツハイマー病(AD)の発症には、脳内でのアミロイドβタンパク質(Aβ)の凝集が関係している。そのため、Aβの凝集を抑制する化合物が、ADの治療薬として注目され、実験により数多く報告されている[1,2]。その中で、トリアジン誘導体であるAA3E2が、Aβの凝集を抑制することがKimらの実験[1]により明らかになった。一方、AA3E2とは異なる置換基を持つトリアジン誘導体AA3D2は、Aβの凝集を抑制しないことが明らかになった。しかし、これらの誘導体の置換基の違いにより、Aβの凝集を抑制する効果が大きく異なる原因は、原子・電子レベルでは説明できていない。

本研究では、古典分子力学(MM)及びフラグメント分子軌道(FMO)計算を用い、Aβとトリアジン誘導体間の特異的結合特性を解析し、誘導体のどの部分が、Aβとの結合に重要であるかを明らかにした。その結果を基に、新規のトリアジン誘導体を理論設計し、Aβの凝集をより効果的に抑制する化合物を提案する。この結果は、Aβの凝集を抑制する新規化合物の研究開発において、有用な情報になると考える。

【計算手法】

本研究では、Aβの構造として凝集性の高い42残基からなるAβを計算対象とし、α-helix構造を持つAβ(α-Aβ)の実験構造(PDB ID: 1Z0Q)、及びβ-sheet構造を持つAβ(β-Aβ)の実験構造(PDB ID: 2BEG)の両方を採用した。ただし、β-Aβ単量体に関しては、これまでの実験では、17-42番目のアミノ酸残基から成る構造しか決定されず、1-16番目のアミノ酸残基の構造情報が欠損している。そのため、分子モデリングプログラムMODELLERを用いて欠損部分を補完し、42残基からなるβ-Aβ単量体構造を作成した。また、トリアジン誘導体の構造は、第一原理分子軌道計算プログラムGaussian03のMP2/6-31G**法を用いた最適化により求めた。

次に、タンパク質-リガンドドッキングプログラムAutoDock 4.2を用い、Aβにトリアジン誘導体をドッキングし、各複合体の候補構造を1000個作成した。これらの構造を、構造の類似性を基に幾つかのクラスターに分類し、各クラスターの代表構造の周囲8 Åに水分子を付加し、古典分子力場AMBER99を用い、水和構造を最適化した。各最適化構造のエネルギーをFMO計算により高精度に解析し、その値を基に、最安定な複合体構造を決定した。さらに、FMO計算により、Aβの各アミノ酸とトリアジン誘導体間の特異的相互作用を明らかにした。その結果を基に、Figure 1(c)に示す新規抑制剤を理論設計し、Aβと新規抑制剤間の特異的相互作用を解析した。

【計算結果と考察】

A β の凝集を抑制する効果のある AA3E2、及び抑制効果のない AA3D2 の真空中における最適化構造を Figure 1 (a), (b) に示す。AA3E2 と AA3D2 の相違点は、トリアジン骨格の Z の位置に付加された置換基が異なる点のみである。これらのトリアジン誘導体を α -A β 及び β -A β にドッキングさせ、水中で最適化した構造に対し、FMO 計算により A β とトリアジン誘導体間の結合エネルギーを解析した結果を Table 1 に示す。結合エネルギーは、 α -A β 及び β -A β のどちらに対しても、AA3D2 よりも AA3E2 の方が大きくなり、AA3D2 と比較して AA3E2 が A β により強く結合することが明らかになった。この結果は、実験結果[1,3]と定性的に一致する。この原因は、誘導体の置換基の違いにより A β への結合様式が異なり、その結果、誘導体と A β のアミノ酸間に形成される水素結合の数が異なるためであると考えられる。

また、 α -A β と β -A β に対し、誘導体の結合エネルギーを比較すると、Table 1 より、 β -A β の方が誘導体を強く結合することが分かった。この原因を明らかにするため、A β の各アミノ酸と誘導体間の結合構造を調べた結果、誘導体は β -A β の疎水性残基とより多く疎水性相互作用していることが明らかになった。これにより β -A β と誘導体の複合体構造がより安定化し、結合エネルギーが大きくなったと考えられる。

さらに、AA3E2 に含まれる疎水性鎖により、AA3E2 は A β の疎水性アミノ酸とより多くの疎水性相互作用を実現し、A β により強く結合することが明らかになった。この結果を基に、Figure 1(c) に示す新規の抑制剤を設計し、A β との特異的相互作用を解析した。その結果の詳細は、当日のポスターにて発表する。

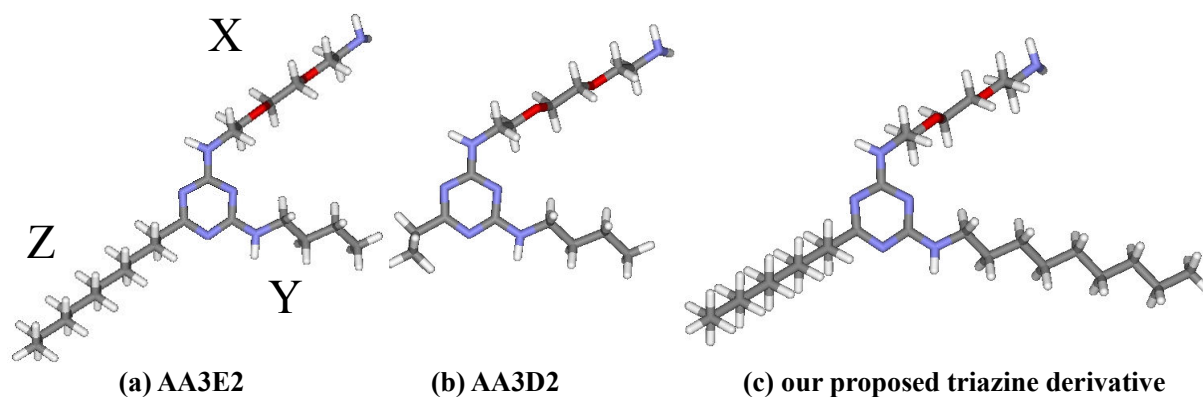


Figure 1 Optimized structures of the triazine derivatives in vacuum

Table 1 Total energies and binding energies between A β and triazine derivatives

Complex	Total energy (kcal/mol)				Binding energy (kcal/mol)
	Complex	A β + water	Ligand + water	Water	
α -A β (1-42) + AA3E2	-45309479.3	-44445619.8	-35407403.8	-34543575.9	31.7
α -A β (1-42) + AA3D2	-45137585.6	-44445523.9	-35235485.6	-34543437.2	13.4
β -A β (1-42) + AA3E2	-45308071.3	-44444212.3	-35405061.6	-34541240.0	37.4
β -A β (1-42) + AA3D2	-45136248.1	-44444220.9	-35233431.0	-34541438.6	34.9

【参考文献】

- [1] W. Kim, *et al*, *ACS Chem. Biol.*, 1 (2006) 461. [2] J. M. Mason, *et al.*, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 13 (2003) 526. [3] H. Shaykhalishahi, *et al.*, *Chem. Biol. Interact.*, 186 (2010) 16.