

## 超分子上のGM1糖鎖のクラスター化による立体構造への影響

<sup>1</sup>名大院・理学, <sup>2</sup>分子研, <sup>3</sup>総研大  
○多知裕平<sup>1,2</sup>, 岡本祐幸<sup>1</sup>, 奥村久士<sup>2,3</sup>

### Effect of clustering on conformational properties of GM1 glycans upon a spramolecule

○Yuhei Tachi<sup>1,2</sup>, Yuko Okamoto<sup>1</sup>, Hisashi Okumura<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Graduate school of Science, University of Nagoya, Japan  
<sup>2</sup>Institute for Molecular Science, Japan  
<sup>3</sup>The Graduate University for Advanced Studies, Japan

#### 【Abstract】

Glycan clusters are present on the surface of cells and proteins. Glycan clusters have a function of molecular recognition. A supermolecule transplanted with 24 GM1 sugar chains (Figure 1) was used as a tool to analyze the interaction between glycan clusters and proteins. Experimentally, it was shown that the spramolecule recognizes an amyloid  $\beta$  (1-40) peptide, which are known as a causative agent of Alzheimer's disease. However, monomeric GM1 glycan does not recognize amyloid  $\beta$  (1-40) peptide. Because of the hypothesis of "Conformer selection", structural characterization of the glycan is basically important for understanding the mechanism of molecular recognition. In this study, in order to elucidate the recognition mechanism of the amyloid  $\beta$  (1-40) peptide of the clustered GM1 glycan, we investigated the difference of structural diversity and stability between the clustered GM1 glycan and monomeric one.

【序】 糖鎖クラスターは細胞やタンパク質の表面に存在し、外部の分子認識を担っている。GM1 糖鎖 24 本を移植した超分子 (Figure 1) は、糖鎖クラスターとたんぱく質の相互作用を解析するツールとして用いられた[1]。実験的には、アルツハイマー病の原因物質として知られるアミロイド  $\beta$  (1-40) を認識できることが示された。しかし、単体水和の GM1 糖鎖ではアミロイド  $\beta$  を認識しない。糖鎖のたんぱく質認識メカニズムには、"Conformer selection"と呼ばれる仮説が提案されている[2, 3]。糖鎖の一つの構造が、一種類のたんぱく質に対応し、高い選択性を発揮するというものである。本研究では、GM1 糖鎖クラスターのアミロイド  $\beta$  (1-40) の認識メカニズムを解明するため、計算機シミュレーションによってアプローチした。そして、単体水和状態とクラスター化状態における、GM1 糖鎖の構造多様性と安定性の違いを検討した。

#### 【方法 (実験・理論)】

糖鎖構造の解析を行うため、全原子の分子動力学シミュレーションを実行した。計算は AMBER16 プログラムパッケージを使用した。力場として、超分子の糖鎖部分に GLYCAM06、リガンド部分に Generalized Amber Force Field (GAFF)、水分子に TIP3P を用いた。また、超分子は、Pd<sup>2+</sup>-N の配位結合を介して糖鎖が付加されたリガンド同士が結合することで構築されている。この配位結合には Nonbonded モ

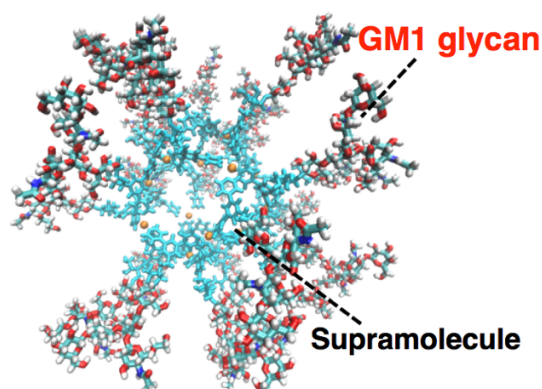


Figure 1. Supramolecule with GM1 glycans

デルを用いた。Pd<sup>2+</sup>のファンデルワールスパラメータについては、実験[1]で示唆される構造が安定化するようなパラメータセットを選んだ。さらに、安定に超分子上での糖鎖構造を観測するため、Pd<sup>2+</sup>-N 距離に 10 kcal/(mol/Å)の拘束をかけた。

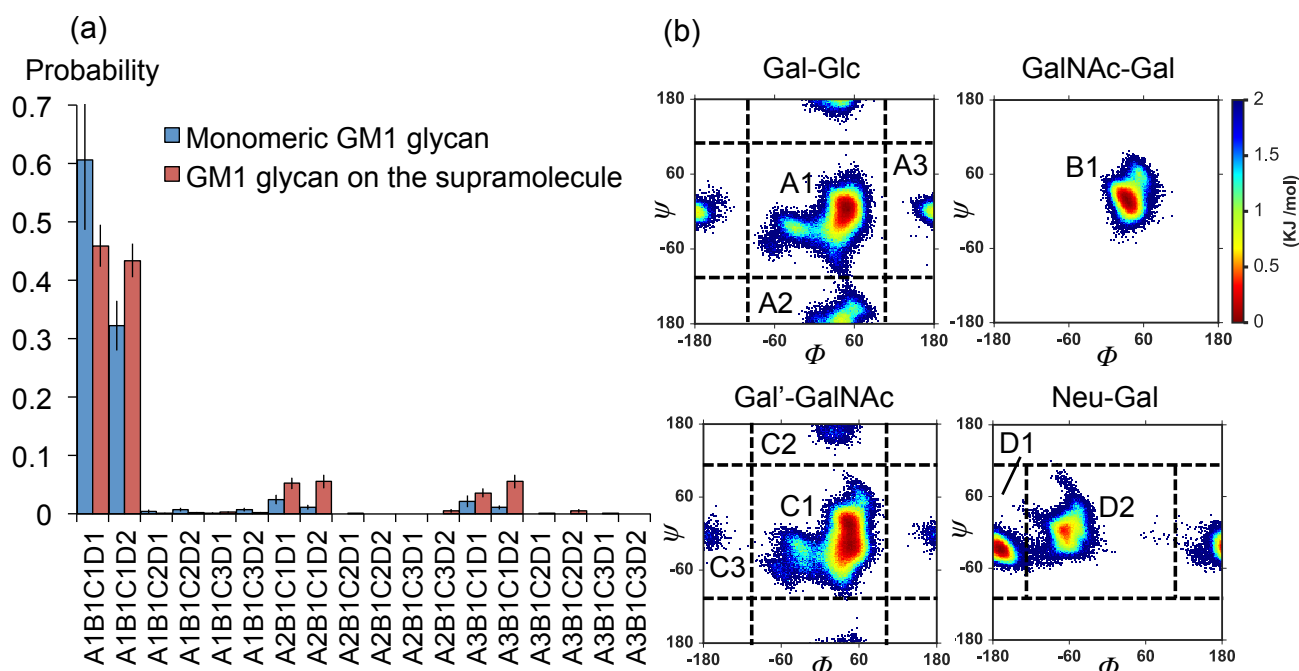
シミュレーションでは、比較のため、GM1 糖鎖をもつ超分子と単体水和の GM1 糖鎖の 2 種類のシミュレーションを行った。超分子においては、異なる 9 個の初期構造を用意し、それぞれ 250 ns の計算を行った。また、単体水和の GM1 糖鎖においては、24 個の異なる初期構造を用意し、それぞれ 250 ns の計算を行った。データ解析では 100 ns 以降のデータを用いた。

### 【結果・考察】

最初に超分子上で糖鎖は水素結合によりクラスターを形成していることを見出した。超分子上では GM1 糖鎖の約 7 割がクラスター形成していることが判明した。

次に構造多様性を比較するため、グリコシド結合の二面角分布を計算した。しかし、超分子上と単体水和の場合で二面角の安定状態の分布に大きな違いはなかった。

ここで、本研究では、より詳細な解析として、二面角の各安定状態の組み合わせによって構造分類を行なった (Figure 2a)。このとき、Figure 2b のように各安定状態を定義した。この結果から、超分子上と単体水和の両方において、A1B1C1D1 という、各二面角の最安定状態の組み合わせからなる構造が安定であることが分かった。また、それぞれ 2%以上を占める主要構造において、単体水和の場合では、Gal-Glc の二面角の A1~A3 で、Neu5Ac-Gal が D1 をもつ構造が D2 に対して多い。それと比べて、超分子上では、A1~A3 において D2 である構造の割合が多くなっている。これは、超分子上では糖鎖間で水素結合が生じるためであると考えられる。本発表では、糖鎖内外の水素結合の解析にもとづき、この構造安定性の違いについても詳しく考察する。



**Figure 2.** (a) Probability of combination of stable states of each dihedral angle pair (b) Definition of structure classification of stable states each dihedral angle pair

### 【参考文献】

- [1] S. Sato, Y. Yoshimasa, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 8435 – 8439 (2016).
- [2] H. J. Gabius, *Biochem Soc Trans*, **36**, 1491–1496 (2008).
- [3] H. J. Gabius, S. André, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, D. Solís, *Trends Biochem. Sci.*, **36**, 298–313 (2011).