

プリオンタンパク質の分子シミュレーション

プリオンなどのアミロイド性タンパク質は、アミロイド化して難溶化することで狂牛病やアルツハイマー病の原因となる。アミロイド性タンパク質は、アミロイド形成する際にタンパク質の立体構造が変化することが知られている。プリオンタンパク質は、アミノ酸配列が同じでありながら異なる立体構造をとる isoform (アイソフォーム) が存在していることが知られており、正常な立体構造をとっているものは生体内に元来存在しているが、その機能は明らかになっていない。この正常な立体構造が misfold (ミスフォールド) を起こして異常な構造の isoform となることにより、アミロイド化・難溶化する。このことがいわゆるプリオン病と言われる狂牛病、スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病などを引き起こす原因となっている。しかしながら、この構造転移がどのようにして起き、プリオン病を引き起こすかは明らかになっていない。そのため、プリオンタンパク質の構造転移や安定性を理解するための様々な研究が行われている。

正常なプリオンタンパク質の立体構造の一部が NMR によって決定されて以来、分子動力学シミュレーションを用いた構造転移機構の研究がなされてきた。しかしながら、これらの研究はプリオン病を引き起こすとされる構造全体では

なく、NMR により構造決定された部位のみであったり、短い時間のシミュレーションしか行っていなかった。また、これらは全て monomer (単量体) に対してのみのシミュレーションである。我々は、正常プリオンタンパク質から異常プリオンタンパク質に構造転移する際に、dimerization (二量体化) が重要な一つのステップであるという説を検証するために、通常の生体内を模した環境及び構造転移の原因もしくは構造転移を加速するとされる環境 (178 番目の残基の Asp から Asn への置換と acidic pH) において dimer (二量体) の世界初のシミュレーションを行い、同条件で行った monomer のシミュレーションと比較検討を行った。その結果、dimer interface (界面) にある α ヘリックスと inter molecule な (分子間の) β シートが両者のダイナミクスの違いに大きく影響を与えていることを明らかにした。

本研究では、monomer と dimer のダイナミクスの違いやその違いの原因となる二次構造・立体構造上の違いについて議論を行ったが、本研究を基礎として、最終的にはプリオンタンパク質の構造転移機構を明らかにすることで、狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病の治療に関する知見の一端が得られるようになるよう努力していきたい。

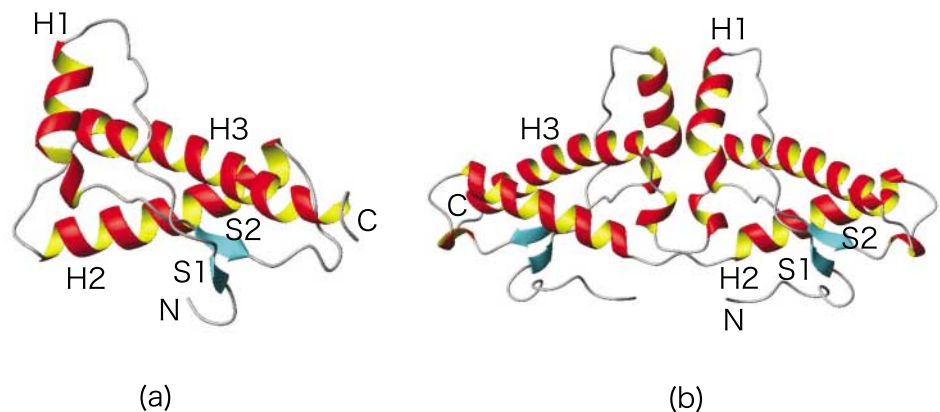


図 (a)正常プリオンタンパク質 monomer (b)正常プリオンタンパク質 dimer
dimer は 2 つの monomer の H3 が swap したような、対称的な構造を取っている。我々は、dimer interface (界面) にある α ヘリックスと inter molecule な (分子間の) β シートが両者のダイナミクスの違いに大きく影響を与えていることを明らかにした。



せきじままさかず
関嶋政和
m.sekijima@aist.go.jp
生命情報科学研究センター

関連情報

- S. Prusiner: Science, 252, 1515-1522 (1991).
- M. Sekijima et al.: Biophysical Journal, 85, 1176-1185 (2003).