

スーパーオキシドディスムターゼ 1 の野生型と G93A 変異体の分子の揺らぎの違いに関する分子動力的研究

(兵庫医大医) ○福島和明・藤原範子

Molecular Dynamics Study on the Difference in Molecular Fluctuations between Wild Type and G93A Mutant of Superoxide Dismutase 1 (*School of Medicine, Hyogo Medical University*)

○Kazuaki Fukushima, Noriko Fujiwara

Superoxide dismutase 1 (SOD1) is an enzyme that converts superoxide radical anions into hydrogen peroxide and oxygen molecules, which are harmful to organisms. Mutants of SOD1 are known to cause amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which is more unstable and prone to aggregation, but the pathogenesis mechanism is still unknown.

In this study, we performed five 300-ns molecular dynamics simulations of wild-type SOD1 and the ALS-causing G93A mutant using Gromacs. In the results of the simulations, the root mean square fluctuation (RMSF) of each residue showed that there were large fluctuations in the metal-binding loop (Loop IV) and the electrostatic loop (Loop VII). A comparison of the root mean square deviation (RMSD) of these two loops revealed that the metal-binding loop in WT and the electrostatic loop in G93A had larger values, indicating that the loops that fluctuated significantly varied with mutations.

Keywords : Superoxide Dismutase 1; Amyotrophic Lateral Sclerosis; G93A Mutant; Molecular Dynamics

スーパーオキシドディスムターゼ 1 (SOD1) は、生体にとって有害なスーパーオキシド (O_2^-) を酸素 (O_2) と過酸化水素 (H_2O_2) に不均化して消去する酵素である。一方で、SOD1 の変異体には、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因となるものが 200 種類以上知られている。ALS 変異体は不安定で凝集しやすい性質を持つが、ALS 発症機構は未解明である。

本研究では、野生型 (WT) SOD1 と ALS 変異体である G93A について、両者の動的な性質の違いを明らかにするために、Gromacs を用いて分子動力学 (MD) シミュレーションを行った。計算に用いた WT の初期構造は X 線解析によって明らかにされた座標 (PDBID:3t5w) を用い、ここから取り出した単量体の構造を水和して、エネルギー最小化、NVT 平衡化、NPT 平衡化を行った。このように平衡化した構造を用いて 1.0 bar、310 K で 300 ns のシミュレーションを 5 回行った。また、G93A 変異体については、WT の初期構造を基に初期構造を作成し、平衡化したのちに同様の条件でシミュレーションを 5 回行った。

シミュレーションの結果、各残基の平均二乗揺らぎ (RMSF) では、金属結合ループ (Loop IV) と静電ループ (Loop VII) に大きな揺らぎがあることが示された。また、この二つのループの平均二乗偏差 (RMSD) を比較したところ、WT では金属結合ループ、G93A では静電ループの値が大きく、変異によって大きく揺らぐループが変化することが明らかになった。