

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

模擬研究中樞神經相關疾病蛋白分子結構及藥物設計

**Molecular modeling to investigate the conformations of
disease-related proteins in neurodegenerative disorders and drug
design**

計畫編號：982001INER062

受委託機關(構)：國立台北科技大學

計畫主持人：劉宣良

核研所聯絡人員：夏儀芝

聯絡電話：(02) 2771-2171 轉 2542

E-mail address：f10894@ntut.edu.tw

報告日期：98年12月14日

中文摘要

老年斑塊與神經纖維纏結已被視為神經退化相關疾病-阿茲海默症的主要病理特徵，而斑塊的主要成分是乙型類澱粉蛋白。當阿茲海默症病人開始表現臨床症狀時，腦部的病理變化都已相當嚴重。積極發展出一種可以在臨床早期，甚至臨床前期便能辨認出阿茲海默症的病人，並以之追蹤疾病發展嚴重度之診斷工具相當重要。過去十年來，利用正電子發射斷層造影決定活體內老年斑塊的密度等相關研究已引起人們非常大的興趣。這些標記有正電子放射性核素的分子對乙型類澱粉蛋白聚集物具有特定的結合位置，故藉由正電子發射斷層造影的方法，使這些分子得以決定乙型類澱粉蛋白斑塊的區域分布和濃度。然而，它們之間確切的結合位置至今仍舊未知。在本研究中，我們將利用分子嵌合、分子動力學模擬及 MM/PBSA 結合自由能計算探討：(i) Congo red 與來自於酵母體普恩蛋白 Sup35 的類澱粉樣片段 GNNQQNY 原纖維的結合模式，及(ii) Thioflavin T 及其中性衍生物 BTA-1 與乙型類澱粉蛋白原纖維的結合模式。本模擬結果說明這些分子與類澱粉纖維於原子尺度下結合的原貌，同時亦與過去實驗結果一致。這些結果將有助於設計新型結合分子以達臨床目的。

關鍵字：阿茲海默症；乙型類澱粉蛋白；正電子發射斷層造影；分子嵌合；分子動力學模擬；結合模式