

ヒトインスリン二量体の安定性に対する水溶媒の効果

(東大生研¹, 東大工², 東大情報³)

○恒川直樹¹, 伊藤宏比古², 佐藤文俊^{3,1}

インスリン分子は生体内の環境によって六量体、二量体、単量体と変化することが知られている。これらの立体構造はよく研究され、多くの解離速度が異なるアナログが開発されている。しかし、会合・解離のメカニズムは明らかではなく、その解明を目的としている。

ヒトインスリンの単量体は図1に示すようにA鎖とB鎖で構成され、この2つの鎖はジスルフィド結合で結ばれている。インスリン分子同士はそれぞれのB24~B26の部分で逆平行の並びのβシートを形成し会合する。そして、ヒトインスリンの一次構造を僅かに変換するだけで、βシート部位の安定性が異なることが分子動力学法シミュレーション(MD)で確認されている^{1,2)}。

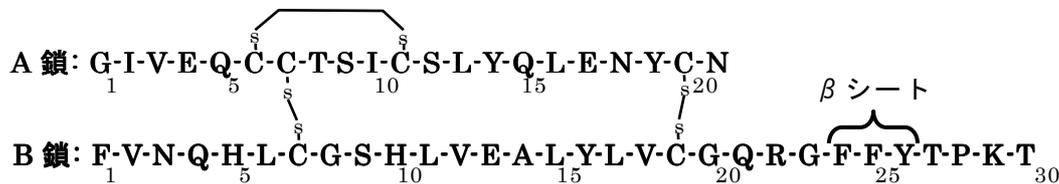


図1: ヒトインスリン野生型の一次構造。2つのジスルフィド結合でA鎖とB鎖は結ばれている。B24~B26のβシート部位の水素結合4本を介して二量体を形成する。

我々は、野生型ヒトインスリンと、そのアナログのリスプロ(Lys^{B28}, Pro^{B29})、アスパルト(Asp^{B28})、グラルギン(Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32})の各二量体のMDをそれぞれ実行した。その10nsのMDにおいて野生型ヒトインスリンおよびそのアナログ供に二量体の構造を維持した。図2はβシート部位の水素結合間距離の分布である。野生型ではβシート部位の水素結合が強固な状態であったが、アナログによりその安定性は異なった。リスプロではβシート部位の主鎖間距離を維持しながらも水素結合の崩壊が見られたが、アスパルトでは一部の水素結合が崩壊しその主鎖間距離も変化した。グラルギンは野生型ほどではないが、その水素結合は安定であった。

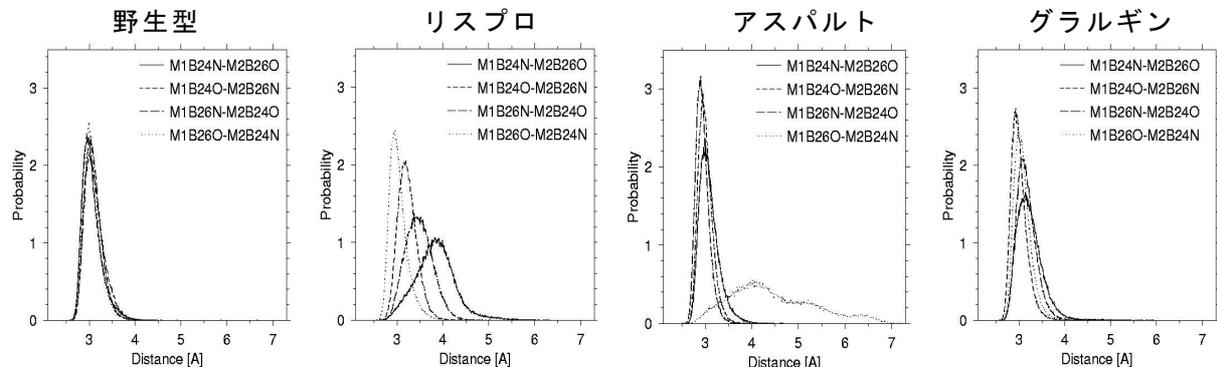


図2: βシート部位の水素結合を構成する酸素-窒素原子間距離の分布。各二量体のβシート部位には4本の水素結合がある。僅かな一次構造の変化がβシート部位の挙動を変える。

一次構造の置換が β シート部位の水素結合の安定性に影響を与えるメカニズムは幾つか推測される。置換による塩橋の形成のし易さや主鎖の二面角変化などのインスリン内部の構造変化が重要な原因とも考えられる。このような観点から我々は一次構造の違いに対するダイナミクスの変化を解析している^{3,4)}。一方、近傍の水分子を経由して置換の影響が β シート部位に及んでいるとも考えられる。実際に MD では、それぞれの β シート部位の周りの水分子が異なる振る舞いをしている⁵⁾。

MD によると、野生型では β シート付近に水分子が近接できないようで、 β シート部位の主鎖と水分子は相互作用していないようであった。しかし、野生型と同じように β シート部位の水素結合が安定であったグラルギンでは β シート部位に水分子は近接して、その主鎖は水分子とも水素結合をしているかのような状況であった(図3右)。一方、 β シート部位の水素結合が不安定であったリスプロやアスパルトでは β シート部位の水素結合の代わりに水分子との水素結合を形成している状況であった(図3左)。一次構造の違いが水分子を介して β シート部位の安定性に寄与したと考えられる。

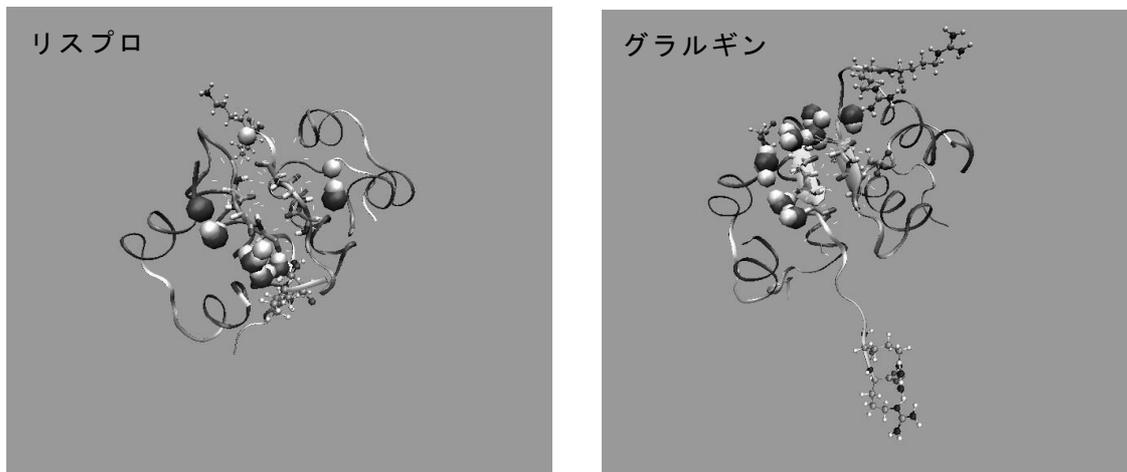


図3：リスプロとグラルギンのスナップショット。リスプロでは β シート部位の水素結合は崩壊し、近傍の水分子と結合しているようである。グラルギンでは β シート部位の水素結合を保ちつつ、近傍の水分子とも結合する傾向がある。

これまでの MD の結果では十分に水溶媒の働きを理解するには至らない。水溶媒の二量体の安定性への寄与を明らかにするために、我々はその自由エネルギー計算を試みている。より適切な結果を得るために、アルゴリズムの研究およびソフトウェアの開発を行っている。当日では、そのアルゴリズムおよび自由エネルギー計算の結果を報告する。

本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトにおいて実施された。

- 1) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 2P079 (2006)
- 2) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 日本物理学会 2007 年春季大会, 21pTC-7 (2007)
- 3) 伊藤宏比古, 恒川直樹, 佐藤文俊, 第 20 回分子シミュレーション討論会, 219P (2006)
- 4) 伊藤宏比古, 恒川直樹, 佐藤文俊, 第 1 回分子科学討論会(本討論会), 4P117 (2007)
- 5) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 第 20 回分子シミュレーション討論会, 120P (2006)