

4P-082

分子シミュレーションによるアミロイドβタンパク質 Aβの  
C末端変化に伴う Aβ間の相互作用変化の解析

(豊橋技術科学大学大学院<sup>1</sup>、村田製作所<sup>2</sup>)

矢野篤志<sup>1</sup>、岡本晃澄<sup>1</sup>、野村和哉<sup>1</sup>、檜貝信一<sup>2</sup>、近藤孝志<sup>2</sup>、神波誠治<sup>2</sup>、栗田典之<sup>1</sup>

Effects by addition of C-terminal residue on interactions among amyloid-β proteins:  
Molecular simulation analyses

(Toyohashi University of Technology<sup>1</sup>, Murata Manufacturing Co., Ltd.<sup>2</sup>)

Atsushi Yano<sup>1</sup>, Akisumi Okamoto<sup>1</sup>, Kazuya Nomura<sup>1</sup>, Shin'ichi Higai<sup>2</sup>, Takashi Kondo<sup>2</sup>,  
Seiji Kamba<sup>2</sup> and Noriyuki Kurita<sup>1</sup>

【はじめに】

アルツハイマー病 (AD) は、認知症の中で最も多い症状であり、その発症には、アミロイドβタンパク質 (Aβ) の凝集が深く関係している。これまで、42 個のアミノ酸から成る、凝集性と毒性の高い Aβ42 が、その原因とされてきたが、近年、43 個のアミノ酸から成る Aβ43 について、他の Aβより強い凝集性と毒性を示す事が報告されている [1]。本研究では、Aβ42 の C 末端にアミノ酸を付加した Aβ43 を作成し、古典分子力学 (MM) 及びフラグメント分子軌道 (FMO) 計算を用いて、Aβ間の相互作用の変化を解析、C 末端のアミノ酸付加が、Aβ間の結合にどのような影響を与えるかを明らかにした。

【計算手法】

本研究では、C 末端付加による Aβ間の相互作用変化を解析するため、Aβ42 五量体の実験構造 (PDB ID: 2BEG) から Aβ42 二量体の構造を切り出し、その構造を基に、Aβ43 を含んだ二量体構造を作成した。Aβ42 五量体の実験構造から Aβ42 二量体を切り出す際、4 種類の隣接する Aβ42 二量体 (A42B42、B42C42、C42D42、D42E42) を切り出し、各 Aβ42 二量体の周囲 8 Å に水分子を付加し、古典分子力場 AMBER99 を用い、水和構造を最適化した。最適化した Aβ42 二量体の各構造のエネルギーを FMO 計算 (MP2/6-31G) により高精度に計算し、その結果に基づき、最安定な Aβ42 二量体の構造 (D42E42) を決定した。

次に、最安定な Aβ42 二量体構造 D42E42 に対し、D 鎖、E 鎖の C 末端に Thr を付加し、Aβ43 を含んだ二量体の初期構造を作成した。その際、Thr を D 鎖のみに付加した構造を D43E42、E 鎖のみに付加した構造を D42E43、両方に付加した構造を D43E43 とし、Thr の側鎖の向きを 2 方向考慮し、より安定な向きを決定した。これらの構造の周囲 8 Å に水分子を付加し、AMBER99 を用いて水和構造を最適化し、各構造の電子状態を FMO 計算により高精度に解析、Aβ二量体間の特異的相互作用が、Aβ43 の C 末端 Thr によりどのように変化するかを、電子レベルで解析した。

【計算結果と考察】

水中で最適化した 4 種類の Aβ42 二量体の中で、最安定な構造 (D42E42) を Figure 1 (a) に示す。この構造は、他の 3 種類の構造と比較して、261.1 kcal/mol 安定である。この安定化の原因は以下のように考えられる。初期構造作成に用いた Aβ42 五量体の実験構造において、A 鎖、E 鎖は表面に存在し、周囲の溶媒との間で安定な構造を形成している。また、E 鎖中の Asp23 と Lys28 の側鎖間に水素結合が形成され、E 鎖は安定化しているが、A 鎖ではこの水素結合が存在しない。そのため、安定な E 鎖とそれに隣接した D 鎖を用いた二量体 D42E42 が、溶媒中では最安定になったと考えられる。現在、古典分子動力学 (MD) シミュレーションを実行し、二量体の安定構造を

より広範囲に探索しようとしている。

この D42E42 最適化構造の C 末端に Thr を付加し、水中で最適化した構造を、Figures 1 (b)–(d) に示す。Thr を付加した各構造と D42E42 との共通部分の RMSD を比較した結果、二量体全体では 2.8 Å の構造変化が生じ、特に Thr43 を付加した D 鎖の C 末端付近で最大約 6.6 Å の構造変化が確認された。この原因は、一方の鎖に付加した Thr43 が、別の鎖の C 末端付近のアミノ酸側鎖と相互作用したためであると考えられる。

次に、Aβ間の結合の強さを予測するため、Figure 1 に示す最適化構造の電子状態を FMO 計算により計算し、Aβ間の結合エネルギーを求めた結果を Table 1 に示す。結合エネルギーは、D42E42 二量体で最小であり、D42E43、D43E42、D43E43 の順で大きくなる。D42E43 と D43E42 の結合エネルギーが異なる原因は、付加した Thr43 の側鎖の向きが関係している。より安定な D43E42 中では、Figure 1 (b) に示すように、D 鎖に付加した Thr43 の側鎖は E 鎖の方向を向き、E 鎖のアミノ酸側鎖と相互作用するが、D42E43 ではそのような相互作用は存在しない。また、D 及び E 鎖に Thr43 を付加した D43E43 では、両方の Thr43 が別の鎖のアミノ酸側鎖と相互作用し、より強い結合が実現している。さらに、Aβ中のどのアミノ酸が二量体形成に重要であるかを明らかにするため、D 及び E 鎖の各アミノ酸間の相互作用を解析した結果、D42E42 においては、D 鎖、E 鎖それぞれの Asp23 と Lys28 が強く引力相互作用し、一方、D43E43 においては、Aβ中の Asp23 と Lys28 間の引力相互作用に加え、Thr43 同士が強く引力相互作用することが分かった。各アミノ酸間の相互作用の詳細、及び MD 計算により得た結果に関しては、当日のポスターで発表する。

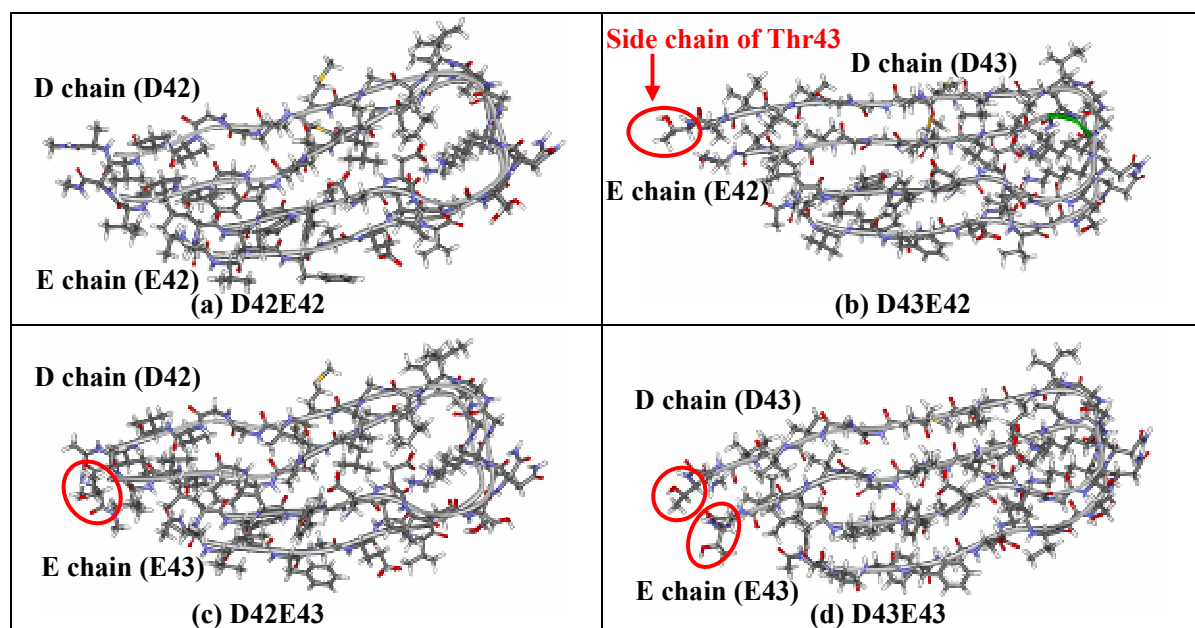


Figure 1 Solvated structures of Aβ dimers optimized by AMBER-MM method

Table 1 Total energies of Aβ dimers and binding energies between Aβ

Structure	Total energy (kcal/mol)				Binding energy (kcal/mol)
	Complex	D chain + water	E chain + water	Water	
D42E42	-44319378.4	-38547020.7	-38547091.4	-32774995.6	261.9
D42E43	-44545379.4	-38547149.1	-38773237.8	-32775301.3	293.7
D43E42	-44545319.4	-38773197.7	-38547078.1	-32775256.8	300.5
D43E43	-44771492.0	-38773163.9	-38773251.4	-32775233.4	310.1

【参考文献】 [1] T. Saito, *et al*, *Nature*, 14 (2011) 1023.