

2P132 レプリカ交換 MD 及び *Ab initio* フラグメント MO 計算を用いた アミロイドβ二量体の水中での安定配座探索

(豊橋技術科学大学大学院¹、村田製作所²)

岡本晃澄¹、矢野篤志¹、野村和哉¹、檜貝信一²、栗田典之¹

Replica exchange MD and *ab initio* fragment MO calculations for global searching stable conformations of amyloid-β dimer in water

(Toyohashi University of Technology¹, Murata Manufacturing Co., Ltd.²)

Akisumi Okamoto¹, Atsushi Yano¹, Kazuya Nomura¹, Shin'ichi Higai² and Noriyuki Kurita¹

【はじめに】

アルツハイマー病は、認知症の中で最も多い症状であり、現在、世界中で患者数が激増し、その治療法及び治療薬の開発は緊急の研究課題となっている。この発症には、脳内でのアミロイドβタンパク質(Aβ)の凝集が関係している。実験[1-3]により、42個のアミノ酸から構成されるAβ(Aβ(1-42))が溶液中で安定な二量体を形成することが示されたが、二量体のような小さな凝集体の形成は凝集の早い段階で瞬時に起こるため、実験手法のみを用いた高分解能の構造決定は困難である[4-6]。そのため、古典分子動力学(MD)法を用いた分子シミュレーションが、様々なAβ凝集体モデルに対して実行され、凝集体の構造に関する重要な情報を得ている。

本研究では、レプリカ交換 MD(REMD)法を用い、Aβ(1-42)二量体の水中での安定配座を広範囲に探索し、*ab initio* フラグメント分子軌道(FMO)計算を用い、最安定配座を決定した。さらに、FMO計算の結果を基に、Aβ(1-42)に含まれるどのアミノ酸が二量体の形成に重要であるかを解明した。この結果は、Aβ凝集機構の初期段階の解明に、有用な情報になると考える。

【計算手法】

本研究では、Aβ(1-42)二量体の初期構造として、Aβ(9-40)線維の実験構造(PDB ID: 2LMN, 2LMO)を採用した。これらの構造を基に、C末端のIle41及びAla42を付加したAβ(9-42)二量体構造を16個作成し、REMD及び*ab initio* FMO計算を用い、その中での最安定構造を決定した。その最安定構造を基に、N末端の残基を補完してAβ(1-42)二量体構造を作成し、その構造をREMD計算の初期構造とした。

次に、上記で作成した二量体構造の周囲に16,115個の水和水を付加して水和し、そのレプリカを270.0–363.8 Kの温度範囲で52個作成し、50 nsのREMD計算を行った。その計算から得られた289.6–310.7 KのMDトラジェクトリから、それぞれ最小のポテンシャルエネルギーを持つ安定配座をサンプリングし、13個の代表構造を得た。これらの代表構造を分子力学(MM)法により最適化し、Aβ(1-42)二量体の水中での安定構造を決定した。REMD及びMM計算では、古典分子力場FF99SB及びTIP4P-Ew水分子モデルを用いた。最後に、最適化した水和構造に対し、MP2/6-31G法を用いた*ab initio* FMO計算により、エネルギーを解析し、その値を基に、最安定な二量体構造を決定した。その際、Aβ(1-42)二量体の周囲6 Å程度に存在する水和水を顕に考慮することにより、水和水が二量体の安定性に与える影響を明らかにした。さらに、FMO計算の結果から、Aβ(1-42)に含まれるどのアミノ酸が二量体の形成に重要であるかを明らかにした。

【計算結果と考察】

289.6–310.7 KのMDトラジェクトリからサンプリングした13個のA β (1-42)二量体の代表構造を、MM法を用いて最適化し、それらのTotal energyを*ab initio* FMO法により計算した結果をTable 1に示す。307.1 KのMDトラジェクトリの代表構造(Figure 1)が最安定となり、その他の構造よりも少なくとも145 kcal/mol程度安定であることが分かった。この構造が最安定となる要因を明らかにするため、水和したA β (1-42)二量体構造を、二量体及び水和水のみの系に分け、水和構造と同様にエネルギーを求めた。その結果、水和したA β (1-42)二量体構造の安定性は、A β 二量体自体の安定性よりも、その周囲に存在する水和水同士の凝集による安定性に、より強く影響されることが明らかとなった。この結果は、A β (1-42)単量体の水和構造に対する計算結果[7]と同様である。

Figure 1に示すように、最安定構造は単量体間で2つの β -sheet構造を形成している。それらの β -sheet構造は、それぞれの単量体のLys16-Phe19の領域、及びMonomer1のIle32-Met35の領域とMonomer2のIle31-Met35の領域で形成されており、後者の β -sheetはジッパー様構造を有している。また、Monomer2の分子内では、Glu22-Asn27の領域で β ヘアピン構造を形成している。さらに、13個の最適化構造の2次構造の特徴として、Val24-Gly29の領域にバンドやターン構造を有していることが挙げられる。実験[8, 9]では、この領域はバンド或いはターン構造を形成することが示されており、本研究の結果は実験と定性的に比較できると考える。

また、A β (1-42)の二量体構造の形成に重要なアミノ酸を明らかにするため、A β に含まれるアミノ酸同士の相互作用エネルギーを解析した。その結果の詳細は、当日のポスターにて発表する。

Table 1 Total energies (T.E.) for the solvated A β (1-42) dimer obtained by *ab initio* FMO method

| Temperature (K) | T.E. (kcal/mol) | Δ T.E. |
|-----------------|-----------------|---------------|
| 289.6 | -74792906.1 | 503.2 |
| 291.3 | -74793195.3 | 214.0 |
| 293.0 | -74793263.4 | 145.9 |
| 294.7 | -74792968.3 | 441.0 |
| 296.5 | -74792734.0 | 675.3 |
| 298.2 | -74792499.7 | 909.6 |
| 300.0 | -74793098.4 | 310.9 |
| 301.7 | -74793060.9 | 348.5 |
| 303.5 | -74792819.0 | 590.3 |
| 305.3 | -74792820.3 | 589.0 |
| 307.1 | -74793409.3 | 0.0 |
| 308.9 | -74793104.4 | 304.9 |
| 310.7 | -74793236.1 | 173.2 |

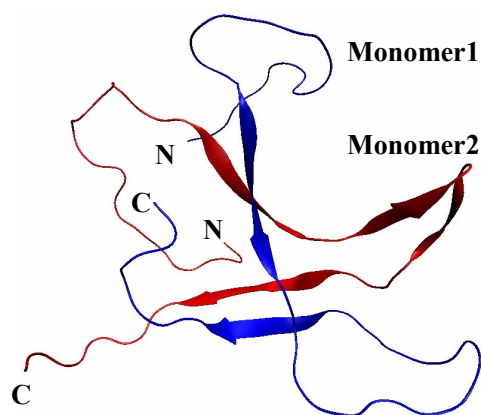


Figure 1 Most stable structure for the solvated A β (1-42) dimer sampled from the 307.1 K trajectory (solvating water molecules are not shown; Monomer1 is blue, while Monomer2 is red)

【参考文献】

- [1] Soreghan, B., *et al. J. Biol. Chem.* 269 (1994) 28551-28554. [2] Garzon-Rodriguez, W., *et al. J. Biol. Chem.* 272 (1997) 21037-21044. [3] Garzon-Rodriguez, W., *et al. J. Biol. Chem.* 275 (2000) 22645-22649. [4] Riek, R., *et al. Eur. J. Biochem.* 268 (2001) 5930-5936. [5] Zhang, S., *et al., J. Struct. Biol.* 130 (2000) 130-141. [6] Hou, L., *et al. J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 1992-2005. [7] Okamoto, A., *et al. Chem. Phys. Lett.* 577 (2013) 131-137. [8] Petkova, A.T., *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (2002) 16742-16747. [9] Paravastu, A. K., *et al. Biophys. J.* 90 (2006) 4618-4629.