

**2P118 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 (1-42)二量体及び(9-42)二量体の水中での安定配座探索**
(豊橋技術科学大学) ○岡本晃澄、石村大海、矢野篤志、野村和哉、栗田典之

**Global search for stable conformations of amyloid- β (1-42) dimer and (9-42) dimer
in explicit water: Replica exchange MD and *ab initio* fragment MO calculations**

(Toyohashi University of Technology)

○Akisumi Okamoto, Hiromi Ishimura, Atsushi Yano, Kazuya Nomura and Noriyuki Kurita

【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(A β)の凝集が関係している。実験[1-3]により、A β 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。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 A β 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、A β (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 計算の結果から、一方の A β 単量体の Lys16 ともう一方の単量体の N 末端に含まれる負荷電アミノ酸間の静電相互作用が、二量体形成に重要であることを明らかにした。この結果に基づき、N 末端配列を持たない A β (9-42)二量体を作成し、その構造に対して MD 計算を実行し、A β の二量体形成における N 末端の役割を解明した。これらの結果は、A β 凝集機構の初期段階の解明のために、有用な情報になると考える。

【計算手法】

本研究では、A β (9-40)線維の実験構造(PDB ID: 2LMN)を基に、A β (1-42)二量体の初期構造を作成した。初期構造の周囲に 16115 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 13 個の MD トrajекトリのそれぞれから、ポテンシャルエネルギーが最低な安定配座をサンプリングし、13 個の候補構造を得た。これらの構造を分子力学(MM)法により水中で最適化し、A β (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、A β (1-42)二量体の周囲 6 Å 程度に存在する 1151 個の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、A β の Lys16 と異なる単量体の N 末端に含まれる負荷電アミノ酸間の特異的相互作用が、二量体の形成に重要であることを明らかにした。その結果に基づき、N 末端配列を持たない A β (9-42)二量体を作成し、その構造に対する MD 計算から、二量体形成における N 末端の役割を解明した。

【計算結果と考察】

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)二量体の候補構造を、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。その結果、Fig. 1 に示す 307.1 K の MD トラジェクトリの代表構造が最安定となり、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我々の計算結果[4]と同様である。

Fig. 1 に示すように、最安定構造においては、単量体間で 2 つの β -sheet 構造を形成する。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(M1)の Ile32-Met35 の領域と Monomer2(M2)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、M2 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。

次に、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、FMO 計算により、A β の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、M2 の Lys16 と M1 の N 末端に含まれる負荷電のアミノ酸間の静電引力相互作用が二量体形成に重要であることが明らかになった。Fig. 2 に示すように、Lys16 とそれらのアミノ酸間には複数の水分子が存在しており、水和水も A β の二量体形成に関与していることが、今回の分子シミュレーションにより明らかになった。

さらに、A β の二量体形成における N 末端の役割を明らかにするため、N 末端を削除した A β (9-42)の二量体構造を作成し、MD 計算により水中での構造変化を解析し、A β (1-42)の二量体に対する結果と比較した。その結果の詳細は、当日のポスターにて発表する。

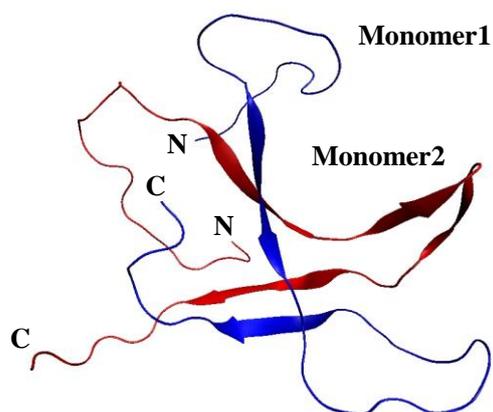


Figure 1 Most stable conformation for the solvated A β (1-42) dimer sampled from the 307.1 K trajectory (solvating water molecules are not shown; monomer1 is blue, while monomer2 is red)

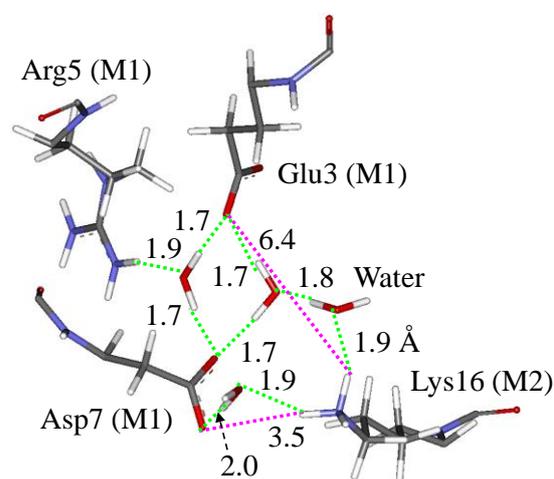


Figure 2 Interacting structures between Lys16 of monomer 2(M2) and N-terminal residues of monomer 1(M1) bridged by water molecules

【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] Okamoto, A., *et al. Chem. Phys. Lett.* 577 (2013) 131-137.