

2F14

分子動力学シミュレーションを用いた水溶液表面の A β 40 に関する研究

(分子研, 総研大) ○伊藤暁, 奥村久士

A β 40 on the solution surface studied by molecular dynamics simulations

(IMS, Sokendai) ○Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura

【序】 アルツハイマー病はアミロイドベータペプチド (A β) が凝集して不溶性のアミロイド線維を形成することで引き起こされると考えられている。A β は 39 から 43 アミノ酸残基からなるペプチドである。

40 アミノ酸残基からなる A β 40 はアミロイド線維中で図 1 に示すような構造を形成している。この構造では 10-22 番目の残基と 30-40 番目の残基がそれぞれ分子間 β -シート構造 (β 1 及び β 2) を形成している [1]。

近年の研究で, A β のアミロイド線維形成は糖鎖と脂質膜の界面, ある

いは水と空気の界面といった親水性/疎水性界面で促進されるということが明らかとなった [2,3]。また, 糖鎖/脂質界面存在下で単量体状態の時に, アミロイド線維中では分子間 β -シート構造 β 1 及び β 2 を形成している残基の多くが界面近傍に存在しており, ヘリックス構造を形成しているも明らかになった [4]。水/空気界面で同様の構造を形成するのか, さらに親水性/疎水性界面がアミロイド線維形成をどのように促進するのかを明らかにするために, 水/真空界面存在下での A β の分子動力学シミュレーションを行った。

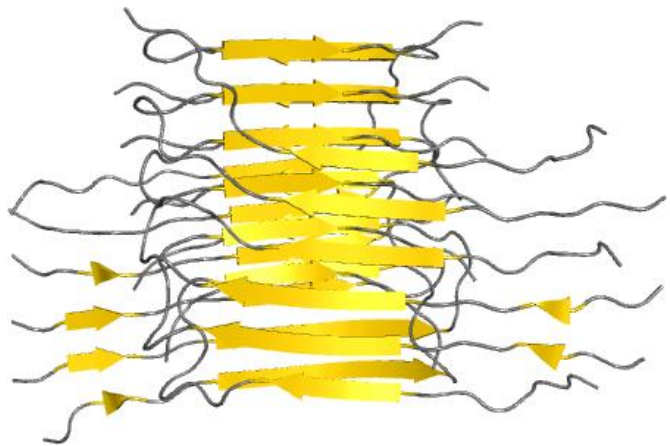


図 1: アミロイド線維中での A β 40 の構造。

【シミュレーション条件】 水/真空界面をシミュレーション中で実現するために, シミュレーションボックスの半分にのみ水分子を配置した (図 2)。A β 40 の初期配置として, 図 2 に示すように, 水/真空界面, 水中及び真空中の 3 つを用いた。初期構造は伸びた構造であり, それぞれの初期配置に対して, 240 ns のカノニカル分子動力学シミュレーションを 3 回行った (合計で 9 回のカノニカル分子動力学シミュレーションを実行)。系の温度は 350 K に設定し, 温度制御には能勢・フーバー法を用いた。シミュレーションボックスのサイズは 108 Å で, 周期境界条件を用いた。系に含まれる水分子の数はどの初期配置でも約 40,000 分子であった。静電相互作用の計算は particle mesh Ewald 法により行った。力場は AMBER parm99SB を用いた。比較のために, 水/真空界面の存在しない条件下で, 水中の A β 40 に対するカノニカル分子動力学シミュレーションも行った。

界面

水中

真空中

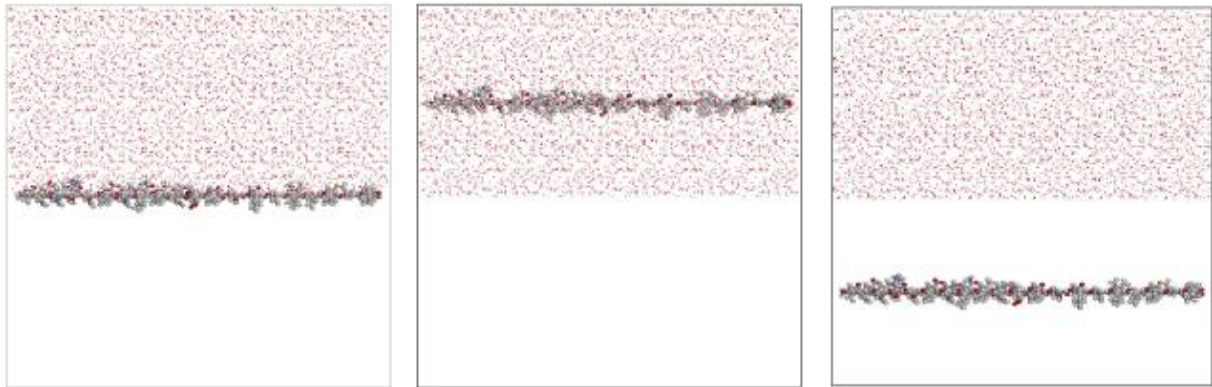


図 2: A β 40 の 3 つの初期配置.

【結果】 水/真空界面存在条件下でカノニカル分子動力学シミュレーションを行った結果, 図 3 に示すように, アミロイド線維中で分子間 β -シート構造 $\beta 1$ 及び $\beta 2$ を形成している残基の多くが水/真空界面近傍に存在していることが分かった. また, 界面近傍に存在する残基はヘリックス構造を形成しやすいことも明らかとなった. これは, 実験で明らかにされた糖鎖/脂質界面存在下での A β 40 の構造と一致している.

さらに, 本講演では, 水/真空界面の存在しない条件下でのシミュレーション結果との比較から, 水/真空界面で A β のアミロイド線維形成が促進されるメカニズムについても議論する予定である.

【参考文献】

- [1] A. T. Petkova, W. Yau, and R. Tycko, *Biochemistry* **45**, 498 (2006).
- [2] K. Yanagisawa, A. Odaka, N. Suzuki, and Y. Ihara, *Nat. Med.* **1**, 1062 (1995).
- [3] M. Hoernke, J. A. Falenski, C. Schwieger, B. Kokschi, and G. Brezesinski, *Langmuir* **27**, 14218 (2011).
- [4] M. Utsumi, Y. Yamaguchi, H. Sasakawa, N. Yamamoto, K. Yanagisawa, and K. Kato, *Glycoconj. J.* **26**, 999 (2009)

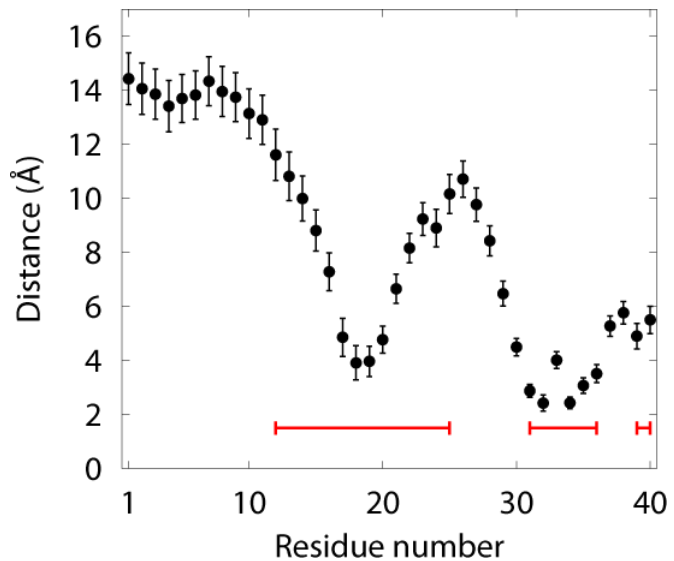


図 3: 各残基の界面からの距離. 赤線は糖鎖/脂質界面存在下での実験で界面近傍に存在していた残基を表わす.