

3G20

分子シミュレーションによるタンパク質密度の違いによる凝集

初期過程の変化

(名古屋大学大学院理学研究科) ○榮 慶丈, 岡本 祐幸

Concentration dependency of protein aggregation process by molecular simulation

(Department of Physics, Nagoya University)

○Yoshitake Sakae, Yuko Okamoto

研究の背景

タンパク質の凝集についてその過程や形成機構を解明することは、近年大きな研究対象の1つとなっている。これはタンパク質の凝集の1つとして、その現象が引き起こすとされているいくつかの難病に関連しているためである。これらはアルツハイマー病、透析アミロイドーシス、アミロイドニューロパチー、II型糖尿病などであり、総称としてアミロイドーシス（アミロイド病）と呼ばれる。これらはそれぞれの原因としてタンパク質や、その一部のペプチド同士が集まり、凝集、繊維化することでその病気を発現すると考えられている。例えばアミロイドタンパク質であるアミロイド β はアルツハイマー病の原因物質として知られ、脳に形成される老人斑の主成分であり、40~43個のアミノ酸から成る。アミロイドーシス発症メカニズムの全貌は不明だが、アルツハイマー病では、アミロイド β がアミロイド前駆体タンパク質から生理的代謝によって切り出され、重合し、アミロイド線維となって神経細胞を傷害することが要因であると考えられている。すなわちこのアミロイドの凝集、繊維形成機構を解明することは、アミロイドーシスの対処法や薬剤設計などの医療分野への指針となるであろう。

方法

我々は繊維構造を形成することがすでに知られている2種類のペプチドについて分子シミュレーションをおこなうことで、凝集過程の解析を試みた。1つはKFFEの4残基のアミノ酸配列から成るペプチド、もう1つはアミロイド β の一部（16残基から22残基）であるA β (16-22)である。KFFEについては、陰溶媒モデルによるレプリカ交換分子動力学法によるサンプリングに重きを置いたシミュレーション、A β (16-22)については、水分子を陽に取り入れ、かつ最大100ペプチドを配置した定

温の分子動力学法によるポテンシャルエネルギーの精度を高めたシミュレーションをおこなった。

結果と考察

特に本課題では、凝集過程についてペプチドの密度環境の違いによる比較をおこなった。密度環境の違い、すなわち高密度～低密度でのペプチドのふるまいについて、その分布の違いを調べたところ、高密度環境であるほど、ペプチドの密度揺らぎが大きくなること、及び二次構造（ β シート）形成の頻度が増加することがわかった。これらの結果からペプチドの凝集及び繊維構造形成の前段階と言える核生成が高密度になるほどその頻度が増加することが推察される。この傾向は、実験で示唆されている高密度環境になるほど繊維構造形成が促進される結果を支持するものである[1,2]。

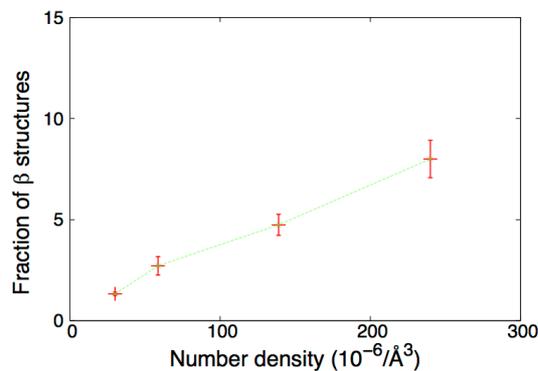


図 1 : KFFE ペプチドの数密度の違いによる β 構造形成率

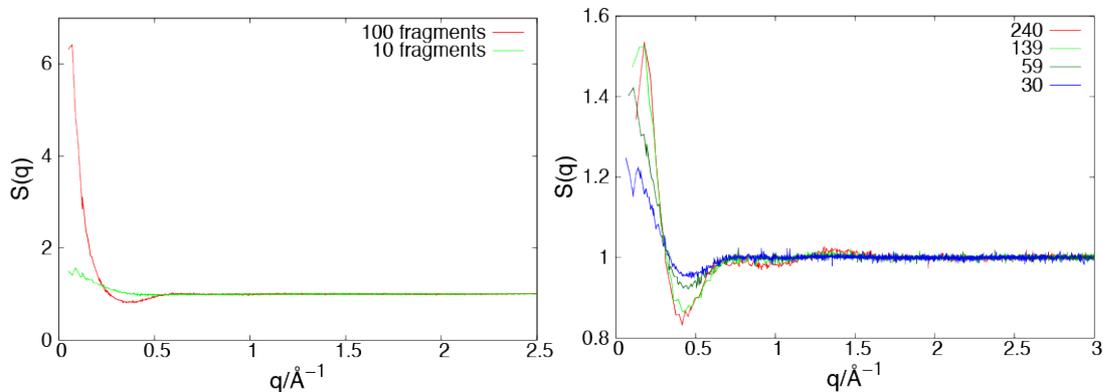


図 2 : 各ペプチドのシミュレーションから得られた構造因子。左は $A\beta$ (16-22)、右は KFFE ペプチド。赤色になるほど高密度を示す。

参考文献

- [1] T. Knowles, M. Vendruscolo, C. Dobson Nat Rev Mol Cell Bio 15, 384–396(2014).
- [2] Y. Yoshimura, Y. Lin, H. Yagi, Y.-H. Lee, H. Kitayama, K. Sakurai, M. So, H. Naiki, and Y. Goto, PNAS, 109, 14446-14451 (2012).