

分子動力学シミュレーションによる親水性/疎水性界面での アミロイド β フラグメントの凝集

¹分子研, ²総研大
○奥村久士^{1,2}, 伊藤暁^{1,2}

Amyloid- β fragment aggregation at hydrophilic/hydrophobic interface studied by molecular dynamics simulations

○Hisashi Okumura^{1,2}, Satoru G. Ito^{1,2}

¹Institute for Molecular Science, Japan

²The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Japan

【Abstract】 Amyloids are insoluble and misfolded fibrous protein aggregates and associated with more than 40 serious human diseases. For example, amyloid- β ($A\beta$) fibrils are known to be associated with the Alzheimer's disease. We will show our molecular dynamics simulation results of aggregation of $A\beta(16-22)$ peptides, that consist of 16th-22nd residues of the $A\beta$ peptide. We performed NVT molecular dynamics simulations of 100 $A\beta(16-22)$ peptides in explicit water solvents with hydrophilic/hydrophobic interface. simulations were performed by the Generalized-Ensemble Molecular Biophysics (GEMB) program. For the $A\beta(16-22)$ peptides and water models, we applied the AMBER parm14SB force field and the TIP3P rigid-body model, respectively. We observed intermolecular β -sheet structures in aggregated conformations of the $A\beta(16-22)$ peptides.

【序】 アミロイド線維は不溶性で間違っ折りたたんだ線維状のタンパク質である。アミロイド線維は 40 種類以上の病気の原因と考えられている。例えばアルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) ペプチドが凝集してできたアミロイド線維が原因ではないかと言われている。我々はこれまで $A\beta$ ペプチドの分子動力学シミュレーションを行ってきた。親水性/疎水性界面ではアミロイド線維が凝集しやすいということが報告されている。そこで我々は $A\beta$ ペプチドの一部である $A\beta(16-22)$ を親水性/疎水性界面を含む系に 100 本入れ凝集させる分子動力学シミュレーションを行った。

【方法 (実験・理論)】 図 1 のように 162500 個の水分子と 100 本の $A\beta(16-22)$ を含み、親水性/疎水性界面を持つ系を用意した。タンパク質の力場には AMBER parm14SB を、水には TIP3P を用いた。静電相互作用の計算はパーティクルメッシュワールド法で行った。時間ステップ幅はタンパク質については 0.5 fs に、水分子については 4 fs に設定した。水分子は剛体として扱い、温度は能勢・フーバー熱浴を使って制御した[1]。9 つの異なる初期条件から 200ns のシミュレーションを行った。プログラムは独自に開発した GEMB (Generalized-Ensemble Molecular Biophysics) プログラムを用いた[2,3,4]。

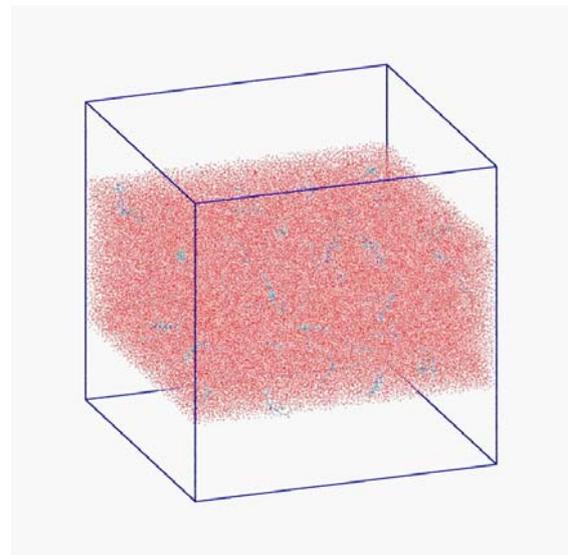


Fig. 1. Simulation system.

【結果・考察】シミュレーションの結果、時間が経つにつれバルクの水中から界面に A β (16-22)ペプチドが移動し、界面での A β (16-22)ペプチド濃度が上昇した。さらに界面上でも濃度の高い領域と薄い領域ができ、高濃度領域で界面に沿って反平行分子間 β シート構造を持つ凝集体が生成された。生成された分子間 β シート構造の典型例を図 2 に示す。水中でも図 3 のように反平行分子間 β シート構造が生成された。さらに界面からの距離に応じて β シート構造の配向を計算したところ、水中で形成された β シートがいろいろな向きで界面の β -シートに接触していることが分かった。これは 2 次核生成の初期段階のように見える。

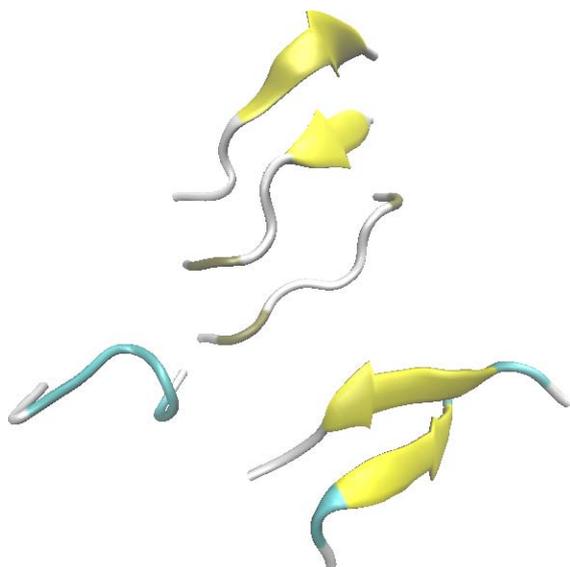


Fig. 2. Typical β -sheet structure formed at hydrophilic/hydrophobic interface.

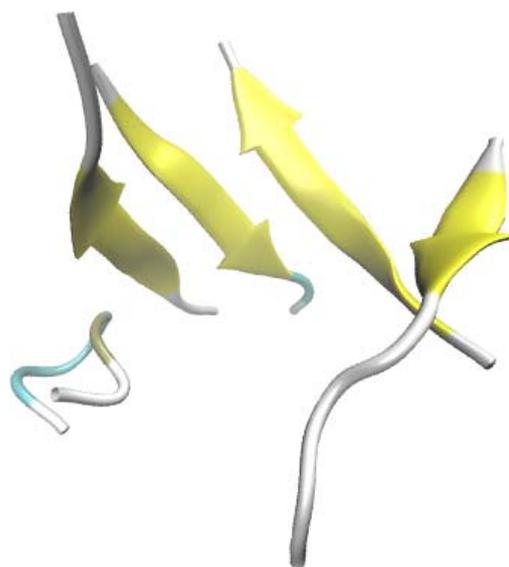


Fig. 3. β -sheet structure formed in bulk water.

【参考文献】

- [1] H. Okumura, S. G. Itoh, and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **126** (2007) 084103 (17 pages).
- [2] H. Okumura, *Proteins* **80** (2012) 2397-2416.
- [3] H. Okumura and S. G. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 10549-10552.
- [4] H. Okumura and S. G. Itoh, *Sci. Rep.* **6** (2016) 38422 (9 pages).