

ハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションによる A β 全長の二量体構造

¹分子研, ²総研大
○伊藤暁^{1,2}, 奥村久士^{1,2}

Dimer structures of A β by Hamiltonian replica-permutation molecular dynamics simulations

○Satoru G. Itoh^{1,2}, Hisashi Okumura^{1,2}
¹ Institute for Molecular Science, Japan
² The Graduate University for Advanced Studies, Japan

【Abstract】 The amyloid- β peptides (A β) form amyloid fibrils that are associated with Alzheimer's disease. It is necessary to clarify the oligomerization process of A β to understand the amyloid fibril formation process and to find a remedy for Alzheimer's disease. We applied the Hamiltonian replica-permutation method (HRPM) to two full-length A β peptides in explicit water solvent to study the dimerization process. We will show dimer conformations and discuss the dimerization mechanism in our presentation.

【序】 アルツハイマー病はアミロイドペプチド(A β)が凝集してオリゴマーあるいは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、アミロイド前駆体タンパク質と呼ばれる膜タンパク質に β -セクレターゼ及び γ -セクレターゼが作用することで生成される。42 アミノ酸残基からなる A β 42 はアミロイド線維中で Fig. 1 に示すような構造を形成しており、18–26 番目の残基と 31–42

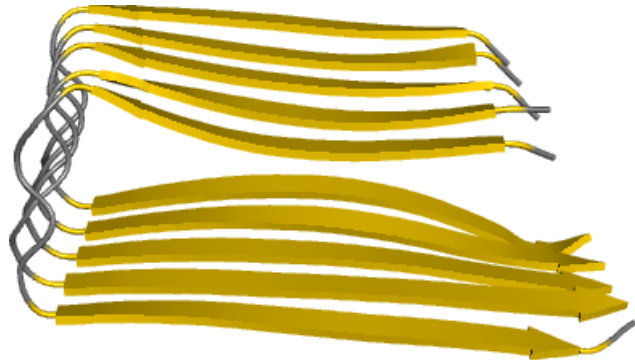


Fig1. Structure of A β 42 in the amyloid fibril.

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]。しかしながら、A β のオリゴマー構造がどのような構造であるのかということは明らかになっていない。オリゴマー形成の初期段階である二量体形成の機構を明らかにするために、水中の A β 42 二分子に対してハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーション[2–4]を行った。また、A β の凝集に C 末端部分がどのように影響しているのかを議論するために、水中の A β 40 二分子に対するハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションも行った。

【シミュレーション方法】 ハミルトニアンレプリカ置換法 (HRPM) では、ハミルトニアンにパラメータ λ を導入し、そのパラメータを 2 個のレプリカ間で交換するだけではなく、3 個以上のレプリカ間で置換する。つまり、この方法では Fig. 2 に示すように、従来のハミルトニアンレプリカ交換法[5,6]では起こり得ないようなレプリカ

のパラメータ空間上の遷移を実現することが可能となる。パラメータ置換はメトロポリス法ではなく諏訪・藤堂法[7]を用いて行う。より詳細に関しては文献[2-4]を参照のこと。

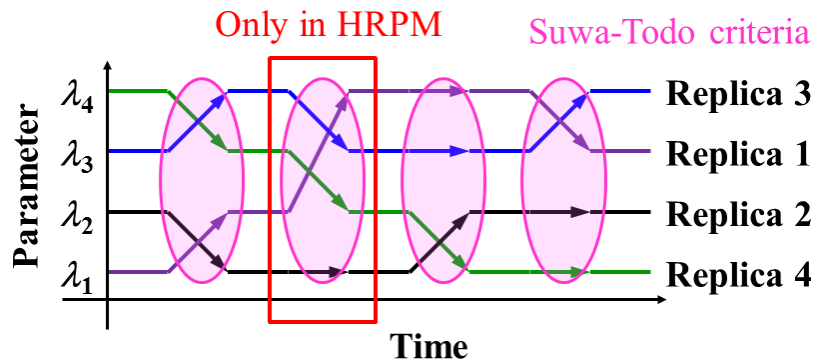


Fig2. An example of time series of parameters in HRPM.

本研究では、ハミルトニアンレプリカ置換法の一つであるクーロンレプリカ置換法を用いた。このとき、Aβ分子間の静電ポテンシャルに対してのみ

$$V_{ij}^{\lambda}(q) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{(\lambda Q_i)(\lambda Q_j)}{r_{ij}}$$

となるように各原子の静電荷 Q にスケールパラメータ λ を導入した。ここで、 q はタンパク質内の原子の座標、 i, j は Aβ内の原子、 r_{ij} は原子 i, j の間の距離、 ϵ_0 は真空の誘電率を表わす。これにより、効率的に分子間の水素結合を形成したり壊したりすることが可能である。

【結果】 シミュレーションの結果、Fig. 3 に示すように、Aβ42 と Aβ40 のどちらでも、分子間β-シート構造を形成している二量体を観測することができた。また、分子間β-シート構造として、アミロイド線維中で見られるような平行β-シート構造だけでなく、反平行β-シート構造も観測された。

本講演では、Aβの二量体構造を示し、それらの形成過程について議論する予定である。

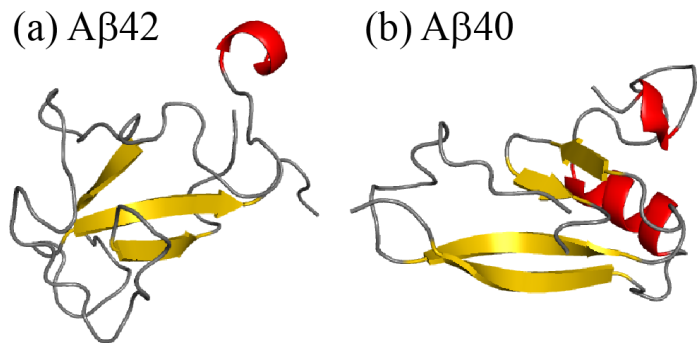


Fig3. Snapshots of (a) Aβ42 and (b) Aβ40.

【参考文献】

- [1] T. Lührs et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 17342 (2005)
- [2] S. G. Itoh and H. Okumura., *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 570 (2013).
- [3] S. G. Itoh and H. Okumura, *J. Comput. Chem.* **34**, 2493 (2013).
- [4] S. G. Itoh and H. Okumura, *J. Phys. Chem. B* **118**, 11428 (2014).
- [5] Y. Sugita et al., *J. Chem. Phys.* **113**, 6042 (2000).
- [6] H. Fukunishi et al., *J. Chem. Phys.* **116**, 9058 (2002).
- [7] H. Suwa and S. Todo, *Phys. Rev. Lett.* **105**, 120603 (2010).