

密度汎関数強束縛法を用いた金属イオンによる生体分子凝集に対する理論的研究

¹分子研, ²総研大
○西澤宏晃¹, 奥村久士^{1,2}

Theoretical assessment of the aggregation of a biomolecule by metal ions using density-functional tight-binding method

○Hiroaki Nishizawa¹, Hisashi Okumura^{1,2}

¹ *Department of Theoretical and Computational Molecular Science, Institute for Molecular Science, Japan*

² *Department of Structural Molecular Science, SOKENDAI, Japan*

【Abstract】 An amyloid fibril of amyloid- β (A β) peptides is well known as the cause of the Alzheimer's disease. A part of the A β , i.e. A β (1-16) fragments, is considered to be important of initial formation of the amyloid fibrils. Furthermore, some experimental research indicates that the A β aggregation is accelerated under existence of metal ions. Based on the experimental results, computational approaches have been also carried out. However, in these approaches, the numerical model that is designed to reproduce experimental data is used. In this presentation, we investigate the aggregation of A β under existence of a metal ion using more general model using the molecular mechanical theory and density-functional tight-binding method, which is one of the electronic structure theory. Furthermore, we discuss a roll of the metal ion in the biomolecular system from these results.

【序】 アミロイド β (A β)タンパク質が凝集したアミロイド繊維は、アルツハイマー病の原因物質となることが知られている。A β タンパク質のうち、17~42番目の残基が分子間 β シートを形成し、アミロイド繊維となる。一方で、1~16番目の残基 (A β (1-16)) はアミロイド繊維の核生成過程で重要となると考えられている。A β タンパク質はCu²⁺やZn²⁺などの金属イオンの存在で、その凝集が促進されることが実験により知られている。NMRを用いた検討では、A β (1-16)のHis6, Tyr10, His13, His14が金属イオンと結合すると考えられている。[1] また、金属イオンは2本のA β (1-16)と結合することがあり、A β タンパク質の凝集を促進する原因であると考えられる。このような実験結果から、計算を用いた検討もいくつかなされている。しかしこれらの計算では、実験結果を再現するようなパラメータを用いてしか検証が行われていない。また、多くの計算はA β (1-16)分子1本と金属イオンとの相互作用について計算が行われており、A β タンパク質の凝集促進に関しては検討がなされていない。

本研究では古典MD計算とQM計算を用いた、より一般的なモデルを用いて金属イオン存在下でのA β タンパク質の凝集促進について検討する。QM計算として、比較的lowコストで高精度な結果を得ることができる密度汎関数強束縛(DFTB)法を用いる。また、DFTB計算とMM計算を組み合わせたDFTB/MM計算を用いたMDシミュレーションも行い、金属イオンの生体分子中での振舞いについても検証を行う。

【計算条件】 A β (1-16)分子 2 本, Zn²⁺イオン 1 個, 水 12,954 分子を含む系を対象とした。MM 計算には AMBER99SB を用い, 水分子は TIP3P に基づく剛体モデルで取り扱った。DFTB 計算には 3ob パラメータを用いた。分散力補正として Becke-Johnson の DFTB-D3 を適用した。周期境界条件は 1 辺 74.57 Å の立方体とし, 静電力は particle mesh Ewald 法を用いて求めた。[2] 古典 MD 計算は時間刻み 4.0 fs で, Nosé-Hoover 法を用いてかのかのアンサンブルの下で行った。初期構造は Fig. 1 に示すように 2 本の A β (1-16)を平行に配置し, Zn²⁺イオンの位置を 7 種類変化させたものを用いた。それぞれの構造に対して, 20 ns の平衡化の後, 100 ns のシミュレーションを行った。

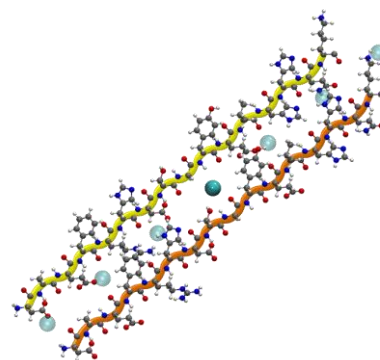


Fig. 1. Initial coordinates for the seven MD simulations.

【結果・考察】 初めに古典 MD 法を用いて, A β (1-16)分子と Zn²⁺イオンとの安定性を検証した。ある残基に含まれる Zn²⁺イオンに最近接の原子と Zn²⁺イオンとの距離が r となる頻度を $P(r)$ とし, これを用いて各残基と Zn²⁺イオンとの安定性を見積もった。 $P(r)$ は 7 種類のシミュレーションの平均値を用いている。結果を Fig. 2 に示す。Asp, Glu などの負電荷を持つ残基が, ほかの残基に比べ大きく安定化していることが分かる。一方, 実験で Zn²⁺イオンと結合するとされている His, Tyr に関してはほかの残基と同程度で, 大きな安定化は得られないという結果になった。さらにシミュレーション中, Zn²⁺イオンは A β (1-16)分子に 1 ns 程度接近するものの, 再び解離するということを繰り返しており, 実験で報告されているような結合状態は観測することができなかった。古典 MD では化学反応を取り扱うことができないため, A β (1-16)分子と Zn²⁺イオンは主に Coulomb 力による効果でこのような振る舞いをしていると考えられる。

次に DFTB/MM 法を用いて計算を行った。構造は古典 MD シミュレーション中に得られた構造を用いた。A β (1-16)分子, Zn²⁺イオン, Zn²⁺イオンを中心とした半径 8Å の球に含まれる水分子を QM 領域とし, 残りの水分子を MM 領域として取り扱った。占有軌道の 1 つを Fig. 3 に示す。分子軌道を描画すると, 水分子を介して Asp のカルボキシル基と Zn²⁺イオンが相互作用している様子が見られた。このような軌道はほかにも存在し, その結果, Zn²⁺イオンの Mulliken 電荷は +0.807 となった。この電荷の変化によって Coulomb 力の影響が小さくなり, MD 計算の振る舞いが異なる可能性がある。DFTB/MM 法を用いた MD 計算の結果については当日報告する。

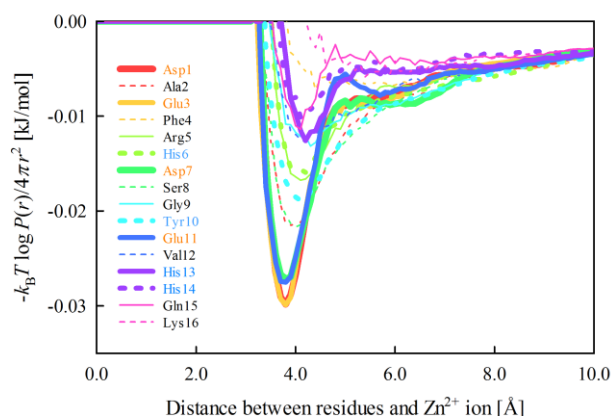


Fig. 2. Stabilization of the each residue of A β (1-16) molecule with Zn²⁺ ion.

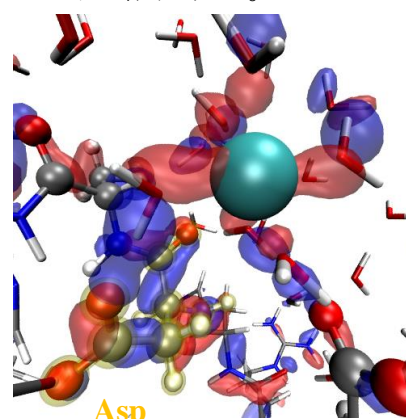


Fig. 3. Molecular orbital for the occupied orbital (isovalue = 0.01).

【参考文献】

- [1] T. Miura, K. Suzuki, N. Kohata, H. Takeuchi, *Biochemistry*, **39**, (2000) 7024.
 [2] H. Nishizawa, H. Okumura, *J. Comput. Chem.*, **37**, 2701 (2016) 2701.