

Date of Submission:

平成 27年 1月 15日

Department 情報・知能工学専攻	Student ID Number 学籍番号	第 061702 号	Supervisors 指導教員	栗田 典之
Applicant's name 氏名	岡本 晃澄			関野 秀男

Abstract

論文内容の要旨 (博士)

Title of Thesis 博士学位論文名	高精度分子シミュレーションに基づく アミロイドβ単量体及び二量体の安定配座探索 (State-of-the-art molecular simulations on stable conformations and electronic properties of amyloid-β monomer and dimer in water)
----------------------------	---

(Approx. 800 words)

(要旨 1,200 字程度)

アルツハイマー病(AD)は認知症の中で最も多い症状であり、現在、世界中で患者数が激増し、その治療法及び治療薬の開発は、緊急の研究課題である。ADの発症にはアミロイドβタンパク質(Aβ)の脳内での凝集が関係している。そのため、Aβの凝集を抑制する低分子化合物はAD治療薬として有用である。しかし、Aβの凝集プロセスは複雑であり、未解明な点が多く、より効果的なAβ凝集抑制薬を解明する際のボトルネックになっている。Aβの凝集プロセスを解明するため、これまで多くの実験研究が行われ、Aβ単量体やAβ繊維の立体構造やその構造的特徴が明らかにされた。これらの研究から得られた情報は、Aβ凝集抑制薬を合理的に設計する上で重要な情報である。しかし、Aβの凝集プロセスは非常に速く起こるため、二量体などの低次の凝集体については、実験手法のみを用いた高分解能の構造決定は困難であり、その立体構造は明らかにされていない。そのため、分子シミュレーションが様々なAβモデルに対して実行され、立体構造や構造のダイナミクスに関する重要な情報を得ている。分子シミュレーションを用いた従来の理論研究は、Aβ単量体及び二量体の様々な安定配座を明らかにした。しかし、これらの研究では分子力場が用いられており、安定配座の中の最安定配座、及び単量体内あるいは単量体間のアミノ酸間相互作用は、電子レベルでは未解明である。また、Aβの周囲に存在する水分子がAβの安定性に与える影響は、明確にされていない。

本研究では、Aβの凝集プロセスの初期ステップを解明するため、水分子をあらわに考慮した全原子レプリカ交換分子動力学計算により、Aβ単量体及び二量体の水中での安定配座を広範囲に探索した。さらに、*ab initio*フラグメント分子軌道(FMO)計算を用い、得られた安定配座の中から、単量体あるいは二量体の最安定配座を高精度に決定した。その際、Aβの周囲に存在する水分子を考慮することにより、水分子がAβ構造の安定性に与える影響を明らかにした。また、*ab initio* FMO計算を用いることにより、Aβ単量体内、あるいは単量体間の特異的相互作用を高精度に評価し、単量体あるいは二量体の構造が安定する上で、どのアミノ酸間の相互作用が重要であるかを明らかにした。その結果、Aβ単量体及び二量体の水和構造の相対的な安定性は、周囲に存在する水分子同士の凝集による安定性に、強く依存することを初めて明らかにした。従って、Aβの最安定配座の決定において、周囲に存在する水和水をあらわに考慮する必要性が、本研究から明らかになった。また、最安定配座の安定には、主に、Aβに含まれる荷電アミノ酸間の強い引力相互作用が重要であり、特に、Lys16とN末端配列に含まれる負荷電アミノ酸 (Glu3及びAsp7) 間の静電引力相互作用が、Aβ二量体の安定化において重要であることを解明した。本研究により得られた知見は、AD発症の初期段階で生じるAβの二量体形成を阻害する低分子化合物を設計する上で、非常に有用になると考える。

Date of Submission:

平成 27年 1月 15日

Department Department of Computer Science and Engineering	Student ID Number 学籍番号	第 061702 号	Supervisors 指導教員	Noriyuki Kurita Hideo Sekino
Applicant's name 氏名	Akisumi Okamoto			

Abstract

論文内容の要旨 (博士)

Title of Thesis 博士学位論文名	State-of-the-art molecular simulations on stable conformations and electronic properties of amyloid- β monomer and dimer in water (高精度分子シミュレーションに基づく アミロイド β 単量体及び二量体の安定配座探索)
----------------------------	--

(Approx. 800 words)

(要旨 1,200 字程度)

Amyloid β -peptides ($A\beta$ s) play a key role in pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The aggregation of $A\beta$ s appears to be one of the first steps in the pathogenic process of amyloidosis that is not associated with some natural biological function. Consequently, it is expected that the inhibition of $A\beta$ aggregations is an attractive therapeutic strategy for the treatment of AD. Breaking $A\beta$ aggregates down by non-peptide or peptide inhibitors seems to be a promising way to combat AD. To that aim, it is crucial to understand the conformational and dynamic behaviors of $A\beta$ aggregates in order to rationally design a putative AD drug. Moreover, the conformational analysis and the investigation of the structure of $A\beta$ aggregates might lead to a more profound understanding of the primary pathogenesis of AD and comprehension of the development at the molecular level of this dramatic disease.

The 3D structure of the amyloid oligomers and fibrils is a focus of interest both for a molecular understanding of amyloidogenesis and for the development of innovative therapeutic and diagnostic approaches. Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) studies have contributed substantially to the understanding of amyloid fibrils. However, only a few 3D structures of amyloid fibrils have been determined, owing in part to the non-crystalline and insoluble of the fibrils. This fact makes these structures difficult to be analyzed by established structural techniques such as X-ray crystallography or solution-state NMR. Moreover, due to the fast rate of $A\beta$ aggregations, a high resolution structural determination of these early-stage $A\beta$ aggregates such as a dimer is extremely difficult. In this aspect, molecular simulations provide a very powerful tool to derive valuable information regarding the secondary structures of $A\beta$ aggregates. In the past few years, a variety of simulation techniques have been successfully applied to investigate the structures and dynamics of the selected small fragments and full-length $A\beta$ s. In particular, replica exchange molecular dynamics (REMD) simulations obtained a variety of conformations of solvated $A\beta$ s, which are comparable to the experimental structures. The idea of evaluating their electronic properties by *ab initio* molecular orbital (MO) method and determining most stable conformation of $A\beta$ at an electronic level is worthy of consideration, since the previous REMD studies have not considered their electronic properties. Furthermore, the influence of solvating water molecules exist around $A\beta$ on the stabilization of solvated $A\beta$ conformations has not elucidated by the majority of the studies mentioned above.

In the present study, we performed REMD simulations with all-atom force field to obtain various conformations of full-length $A\beta$ monomer and dimer in explicit water and determined the most stable conformation of the solvated $A\beta$ monomer and dimer by *ab initio* fragment MO (FMO) calculations, in order to investigation the first step in the aggregation of $A\beta$ s. In our present FMO calculations, by considering water molecules explicitly, we attempted to elucidate the influence of solvating water molecules on the stabilization of the $A\beta$ monomer and dimer conformations. In addition, we investigated the specific interactions between amino acid residues of $A\beta$ s by the inter-fragment interaction energy analysis of the FMO method at an electronic level, in order to highlight the important residues of $A\beta$ for stabilization of the $A\beta$ monomer and dimer.

The results showed that the relative stability of the solvated $A\beta$ monomer is more dependent on the stability of the solvating water molecules around $A\beta$ than that of $A\beta$ itself. A similar tendency was seen in the relative stability of the solvated $A\beta$ dimer. Consequently, it is concluded that the solvating water molecules should be considered explicitly for determining the most stable conformation of the solvated

A β monomer and dimer. The most stable conformation of solvated A β monomer has the turn-like structure in the Phe20–Ala30 region, being consistent with the previous studies. The present FMO calculations elucidated that the electrostatic interactions between the positively charged amino acid residue Lys28 and its neighboring residues are important for stabilizing the turn-like structure. On the other hand, in the most stable conformation of solvated A β dimer, two inter-monomer parallel β -sheets and intra-monomer β -hairpin structures are formed. We also found that the attractive interactions between Lys16 and the negatively charged residues of the N-terminal of A β contribute mainly to the stabilizing in the most stable conformation of solvated A β dimer. Consequently, in the present molecular simulations elucidated that the electrostatic interactions between the charged amino acid residues of A β contribute mainly to the stabilization of the conformation of A β monomer and dimer.

In summary, the present study provides detailed information regarding the conformations of A β monomer and dimer, and the specific interactions between amino acid residues of A β . This information will be a quite helpful in rationally designing inhibitors for preventing the A β s aggregation.