

1P40

ヒトインスリン二量体のダイナミクス解析

(東大工^A、東大生研^B、東大情基^C) ○伊藤宏比古^A、恒川直樹^B、佐藤文俊^{C,B}

E-mail: hirohiko@iis.u-tokyo.ac.jp

インスリンは、直接注射によって血糖降下作用をもたらすとして投与されるホルモンである。単量体はA鎖(21残基)とB鎖(30残基)から成るが、製剤中では安定に六量体や二量体を形成する。そのため、投与後の単量体への解離時間が問題となっている。単量体同士のB24からB26が逆平行に並ぶβシートが二量体の安定性に重要と考えられてはいるが、解離の詳細なダイナミクスは未だ明らかにされていない。現在、解離速度が異なるアナログが複数開発されており、分子動力学シミュレーションによってアナログのβシート部の安定性が特徴的に変化していることが確認されている^{1-3,5}。本発表では特にワイルドタイプとそのアナログのひとつである、B28のProをAspに変更したアスパルトとの比較をし、解析した結果を発表する。

MDシミュレーションにはAMBERを使用し、PARM03力場を採用した。インスリン二量体と溶媒としてTIP3P水分子約6600個を直方体の箱に含め、周期境界条件下で温度300Kおよび圧力1.0atmのNPT一定で10nsのシミュレーションを実行した。シミュレーション結果では、両インスリンとも解離せずに二量体の構造を維持した。構造全体の揺らぎを見積もるためにRMSDを計算したところ、ワイルドタイプの構造の方が大きく揺らいでいた。

表:アスパルト B 鎖 C 末端部の塩橋の遷移とその割合

	時間(0ns-10ns)									
M1B28-M1A1										
M1B29-M1A21										
M1B29-M1B30										
M1B30-M1A1										
M2B28-M2B29										
M2B29-M1B21										
M2B30-M2A1										

95-100%
80-95%
60-80%
40-60%
20-40%
5-20%

次に、βシート部で4本の水素結合を形成するB24とB26の窒素原子と酸素原子との距離変遷を調査した。その結果、ワイルドタイプは距離がほとんど変化していなかったが、アスパルトではその距離が大きく変化し水素結合が崩れているものが存在した。このことから、アスパルトはワイルドタイプに比べて、特にβシート間の水素結合が不安定であることが示された。さらにアスパルトではモノマー1(M1)B鎖C末端部の構造が大きく変化している時間帯が存在したため、B鎖C末端部の塩橋の遷移を1nsごとに時間を区切り、調査をした。その結果、表に示すように、M1のB鎖C末端部はM1のA鎖N末端部と塩橋をよく結んでいた⁴。このM1内でのイントラな塩橋が、βシート部の水素結合を阻む作用をしていると考えられる。これらの結果の詳細を当日発表する。

- 1) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 分子構造総合討論会, 2P079 (2006)
- 2) 伊藤宏比古, 恒川直樹, 佐藤文俊, 分子シミュレーション討論会, 219P (2006)
- 3) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 分子シミュレーション討論会, 120P (2006)
- 4) 伊藤宏比古, 恒川直樹, 佐藤文俊, 日本物理学会, 19aTC-1 (2007)
- 5) 恒川直樹, 伊藤宏比古, 佐藤文俊, 日本物理学会, 21pTC-7 (2007)