

End-terminal Capping 효과가 아밀로이드 섬유의 기계적 특성에 미치는 영향 연구[§]

최현성* · 이명상* · 나성수*†

* 고려대학교 기계공학과

End-Terminal Capping Effect on Mechanical Property of Transthyretin (TTR₁₀₅₋₁₁₅) Amyloid Fibril

Hyunsung Choi*, Myeongsang Lee* and Sungsoo Na*†

* Dept. of Mechanical Engineering, Korea Univ.

(Received January 18, 2017 ; Revised March 10, 2017 ; Accepted April 4, 2017)

Key Words: Amyloid Fibril(아밀로이드 섬유), Molecular Dynamics(분자동역학), Steered Molecular Dynamics(인장 모사 분자 동역학)

초록: 다양한 신경성 퇴행 질병을 유발하는 아밀로이드 섬유의 기계적 특성에 대한 이해는 아밀로이드 성장 메커니즘에 직접 관련되어 있기 때문에 질병 역학적 관점에서 많은 연구 진행 되어 왔다. 최근 아밀로이드 섬유의 높은 물성 값과 자가 결합능력을 통해 새로운 재료로 이용 하려는 시도가 진행되고 있다. 본 연구에서는 심혈관 질환을 유발하는 transthyretin(TTR₁₀₅₋₁₁₅)의 핵심 영역의 기계적 특성을 분자 동역학 전산 역학을 통해 평가했다. 특히 end-terminal capping의 효과가 TTR₁₀₅₋₁₁₅의 구조적 안정성에 미치는 영향을 평가했다. 인장모사 분자 동역학을 통해(steered molecular dynamics, SMD) 기계적 거동과 물성을 측정하였다. 재료의 기계적 특성에 영향을 주는 인자를 밝히고 자연 모사 재료로서의 활용 가능성에 대한 제시를 하였다.

Abstract: The understanding of the mechanical properties of amyloid fibers, which induce various neurodegenerative diseases, is directly related to the amyloid growth mechanism. Diverse studies have been performed on amyloid fibers from the viewpoint of disease epidemiology. Recently, attempts have been made to use amyloid fibers as new materials because of their notable mechanical properties and self-aggregation abilities. In this study, the mechanical properties of transthyretin (TTR₁₀₅₋₁₁₅), which induces cardiovascular disease, were evaluated using a molecular dynamics (MD) simulation. In particular, the effect of the end-terminal capping on the structural stability of TTR₁₀₅₋₁₁₅ was evaluated. The mechanical behavior and properties of TTR₁₀₅₋₁₁₅ were measured by steered molecular dynamics (SMD). We clarified the factors affecting the mechanical properties of these materials and suggested the possibility of utilizing them as nature inspired materials.

1. 서 론

아밀로이드 질병으로 알려진 퇴행성 질환들은 다양한 독성 단백질이 원인으로 것으로 알려져 있

다.⁽¹⁻³⁾ 아밀로이드 병을 유발하는 아밀로이드 단백질들의 예로, 이형성 당뇨병을 유발하는 human islet 아밀로이드 polypeptide (hIAPP),⁽⁴⁾ 신장의 기능 장애 중 하나인 판코니 증후군을 유발하는 beta-2-microglobulin 그리고 알츠하이머병을 유도하는 아밀로이드 beta와 같은 아밀로이드 단백질들이 있다.^(5,6) 형성된 아밀로이드 단백질들은 서로 잘 응집하는 특성을 갖게 되는데, 이후 oligomer 형태, proto-fibril 형태를 거쳐 섬유형 단백질로 성장을

[§] 이 논문은 대한기계학회 2016년도 학술대회(2016.12.14.-16., 강원랜드 컨벤션센터) 발표논문임.

[†] Corresponding Author, nass@korea.ac.kr

© 2017 The Korean Society of Mechanical Engineers

하거나, 광범위하게 뭉쳐 서로 얽힌 형태를 갖기도 한다.^(7,8) 초기의 연구들은 효과적인 치료제 개발을 위해, 아밀로이드 단백질들의 응집 메커니즘을 규명하고 독성이 발현되는 원인을 밝혀 왔다. 다양한 실험 및 전산 역학적 연구들이 진행되었고 아밀로이드 단백질들의 다형질적 특징을 이해하는데 주요한 생화학적 정보를 제공해 왔다.⁽⁹⁻¹²⁾

최근 아밀로이드 단백질의 기계적 특징에 대한 연구들로 밝혀진 특징들은 특정 아미노산을 이용하여 재료로서의 활용하는 분야에 큰 영감을 주었다. 특히 섬유형 아밀로이드 단백질의 기계적 물성은 매우 높은 값을 보여주었다.⁽¹³⁻¹⁸⁾ 아밀로이드의 자가결합 능력과 밝혀진 높은 기계적 물성 값 등의 특징들로 인해 새로운 자연 친화적 소재로써 활용성이 대두되고 있다.⁽¹⁹⁾

섬유형 아밀로이드 단백질은 다양한 환경 변화에 의해 서로 다른 형태로 존재한다. pH의 변화, 이온 조건, 온도와 같은 환경 변수들이 아밀로이드 독성 섬유의 구조적 안정도에 영향을 미친다.⁽²⁰⁻²⁵⁾ 이러한 섬유형 아밀로이드들의 구조적 안정도는 내부에 존재하는 수소 결합의 수, salt-bridge 혹은 소수성 결합으로 평가할 수 있다.

최근 아밀로이드 독성 단백질의 end-terminal capping에 의해 아밀로이드의 구조가 다르게 발현되는 것이 밝혀졌다.⁽²⁶⁻²⁹⁾ 이 방법을 통하면, 아밀로이드 단백질의 beta-sheet 끝부분의 protonation 위치를 변환시켜 종적으로 형태 변화를 유도하는 것으로 알려져 있다. Andreasen 그룹에서 실험 및 전산역학적 방법들로 hIAPP의 섬유 변화를 확인하였다.⁽²⁷⁾

본 연구에서는 심혈관 질환을 유발하는 transthyretin (TTR₁₀₅₋₁₁₅)의 섬유형 아밀로이드^(30,31)의 구조적 안정도에 end-terminal capping이 미치는 영향과 인장 모사 전산 역학 계산을 통한 기계적 물성 값을 확인함으로써 자연 모사 재료의 활용 가능성을 제시하고, 다른 아밀로이드 섬유 및 재료의 물성 값과 비교하였다.

2. 모델 및 기법

2.1 전산 모델 구축

TTR₁₀₅₋₁₁₅ 전산 모델은 Protein Data Bank (PDB)의 2M5N 단량체를 이용하여 섬유형 모델을 모사하였다. 또한 End-terminal capping을 위해, Visual Molecular Dynamics (VMD) 1.9.2.⁽³²⁾을 이용하여 N-terminal을 아세틸화 하였고, C-terminal을 아미드화하여 전산해석 모델을 구축하였다. 구축된 TTR₁₀₅₋₁₁₅

전산모델은 실제 실험상 밝혀진 구조와 같은 위상을 갖는다.⁽³³⁻³⁵⁾

2.2 분자 동역학 (MD) 기법

단백질 동역학 전산프로그램 중 하나인 NAMD package 2.8⁽³⁶⁾을 사용하여 분자 동역학(Molecular Dynamics) 및 인장모사 동역학(Steered MD)을 수행하였다. 수계상태를 모사하는 explicit solvation 시스템을 TIP3P물분자 모델을 사용하여 구성하고, 298K 온도 조건에서의 50ns 안정화 계산을 수행하였다.

2.3 구조 안정도 해석 기법

아밀로이드 섬유의 구조적 안정도를 확인하기 위하여 root mean square deviation(RMSD)와 root mean square fluctuation(RMSF), 뒤틀림 각도 ϕ (dihedral angle)를 계산하였다. 또한 물분자와 접하는 표면적(solvent accessible surface area, SASA)를 계산하여 비교 분석하였다. 각각에 해당하는 식은 다음과 같다.

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_i^n (\delta_i)^2} \quad (1)$$

$$RMSF = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_i^n (r_i - \bar{r}_i)^2} \quad (2)$$

$$\phi_j = \sum_j^m \cos^{-1} \cdot \frac{L_j \cdot L_{j+1}}{|L_j| \cdot |L_{j+1}|} \quad (3)$$

n 은 총 C_α (alpha carbon)의 개수, m 은 총 beta sheet의 수를 나타낸다. 또한 r_i 은 i 번째 위치 vector를 표현하며 \bar{r}_i 는 시간에 따른 평균 위치 vector를 나타낸다. 마지막으로 L_j 는 j 번째 beta sheet의 방향 vector를 의미한다. 그리고 물분자와 접하는 표면적을 구하기 위해서 VMD 1.9.2.를 사용하여 계산하였다.

2.4 인장모사 분자 동역학(SMD) 기법

MD와 동일한 프로그램과 CHARMM27 force field를 사용하여 인장모사 분자 동역학을 수행하였다. 섬유 아밀로이드 구조의 하단 3개의 층을 고정하고 상단 3개의 층을 7.2 kJ/mol의 스프링 상수를 이용하여 0.001 nm/ps의 속도와 0.025 nm/ps의 속도로 인장하였다. 이를 이용해 인장속도가 구조의 물성 값에 미치는 영향을 확인하였다.

3. 결과 및 논의

3.1 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 구조 안정도

TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유 구조의 안정도를 확인하기 위해, 분자동역학 전산모사기법을 사용하여 총 50ns의 계산을 실시하였다. 안정화 결과 및 capped와 uncapped 모델에 대한 차이는 Fig. 1에 설명하였다.

총 50ns의 분자동역학 계산 후 끝 단이 절연된 capped 구조와 절연이 안된 uncapped 구조의 안정화 결과는 서로 다른 결과를 나타내었다. Fig. 2에서 RMSD 결과와 뒤틀림 각도(dihedral angle)의 차이를 측정하였다[Fig. 2(a)와 (b)]. 두 결과 모두 capped 더 안정적인 구조가 형성되는 것을 나타내었다. 좀더 자세한 분석을 위해 SASA와 아밀로이드의 구성 성분 별 RMSF 값을 측정하였다[Fig. 2(c)와 (d)] 아밀로이드 섬유의 물 분자와의 접촉

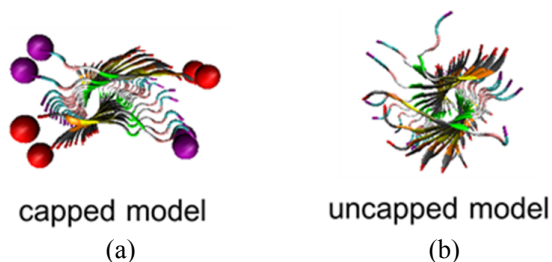


Fig. 1 The images of TTR amyloid protofibrils depends on end-terminal capping. (a) the capped fibril. The capped region is represented with red and blue spheres. (b) the uncapped fibril for the simulation

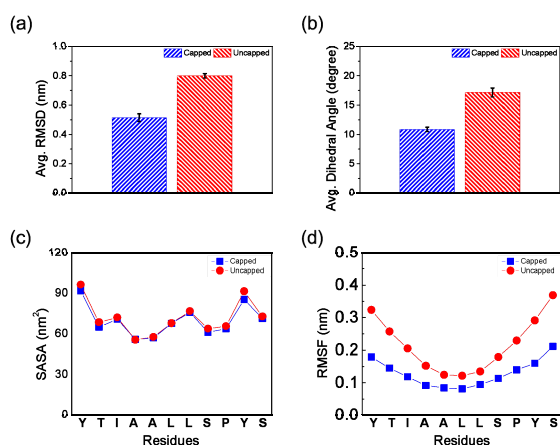


Fig. 2 (a) Average RMSD results for capped- and uncapped-TTR amyloid for 50 ns. (b) Average Dihedral angle of capped- and uncapped-protoTTR amyloid fibrils. (c) SASA per residue of uncapped- and capped-TTR protofibrils. (d) RMSF per residue of the capped- and uncapped-TTR amyloid protofibrils. The figures were reproduced with permission of Wiley, Ref. (43)

면적은 두 모델 모두 유사하였지만, 아밀로이드 구성 성분의 움직임에서 큰 차이가 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 end-terminal capping 은 끝 단 구성 요소들의 변동에 영향을 주며 각 beta sheet들의 뒤틀림을 억제하는 것으로 관찰 되었다.

3.2 인장 모사 동역학(Steered MD) 계산 결과

TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 응력에 대한 기계적 거동을 확인하기 위해 인장 실험을 모사하는 인장 모사 동역학 (SMD) 계산을 수행하였다. 인장 힘을 가하는 동안 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 구조적 안정도가 어떤 영향을 받는지 알아보기 위해서 내부의 수소결합 수를 시간에 따라 측정하였다[Fig. 3(a)와 (b)]. 아밀로이드 섬유 내부의 총 수소 결합 개수는 인장이 진행 되면서 선형으로 감소하는 경향을 보였고 capped 된 아밀로이드 섬유가 uncapped된 섬유보다 더 많은 수소 결합 수를 갖지만 과단 되는 양에는 모델 별로 큰 차이가 없었다. 0.025 Å/ps의 인장 속도가 0.001 Å/ps의 속도로 인장했을 때보다 더 급진적인 수소 결합의 과단을 관측할 수 있었다. 0.001 Å/ps의 속도로 인장 했을 때 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유는 약 10 ns 부근에서 과단이 일어 났고, 0.025 Å/ps의 인장 속도에서는 약 1ns 부근에서 섬유가 과단되었다. 인장 속도와 과단 시간은 선형 관계를 보인다.

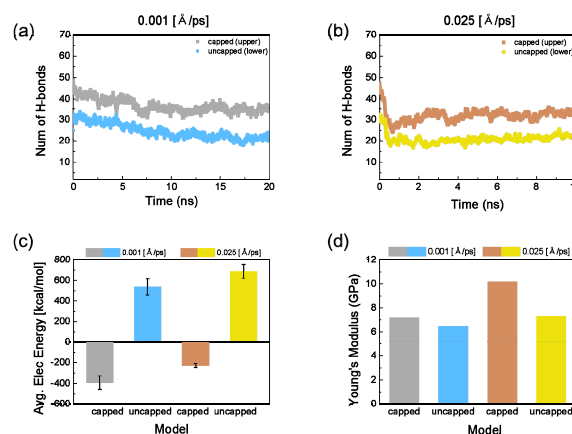
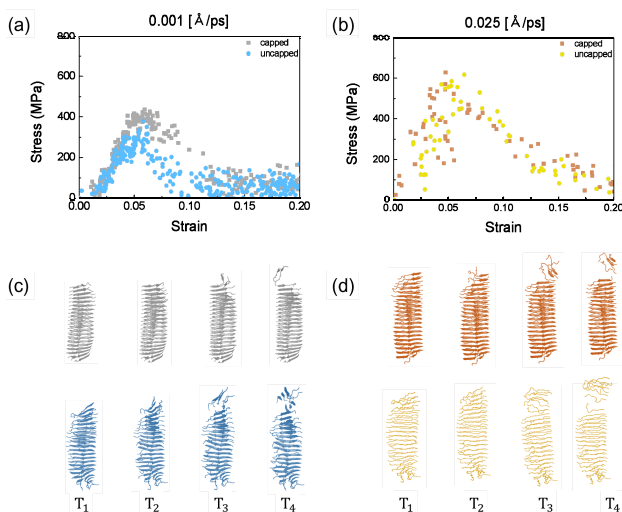


Fig. 3 Time versus the number of hydrogen bond graphs. (a) shows the comparison graph for the simulation performed using a velocity of 0.001 Å/ps, and (b) is the graph using a velocity of 0.025 Å/ps. To reduce the noise of hydrogen bonds per time graphs, we smoothed the data using a weighted moving average with over 100 ps. and (c) shows the average value of electrostatic energies. (d) shows tensile Young's modulus of uncapped and capped TTR 105–115 protofibrils from stress-strain curves

Table 1 The tensile Young's modulus of several amyloid fibrils for the comparison

Structures	Tensile Young's modulus (GPa)
hIAPP (Lee et. al. / SMD) ^{(15),(17)}	2.4 – 12
hIAPP (ENM) ⁽¹¹⁾	12 – 14
A β (AFM experiment, MD) ⁽³⁸⁾⁻⁽⁴⁰⁾	12.4 – 17.2
Insulin (AFM experiment) ⁽⁴¹⁾	3.3 \pm 0.4
TTR capped(SMD)	7 – 10
TTR uncapped (SMD)	6-7

**Fig. 4** (a) and (b) present strain-stress curves depend on the pulling rate. (c) shows the results of SMD simulation with a pulling rate of 0.001 Å/ps for the capped model and the uncapped model, respectively. Panels (d) shows the results for the capped model and the uncapped model, respectively, at a pulling rate of 0.025 Å/ps. Fracture processes over time are indicated by T1 (Initial time), T2 (Elastic region), T3 (Peak point), and T4 (Fractured time)

TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드가 파단되기 위한 필요 에너지는 내재된 수소 결합 수와 관련이 있다.⁽⁴⁴⁾ 이번 인장모사 분자 동역학 계산에서 서로 다른 인장 속도의 계산 결과는 시간 대비 파단 되는 수소 결합 수에 주요한 영향을 준다는 것만 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 인장 탄성을 결과에 영향을 주어 빠른 인장속도로 아밀로이드 섬유를 인장했을 때 좀 더 높은 물성 값을 갖는 것을 확인하였다.

또한 end-terminal capping은 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 electrostatic 에너지 차이를 유발 하게 되는데, 이러한 효과가 미치는 영향을 알아보기

위하여 인장 모사 분자 동역학 계산 도중 발생하는 정전기 에너지(Electrostatic energy) 차이를 측정 하였다[Fig. 3(c)]. 인장이 진행 되면서 capped된 모델은 음의 정전기 에너지 변화를 보였고, uncapped 모델은 양의 에너지 변화를 보였다. TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 end-terminal capping 된 경우 내재된 electrostatic energy의 변화 및 요동 또한 매우 작았고 uncapped 된 경우 약 400 kcal/mol의 정전기 에너지가 방출되며 그 요동 또한 매우 큰 결과를 확인하였다. 이러한 결과는 아밀로이드 섬유의 end-terminal이 capping 되었을 때 정전기적인 에너지의 안정도를 유발하고 인장에 대한 저항력을 올려주는 것으로 이해할 수 있다. 이러한 결과는 두 모델의 인장 탄성을 값에 반영되어 capped 모델이 uncapped 모델에 비해 높은 인장 탄성을 값이 계산 되었다. End-terminal이 capping 된 경우 그렇지 않은 경우보다 약 1-3 GPa의 높은 인장 탄성을 갖는 것으로 확인 되었으며 인장 속도는 측정된 물성 값에 큰 영향을 주지 않았다. 측정된 인장 탄성은 6-8 GPa로 기존에 연구된 값들과 유사하게 측정되었고 그 비교 값은 Table 1에 나타내었다.

3.3 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 파단 특성

End-terminal capping 및 인장 속도가 아밀로이드 섬유의 파단 과정에 미치는 영향을 관측 하기 위해 strain-stress 곡선과 파단 과정의 형태를 확인 하였다. 모든 인장모사 동역학 계산 결과 단일 최대응력 부분에서 아밀로이드 섬유의 끝부분이 파단 되는 것을 확인하였다. 또한 인장 속도에 비례하여 최대 인장 강도가 더 크게 측정 되었고, 아밀로이드 섬유가 충분히 파단 되기까지 좀더 높은 변형률을 보였다. 앞서 밝힌 대로 end-terminal capping은 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유의 최대 인장 강도 및 변형률에 영향을 미치는 것으로 관측되었다. Capped된 모델의 경우 최대 인장 강도가 0.05~0.06%의 변형률에서 나타났고, uncapped 된 모델의 경우 그보다 작은 약 0.04~0.05%에서 발생되었다. 이는 end-terminal capping이 아밀로이드 섬유 구조체의 탄성력을 증가시키는 결과로 이해할 수 있다.

4. 결론

End-terminal capping은 아밀로이드 섬유 단위체의 끝 단에 전기적 차폐효과를 유도하는 실험적 치환 기법이다. 본 연구에서는 end-terminal capping이 TTR₁₀₅₋₁₁₅ 아밀로이드 섬유체의 구조적 안정도

및 기계적 물성 값에 어떤 변화를 야기하는지 논의하였다. 끝 단이 capped된 모델의 경우 uncapped된 모델보다 구조적 안정도가 높은 것을 확인하였고, 인장모사 분자 동역학 계산을 통해 아밀로이드 섬유의 탄성력이 더 높아지는 것을 확인하였다. 이는 end-terminal capping이 섬유의 내재된 수소 결합 수를 더 높게 하고 electrostatic 에너지의 변화를 최소화 하기 때문으로 이해할 수 있다. 최근 아밀로이드 단백질의 특정 단위체를 이용하여 재료로 이용하려는 시도가 진행 중이다. 본 연구는 아밀로이드를 이용한 재료의 변형률 및 최대 인장강도를 높일 수 있는 방안으로 end-terminal capping이 효과적일 수 있다는 점을 밝혔다.

후 기

본 내용은 2016년도 학술대회(본부)에서 우수 논문으로 선정된 논문임.

참고문헌 (References)

- (1) Merlini, G. and Bellotti, V., 2003, "Molecular Mechanisms of Amyloidosis," *The New England Journal of Medicine*, Vol. 349, No. 6, pp. 583~596.
- (2) Soto, C., 2003 "Unfolding the Role of Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases," *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 4, No. 1, pp. 49~60.
- (3) Chiti, F. and Dobson, C. M., 2006, "Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease," *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 75, pp. 333~366.
- (4) Höppener, J. W. M., Ahrén, B. and Lips, C. J. M., 2000, "Islet Amyloid and Type 2 Diabetes Mellitus," *The New England Journal of Medicine*, Vol. 343, No. 6, pp. 411~419.
- (5) Kad, N. M., Myers, S. L., Smith, D. P., Smith, D. A., Radford, S. E. and Thomson, N. H., 2003, "Hierarchical Assembly of β 2-microglobulin Amyloid in Vitro Revealed by Atomic Force Microscopy," *Journal of molecular biology*, Vol. 330, No. 4, pp. 785~797.
- (6) Kad, N. M., Thomson, N. H., Smith, D. P., Smith, D. A. and Radford, S. E., 2001, " β 2-microglobulin and its Deamidated Variant, N17D form Amyloid Fibrils with a Range of Morphologies in Vitro," *Journal of Molecular Biology*, Vol. 313, No. 3, pp. 559~571.
- (7) Haass, C. and Selkoe, D. J., 2007, "Soluble Protein Oligomers in Neurodegeneration: Lessons from the Alzheimer's Amyloid β -peptide," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 8, No. 2, pp. 101~112.
- (8) Kotler, S. A., Walsh, P., Brender, J. R. and Ramamoorthy, A., 2014, "Differences between Amyloid- β Aggregation in Solution and on the Membrane: Insights into Elucidation of the Mechanistic Details of Alzheimer's Disease," *Chemical Society Reviews*, Vol. 43, No. 19, pp. 6692~6700.
- (9) Xu, Z., Paparcone, R. and Buehler, M. J., 2010, "Alzheimer's A(1~40) Amyloid Fibrils Feature Size-dependent Mechanical Properties," *Biophysical Journal*, Vol. 98, No. 10, pp. 2053~2062.
- (10) Lee, M., Baek, I., Chang, H. J., Yoon, G. and Na, S., 2014, "The Bond Survival Time Variation of Polymorphic Amyloid Fibrils in the Mechanical Insight," *Chemical Physics Letters*, Vol. 600, pp. 68~72.
- (11) Ndlovu, H., Ashcroft, A. E., Radford, S. E. and Harris, S. A., 2013, "Molecular Dynamics Simulations of Mechanical Failure in Polymorphic Arrangements of Amyloid Fibrils Containing Structural Defects," *Beilstein Journal of Nanotechnology*, Vol. 4, No. 1, pp. 429~440.
- (12) Ndlovu, H., Ashcroft, A. E., Radford, S. E. and Harris, S.A., 2012, "Effect of Sequence Variation on the Mechanical Response of Amyloid Fibrils Probed by Steered Molecular Dynamics Simulation," *Biophysical Journal*, Vol. 102, No. 3, pp. 587~596.
- (13) Solar, M. and Buehler, M. J., 2014, "Tensile Deformation and Failure of Amyloid and Amyloid-like Protein Fibrils," *Nanotechnology*, Vol. 25, No. 10, Article ID105703.
- (14) Yoon, G., Kwak, J., Kim, J. I., Na, S. and Eom, K., 2011, "Mechanical Characterization of Amyloid Fibrils using Coarse-grained Normal Mode Analysis," *Advanced Functional Materials*, Vol. 21, No. 18, pp. 3454~3463.
- (15) Yoon, G., Kim, Y. K., Eom, K. and Na, S., 2013, "Relationship between Disease-specific Structures of Amyloid Fibrils and Their Mechanical Properties," *Applied Physics Letters*, Vol. 102, Article ID 011914.
- (16) Kim, J. I., Lee, M., Baek, I., Yoon, G. and Na, S., 2014, "The Mechanical Response of hIAPP Nanowires Based on Different Bending 10 Journal of Nanomaterials Direction Simulations," *Physical Chemistry Chemical Physics*, Vol. 16, No. 34, pp. 18493~18500.
- (17) Collins, S. R., Douglass, A., Vale, R. D. and Weissman, J. S., 2004, "Mechanism of Prion Propagation: Amyloid Growth Occurs by Monomer Addition," *PLoS Biology*, Vol. 2, article e321.
- (18) Smith, J. F., Knowles, T. P. J., Dobson, C. M., MacPhee, C. E. and Welland, M. E., 2006, "Characterization of the Nanoscale Properties of Individual Amyloid Fibrils," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 103, No. 43, pp. 15806~15811.

- (19) Peralta, M. D. R., Karsai, A., Ngo, A., Sierra, C., Fong, K. T., Hayre, N. R., Mirzaee, N., Ravikumar, K. M., Kluber, A. J., Chen, X., Liu, G.-y., Toney, M. D., Singh, R. R. and Cox, D. L., Engineering Amyloid Fibrils from β -Solenoid Proteins for Biomaterials Applications. *ACS Nano* 2015, 9 (1), pp. 449~463.
- (20) Choi, H., Chang, H. J. and Shin, Y., et al., 2015, "The Molecular Mechanism of Conformational Changes of the Triplet Prion Fibrils for pH," *RSC Advances*, Vol. 5, No. 61, pp. 49263~49269.
- (21) Chang, H. J., Baek, I., Lee, M. and Na, S., 2015, "Influence of Aromatic Residues on the Material Characteristics of A β Amyloid Protofibrils at the Atomic Scale," *ChemPhysChem*, Vol. 16, No. 11, pp. 2403~2414.
- (22) Paparcone, R., Pires, M. A. and Buehler, M. J., 2010, "Mutations Alter the Geometry and Mechanical Properties of Alzheimer's A(1~40) Amyloid Fibrils," *Biochemistry*, Vol. 49, No. 41, pp. 8967~8977.
- (23) Lee, M., Baek, I., Choi, H., Kim, J. I. and Na, S., 2015, "Effects of Lysine Residues on Structural Characteristics and Stability of Tau Proteins," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 466, No. 3, pp. 486~492.
- (24) Yoon, G., Lee, M., Kim, J. I., Na, S. and Eom, K., 2014, "Role of Sequence and Structural Polymorphism on the Mechanical Properties of Amyloid Fibrils," *PLoS ONE*, Vol. 9, No. 2, Article ID e88502.
- (25) Lee, M., Chang, H. J. and Kim, D., et al., 2015, "Relationship between Structural Composition and Material Properties of Polymorphic hIAPP Fibrils," *Biophysical Chemistry*, Vol. 199, pp. 1~8.
- (26) Porrini, M., Zachariae, U., Barran, P. E. and MacPhee, C. E., 2013, "Effect of Protonation State on the Stability of Amyloid Oligomers Assembled from TTR(105~115)," *The Journal of Physical Chemistry Letters*, Vol. 4, No. 8, pp. 1233~1238.
- (27) Andreasen, M., Skeby, K. K. and Zhang, S., et al., 2014, "The Importance of Being Capped: Terminal Capping of an Amyloidogenic Peptide Affects Fibrillation Propensity and Fibril Morphology," *Biochemistry*, Vol. 53, No. 44, pp. 6968~6980.
- (28) Tao, K., Wang, J. and Zhou, P. et al., 2011, "Self-assembly of Short A(16~22) Peptides: Effect of Terminal Capping and the Role of Electrostatic Interaction," *Langmuir*, Vol. 27, No. 6, pp. 2723~2730.
- (29) Castelletto, V., Hamley, I. W. and Cenker, C., et al., 2011, "Influence of End-capping on the Self-assembly of Model Amyloid Peptide Fragments," *Journal of Physical Chemistry B*, Vol. 115, No. 9, pp. 2107~2116.
- (30) Rapezzi, C., Quarta, C. C. and Riva, L., et al., 2010, "Transthyretin-related Amyloidosis and the Heart: a Clinical Overview," *Nature Reviews Cardiology*, Vol. 7, No. 7, pp. 398~408.
- (31) Dungu, J. N., Anderson, L. J., Whelan, C. J. and Hawkins, P. N., 2012, "Cardiac Transthyretin Amyloidosis," *Heart*, Vol. 98, No. 21, pp. 1546~1554.
- (32) Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., 1996, "VMD: Visual Molecular Dynamics," *Journal of Molecular Graphics*, Vol. 14, No. 1, pp. 33~38.
- (33) Fitzpatrick, A. W. P., Debelouchina, G. T. and Bayro, M. J., et al., 2013, "Atomic Structure and Hierarchical Assembly of a Cross- β Amyloid Fibril," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 110, No. 14, pp. 5468~5473.
- (34) Jaroniec, C. P., MacPhee, C. E., Bajaj, V. S., McMahon, M. T., Dobson, C. M. and Griffin, R. G., 2004, "High-resolution Molecular Structure of a Peptide in an Amyloid Fibril Determined by Magic Angle Spinning NMR Spectroscopy," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 101, No. 3, pp. 711~716.
- (35) Jaroniec, C. P., MacPhee, C. E., Astrof, N. S., Dobson, C. M. and Griffin, R. G., 2002, "Molecular Conformation of a Peptide Fragment of Transthyretin in an Amyloid Fibril," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 99, No. 26, pp. 16748~16753.
- (36) Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., et al., 2005, "Scalable Molecular Dynamics with NAMD," *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 26, No. 16, pp. 1781~1802.
- (37) Choi, B., Yoon, G., Lee, S. W. and Eom, K., 2015, "Mechanical Deformation Mechanisms and Properties of Amyloid Fibrils," *Physical Chemistry Chemical Physics*, Vol. 17, No. 2, pp. 1379~1389.
- (38) Paparcone, R. and Buehler, M. J., 2011, "Failure of A(1~40) Amyloid Fibrils under Tensile Loading," *Biomaterials*, Vol. 32, No. 13, pp. 3367~3374.
- (39) Paparcone, R., Keten, S. and Buehler, M. J., 2010, "Atomistic Simulation of Nanomechanical Properties of Alzheimer's AB(1~40) Amyloid Fibrils under Compressive and Tensile Loading," *Journal of Biomechanics*, Vol. 43, No. 6, pp. 1196~1201.
- (40) Paparcone, R., Keten, S. and Buehler, M., 2009, "Amyloid Nanofibrils under Compressive Loading," *Journal of Biomechanics*, Vol. 43, pp. 1196~1201.
- (41) Meersman, F., Cabrera, R. Q., McMillan, P. F. and Dmitriev, V., 2011, "Structural and Mechanical Properties of TTR105-115 Amyloid Fibrils from Compression Experiments," *Biophysical Journal*, Vol. 100, No. 1, pp. 193~197.
- (42) Cherny, I. and Gazit, E., 2008, "Amyloids: Not Only Pathological Agents but also Ordered Nanomaterials," *Angewandte Chemie — International Edition*, Vol. 47, No. 22, pp. 4062~4069.

- (43) Lee, M. and Na, S., 2016, "End Capping Alters the Structural Characteristics and Mechanical Properties of Transthyretin (105~115) Amyloid Protofibrils," *ChemPhysChem*, Vol. 17, No. 3, pp. 425~432.
- (44) Lee, M., Choi, H. and Na, S., Effects of End-Terminal Capping on Transthyretin (105~115) Amyloid Protofibrils Using Steered Molecular Dynamics. *Journal of Nanomaterials 2016*, 2016, 10.