

A β アミロイド線維の分子動力学シミュレーション

生命創成探究センター、分子科学研究所、総合研究大学院大学
奥村久士

1. はじめに

アルツハイマー病はアミロイド β (A β) ペプチドが球状に凝集してできたオリゴマーあるいは線維状に凝集してできたアミロイド線維が原因で引き起こされると言われている。これまで我々は A β ペプチドのアミロイド線維の分子動力学シミュレーションを行ってきた。本発表では平衡状態における A β アミロイド線維の揺らぎと構造、および非平衡分子動力学シミュレーションにより調べたアミロイド線維の破壊過程について紹介する。

2. 分子動力学法により調べた A β アミロイド線維の揺らぎと構造

一般的にバルク領域と界面では構造や揺らぎが異なることが広く知られている。アミロイド線維の場合、バルクとはアミロイド線維の中心部分に相当し、界面とはアミロイド線維の末端に相当する。アミロイド線維の伸長機構を理解するためには界面にあたる末端部分の構造を明らかにする必要がある。しかし、末端部分の領域は非常に小さいため実験では観察困難である。そこで分子動力学シミュレーションによりアミロイド線維の末端と中心部分における構造と揺らぎの違いを調べた [1]。

シミュレーションスナップショットを図 1 に示す。シミュレーションの結果、図 2 のようにアミロイド線維の一方の端では 2 本の β シートが離れているのに対し、もう一方では閉じたままになっていることを発見した。またその理由は $\beta 1$ では β シートが強固に形成されているのに対し、 $\beta 2$ は β シートがそれほど強固に形成されておらず、揺らぎが大きいことにあると明らかにした。

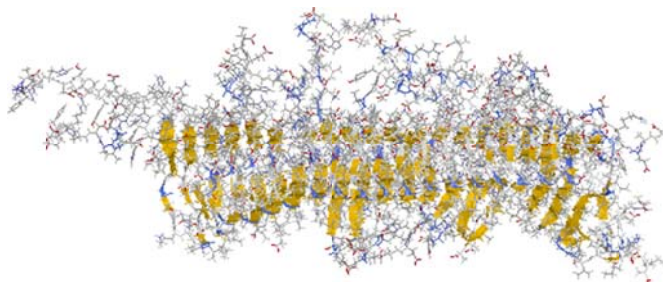


図 1 アミロイド線維の分子動力学シミュレーションのスナップショット。

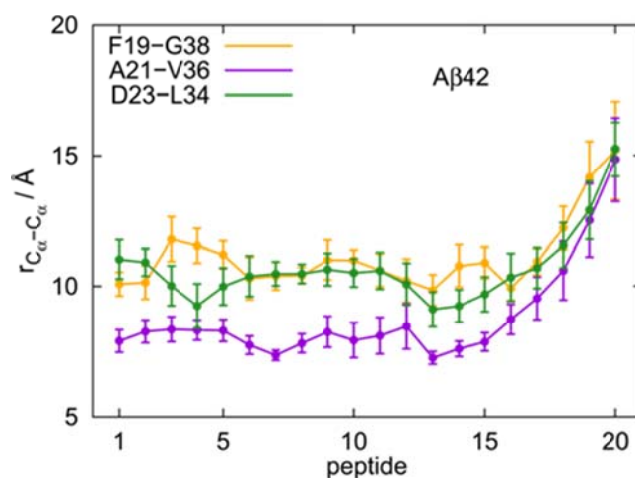


図 2 A β 分子内の原子間距離。左側の末端では閉じているのに対し、右側の末端では開いている。

3. 非平衡分子動力学シミュレーションにより調べたアミロイド線維の破壊過程

近年、超音波を使ってアミロイド線維を破壊する実験報告がいくつかなされている。その破壊メカニズムはキャビテーション（気泡生成）によるものではないかと指摘されているが、水中の気泡がどのようにアミロイド線維を破壊するのか原子レベルでの詳細は分かっていない。そこで我々はアミロイド β ペプチドからなるアミロイド線維に超音波をかけた非平衡分子動力学シミュレーションを行った[2]。

シミュレーションの結果を図3に示す。圧力が正の時はアミロイドや水の構造に大きな変化は見られないが、負になった時にアミロイドの周りに気泡が生じた。この気泡は膜貫通領域（29-42番目のアミノ酸残基）の疎水性残基の周りに生じることが多かった。アミロイドの周りの水がほぼ蒸発し気泡に包まれてもアミロイドは壊れなかった。その後圧力が再び正になると、気泡が崩壊し水の液滴がアミロイドにぶつかり、アミロイドが破壊された。この時、水は主に非膜貫通領域（17-28番目のアミノ酸残基）の親水性残基めがけて飛んでくるのが分かった。

異なる長さのアミロイド線維についても同様のシミュレーションを行ったところ、アミロイド線維が短いほど気泡はできにくく、アミロイド線維が壊れにくいことが分かった。実験によりアミロイド線維を超音波で断片化すると、その長さがほぼ等しくなることが発見されている。我々のシミュレーション結果はこの実験事実を次のように説明できる。超音波をかけると、ある程度長いアミロイド線維は気泡ができて破壊されるが、短いアミロイド線維は気泡ができないので破壊されない。そのため、超音波をかけるとアミロイド線維の長さがそろうのである。

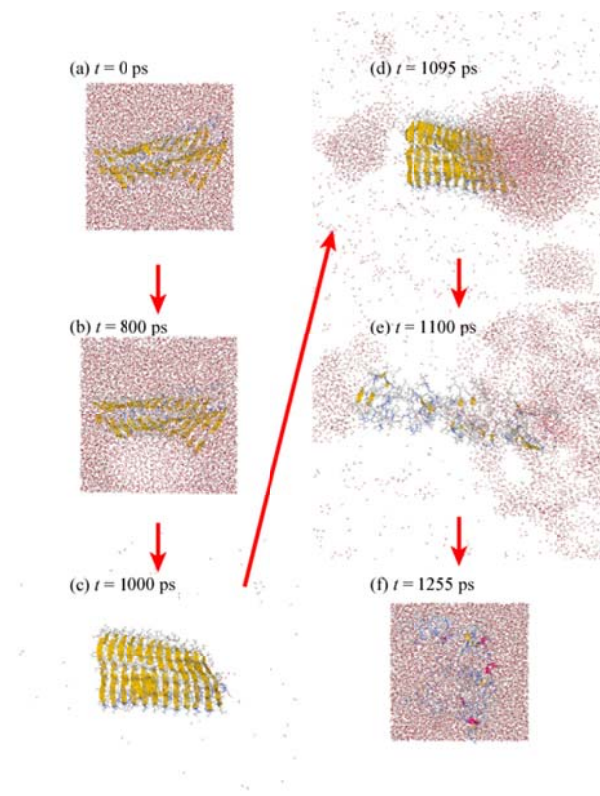


図3 アミロイド β ペプチドの非平衡分子動力学シミュレーション。気泡がつぶれるときにアミロイド線維が破壊されている。

参考文献

- [1] H. Okumura and S. G. Itoh, *Sci. Rep.* 6 (2016) 38422.
- [2] H. Okumura and S. G. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 10549.