

## 高压条件下におけるアミロイド線維形成物質の分子メカニズム

○西川 直宏<sup>1,2</sup>, 森 義治<sup>2</sup>, 岡本 祐幸<sup>1,3,4,5,6</sup>, 奥村 久士<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>名大院理, <sup>2</sup>分子研, <sup>3</sup>名大院理構セ,

<sup>4</sup>名大院工計セ, <sup>5</sup>名大情セ, <sup>6</sup>JST-CREST, <sup>7</sup>総研大

nnishi@tb.phys.nagoya-u.ac.jp

蛋白質の自己凝集、及びミスフォールディングは、アルツハイマー病をはじめとするアミロイドーシスと呼ばれる疾患群の原因であると考えられている。アルツハイマー病の原因に関してアミロイド仮説というよく知られた仮説があり、この仮説によれば、アミロイドベータと呼ばれる42残基前後の蛋白質が原因物質として有力である。近年、高压力の下でアミロイド線維を形成する蛋白質の分子構造が変化するという報告がされている[1,2]。我々はこれをシミュレーションによって示すことを目的とし、分子動力学シミュレーションを用いて研究を行った。

圧力依存性を見積もるために、拡張アンサンブル法の一つである温度圧力に関する焼き戻し法[3,4]を用いた。この手法では、以下2つのステップを交互に繰り返す。

- (1) 通常の NPT アンサンブル MD シミュレーションを行う。
- (2) 温度と圧力の更新のトライアルを、以下の式に従って行う。

$$w_{ST}(X \rightarrow X') = \min[1, \exp(-\Delta_{ST})]$$

$$\Delta_{ST} = (\beta' - \beta)E + (\beta'P' - \beta P)V - (g' - g)$$

$$\begin{cases} X \equiv \{r, V; T, P\} \\ X' \equiv \{r, V; T', P'\} \end{cases}$$

これにより、定温定圧アンサンブルを保ちながら、シミュレーションが温度、及び圧力空間をランダムウォークすることができる(図1)。

シミュレーションの系としては、アミロイドベータの16残基から22残基に相当する部分のフラグメントを5本、周期境界条件下のボックスに入れ、水で浸した(図2)。

我々はペプチドの高压条件下における構造を原子レベルで解析し、このシミュレーションの系における様々な物理量の圧力依存性を見積もった。結果として、圧力が高くなるにつれてアミロイド線維のもととなるベータシート構造は壊れていくが、強い水素結合は切れずに残ることが分かった。

### ●参考文献

- [1] E. Chatani, M. Kato, T. Kawai, H. Naiki, and Y. Goto, *J. Mol. Biol.* **352**, 941-951 (2005).
- [2] F. Meersman, C. M. Dobson, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1764**, 452-460 (2006).
- [3] Y. Mori and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **79**, 074003 (2010).
- [4] Y. Mori and H. Okumura, *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 2079-2083 (2013).

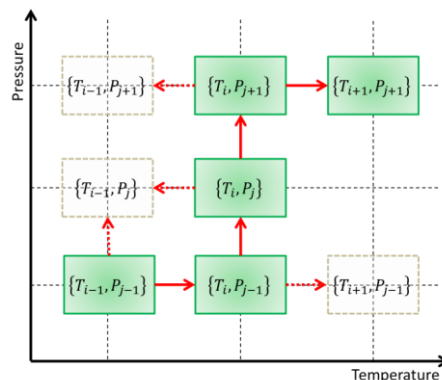


図1 温度圧力に関する焼き戻し法

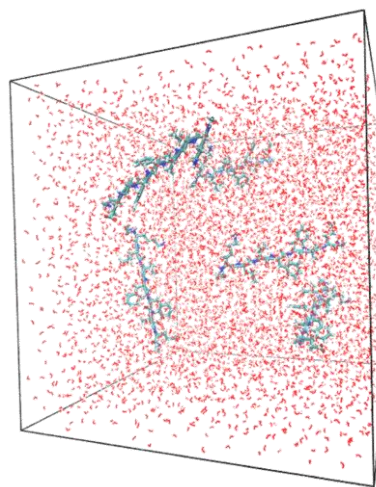


図2 シミュレーションの系