

4C08

超音波によるアミロイド線維の破壊過程の分子動力学シミュレーション

(分子研, 総研大) ○奥村久士, 伊藤暁

## Nonequilibrium Molecular Dynamics Simulations of Amyloid Fibril Disruption by Ultrasonic Cavitation

(Inst. Mol. Sci., SOKENDAI) ○Hisashi Okumura and Satoru G. Itoh

【序】アミロイド線維はタンパク質が間違っただけで折りたたみ、凝集することによってできた不溶性の線維である。アミロイド線維は20種類以上の病気の原因と考えられている。例えばアルツハイマー病はアミロイド $\beta$ ペプチドが凝集してできたアミロイド線維が原因ではないかと言われている。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 $\beta$ 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[1]。

【方法】12本のアミロイド $\beta$ ペプチドからなるアミロイド線維、10169個の水分子、12個のカリウムイオンをシミュレーションボックスに用意した。タンパク質の力場にはAMBER parm99SBを、水にはTIP3Pを用いた。静電相互作用の計算はエwald法で行なった。時間ステップ幅はタンパク質については0.5 fsに、水分子については4 fsに設定した。水分子は剛体として扱い、温度は能勢・フーバー熱浴、圧力はアンダーセンの方法を使って制御した[2]。まず平衡化のための分子動力学シミュレーションを行った。その後、気泡が発生する条件を調べるため、一定の負圧における分子動力学シミュレーションを1 ns行った。その結果、-100 MPaで気泡が発生することがわかった。以上の予備シミュレーションから以下のように-100 MPaから300 MPaの間でサインカーブ状に時間変化する圧力をかけて非平衡分子動力学シミュレ

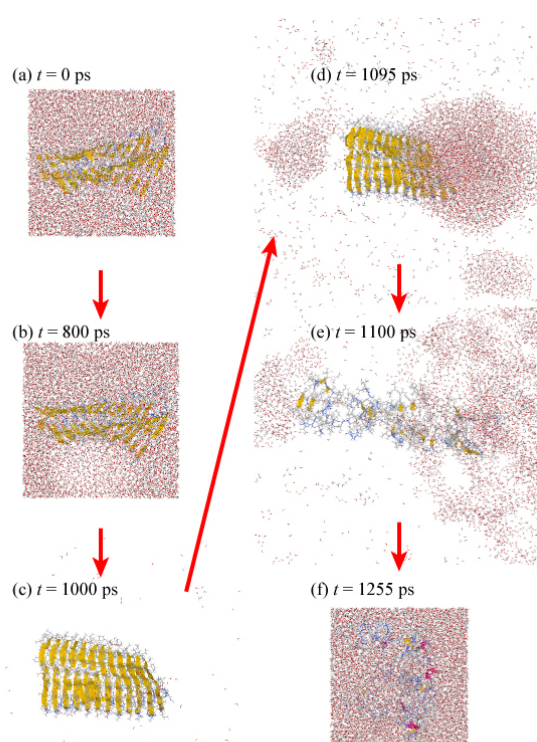


図1: アミロイド $\beta$ ペプチドの非平衡分子動力学シミュレーション。気泡がつぶれるときにアミロイド線維が破壊されている。

ーションを 10 ns 行った。

【結果と考察】シミュレーションの結果を図 1 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[3]。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。

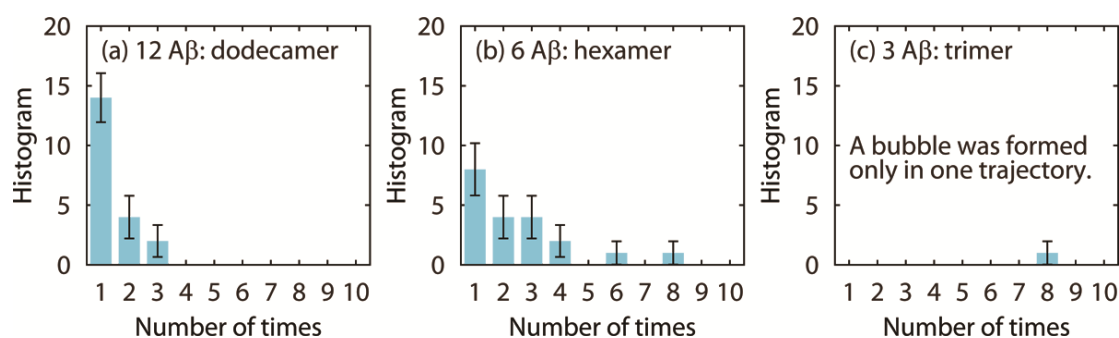


図 2 : アミロイド線維が何回目の負圧で破壊されたかを示すヒストグラム。(a) 12 量体、(b) 6 量体、(c) 3 量体。

#### 【参考文献】

- [1] H. Okumura, S. G. Itoh: *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) DOI: [10.1021/ja502749f](https://doi.org/10.1021/ja502749f)
- [2] H. Okumura, S. G. Itoh, Y. Okamoto: *J. Chem. Phys.* **126** (2007) 084103.
- [3] E. Chatani, Y. H. Lee, H. Yagi, Y. Yoshimura, H. Naiki, Y. Goto: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106** (2009) 11119.