

## オリオン公募研究（公募研究 b）

- 1) 研究課題名 アミノ酸・タンパク質・タンパク質複合体の階層をつなぐ計算分子科学：  
アミロイド線維形成を理解するために（生命動秩序形成研究領域）
- 2) 研究代表者 奥村久士（准教授）  
分子科学研究所、計算科学研究センター
- 3) 研究組織 伊藤暁（助教）  
森義治（特任助教）

### 4) 研究概要

認知症の1つであるアルツハイマー病はアミロイドベータペプチド(A $\beta$ )というペプチドが凝集して不溶性のアミロイド線維を形成することで引き起こされると考えられている。一つ一つの A $\beta$ は特定の構造を取ることなく揺らいでいるが、一旦アミロイド線維が形成されると強固な針状の物質を作る。しかしながらその末端は比較的自由に運動して、そこに A $\beta$ がさらに結合したり解離したりし、ダイナミックに離合集散している。このようにアミロイド線維は柔軟かつロバストな秩序系である。アミロイド線維形成におけるミクロ・マクロ相関を理解するために、アミノ酸・タンパク質・タンパク質複合体という複数の階層をまたぐ理論研究を推進していく。

今年度はその一つとして、まずキャビテーション（気泡生成）により、どのようにアミロイド線維が破壊されるのか原子レベルでの詳細を明らかにした。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いが、圧力が再び正になり気泡が崩壊し水の液滴がアミロイドにぶつかる時にアミロイドが破壊された。この時、水は主に非膜貫通領域の親水性残基めがけて飛んでくることが分かった。一度気泡が崩壊した後にも直ちに小さい気泡が生成し破壊されるという過程が5回程度見られた。その後、気泡が再び生成する過程は見られなかった。

A $\beta$  (29-42) 二分子の二量体化の過程を調べるためにクーロンレプリカ置換法を用いた分子動力学シミュレーションも行った。その結果、A $\beta$  (29-42) 二分子が近づくと分子内構造が増加することが分かった。さらに、分子内ベータシート構造が存在することで分子間ベータシート構造の生成が促進されることが分かった。A $\beta$  (29-42) のモノマー状態とダイマー状態についてそれぞれの自由エネルギー地形とそのエネルギー極小構造も明らかにした。

5) 国際会議発表リスト

**H. Okumura, S. G. Itoh**, “Disruption of amyloid fibril by a bubble due to ultrasonic wave to in non-equilibrium molecular dynamics simulations” 58th Annual meeting of biophysical Society, San Francisco (USA), February 2014.

6) 招待講演

**H. Okumura**, “Replica-permutation method for protein simulation and amyloid disruption by cavitation in non-equilibrium molecular dynamics simulation” Joint IMS-KU workshop on molecular sciences towards green sustainability, Bangkok (Thailand), January 2014.

**奥村久士**「アミノ酸・タンパク質・タンパク質複合体の階層をつなぐ計算分子科学：アミロイド線維形成を理解するために」、山田研究会・統合バイオサイエンスシンポジウム 次世代バイオサイエンスの可能性 要素から全体へ：ポストゲノム時代における統合的生命科学研究はどうあるべきか？ 愛知、2013年11月.