

## シミュレーションで探る アミロイドの世界

亀田 倫史

(分子設計チーム 産総研特別研究員)



アミロイドはアルツハイマー病、BSEなどの患者に生じ、これら疾患の原因と考えられています。アミロイドは $\beta$ 構造からなる繊維構造をとっていますが、結晶化しにくいことや不溶性のために、X線結晶解析、溶液NMRなどで詳細な構造を明らかにするのは困難です。私は、このアミロイド繊維の形成過程をコンピューターシミュレーションを用いて研究しています。シミュレーションには高い時間分解能（ $\sim 1$ フェムト秒）、空間分解能（ $\sim 1\text{\AA}$ ）が得られるなどの利点があるため、観測が難しいアミロイド形成過程を調べる上で、非常に役立つと考えられます。

今回は4残基からなるペプチドのアミロイド形成能を調べた結果を報告します<sup>1</sup>。Johansson<sup>2</sup>らはF（フェニルアラニン）の末端に様々な荷電アミノ酸をつけたペプチドを作りアミロイド形成能を調べています。すると、+（K、リジン）と-（E、グルタミン酸）をもつKFFEはアミロイドを形成するが、+のみ（KFFK）、-のみ（EFFE）、電荷を持たない（FFF）ペプチドでは形成しないことが分かりました。さらに+のみ、-のみを持つペプチドを同量ずつ入れると（KFFK+EFFE）、アミロイドを形成することから「荷電残基間の塩橋（salt bridge）形成が重要」であることが示唆されます。この現象を、水和効果を近似的に表現するGeneralized Bornエネルギーを用いて大幅に高速化した分子動力学計算（MD）を用いて調べてみました。

3種類のペプチドについて、各々12本を、温度315Kで100ナノ秒間計算しました。KFFE（図1）と、KFFK+EFFEでは、明らかにオリゴマーを形成していて、その構造は逆平行 $\beta$ シート構造の会合体であることが分かり、実験と一致します。興味深いのはKFFK（図2）で、このペプチドは、大きな会合体は形成していませんが、2~3merからなる $\beta$ 構造の形成が見られます。一見、実験と一致しないように見えますが、Johanssonらは、KFFKはアミロイドを形成しないが、CDスペクトルより $\beta$ 構造が存在することを示しています<sup>2</sup>。これを踏まえると、計算結果は「KFFKは、F側鎖間の疎水結合によって2~3merまでは $\beta$ 構造を形成できるが、それ以上になるとクーロン力による反発が強くなるため形成できない」ことを示唆しており、実験と矛盾しません。

現在は、この手法をA $\beta$ 蛋白など疾患関連の蛋白質に適用し、薬剤候補化合物を含めた系を計算することによるアミロイド形成阻害剤の開発などを目指して研究を進めているところです。

### [Reference]

- 1) 亀田 倫史：“シミュレーションで探るアミロイドの世界”，*生物工学会誌*，**84**(10)，pp.407-409 (2006).
- 2) Tjernberg, L. et al.: *J. Biol. Chem.*, **277**(45)，pp.43243-43246 (2002).

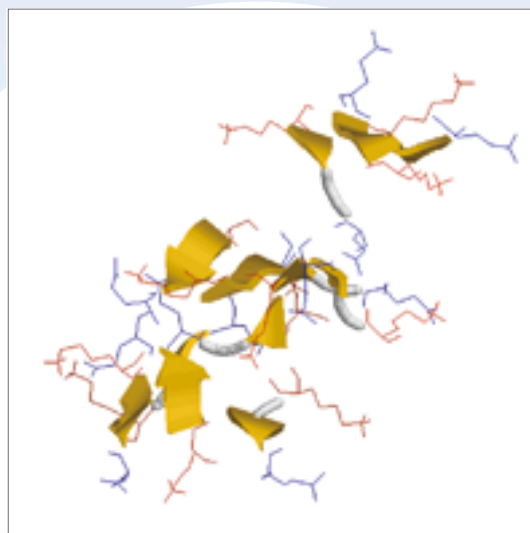


図1 100ナノ秒後の構造（KFFE）



図2 100ナノ秒後の構造（KFFK）  
（図を拡大しているため、8ペプチドしか含まない）