

格子モデルを用いたアモルファス・アミロイド凝集のシミュレーション		
黒田研究室	学籍番号：14251502	河村 直樹

[背景・目的]

タンパク質凝集はタンパク質工学、創薬、疾病など様々な領域で問題となる。しかし、凝集はタンパク質の種類、pH、温度などの条件に左右されるため物理化学的な解明が難しい。また、そのメカニズムの理解は実験的な手法のみでは困難なため、シミュレーションによって分子レベルでの解明が期待される。タンパク質の研究で用いられる代表的な計算手法として分子動力学シミュレーションがあるが、多体問題のため、長い時間をかけてサンプリングしなければならない。高速なシミュレーションの一つに格子上的みで粒子を動かす格子モデルが挙げられるが、凝集(特にアモルファス)には応用されていない。そこで、本研究では、タンパク質凝集の普遍的な性質を理解することを目的とし、格子モデルを用いて凝集現象の再現・観察を行った。

[研究方法]

周期境界条件を適用した一辺 30 の立方格子に、格子に粒子をランダムに配置して初期状態とした。粒子は立方体と同じ 6 つの面をもっていると仮定した。この 6 つの面の内 2 つの面(互いに平行)を水素結合可能な面とした(図 1)。粒子はその場で回転可能であり、粒子の中心を通る x, y, z 軸に平行な回転軸を中心に 90° の単位で回転する。シミュレーションは粒子の移動、エネルギー計算、状態の採択を 1 ステップとして、これを繰り返した。粒子の移動：粒子をランダムに 1 つ選び、移動しない場合と上下左右前後の 7 通りの中からランダムに方向を決定し移動させた。移動した場合ランダムに回転する。この移動後の状態を提案状態とした。エネルギー計算：疎水性相互作用・ファンデルワールス力を模した引力(以下、近距離力)と水素結合を模した引力(以下、水素結合力)の 2 種のエネルギー項を用いた。前者は、粒子が隣接していれば エネルギーが減少する。後者は水素結合面同士が結合した場合のみエネルギーが減少する。状態の採択：メトロポリス法を用いて、移動前と移動後のエネルギー差と系の温度から遷移確率を算出し、その確率で提案状態を採択した。シミュレーションは複数の温度で行った。近距離力を -40 に固定した。水素結合力は 0 から -200, 20 刻みの 11 条件でシミュレーションを行った。

[結果・考察]

いくつかの条件のスナップショットを示す(図 2)。近距離力のみでのシミュレーションである(A)では球状のクラスターが出来ていた。また粒子の方向はランダムでアモルファスな凝集と言える。水素結合力 -100 を加えた(B)では 1 方向に伸びているクラスターが出来ていた。方向はほぼ全て同じ方向を向いており、繊維状の凝集と言える。図 3 は最大クラスターサイズを示す温度でのシミュレーションによって出来た最大のクラスターの方向の平均情報量(シャノンのエントロピー)を水素結合力ごとに比較したものである。-40 から -100 で急激にエントロピーが減少しており、方向が揃い出している。また、系内のクラスターの大きさの指標である平均クラスターサイズを算出した。0 から -100 の平均クラスターサイズの最大値はほぼ同じだった。そのため、この区間でクラスターの性質が転換している。このモデル上では近距離力：水素結合力 = 1：2 程度の時にアミロイド・繊維状のクラスターができやすく、結合力の比が比較的小さくても繊維が出来ることが初めて分かった。

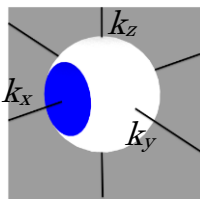


図 1. 粒子の例

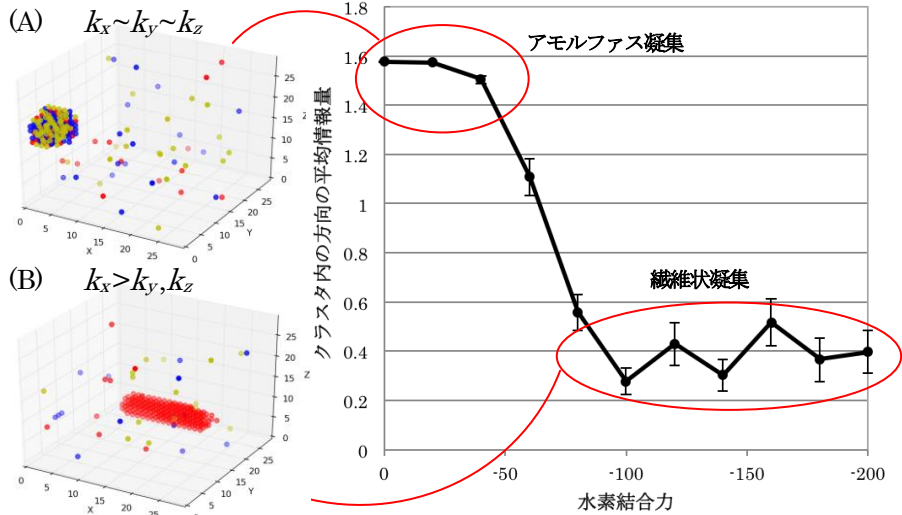


図 2. スナップショット

図 3. 平均情報量の水素結合力ごとの比較