

格子モデルシミュレーションによるタンパク質凝集体形成の分析		
黒田研究室	学籍番号 14251033	小原 真

[背景・目的]

タンパク質凝集の制御は産業分野において重大な課題となっている。しかしその機構は pH や温度などの環境やタンパク質の種類などの様々な要因が関係しているため、一般的に解明は困難である。今日では計算機的手法によるタンパク質の動的変化の解析が行われている。しかし、この分野で代表的に用いられる分子動力学シミュレーションは運動方程式に基づく精密な計算を行う反面、多大な時間を必要とする欠点がある。一方で格子モデルシミュレーションは粒子の動きを格子上のみに制限し、粒子の挙動を粗視化することで計算時間を抑えることができる。本研究では格子モデルシミュレーションを用いて、凝集の際に起こるタンパク質粒子の挙動を再現・観察することを目的とした。

[手法]

40×40×40 の格子点を持ち、境界周期条件を適用した立方格子に 200 粒子をランダムに配置した状態を初期状態とした。粒子は 6 つの相互作用面を持つタンパク質を想定し、正電荷面、負電荷面、水素結合面の計 3 種類の面の配置を変えて、異なる 2 種類の粒子を作成した(図 1)。粒子 1、2 は 3 種類の相互作用面を 2 面ずつ使用し、粒子 1 は同種の面をお互いの対面に配置し、粒子 2 は同種の電荷面を直角に、水素結合面をお互いの対面に配置した。シミュレーションは①粒子の移動、②エネルギー計算、③状態の採択の 3 つを 1 ステップ、粒子の個数ステップを 1 モンテカルロ(MC)ステップと定義し、1000MC ステップ毎に④レプリカ交換を行った。①粒子の移動では粒子をランダムに選択した後、その場で静止するか縦横高さから方向をランダムに決定し、その方向にある隣の格子点に移動させた。移動した場合、粒子は回転できるようにした。②エネルギー計算では隣り合う粒子の接面の組み合わせで系にエネルギーを与えた。水素結合面同士、または異種の電荷面同士が接する場合は引力として負のエネルギーを、同種の電荷面同士が接する場合は斥力として正のエネルギーを与えた。③状態採択はメトロポリス法により決定し、棄却された場合は移動前の状態に戻した。④レプリカ交換では系が局所解に陥ることを避けるために、隣り合う温度の系とメトロポリス法による温度交換判定を行った。温度条件を 15 度から 30 度まで、0.3 度刻みの 51 条件、静電相互作用エネルギーを±100 に固定、水素結合エネルギーを 0 から-100 まで、20 刻みの 6 条件の合計 306(=51*6)条件で 1000 万 MC ステップのシミュレーションを粒子 1,2 に対してそれぞれ行った。

[結果・結論]

単独の粒子、または 2 つ以上の粒子が隣り合ってできた塊をクラスターと定義する。図 2 は水素結合エネルギーが-40 の条件でシミュレーションした時の相互作用数のグラフであり、青線は粒子 1、赤線は粒子 2 を表し、連続線は静電相互作用数、破線は水素結合数を表している。粒子 2 は水素結合数、静電相互作用数共に同温で急激に変化した一方で、粒子 1 は 23 度で静電相互作用数が、20 度で水素結合数が急激に変化していた。23 度以上では非凝集状態(図 3 左)であるが、20 度から 23 度の間では静電相互作用によって核となる凝集体(図 3 右)が形成され、20 度未満では水素結合によってさらに粒子が集まり、より大きな凝集体を形成していると考えられる。このモデル上ではタンパク質表面の相互作用の分布によって、タンパク質凝集のプロセスが異なることが示された。

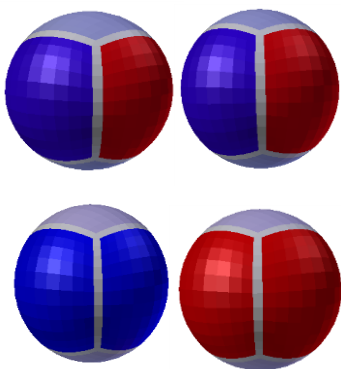


図 1. 粒子のイメージ図
(青:正電 赤:負電 水:水素結合)
上: 粒子 1(同種の面が全て対面)
下: 粒子 2(同電荷面を直角)

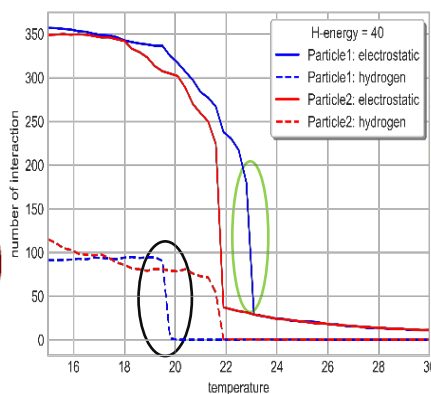


図 2. ある温度における相互作用数
連続線: 静電相互作用数
破線: 水素結合数

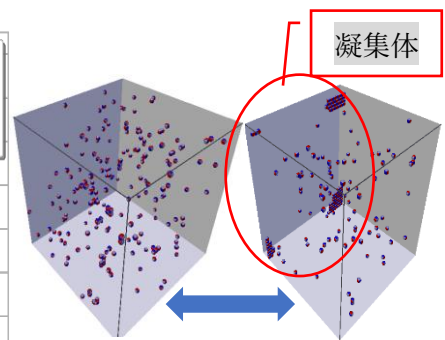


図 3.シミュレーションのスナップショット
左: 粒子 1(23.1K) 非凝集状態
右: 粒子 1(22.8K) 凝集体