

格子モデルを用いたタンパク質凝集のシミュレーション

鈴木涼祐^{†1} 黒田裕^{†1}

概要：計算機を用いてタンパク質の凝集をシミュレートする研究が近年注目されている。そのような計算を行う利点は、凝集体の状態や遷移過程を実験手法よりも詳細に観察できることであるが、分子動力学シミュレーションなどの従来の手法では計算に大変な時間がかかるという問題もある。本研究では計算時間の短縮と蛋白質凝集の物理化学的解明を目的とし、単純な格子モデルでモンテカルロ法を用いた凝集のシミュレーションを実施した。シミュレーションでは、タンパク質と考える粒子を、立方体の格子上で移動させ、その運動と会合状態を調べた。隣り合う粒子の塊を一つのクラスタとして捉え、温度や濃度などシミュレーション条件、粒子移動のアルゴリズムの違いによる凝集体の有無とその変化を調べた。それらの結果から、本シミュレーション手法の性質、また実際の計算時間やその利用方法について報告する。

1. はじめに

タンパク質の凝集は、基礎研究から工学的応用まで幅広い領域で問題となる。過去の研究では、様々な実験方法で凝集のメカニズムを解明する試みが行われてきた。しかし、一般的にタンパク質の凝集はその種類や条件によって左右されるため、実験的なアプローチは多大なコストがかかる。

それに対し、計算手法を用いた研究は実験と比べてコストがかからないという利点がある。また、シミュレーションを用いることで凝集の運動や会合状態を詳細に議論することが可能となる。中でも最も頻りに用いられているものは、分子動力学シミュレーションであるが、これは精密な計算を行える反面、莫大な計算時間がかかってしまう。そのため、分子動力学シミュレーションで凝集を調べる場合、複数の小さなペプチドが用いられる [1, 2]。

計算時間の少ないシミュレーションで、複数のタンパク質を扱う手法として、格子の上のみで分子を動かす格子モデルが存在する [3, 4]。この格子モデルは一般的にタンパク質のアミノ酸残基を各格子点に配置し折りたたみに焦点をあてることが多く、多数のタンパク質間の相互作用や凝集に注目した研究は少ない。

そこで本研究では、タンパク質の凝集を再現・観察することを目的とし、一粒子をアミノ酸ではなくタンパク質と想定したシミュレーションを行った。

2. 手法

2.1 シミュレーション条件

周期境界条件を適用した一辺 30 の立方格子中に、ランダムに一定数粒子を配置した状態を初期状態とした。粒子数はいくつかの条件でシミュレーションを行ったが、各シミュレーション内ではそれぞれ一定に保った。また、系の濃度は粒子数を全格子点で割った値とした。

2.2 粒子の移動

粒子の移動には以下の二通りの方法を用いた。各粒子の

移動の方向は、移動しない場合を含め 7 通りの中からランダムに決定し、1 格子点移動させた。また、既に粒子が存在する格子点には移動しないものとした。

粒子ごとの移動

ランダムに選んだ一粒子を移動させた。

クラスタごとの移動

隣接している粒子の塊をすべてクラスタとし、ランダムに選んだ一クラスタ、または一粒子をランダムな方向に移動させた。

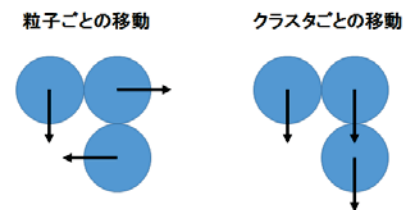


図 1 粒子移動の例

2.3 エネルギー

各状態で系全体のエネルギーは以下ようになる。

$$E_{Total} = \sum_{ij} C_{ij} \varepsilon$$

C_{ij} はタンパク質粒子 i, j が隣接していた場合 1、隣接していない場合 0 となる。 ε はタンパク質間に生じるエネルギーであり -100 とした。このエネルギーは近距離間の引力を想定している。

2.4 メトロポリス法

各状態間の遷移はメトロポリス法の遷移確率の式を用いて行った。

$$P = \min\{1, \exp[-\beta (E_{new} - E_{old})]\}$$

E_{new}, E_{old} はそれぞれ粒子を移動させた前後での総エネルギーである。 β は逆温度である。上記の確率によって粒子移動を終えた状態の採択を行う。シミュレーションの各ステップは、粒子の移動、エネルギー計算、遷移確率による判定の順に行う。

^{†1} 東京農工大学 工学府 生命工学専攻
Dept of Biotech. & Life Sci., Tokyo University of Agriculture & Technology

3. 結果

3.1 濃度、温度による変化

各濃度、温度でのシミュレーションの結果を示す。計算はエネルギーが平衡に達するまで行っており、同条件で3回行ったときの平均値を算出した。まず、粒子ごとの移動の結果を示す(図2)。粒子ごとの移動では、温度によるモノマー率の変化が大きく、温度の低下(逆温度の上昇)に伴いモノマー率も低下した。また、濃度が高くなるとその分モノマー率の低下も大きくなった。

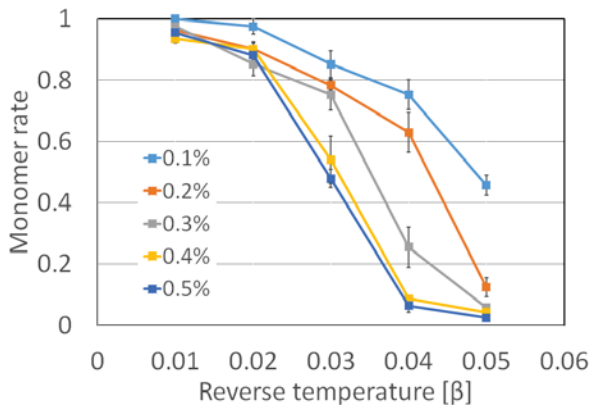


図2 温度によるモノマー率の変化(粒子ごと)

次に、クラスタごとの移動の結果を示す。図2と同様の濃度、温度の条件で、クラスタごとの移動を用いて計算を行った。ただし、シミュレーションのステップ数は20,000に固定した。各条件で四量体以上のオリゴマーを形成しているクラスタの割合を算出した(図3)。縦軸はオリゴマーに属する粒子の割合である。クラスタごとの移動の場合には、粒子ごとの移動の場合と異なり温度による変化がほとんど見られなかった。また、濃度0.1%に関しては粒子数が少ないためにオリゴマー率の誤差が大きくなっているが、濃度が上がることでオリゴマーが増えていることがわかる。

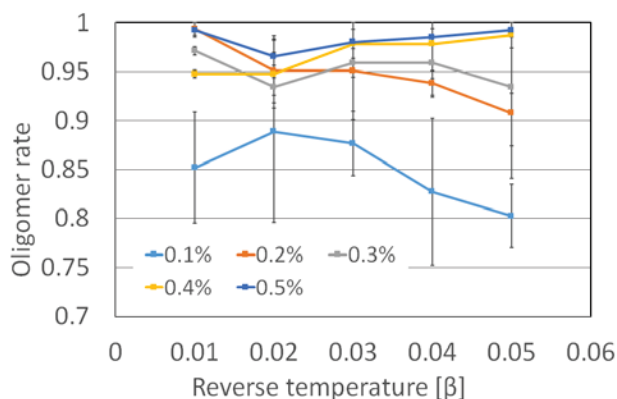


図3 温度によるモノマー率の変化(クラスタごと)

3.2 粒子の移動方法による変化

粒子の移動方法によって、形成された凝集体のサイズが大きく異なった。濃度0.5%、逆温度0.05での最終状態の平均クラスタサイズは、粒子ごとの移動では11.7、クラスタごとの移動では76.0となった。これは、クラスタごとの移動の場合にはクラスタの解離が起こらないためである。

3.3 計算速度

本手法では、2.13 GHzのCPU1コアを用い計算を行った。すべての計算条件のうち、粒子ごとの移動では最短16秒、最長14分、クラスタごとの移動では最短50秒、最長97分であった。計算時間は系の中に存在する粒子数の増加に伴い増加する。クラスタごとの移動の場合には各ステップでクラスタの判定を行うため、濃度の高い系では特に計算時間が長かった。しかし、その他の凝集の格子モデルシミュレーションの計算時間は1~20時間であることから、本手法が比較的高速なシミュレーションであることがわかる[4]。

4. おわりに

格子モデルとメトロポリス法を用いた高速な凝集シミュレーションを開発した。また、温度、濃度、粒子の移動法によりモノマー数や凝集体のサイズに違いがあることがわかった。現時点ではこれらの結果と、現実のタンパク質の間の相違点などについて議論、検証が不十分なため、今後はその点を踏まえてシミュレーションの改良を行うつもりである。

参考文献

- [1] Gsponer, Jörg, Urs Haberthür, and Amedeo Caflisch. "The role of side-chain interactions in the early steps of aggregation: Molecular dynamics simulations of an amyloid-forming peptide from the yeast prion Sup35." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.9 (2003): 5154-5159.
- [2] Nguyen, Hung D., and Carol K. Hall. "Molecular dynamics simulations of spontaneous fibril formation by random-coil peptides." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101.46 (2004): 16180-16185.
- [3] Abeln, Sanne, and Daan Frenkel. "Accounting for Protein-Solvent Contacts Facilitates Design of Nonaggregating Lattice Proteins." *Biophysical journal* 100.3 (2011): 693-700.
- [4] Abeln, Sanne, et al. "A Simple Lattice Model That Captures Protein Folding, Aggregation and Amyloid Formation." *PloS one* 9.1 (2014): e85185.
- [5] Gharibi, Hussein, et al. "Mixed micellization of gemini and conventional surfactant in aqueous solution: A lattice Monte Carlo simulation." *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 53 (2014): 221-227.