

複数ペプチドの分子動力学シミュレーションによる凝集の解析

黒田研究室

学籍番号：08251048

図師健太

《背景・目的》

ペプチドの凝集は親水性や疎水性、総電荷やその分布によって決まっており、これらの性質はアミノ酸側鎖由来である。しかしアミノ酸側鎖がペプチドの凝集に与える影響は未だ解明されていない。

分子動力学シミュレーションは一般的に分子、原子レベルでのメカニズムを裏付ける役割で用いられる場合やエネルギー的な解釈のために用いられる場合が多いので、ペプチドの凝集もシミュレーションの対象となり得る。しかし凝集のシミュレーションはアミロイド形成の解析が中心で、非アミロイド系の凝集の解析に焦点を絞ったシミュレーションは行われていない。そこで本研究ではアミノ酸側鎖の違いが非アミロイド系の凝集に与える影響を分子レベルで解析することを目的とした分子動力学シミュレーションを行った。

《研究方法》

疎水性のアミノ酸であるイソロイシン(I)、荷電側鎖をもつアミノ酸であるアルギニン(R)、アスパラギン酸(D)、親水性であるアスパラギン(N)、以上4つのアミノ酸を用い、PC上にて4残基ペプチドのモデルを6種類作成した(I-I-I-I、R-R-R-R、D-D-D-D、N-N-N-N、I-I-R-R、I-I-I-R)。全てのモデルペプチドにおいて、末端電荷の影響をなくすためにC末端をメチル化、N末端をN-メチル化した。各モデルペプチドにおけるシミュレーションの初期構造は、系の大きさが一辺約104Åの立方体の内に同一のモデルペプチドを27分子配置し約30,000個の水分子で系を満たし、濃度を約40mMとした。計算は分子動力学シミュレーションソフトウェアパッケージAmber8.0を用い、理化学研究所のMD-GRAPE3を使用することにより高速化が可能となった。気圧1atom、温度300K(I-I-I-Iのみ300Kと313K)の条件を設定した。シミュレーション時間は主鎖の動きが確認できるとされる10ナノ秒オーダーを目標とし、全モデルで50ナノ秒以上行った。

《結果・考察》

I-I-I-Iは30ns付近から全ペプチドが1つのクラスターに凝集し、一方R-R-R-R、D-D-D-Dは終始凝集が確認されずI-I-I-R、I-I-R-Rを含めて疎水性と電荷の影響が予想通りの結果となった(図1)。親水基をもつN-N-N-Nは疎水性のI-I-I-Iより小さいクラスターを形成していたため、親水基にも若干の凝集を抑える働きがあると考えられる。I-I-I-IとI-I-I-I(313K)の結果より、温度を上げると運動エネルギーが大きくなるため、クラスターサイズは小さくなり変化も大きいことが示唆された。

系全体の総エネルギー、ファンデルワールスエネルギー、静電エネルギーそれぞれと平均クラスターサイズの相関係数において、I-I-I-IとI-I-I-R、N-N-N-Nで静電エネルギーの相関に差がみられた(図2)。I-I-I-Iにおける静電エネルギーは主鎖の電荷の偏りのみ計算されるため、主鎖の静電相互作用がクラスター形成に関わっていると考えられる。また側鎖の電荷またはその偏りが主鎖における静電相互作用を弱めることが示唆された。

以上より、シミュレーションを用いてアミノ酸の特徴によるペプチドの凝集性の違いをクラスターの形成という分子レベルの解析で確認でき、シミュレーションによるメカニズム解明が有効であることが示された。

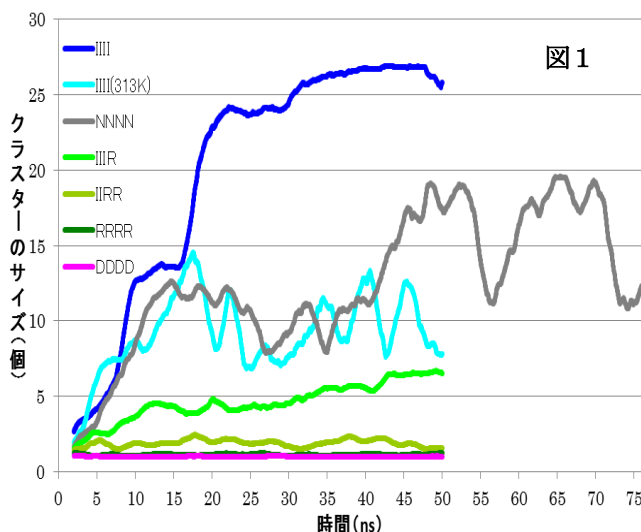


図1

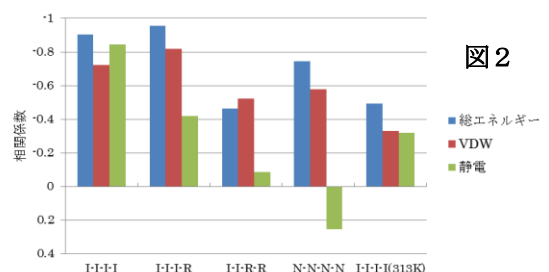


図2

図2 各エネルギーと平均クラスターサイズの相関係数

図1 平均クラスターサイズ

各ペプチド間の最も近い原子ペアの距離が、互いの原子のファンデルワールス半径以内に収まっているものを1つのクラスターと定義した。系全体のクラスターのサイズの平均を0.01ns(ナノ秒)毎にプロットし、2ns分の平均線を示した。