

FMO-DPD の連携による脂質二重膜と コレステロール、ペプチドモデルのシミュレーション

Simulation of Lipid Membrane, Cholesterol, and Peptides using FMO-DPD Method

星葉大¹, 立教大理², 産総研 CD-FMat³, 東大生研⁴

°奥脇 弘次¹, 新庄 永治¹, 西田 瑠花¹, 土屋祐太郎², 土居 英男³,

望月 祐志^{2,4}, 福澤 薫^{1,4}, 米持 悦生¹

Hoshi Univ.¹, Rikkyo Univ.², CD-FMat³, Univ. Tokyo⁴

°Koji Okuwaki¹, Eiji Shinsho¹, Ruka Nishida¹, Yutaro Tsuchiya², Hideo Doi³,

Yuji Mochizuki^{2,4}, Kaori Fukuzawa^{2,4}, Etsuo Yonemochi²

E-mail: k-okuwaki@hoshi.ac.jp

【序】近年、脂質膜やタンパク質を分子レベルで制御することで、ドラッグデリバリーシステム (DDS) やセンサーなどのテクノロジーに応用する研究開発が盛んに行われている。そのためには生体分子の構造の詳細を把握する必要があるが、脂質分子の分布や膜の凹凸、二重膜の流動性等の詳細な情報は実験で得ることは難しく、現在においてもその多くは明らかになっていない。こうした研究を進めるには分子シミュレーションが不可欠であり、その中でも分子集団のメゾスケール構造を取り扱うために、散逸粒子動力学(DPD)[1]といった、原子団を粗視化して扱うシミュレーションが有効となる。そこで我々はここ数年、DPD で使われる有効相互作用パラメータをフラグメント分子軌道(FMO)計算[2]に基づいて算定する FMO-DPD 連携マルチスケールシミュレーションを確立し、脂質膜を主な対象に応用展開を進めてきた[3-6]。今回は膜の流動性を制御するコレステロールと、膜透過に重要な役割を果たすペプチドに焦点をあてた混合モデルのシミュレーション結果を報告する。

【コレステロールによる流動性変化の検証と原子レベルの詳細解析】リン脂質(DOPC)の二重膜に対しコレステロールの含有量を調節し DOPC の流動性変化を検証したところ、コレステロールの含有量増加に伴い拡散係数が減少し、実験結果[7]とよい一致を示した。その際、一定の含有量になるとコレステロールがクラスタ化し、流動性の低下に大きく寄与する様子がみられた。さらに原子構造からコレステロールの粗視化モデルを精確に作成して DPD を行い、結果を原子化して FMO 計算により詳細解析したところ、コレステロール末端のヒドロキシ基がリン脂質のリン酸部分と強く相互作用している様子が確認できた。

【膜内でのペプチド安定性の検証】アルギニンを多く含むペプチドは膜透過性が高く、複合体を形成することで不透過性分子を膜内に送達させる機能を持つ。そこで、単純なペプチドモデルを二重膜内で運動させるシミュレーションを実施し、種々のモデルでの安定性の検証を行った。

【謝辞】本研究は、文科省 FS2020-重点課題 6、科研費(16H04635)、立教 SFR、AMED-BINDS (課題番号 JP19am0101113j) から支援を受けた。

【参考文献】 [1] R. Groot et al., *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 4423. [2] D.G. Fedorov and K. Kitaura, (CRC Press, 2009). [3] K. Okuwaki et al., *J. Phys. Chem. B*, 122 (2018) 338. [4] H. Doi et al., *Chem. Phys. Lett.* 684 (2017) 427. [5] 奥脇ら, 第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 9p-W242-1. [6] E. Shinsho et al., *J. Comp. Chem. Jpn.*, 17 (2018) 172. [7] N. Kahya and P. Schwille, *J. Fluoresc.*, 16 (2006) 671–678.