FMO 計算に基づく脂質二重膜、タンパク質の非経験的粗視化シミュレーションの展開

Development of Non-empirical Coarse-grained Simulations for Lipid Bilayers and Proteins

立教大理 [1], 星薬大薬 [2], 産総研 CD-FMat[3], 東大生研 [4]

°(D)奥脇 弘次 [1], 新庄 英治 [2], 土居 英男 [3], 望月 祐志 [1,4], 福澤 薫 [2,4], 米持 悦生 [2]

Rikkyo Univ.[1], Hoshi Univ.[2], CD-FMat[3], Univ. Tokyo[4]

°Koji Okuwaki[1], Eiji Shinsho[2], Hideo Doi[3], Yuji Mochizuki[1,4], Kaori Fukuzawa[2,4], Etsuo Yonemochi[2]

E-mail: okuwaki@rikkyo.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)やセンサーといった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進めており、精度の高い粗視化シミュレーションが可能となったことを報告してきた[3-5]。今回は DDS の端緒として行った混合脂質膜の構造検証や、タンパク質の構造再現の結果に加え、コレステロールとの混合脂質や、脂質二重膜/ペプチドの混合モデルのシミュレーション結果を報告する。

【混合脂質の構造検証】DDS に使われる正電荷(DOTAP)、中性リン脂質(DPPC)を混合した膜モデルを用い FMO-DPD 連携シミュレーションを行った。その結果、両者が不均一に混合され、ベシクルの形状が扁球状になるという実験の結果を再現した[6]。更にリン脂質(DPPC, DOPC)にコレステロールを混合した膜において流動性の変化を検証したところ、DPPC では流動性が低下し、DOPC では上昇する、といった実験と一致する結果が得られた。

【タンパク質を含めた計算】タンパク質の構造再現の端緒として、10 残基からなる最小のタンパク質である Chignolin [7]の非経験的 DPD シミュレーションを行ったところ、骨格がヘアピンカーブを描く構造の再現に成功した。更に、アルギニン 8 量体等の単純なペプチドを POPC 二重膜内で運動させたシミュレーションについても実施し、安定性を検証した。

【謝辞】本研究は、文科省 FS2020 プロジェクト重点課題 6、ならびに科研費(16H04635)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 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 19p-222-9. [6] E. Shinsho et al., J. Comp. Chem. Jpn.,17 (2018) 172. [7] S. Honda et al., Structure, 12 (2004) 1507.

© 2019年 応用物理学会