

FMO-DPD の連携による脂質二重膜、 タンパク質の構造解析システムの整備と応用

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

立教大理¹, 星葉大², みずほ情報総研³, 産総研 CD-FMat⁴, 東大生研⁵

°奥脇 弘次¹, 新庄 永治², 西田 瑠花², 加藤幸一郎³, 土屋裕大朗¹, 土居 英男⁴,

望月 祐志^{1,5}, 福澤 薫^{2,5}, 米持 悦生²

Rikkyo Univ.¹, Hoshi Univ.², MHIR³, CD-FMat⁴, Univ. Tokyo⁵

°Koji Okuwaki¹, Eiji Shinsho², Ruka Nishida², Koichiro Kato³, Yutaro Tsuchiya¹, Hideo Doi⁴,

Yuji Mochizuki^{1,5}, Kaori Fukuzawa^{2,5}, Etsuo Yonemochi²

E-mail: okuwaki@rikkyo.ac.jp

【序】近年、脂質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、生体膜を模したセンサー等、種々のテクノロジーへの応用が期待されている。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、脂質分子の分布や表面の詳細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、中でもメゾスケール(分子集団)の挙動を扱うために、散逸粒子動力学(DPD)[1]など、原子団を粗視化したシミュレーションが重要となる。そうした中、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、応用展開を進めてきた[3-6]。今回は複数種の脂質とコレステロールの混合系と、膜透過に重要な役割を果たすペプチドに焦点をあて、計算システムの整備も併せた種々の検証結果を報告する。

【リン脂質、コレステロールの解析】リン脂質(DOPC)/コレステロールの混合系において、DPD で作成した大規模構造を全原子化し、FMO 法による詳細解析を網羅的に行うことで、二重膜状態での種々の相互作用を解析した。また、不飽和/飽和リン脂質の混合モデル(DOPC, DPPC)においてコレステロールの分布を検証した。

【ペプチド、タンパク質の計算】アルギニン(Arg)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細胞膜不透過性の分子を細胞内に送達できることが知られている。粗視化シミュレーションでは初期構造の作成が一つの課題であるが、アミノ酸の残基配列情報から、骨格情報を付与した上で任意に粗視化モデルを配置できるシステムを作成し、Arg ペプチドモデルの二重膜内での安定性を種々の配置から検証した。また、大規模タンパク質の構造再現の端緒として、 α -シヌクレインの簡易的な構造再現も実行した[7]。

【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 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 19a-E203-8. [6] E. Shinsho et al., J. Comp. Chem. Jpn., 17 (2018) 172. [7] K. Okuwaki et al., Appl. Phys. Express, 13 (2020) 017002.