

再帰確率に基づく小分子の脂質膜透過現象の速度論的解析

(阪大基礎工¹・阪大院基礎工²) ○松原 優弥¹・昌山 廉²・笠原 健人²・松林 伸幸²
 Kinetic analysis of permeation of small compounds through a lipid bilayer membrane based on the returning probability theory (¹Engineering Science, Osaka University, ²Graduate School of Engineering Science, Osaka University) ○ Yuya Matsubara,¹ Ren Masayama,² Kento Kasahara,² Nobuyuki Matubayasi²

The permeation of small molecules through lipid bilayer membranes is one of the most fundamental phenomena in living organisms. The returning probability theory is a statistical mechanical theory that elucidates the contribution of diffusion to the molecular binding process, and it can be used to systematically analyze the binding kinetics including host-guest systems using molecular dynamics simulations. In this study, we applied this theory to ethanol permeation through POPC lipid bilayers.

Keywords : Molecular Dynamics; Lipid bilayer; permeation; Binding kinetics

細胞膜を構成するリン脂質二重膜への小分子の膜透過現象は生体内において最も基本的な化学現象の一つである。そのキネティクスを理解するためには、小分子の脂質膜への侵入し中間体を形成する過程、そしてアシル鎖から構成される疎水性領域を跨ぐ過程、を考慮する必要がある。再帰確率理論[1]はその両者を系統立てて解析できる統計力学理論であり、分子動力学シミュレーション (MD) 法を用いて中間状態の熱力学的・動力的性質を評価することによって会合過程全体の速度定数を計算することが可能であり、膜透過現象においてもその有効性が期待できる。そこで本研究では、再帰確率理論をリン脂質 POPC に対するエタノールの膜透過現象に適用した。

再帰確率理論を膜透過現象に適用するためには、解離状態と会合状態の2つの状態を定義できる反応座標が必要となる。そこで、従来よく用いられている脂質膜界面の垂直方向(z 方向)に加えて、エタノール-脂質膜相互作用エネルギー U_{tot} を反応座標として検討した。MD法で計算したトラジェクトリから得られた自由エネルギー曲面を Fig. 1 に示す。 $4 \leq |z_G/\text{\AA}| \leq 22$ と $22 < |z_G/\text{\AA}|$ で安定な状態が現れているが、それぞれ会合状態、解離状態に対応している。安定状態ではエタノールが脂質分子のリン酸部分と強く相互作用しており、相互作用エネルギーの大きな揺らぎは、エタノール-リン酸部分との多様な相互作用形態が存在することを反映している。

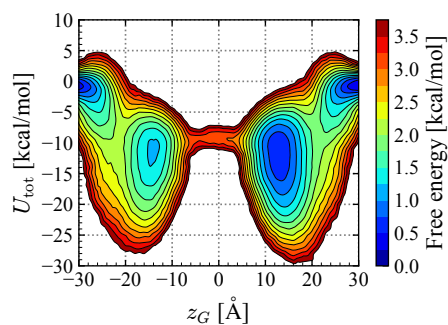


Fig. 1: Two-dimensional free energy surface along the z -component of the center-of-mass of ethanol (z_G) and ethanol-lipid interaction energy (U_{tot}).

[1] K. Kasahara, R. Masayama, K. Okita, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **155**, 204503 (2021).