

両親媒性分子集合体への分子結合に関する自由エネルギー解析

京工織大¹・阪大院基礎工² ○水口朋子¹・石塚良介²・松林伸幸²

今回の講演では、以下の2つのテーマについて話をする予定である。

- (1) ミセルへの小分子取り込みに対する界面揺らぎの影響
- (2) リン脂質二重膜中でのペプチドの配置に関する自由エネルギー解析

[緒言]

(1) ミセルは両親媒性分子の集合体であり、難溶性の物質を内部に取り込んで可溶化させるという重要な働きを持つ。可溶化を制御することは工業的に大きな意味を持つため、可溶化の仕組みを原子・分子レベルで解明することが求められている。本研究では、ミセル-水界面の揺らぎに着目し、疎水性小分子の取り込みに対する影響を明らかにする。全原子モデルに立脚した分子動力学(MD)シミュレーションを実行し、ミセルの極性基に拘束を加えて動径方向の揺らぎを制御する。このとき、拘束の強さに対して小分子の平均力ポテンシャルがどのように変化するかを調べた。

(2) 細胞膜中のペプチドの配置は、膜やペプチドがその機能を発揮する上で重要な役割を果たしている。しかし、これら膜内ペプチドの安定性を決定する要因については、いまだ明らかになっていない。その原因の一つは、ペプチドの膜内配置が複雑な分子間・分子内相互作用から決定されるため、原子・分子レベルでの解析が不可欠であることに起因する。そこで、本研究では全原子MDを実行し、さまざまな配置におけるペプチドの膜への結合自由エネルギーを計算することで、膜内ペプチドの安定性を原子レベルで詳細に調べた。

[方法]

(1) ミセルを構成する分子には、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3^{-1}\text{Na}^+$)を用いた。ミセルに結合する疎水性小分子としてメタンとベンゼンを用い、ミセルの動径方向に沿った平均力ポテンシャルを計算した。水のモデルは TIP3P を採用し、SDS には CHARMM36 力場、メタンとベンゼンには CHARMM22 力場を使用した。ミセルの凝集数は、実験の値に合わせて 60 とした。MD 計算には NAMD2.9 を用い、25°C, 1 気圧の定温定圧(NPT)シミュレーションを実行した。周期境界条件を課した立方体セル中に、凝集数 60 の SDS ミセル 1 個と水 10000 分子、および溶質(メタンあるいはベンゼン)を 1 分子配置した。ミセル界面の揺らぎを制御するために、極性基に含まれる 60 個の S 原子に調和振動子型の拘束を加えた。拘束の強さ(バネ定数 k)を変化させたときに、溶質の(ミセルへの結合深さに対する)平均力ポテンシャルがどのように変化するかを調べた。

(2) 脂質分子には 1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine (DMPC) と 1-palmitoyl-oleoyl phosphatidylcholine (POPC) を用いて、242 個の脂質分子による単成分脂質二重膜を 2 種類用意した。ペプチドには、弱両親媒性のアラメチシン(残基数 20)を用いた。水分子には TIP3P モデルを採用し、

脂質二重膜の上下に10000個の水分子を配置した。脂質分子にはCHARMM36力場、ペプチドにはCHARMM22力場を用いた。MD計算にはNAMD2.8を用い、温度303 K、圧力1気圧のNPTシミュレーションを実行した。ペプチドの結合自由エネルギー計算にはエネルギー表示法を用いた[1]。

[結果と考察]

(1) メタンとベンゼンについて、ミセルへの結合深さに対する平均力ポテンシャルを計算した。メタンの結果を図1に示す。拘束 (バネ定数 k) を大きくするに従って、ミセル中心部で溶質が安定化される傾向にあることが分かる。原因は、極性基の拘束によって、SDS分子の疎水鎖がミセル中心部を埋められないことにある。ミセル内の空洞の大きさを計算すると、拘束の増大に伴って、ミセル中心部の空洞が大きくなることが確認できた。この空間に溶質が入り込むことによって、安定化するものと考えられる。

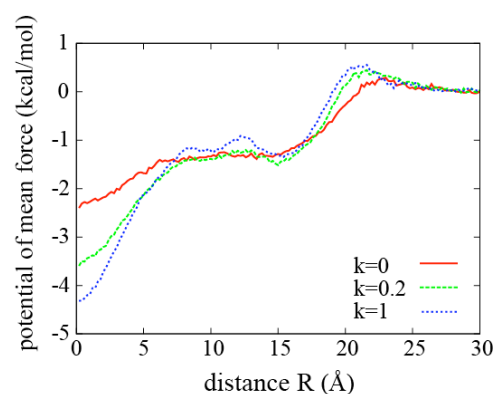


図1. メタンの平均力ポテンシャル。横軸の R はミセルとメタンの重心間距離。

(2) ペプチドをさまざまな位置・配向で膜内に配置させて、そのときの膜への結合自由エネルギーを計算した。その結果、膜を貫く向きで配置させた時 (図2のA) に加え、膜-水界面で界面と平行になる向き (図2のD) でもペプチドは安定化することが分かった。より詳細に調べたところ、ペプチドと膜および水との間の相互作用エネルギーは、ペプチドが膜内部から外部に向かうにつれて値としては減少し、ペプチドを安定化させる一方で、排除体積効果による斥力は膜外部に向かうにつれて増大する。この2つの要素の競合により、ペプチドは膜界面付近で安定化することが分かった。

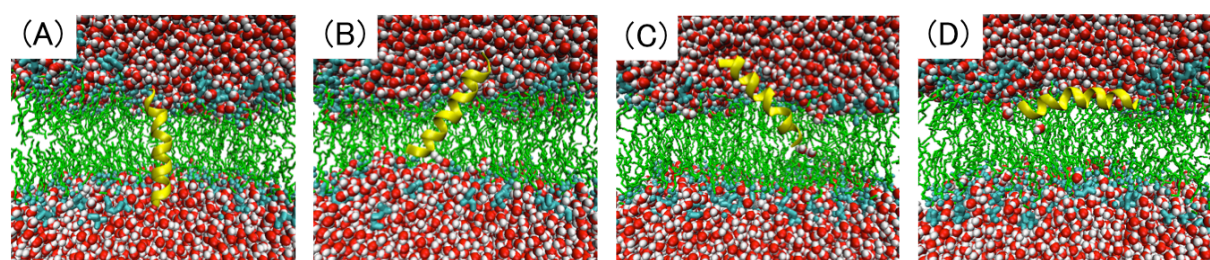


図2. ペプチドの配向を変化させて膜への結合自由エネルギーを計算した。これに加えて、ペプチドの重心位置も変化させた。

[参考文献]

[1] N. Matubayasi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* 113, 6070 (2000); 117, 3605 (2002); 118, 2446 (2003) (erratum); 119, 9686 (2003).

[2] T. Mizuguchi, R. Ishizuka, and N. Matubayasi, *Chem. Phys. Lett.* 624, 19 (2015).