

## 粗視化シミュレーションを用いた脂質二重層膜の 構造安定性に関する理論的研究

(金沢大院\*, 東京薬科大\*\*) ○ 田村 一真\*, 吉田 津日門\*, 高須 昌子\*\*, 齋藤 大明\*, 川口 一朋\*, 長尾 秀実\*

Theoretical study on the structural stability of the lipid bilayer membrane  
by a coarse-grained simulation

(Kanazawa Univ.\*, Tokyo Univ. of Pharm. and Life Sci.\*\*\*) ○ Kazuma Tamura\*,  
Tsuhiito Yoshida\*, Masako Takasu\*\*, Hiroaki Saito\*, Kazutomo Kawaguchi\*, Hidemi Nagao\*

### 1 研究背景

脂質二重層膜は細胞膜を構成していることで知られており、代表的な構成分子であるジオレオイルホスファチジルコリン (DOPC) やジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) は古くから盛んに実験・研究されている。

この膜は親水部と疎水部から成る脂質分子が集まり、上下逆向きの二層になって形成している。脂質膜は常温常圧で巨視的には1枚の膜に見えるものの、微視的には脂質分子1つ1つが膜面方向に拡散によって流動している。また、脂質平面膜が閉じて球状になったベシクルはエネルギー的に安定であり、そのサイズは閉じる前の平面膜の大きさによることが知られている。脂質膜の全原子シミュレーションはこれまでも広く行われているが、全原子シミュレーションの時間スケールは膜で起こる多くの現象の時間スケールよりも短く、それらの現象は観察されていない。

長時間のシミュレーションを可能にし、時間スケールの大きな現象を観察するために開発された手法が粗視化モデルである。粗視化モデルを用いることにより時間スケールのみならず距離スケールも大きな系を扱うことができるため、AFMをはじめとした直接観察された実験結果と比較することができる[1]。脂質膜の粗視化のシミュレーションは、脂質1分子を10~数10個の粒子で粗視化し水をあらわに計算する方法がよく使われる。しかしながらこの粗視化の程度だと時間スケールや距離スケールが中小規模しか扱えない。そこで、脂質1分子を1個または3個の粒子で粗視化し水を陰溶媒で扱うモデルで計算が行われた[2]。それに対し、膜に対して水は大きな影響を与えるため、水もあらわに計算する方法をKawamotoらが行った[3]。Kawamotoらは脂質とペプチドをそれぞれ3粒子と4粒子で置き換えたモデルを用い、ミセルの形成やペプチドの膜透過の計算を行った。

我々は孤立巨大平面膜及びベシクルの構造安定性の研究のために、Kawamotoらが行った脂質と水の粗視化モデル(図1(a))を用いたシミュレーションを実行できるプログラムを作成した。図1(b)には比較のためそれぞれに対応した全原子モデルを掲載してある。本研究では先行研究との比較のため、周期境界のかかった平面膜を用いてシミュレーションを行い、分子間相互作用のパラメータと膜の構造安定性の関係について議論する。

### 2 計算手法

本研究では、Kawamotoらが行った計算と同じモデルを用いた[3]。Kawamotoらの用いたモデルは1つの親水性粒子と2つの疎水性粒子で脂質を表現し、複数の水分子を1つの粒子で表現している。ポテンシャルは次の式(1)で与えた。

$$U_{\text{total}} = \sum_{\text{bond}} K_{\text{bond}}(r - \sigma_0)^2 + \sum_{\text{angle}} K_{\text{angle}}(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{LJ}} 4\epsilon \left\{ \left( \frac{\sigma}{R} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{R} \right)^6 \right\} \quad (1)$$

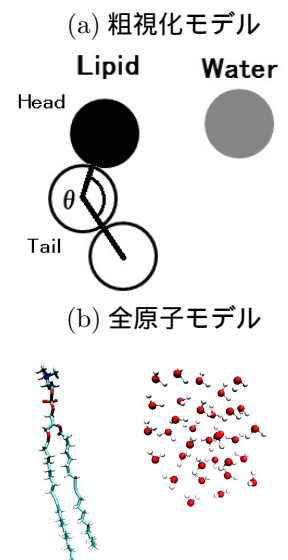


図 1: DOPC と水の粗視化モデルと全原子モデル

粒子質量はすべての粒子で等しく計算中での単位質量とした。分子内相互作用は結合長ポテンシャルに式 (1) 第一項と結合角ポテンシャルに式 (1) 第二項を用いた。

$\sigma_0$  は平衡結合長を表し本計算の単位長とした。 $r$  は分子内隣接粒子間距離を表している。式 (1) 第一項及び第二項の係数  $K$  はそれぞれ単位エネルギー  $\epsilon_0$  を用いて  $K_{\text{bond}} = 200\epsilon_0/\sigma_0^2, K_{\text{angle}} = 1.0\epsilon_0$  とした。

分子間相互作用は式 (1) 第三項の LJ ポテンシャルを各粒子に対して用いた。 $R$  は他分子粒子間距離を表している。カットオフ半径は  $2.5\sigma_0$  とした。式 (1) のパラメータ  $\epsilon, \sigma$  は親水性粒子と疎水性粒子で異なる値をとるため、この値を変化させて分子間相互作用と構造安定性の関係性について議論する。当日は様々なパラメータについての計算結果を発表予定である。

項目	値
アンサンブル	NPT
境界条件	周期境界
水分子数	512
脂質分子数	3200
時間	2000 $\tau$ (200,000steps)
時間刻み	0.01 $\tau$
設定温度	0.5 $\epsilon_0$
カットオフ	2.5 $\sigma_0$

表 1: 計算条件

$\epsilon$	Lipid Head	Lipid Tail	Water
Lipid Head	1.0	0.2	1.0
Lipid Tail		1.0	0.6
Water			0.2
$\sigma$	Lipid Head	Lipid Tail	Water
Lipid Head	1.0	1.2	1.0
Lipid Tail		1.0	1.2
Water			1.0

表 2: LJ ポテンシャルパラメータ

### 3 結果

温度  $0.5\epsilon_0$  におけるシミュレーションを行った。図 2 (a) にスナップショットを掲載した。赤, 灰, 青の粒子はそれぞれ脂質親水部, 脂質疎水部, 水を表している。図 2 (b) には粒子種ごとの分布をプロットした。赤線は脂質親水部の分布であり、赤線のピークを境にピンクの線で描かれた水の分布が極めて小さくなることから、脂質親水部のピーク間距離が脂質分子の層、即ち膜の厚さに相当すると考えられる。図 2 (b) の脂質親水性粒子のピーク点の差から膜厚は  $4.3\sigma_0$  と計算した。図 2 (c) には膜面積の時間変化をプロットした。膜面積は  $1.5\sigma_0^2$  で一定になっている。現在は平衡状態での計算を行なっているところであり、その結果を用いて構造安定性の解析を行う。温度以外の条件を統一し、 $k_B T = 0.1\epsilon_0 \sim 1.0\epsilon_0$  での計算も同時に行なっており、当日はその結果とパラメータを変化させて行った計算の両方の結果から、膜の構造安定性と分子間相互作用の関係について議論する予定である。

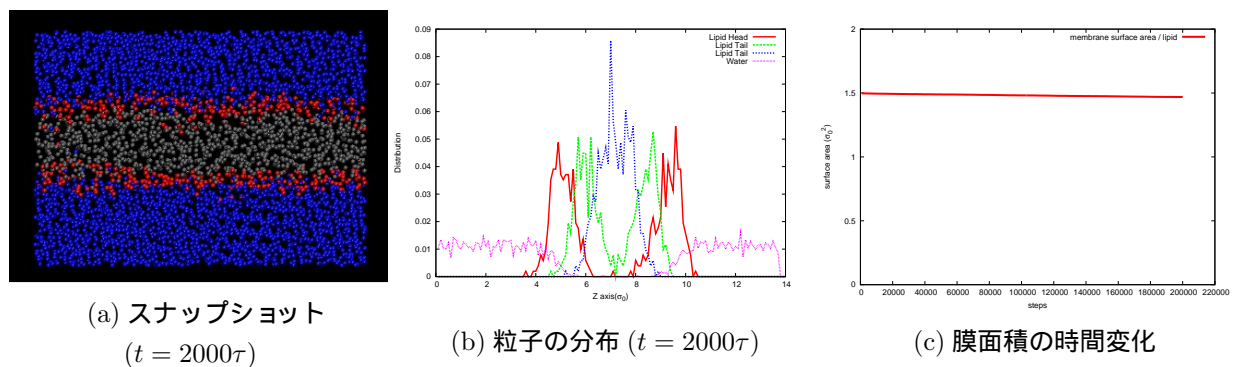


図 2: 膜の構造

### 参考文献

- [1] S. J. Marrink, et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, **1778**, 149-168(2009).
- [2] G. Brannigan, F. L. H. Brown., *J. Chem. Phys.*, **120**, 1059-1071(2009).
- [3] S. Kawamoto, et al., *J. Chem Phys*, **134**, 095103-095108(2011).