3P131

粗視化シミュレーションによるベシクル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*, 川口 一朋*, 齋藤 大明*, 高須 昌子**, 長尾 秀実*

Theoretical study on the structural stability of the vesicle by a coarse-grained simulation

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

1　研究背景

ベシクルは脂質二重層膜が球状に閉じたもので、はじめに小さな円盤状の膜片を形成後、円盤同士が結合し大きくなっていき、ある程度の大きさになるとおわん型の形状を経由し閉じて形成する。Noguchi らは 1 種類の脂質分子が自己集合し上記の過程をたどり自発的にベシクルを生成する過程を陰溶媒粗視化シミュレーションにより明らかにした [1]。

ベシクルは両親媒性分子で構成され水の影響を大きく受けるため陽溶媒モデルを用いるほうが良い。しかし陽溶媒モデルを用いると計算すべき粒子数が非常に多く、全原子シミュレーションでは時間的空間的制約がある。そこで Kawamoto ら [2] は陽溶媒の粗視化モデルを用いた。Kawamoto らの研究では、水分子も 1 粒子で表現され、あらわに計算している。Kawamoto らは脂質分子を図 1(a) に示したように 3 粒子で置き換えたモデルを用い、ミセル形成の計算や、4 粒子で表現されたペプチドを用いてペプチドの膜透過計算を行った。

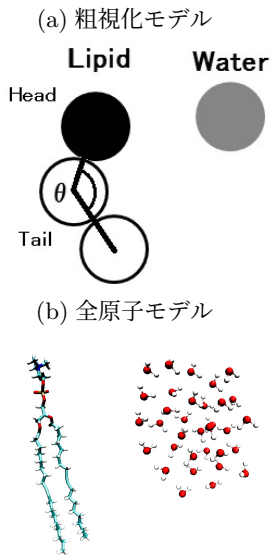


図 1: DOPC と水の粗視化モデルと全原子モデル

生体膜には様々な機能があることが明らかになっているが、その機構の解明には全原子シミュレーションでは時間的空間的制限があり難しい。本研究では、より大規模かつ長時間の計算が可能な粗視化モデルを用いた。また、溶媒の効果をあらわに取り入れるため、Kawamoto らと同じ陽溶媒粗視化モデル (図 1(a)) を用い、ベシクルの構造安定性について議論する。(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示す。) 単純化された膜のモデルと実際の生体膜との対応は膜モデルのもつ弾性定数や曲率等を通じて行われる。これらの値は、シミュレーションのパラメータを変更することで操作することが可能である。ベシクルを構成する脂質分子はその種類ごとに分子の形状や特性が異なるため、最安定となる曲率も異なる。平衡状態での形状は弾性エネルギーを最小化する形状として求めることができる。

膜が自然な状態でもっている自発曲率と呼ばれる定数は、膜の種類固有のものであり、ベシクルの曲率がこの自発曲率と一致するとき、ベシクルのエネルギーは最小化される。本研究では様々なパラメータで計算を行い、粗視化膜と生体膜の対応を議論する。生体膜を構成する脂質のパラメータを決定することにより、粗視化シミュレーションでも生体膜の種類を指定して計算することができるようになる。これにより、大規模かつ長時間の計算を現実系により近い環境で行うことが可能となる。

2　計算及び解析の手法

本研究では、Kawamoto らが行った計算と同じモデルを用いた [2]。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。式 (1) 第一項と第二項はそれぞれ脂質分子内の結合ポテンシャルと結合角ポテンシャルで調和振動子で与え、K_{bond} と K_{angle} は結合定数と結合角定数、σ_0 と θ_0 は平衡結合長と平衡結合角を表す。σ_0 は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 ϵ_0 を用いて $K_{\mathrm{bond}} = 200\epsilon_0/\sigma_0^2, K_{\mathrm{angle}} = 1.0\epsilon_0$ とした。

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

第三項は分子間相互作用で LJ ポテンシャルを用いた。LJ ポテンシャルのパラメータ ϵ と σ は作用する粒子種の組み合わせごとに異なる値を与え、親水性・疎水性等の粒子の性質を表現する。R は他分子粒子間距離を表している。これら値を変化させてることで自発曲率を変え、生体膜に相当する粗視化パラメータを決定していく。粒子質量 m_0 はすべての粒子で等しく計算中での単位質量とした。

粗視化シミュレーションでは、計算結果を用いて現実系との換算を決定する。脂質膜は温度により流動性が変化するため、通常、この性質を利用してエネルギー単位を決定する。図 2 で定義される θ を用いて、$S = \frac{1}{2}\left(3\cos^2\theta - 1\right)$ でオーダーパラメータを定義する。今回用いた定義では、オーダーパラメータは系が無秩序であれば 0 に近づく。1 に近ければベシクルが球体に近い構造であることを示す。脂質膜は温度が相転移点以下ではゲル相と呼ばれ流動性はほとんど無く、オーダーパラメータは温度に対してほぼ一定の値をとるのに対し、相転移点を超えるとオーダーパラメータは温度に対し減少していく。生体膜は室温で安定して存在し得ることから、本研究ではオーダーパラメータの減少し始めた点を室温と定義した。

表 1: 計算条件

項目	値
アンサンブル	NVT
境界条件	周期境界
ボックスサイズ	$34\sigma_0 \times 34\sigma_0 \times 34\sigma_0$
水分子数	33968
脂質分子数	1084
時間	280τ (28,000steps) (約 3ns に相当)
時間刻み	0.01τ
設定温度	0.3 から 1.0 まで 0.1 刻み ϵ_0
カットオフ	$4.0\sigma_0$

表 2: LJ ポテンシャルパラメータ

ϵ/ϵ_0	Lipid Head	Lipid Tail	Water
Lipid Head	1.0	0.2	1.0
Lipid Tail		0.6	0.2
Water			1.0

σ/σ_0	Lipid Head	Lipid Tail	Water
Lipid Head	1.05	1.2	1.0
Lipid Tail		1.05	1.2
Water			1.0

3 結果

図 3(a) にオーダーパラメータの温度変化を示した。横軸は温度とボルツマン定数の積 k_BT であり、単位は ϵ_0 である。$k_BT = 0.4\ \epsilon_0$ 付近からオーダーパラメータは減少し始めており、本研究ではこの温度を室温とする。室温でのベシクルの中心 (脂質親水性粒子の重心で定義した) から各粒子の動径分布を図 3(b) に、その時のベシクル中心付近の断面図を図 3(c) にそれぞれ示した。図 3(b) の脂質親水性粒子の分布は、4.73 σ_0 と 9.65 σ_0 近傍にピークが見られ、その平均 7.19 σ_0 をベシクルの半径とした。これは、現実の単位系に換算すると約 7 nm に相当する。よって、この膜の室温での曲率 (半径の逆数) は $0.143 \times 10^9\ \mathrm{m}^{-1}$ となる。当日はこの曲率が相当する膜の種類や、パラメータと自発曲率の関係について議論する。

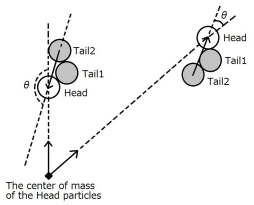
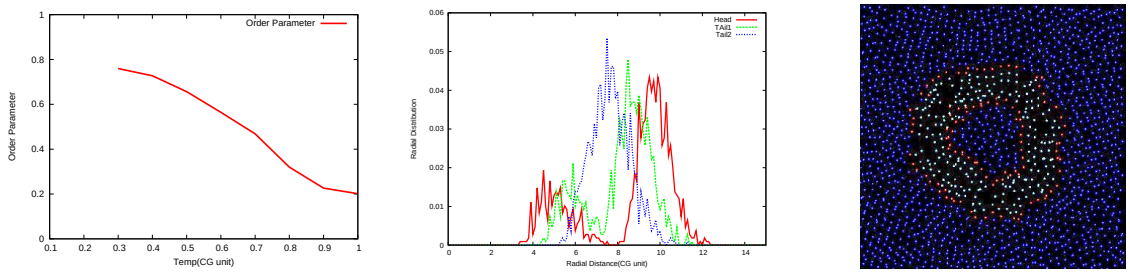


図 2: オーダーパラメータの定義



(a) (b) (c)

図 3: (a) 各温度におけるオーダーパラメータの $t = 270\tau$ から 280τ までの統計平均 (b)$t = 270\tau$ から 280τ までの脂質分子の各粒子のベシクル中心からの動径分布。赤は親水性粒子、緑と青は疎水性粒子を表す。 (c)$t = 280\tau$ におけるベシクル断面図のスナップショット

参考文献

[1] H. Noguchi, Gompper G., *J. Chem. Phys.*, **125**, 164908(2006).

[2] S. Kawamoto, et al., *J. Chem Phys*, **134**, 095103(2011).