

4P106

分子動力学法を用いた生体膜の水透過における自由エネルギーの解析
(名大院工*、計算セ**) ○山崎隼也*、伊藤太一*、安藤嘉倫**、篠田渉*、岡崎進*

Free energy of water permeation across phospholipid bilayer
studied by molecular dynamics

(Nagoya Univ*, Nagoya Univ. CCS**) ○Shunya Yamazaki*, Taichi Ito*,
Yoshimichi Andoh**, Wataru Shinoda*, Susumu Okazaki*

はじめに

両親媒性のリン脂質分子から成る脂質二重層生体膜は、生体膜の基本構造を担い、外界からの物質の透過に対して一定のバリア機能を有する。一般には膜を側方向に均一とみなしてこのバリアの高さを自由エネルギー障壁として評価する。一方当グループでの以前の研究では DPPC 純膜を不均一とみなして、水の透過経路毎に自由エネルギー障壁を熱力学的積分法 (TI 法) により求めた (図 1A) [1]。しかしこの方法は計算に時間がかかり、そのため統計量が十分取れなかったことが課題であった。

そこで本研究では分子動力学法を用いて水分子の透過に伴う自由エネルギー障壁 $\Delta G(z)$ を、余剰化学ポテンシャル μ^{ex} を用いて $\Delta G(z-z_0) = \mu^{ex}(z) - \mu^{ex}(z_0)$ と求める。 μ^{ex} の計算には Widom の Caviaty Insertion (CI) 法 [2] と Overlapping Distribution (OD) 法 [3] の 2 つのサンプリング方法を用いた。これらの方法は熱力学的積分法 (TI) よりも計算時間が短く、広い位相空間のサンプリングを実現できる点で優れている。求めた $\Delta G(z)$ (図 1B) を以前の結果 (図 1A) と比較して精度を確認した後、より複雑な膜についても計算を行った。

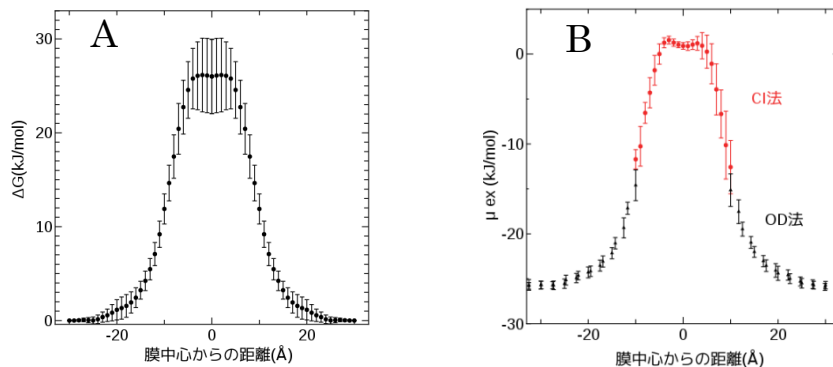


図 1 A TI 法による DPPC 純膜の水透過自由エネルギー $\Delta G(z)$
基準は膜外側のバルク溶液の平坦部とした。

図 1 B CI 法、及び OD 法による余剰化学ポテンシャル $\mu^{ex}(z)$

計算方法

透過水分子の化学ポテンシャル μ は、系内の水分子の密度に依存する理想項 μ^{id} と、その水分子に作用するポテンシャルエネルギーに依存する余剰項 μ^{ex} に分けることができる。そこで系を z 軸方向に垂直に複数のスラブに分割して、それぞれのスラブの余剰化学ポテンシャルのプロフィールから自由エネルギー障壁 $\Delta G(z)$ を求める。理想項と余剰項はそれぞれ以下の式で計算される。

$$\mu^{id} = -k_B T \ln \frac{8\pi^2 \lambda^{-3} B_1 B_2 B_3 V}{N_{sym} \langle N \rangle}$$

$$\mu^{ex} = -k_B T \ln \langle \exp(-\beta \Delta U) \rangle_{N+1}$$

ここで $\lambda = \sqrt{\frac{2\pi\hbar^2}{k_B T \sum m_i}}$ 、 $B_i = \sqrt{\frac{2\pi I_i k_B T}{h^2}}$ (I_i は水分子の主慣性モーメント)、 N_{sym} は透過分子

の対称数、 $\langle N \rangle$ はスラブ内の水分子数の時間平均、 V はスラブの体積、 ΔU は注目する水分子が周囲の分子から感じる相互作用エネルギーである。

① CI 法

CI法では系の空隙に挿入した水分子が、周囲の原子から感じる相互作用エネルギー ΔU の指数関数 $\exp(-\beta \Delta U)$ を全試行回数で平均する。空隙が多いほど有効なサンプリングを行いやすいため、CI法は膜中央付近のリン脂質疎水部において非常によい収束性を持つ。CI法では余剰化学ポテンシャルは以下の式で表される。

$$\mu^{ex} = -k_B T \ln \int dS_{N+1} \langle \exp(-\beta \Delta U) \rangle_N - k_B T \ln(P_{cav})$$

ここで $\int dS_{N+1}$ は挿入した水分子の配位積分、 P_{cav} は系内の空隙の数密度を表す。

② OD 法

OD法は水分子を挿入する試行と、水分子を系から除去する試行の2つを考える。これらの試行を複数回、全トラジェクトリに対して行い ΔU のヒストグラムを取る。挿入のヒストグラム $f(\Delta U)$ 、除去のヒストグラム $g(\Delta U)$ より μ^{ex} は以下の式で計算される。

$$\mu^{ex} = k_B T \ln g(\Delta U) - k_B T \ln f(\Delta U) + \Delta U$$

OD法では除去できる水分子が多く存在するほどサンプリングが取りやすいため、水相部及びリン脂質親水部において非常に収束性が高い。CI法とOD法の2つの方法を組み合わせることで、精度の高い μ^{ex} のプロファイルを求めることができる。

研究結果

CI法、OD法での解析を行った。まず DPPC 純膜を 100 ns 平衡化したトラジェクトリから 25 ns 分を用いた。OD法における、膜中央からの距離 30 Å での μ^{ex} の値 -25.5 kJ/mol を基準としたとき、膜中央 (0 Å) までの自由エネルギー障壁の高さは 26.5 kJ/mol となった。この値は以前に TI法で得られた結果の 26.0 kJ/mol と極めて良い一致を示した。

発表ではマウス胸腺細胞の正常膜、および癌化膜[4]について、水透過性の違いを中心に詳説する。

参考文献

- [1] Andoh, Y, Ito, T, Okazaki, S *Mol. simul*, 38, 414-418(2012)
- [2] Shinoda, W, Mikami, M, Baba, T, Hato, M *J. Phys. Chem B*, 108, 9346-9356(2004)
- [3] Shinoda, K ; Shinoda, W ; Mikami, M *J. Comput. Chem*, 29, 1912-1918 (2008)
- [4] Andoh, Y, Okazaki, S, Ueoka, R *Biochim. Biophys. Acta-Biomembranes*, 1828, 1259-1270 (2013)