

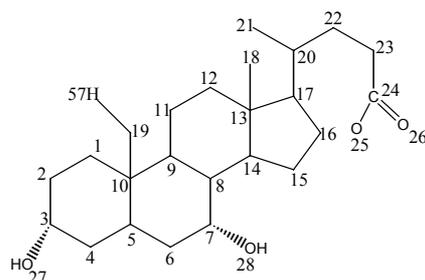
2P101 水中における胆汁酸塩の分子動力学シミュレーション

(大分大教育¹・分子研²) ○中島 俊男¹, 岩橋 建輔², 岡崎 進²

【序】 水中における胆汁酸塩の MD シミュレーションによる研究を目的とする。生体関連物質の代表のひとつである胆汁酸はそのミセル形成能、乳化作用などの機能をもつことから胆石の形成のメカニズム, 溶解法の研究の医化学分野, 実験物理化学分野を中心に多数の研究報告されてきたが, 水中での水和状態, 会合状態やミセル形成したときの脂質の溶解のメカニズムなどの考察はほとんど推論のレベルにとどまっている。したがって胆汁酸分子同士の疎水性相互作用, 親水部分の水との相互作用を理論的に明らかにすることが胆汁酸のミセルの分子論的研究において重要な課題となる。その疎水性, 親水性相互作用を含めた分子論的考察は MD 法で明らかにすることが最適であると考えられる。今回, 実際に生体内に存在するケノデオキシコール酸ナトリウム (CDC, Scheme1 参照) をモデルとして 1 分子, 及び 2 分子ミセル水溶液の MD シミュレーションを行い, 基礎的な構造解析を行ったので報告する。

【方法】 胆汁酸の Charm 用パラメータやトポロジーファイルをもとに, 分子研, 岡崎研究室で開発された MD シミュレータ, MODE-0.1.2 を使用して胆汁酸一分子およびミセル 2 分子の MD 計算を行った。温度 300K, NVT アンサンブル, TIP3P 水モデル 1500 個, 0.5fs タイムステップ, 胆汁酸一分子モデルでは計 1 ns 行い, ミセル 2 分子系で 0.4 ns まで計算を行った。

【結果と考察】 図 1 に胆汁酸 1 分子溶液の C(13)-C(17)-C(20)-C(22) の 2 面角を示す。500 ps を通して 180° の値を示し, フリーな末端の構造がいわゆるアンチ配座でほぼ安定化していることがわかる。このことは親水基であるカルボキシル基が 2 つの水酸基と同じく Scheme1 の紙面より下に配向していることを示しており紙面の下に大きな親水性の領域を形成していることを意味している。図 2 の C(1)-C(10)-C(19)-C(57) はメチル基を含む 2 面角の時間依存性を示している。平均して 10 ps から 150 ps の寿命で 120° 変角していることがわかる。興味深いのはメチル基が 150ps もの間回転しないということと, 回転する場合, ちょうど 120° の回転をする点であり, 今後のさらなる解明が必要である。無限希釈水溶液の胆汁酸 1 分子の拡散係数を平均二乗変位の式から求めた。図 3 でわかるようにおよそ $0.95 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ を示し, 水のシミュレーション値 $3.6 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}^{1)}$ よりかなり低く, 水中において胆汁酸の動きにくさを表している。一方図 4 では胆汁酸 1 分子溶液中における水分子の拡散係数を平均二乗変位の式から求め, $5.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ の値を得た。この値は SPC 水モデルによるシミュレーション値から得られた値, $3.6 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}^{1)}$ に近かった。図 5 は 40ps の 2 分子ミセルの重心間の距離を時間の関数でモニターした結果である。およそ 6.4 Å の距離で Scheme1 の紙面の上を向き合わせて C(10)-C(17) 同士の角度が 60 度以内で揺らぎながら, 2 分子が平均平衡距離を保っていることがわかった。



Scheme1

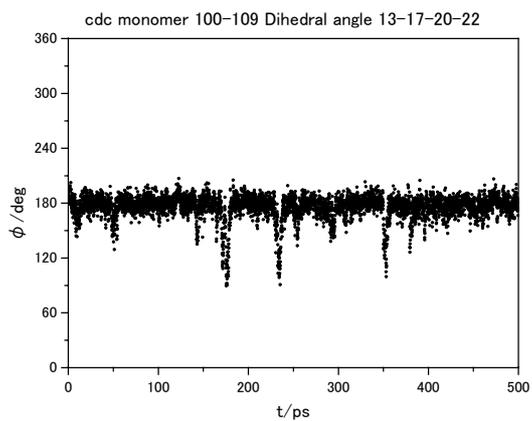


図 1

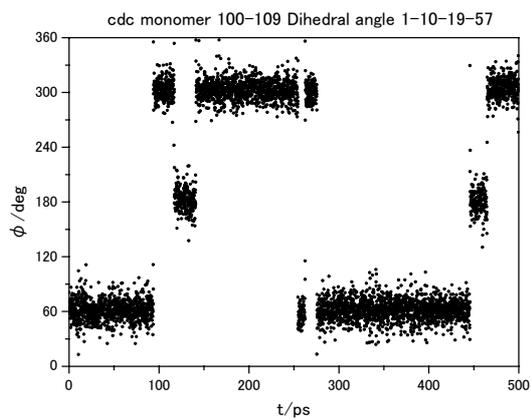


図 2

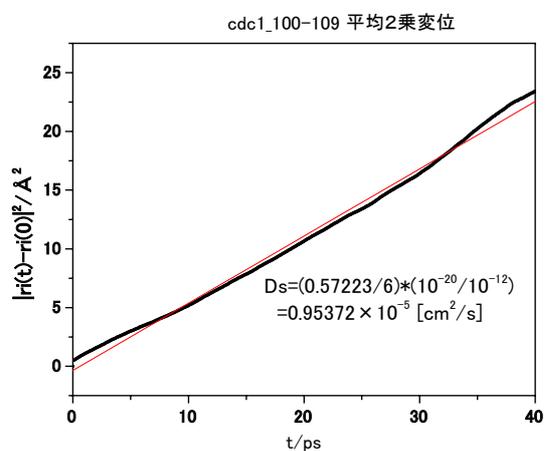


図 3

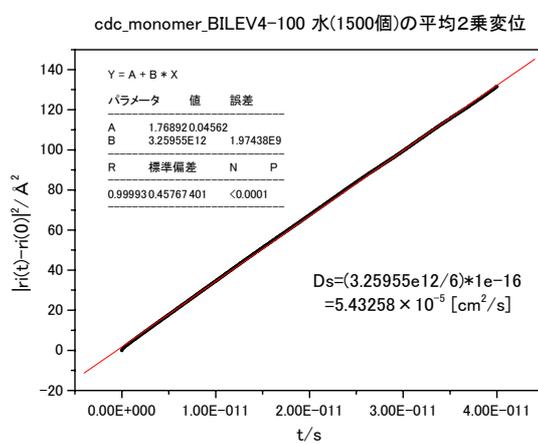


図 4

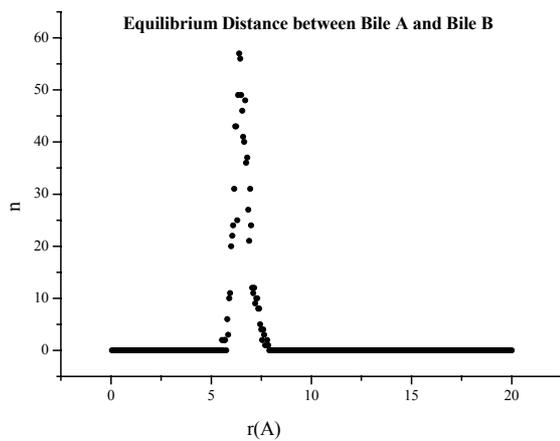


図 5

1) Jorgensen et al, J. Chem. Phys., 79, 926-935 (1983).