

イオン液体水溶液へのモデル蛋白質の溶解挙動に対する 分子シミュレーション解析

Molecular Simulation Analyses for Dissolution Behavior of Model Proteins in Ionic Liquid Aqueous Solution

山田 篤志

防衛大学校 応用化学科

1. 研究背景と目的

バイオ薬品や蛋白質を高品質かつ長期間保存する技術は、それらの安定な品質管理や輸出入等に重要な役割を果たす。しかし現状においては、高濃度の蛋白質を、簡便かつ高品質に低温保存できる媒体の開発に至っていない。こうした課題に対し、近年、イオン液体を保存媒体として使用できる可能性が注目されており、令和 5 年度の同研究グループの先行研究において、生体由来のコリン ([Chl]⁺) とリン酸二水素イオン ([dhp]⁻) からなるイオン液体水溶液を用いた蛋白質の保存に関する実験が行われた。ここから、ある蛋白質種では保存に成功したものの、別の蛋白質種では変性や凝集により保存が困難である、という結果が得られた。保存技術を改良するにはその原因を解明することが必要不可欠であるが、ほとんど未解明の状態にある。そこで本研究では、原因解明の手掛かりとなる基礎知見を得る第一歩として、分子動力学 (MD) シミュレーションを用い、分子構造に基づいて [Chl][dhp]イオン液体水溶液中における単純なアミノ酸 (およびその誘導体) の溶解挙動を調べた。

2. 研究成果の内容

(計算方法) 最も単純なアミノ酸としてグリシン (Gly)、および側鎖に正電荷を持つアミノ酸誘導体としてアセチルリジン (Ac-Lys) を溶質に選んだ。この 2 種をそれぞれ、濃度 50 mg/mL で [Chl][dhp]水溶液 (モル分率 0.15) 中に配置した。分子またはイオンの個数はそれぞれ、Gly/[Chl][dhp]水溶液の系では Gly : 25 個、Chl : 103 個、dhp : 103 個、Wat : 1171 個、Ac-Lys/[Chl][dhp]水溶液の系では Ac-Lys : 25 個、Chl : 259 個、dhp : 259 個、Wat : 2932 個とした。これらをそれぞれ周期境界条件を課した立方体セル内に配置し、MD 計算 (GROMACS ソフトウェアを使用) によりイオン液体水溶液を温度 300 K、圧力 1 気圧に制御してそれぞれ平衡化 (112 ns) させ、その後 10 ns の軌跡を得て溶解構造の解析に用いた。この計算で力場ポテンシャルには OPLA-aa、特に [Chl]⁺ のパラメータをイオン液体用に調整したものをを用いた。

(計算結果) Gly および Ac-Lys と溶媒の間の水素結合を解析することにより (図 1)、Gly 及び Ac-Lys の NH₃⁺ 基が [dhp]⁻ と選択的に結合していることがわかった。

これは、[dhp]⁻との相互作用が他の溶媒種([Ch]⁺, 水)に比べて優先的に形成されることを示している。これに対して、Gly 及び Ac-Lys の COO⁻基に着目すると、水素結合の相手は溶媒種の個数比と概ね一致しており、特定の溶媒種と選択的に結合する傾向が見られなかった。これは、COO⁻基が溶媒種に対して比較的均等に分子間相互作用を形成することを示している。一方、[dhp]⁻ 同士の水素結合の様子を得るために多量体分布の解析をしたところ、アニオン同士にも関わらず多数の[dhp]⁻が多量体化しており溶液全体に渡り水素結合ネットワークを形成していることが得られた。

これらの結果を統合すると、Gly 及び Ac-Lys の COO⁻基は水素結合相手の選択性が低いのと対照的に、NH₃⁺基は[dhp]⁻との選択的な相互作用が支配的であり、これが [dhp]⁻と水が作る溶液全体の水素結合ネットワークに組み込まれている、という描像が明らかになった。この結果は、NH₃⁺基を側鎖にもつ Lys 残基を多く持つ蛋白質が高い溶解度（保存性）を持つという実験の解析結果を合理的に説明することができる。

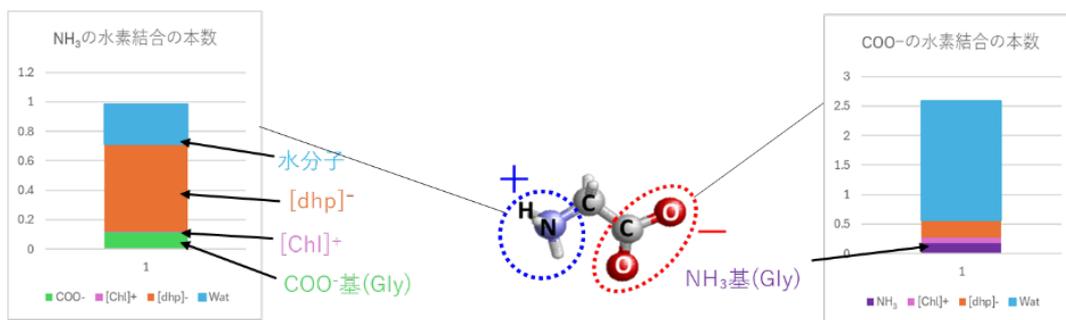


図 1 : Gly の NH₃ 基 (左) および COO⁻ 基 (右) の水素結合本数の内訳 (結合の相手)。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

分子動力学シミュレーションを学際共同利用の計算機で並列化により実行することができたため、高い計算効率で研究を進展させることができた。

4. 今後の展望

蛋白質の保存・非保存の原因を解明するために今後は、実験で用いた蛋白質の計算・解析へと発展させ、本研究で得られた基礎知見と合わせて溶解現象を明らかにする。

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース*		
		当初配分	移行*	追加配分
Cygnus	○	8000	0	0
Pegasus				

筑波大学計算科学研究センター 2024 年度学際共同プログラム利用報告書

Wisteria/BDEC-01				
	※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入			