

自由エネルギー計算によるタンパク質-脂質膜の相互作用解析*

Free energy analysis for membrane protein in lipid bilayer

齋藤 大明

理化学研究所 生命機能科学研究センター

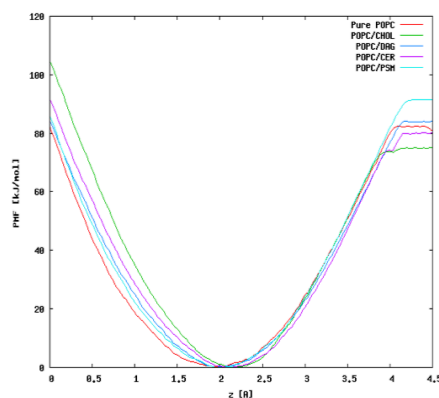
1. 研究目的

本研究ではコレステロール、セラミド、ジアセルグリセロール、スフィンゴミエリンを含んだ POPC 混合脂質膜の分子動力学シミュレーションを実行し、これら混合脂質膜の構造・ダイナミクスの詳細を解析する。さらに、これら混合脂質膜における POPC の膜厚方向に対する自由エネルギー曲線を評価し、脂質の flip-flop や膜からの離脱(desorption)過程における分子添加の効果について検証した。

2. 研究成果の内容

始めに POPC を 128 個、水分子を 8192 個用いた POPC 脂質二重層膜を作成し、これを参照系とした。混合脂質膜は POPC 分子の代わりにコレステロール(CHOL)、セラミド(CER)、ジアセルグリセロール(DAG)、スフィンゴミエリン(PSM)を添加して作成した。分子濃度は全て 20 mol%とした。PMF 計算はアンブレラサンプリング法により評価した。反応座標は z 軸 (膜厚方向) とし、POPC 脂質の P 原子を膜内中心方向に移動させた場合の PMF を膜透過(Flip-flop)の自由エネルギー曲線、膜外方向に移動させた場合の PFM を POPC の膜からの離脱(desorption)エネルギー曲線と定義して計算を行った。

右図に PMF 計算により得られた各系における POPC の膜厚方向に対する自由エネルギー曲線の結果を示す。自由エネルギー曲線の極小点は POPC の P 原子の膜内における平衡位置 (およそ $z = 2\text{nm}$ 付近) に対応する。 $z = 0$ では膜内中心の位置に対応する PMF 値 (Flip-flop 自由エネルギー障壁) となり、 $z = 4\text{nm}$ 以降は水バルク領域となり、PMF 値は POPC の膜系からの脱離エネルギー値に対応する。Flip-flop 自由エネルギー値の比較の結果、 $\text{POPC} \approx \text{DAG} \approx \text{PSM} < \text{CER} < \text{CHOL}$ となった。これは CHOL や CER は膜の凝集効果により、膜内パッキングが十分に増加したことが原因と考えられる。一方、DAG や PSM の PMF 値は $z = 0$ 付近では POPC との大きな差は見られないが、 $z < 2\text{nm}$ では POPC の PMF より増加する結果が示されている。一方、膜からの脱離エネルギーを比較した場合、 $\text{CHOL} < \text{CER} \approx \text{POPC} \approx$



* 研究過程によって内容に変更が生じたため、本報告書では「混合脂質膜における脂質分子の膜透過自由エネルギー曲線」について報告する

DAG < PSM となる結果が示された。これは POPC の膜から離脱においては CHOL や CER はエネルギー障壁を減少させる効果があることを示している。

3. 学際共同利用として実施した意義

課題達成のためには2ノード(40CPU)を使用するMDや自由エネルギー計算を複数、並行して実行する必要がある。自由エネルギー計算では溶質-溶媒相互作用の計算を大規模かつ高速に行う必要がある。このため大規模並列計算機システムの使用が必須となる。また計算対象が非常に大きな系であるため、並列計算機を用いた時の並列化効率が良い。そのため、COMAのようなメニーコアCPUを搭載した計算機ではより効率的に計算を実地することが可能となった。開発している自由エネルギー計算プログラムを計算機システムに最適化させることにより、計算効率や速度の改善させることができた。

4. 今後の展望

自由エネルギー計算にはアンブレラサンプリング法を用いたが、計算コストが高い問題がある。これら課題の解決のために、より計算効率の良い手法の適用を検討している。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. Syuya Aoyama, Jun Kaiwa, Peerasak Chantngarm, Satoru Tanibayashi, Hiroaki Saito, Masayuki Hasegawa, Kazume Nishidate, "Oxygen reduction reaction of FeN₄ center embedded in graphene and carbon nanotube: Density functional calculations", AIP Advances, 8, 115113 (2018).
2. Yousuke Takaoka, Mana Iwahashi, Andrea Chini, Hiroaki Saito, Yasuhiro Ishimaru, Syusuke Egoshi, Nobuki Kato, Maho Tanaka, Khurram Bashir, Motoaki Seki, Roberto Solano, Minoru Ueda, "A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception", NATURE COMMUNICATIONS, 9(3654), 1-13 (2018).
3. Hiroyuki Nakao, Chihiro Hayash, Keisuke Ikeda, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, and Minoru Nakano, "Effects of Hydrophilic Residues and Hydrophobic Length on Flip-Flop Promotion by Transmembrane Peptides", J. Phys. Chem. B, 122, 4318-4324 (2018).
4. Hiroaki Saito, Tetsuya Morishita, Taku Mizukami, Ken-ichi Nishiyama, Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao, "Molecular dynamics study of binary POPC bilayers: molecular condensing effects on membrane structure and dynamics", IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series, 1136, 012022, (2018).
5. Hiroaki Saito, Tetsuya Morishita, Taku Mizukami, Ken-ichi Nishiyama, Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao, "Free energy profiles of lipid translocation across pure POPC and POPC/CHOL bilayer: all-atom molecular dynamics study", IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series, in press.

(2) 学会発表

1. 齋藤大明, 大塚 教雄, 沖本 憲明, 泰地 真弘人, “分子シミュレーションを用いたシトクロム P450 に対する薬剤代謝部位予測”, 第 12 回分子科学討論会, 9 月 10 日-9 月 13 日, 2018 年
2. 齋藤大明, 大塚 教雄, 沖本 憲明, 泰地 真弘人, “分子シミュレーションを用いたシトクロム P450(CYP3A4)に対する薬剤代謝部位予測”, CBI 学会 2018 年大, 10 月 9 日-11 日, 2018 年
3. Hiroaki Saito, Tetsuya Morishita, Taku Mizukami, Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao, “Free energy profiles of lipid translocation across binary POPC bilayer mixtures: a molecular dynamics study”, Joint Conference of EMLG/JMLG Annual Meeting 2018 and 41st Symposium on Solution Chemistry of Japan, 9 月 4 日-8 日 2018 年
4. Hiroaki Saito, Naoki Kanoh, “Dynamical structure and thermal stability of polyene macrolactam heronamide C and A in lipid bilayer: a molecular dynamics study” The 1st International Symposium on Chemical Communication (ISCC2019), January 9th 2018 年
5. Hiroaki Saito, Tetsuya Morishita, Taku Mizukami, Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao, “Molecular dynamics study on the free energy profiles of lipid translocation across binary POPC bilayer mixtures”, XXIX IUPAP Conference in Computational Physics (CCP2018), 7 月 29 日~8 月 2 日, 2018.
6. Takao Otsuka, Noriaki Okimoto, Hiroaki Saito, Makoto Taiji, “Quantum chemical analysis of reaction indices and reaction path for drug molecules”, XXIX IUPAP Conference in Computational Physics (CCP2018), 7 月 29 日~8 月 2 日 2018 年.
7. Taku Mizukami, Hiroaki Saito, “Molecular dynamic study on solvation free energy of water and model protein”, XXIX IUPAP Conference in Computational Physics (CCP2018), 7 月 29 日~8 月 2 日, 2018.

(3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
COMA	○	10000	
Oakforest-PACS			
※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。			