

ポリモルフから生起する分子集団機能

京大化研¹、分子研²、東レ³ 松林伸幸¹、水口朋子²、茂本勇³

本課題の目的は、熱ゆらぎ程度の強さの相互作用・相関によって生成されるソフトな自己組織化構造や分子集団の機能を、単一分子の性質や分子内・分子間相互作用から計算科学的に予測することである。溶液・ミセル・脂質膜・タンパク質・高分子非晶のような様々な種類のソフト分子集合系への物質結合を、拡張された意味での溶媒和として定式化し、エネルギー表示溶液理論と大規模分子動力学シミュレーションを組み合わせ、化学的個性を反映した全原子モデルでの自由エネルギー解析を行う。

1つの研究対象は、脂質膜とタンパク質の相互作用であり、フリッパーフロップ運動の経路に焦点を当てた自由エネルギー解析を行っている。脂質分子として dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) を用いて二重膜を構成し、タンパク質としては glycophorin A の膜貫通部分 (23 残基) を用いている。水は、あらわに取扱っている。タンパク質の配置として、膜貫通配置とともに、膜の法線方向に対して直角となる配置を、膜中心からの法線距離を 5 Å ごとに変えて検討している。各配置について、DMPC と水を混合溶媒と見なし、タンパク質を溶質とすることで、エネルギー表示法を適用し、溶媒和自由エネルギーを計算した。自由エネルギー計算の結果、膜貫通配置が最安定であり、さらに、膜の法線方向に対して直角となる配置では、法線距離が 15 Å 程度のとき、自由エネルギー安定化が起こることを見出している。この配置を取るとき、タンパク質が疎水コアの外部領域に存在することを示すものであり、その安定性の原因を探るために、溶媒和自由エネルギー値を DMPC からの寄与と水からの寄与に分割した。DMPC からの寄与は、法線距離への依存性が弱く、全溶媒和自由エネルギーの法線距離依存性は、水からの寄与によってもたらされることが分った。水とタンパク質の (引力的) 相互作用は、タンパク質が膜の外側にあり水に近いほど強くなるが、水による排除体積効果 (斥力的相互作用の主要部分) は、水の密度増加に伴い急増する。そこで、2つの相互作用の効果の拮抗により、膜の法線方向に対して直角となるとき、タンパク質は疎水コアの外部領域で安定化することが明らかになった。水との引力的および斥力的相互作用の拮抗機構は、脂質膜系での疎水小分子の場合の挙動と共通であり、さらに、水の気液界面や超臨界水でも共通であることが分っている。

さらに、高分子の吸水能を、自由エネルギー計算に基づいて検討している。ここでは、高分子運動の緩慢さによるサンプリング効率の低下の問題を解決するために、レプリカ交換法を用いるとともに、高分子鎖をセグメントの集合と捉え、溶質である水と溶媒と見なすセグメントの相互作用の分布関数を用いることで吸水の自由エネルギーを構成した。セグメントは、サイズが小さいので運動が早く、サンプリング効率が良い。疎水基のみからなる高分子から親水基を含むものまで、多様な高分子を検討した結果、自由エネルギー計算値の実験値との差は平均 0.5 kcal/mol であり、高分子系の全原子自由エネルギー計算が、実用的な精度と速度で可能であることが分った。