

# 分子動力学計算を利用した

## 生体分子の自由エネルギー反応経路ネットワーク

### Free Energy Reaction Route Network of Biomolecules Using Molecular Dynamics Simulation

(大阪公立大学理学研究科化学専攻) 満田 祐樹

mitsutay@omu.ac.jp

超球面探索法[1,2]は、調和振動子ポテンシャルからのズレを検知することによって自動的に反応経路を見つけ出す方法である。私のこれまでの研究で、分子動力学計算を利用して多次元自由エネルギー地形を計算し、超球面探索法を利用して反応経路ネットワークを算出するプログラムの開発を行ってきた[3]。このプログラムの特徴として、様々な自由エネルギー地形の計算方法へ適用できる点がある。超球面探索法を利用することによって、反応経路ネットワークという観点から生命現象のダイナミクスを解き明かすことが可能となった。

本発表では、研究結果の1つとして、薬剤分子の生体膜透過シミュレーションの結果を示す。生体膜は疎水性基を親水性基が囲み、浸透膜として細胞の内外をコントロールする役割を果たす。薬剤分子において生体膜の通りやすさは、経口投与時の吸収、細胞内にあるターゲットへのアプローチという2点で薬効に重要な影響を与える。これまでの膜透過シミュレーションでは、膜透過方向の1次元のみを考えてMD計算を行う研究が大半であった。しかしながら、多くの薬剤は分子内構造を様々に変えるため、水中では親水性構造、膜中心では疎水性構造を取るはずである。そのため、1次元の計算では計算結果の正確性に欠ける部分があった。そこで本研究では、膜透過方向と薬剤分子内構造両方を含む多次元自由エネルギー空間を計算し、反応経路ネットワークを求めた。その反応経路を元に各安定状態間への反応速度を計算し、マルコフ連鎖モデルを使用して、膜透過をする速度を求めるための時間発展シミュレーションを行った。その結果、反応経路ネットワークを利用することにより、高い精度で実験結果を再現することを示した。

#### 参考文献

- [1] Ohno, K.; Maeda, S. *Chem. Phys. Lett.*, **384** (4–6), 277–282 (2004).
- [2] Maeda, S.; Ohno, K. *Chem. Phys. Lett.*, **404** (1–3), 95–99 (2005).
- [3] Mitsuta, Y; Shigeta, Y., *J. Chem. Theory Comput.* **16.6**, 3869–3878 (2020).