

# 自由エネルギー反応経路ネットワーク解析による

## piracetam の生体膜透過シミュレーション

<sup>1</sup>公大院理, <sup>2</sup>RIMED

○肥田 吉騎<sup>1</sup>, 満田 祐樹<sup>1,2</sup>, 麻田 俊雄<sup>1,2</sup>

**【序論】** 経口投与された薬剤分子は脂質二重膜からなる生体膜を透過することで目標とする分子にたどり着きその薬効を示す。このため薬剤分子の膜透過性は薬剤設計において重要な要素の一つである<sup>[1]</sup>。分子動力学シミュレーションによる膜透過性の研究は多く行われているが多くは分子内部の構造変化を詳しく調べられてはいなかった。そこで本研究では、膜透過時の薬剤分子自身の構造変化に対して超球面探索法<sup>[2]</sup>を利用した反応経路ネットワーク解析<sup>[3]</sup>で調べることによって、その振る舞いの解明を目指した。

**【方法】** 本研究では薬剤分子として piracetam (Figure 1)<sup>[4]</sup>を用い 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DOPC) からなる脂質二重膜に対する透過性を解析した。piracetam は回転可能な二面角が $\theta_1$ ,  $\theta_2$ の2つある。それに膜中心で0となるような膜の法線方向の座標 $z$ を加えた $\{\theta_1, \theta_2, z\}$ の3つを集団変数として分子動力学シミュレーションを行い、3次元の自由エネルギー地形を計算した。次にこの自由エネルギー地形中に存在する準安定点(EQ)と遷移状態(TS)を探索し、自由エネルギー反応経路ネットワーク<sup>[3]</sup>を調べた。また、膜の外側における薬剤分子のEQ構造と、膜の中心におけるEQ構造を比較した。

**【結果】** 自由エネルギー地形中に 274 個の EQ と 297 個の TS が見つかった。 $z$ を変数とした平均力ポテンシャルは Figure 2 のようになった。水中( $z = 30 \text{ \AA}$ )における値を 0 として、膜透過における障壁  $\Delta G$  は 25.1 kJ/mol であり、膜透過係数は $1.81 \times 10^{-3} \text{ cm/s}$ であった。膜中心( $z = 0 \text{ \AA}$ )と水中( $z = 30 \text{ \AA}$ )での最安定構造を比較すると、膜中心では丸まって分子内水素結合を形成する構造が安定であるのに対し、水中では伸びた構造が安定であった(Figure 2)。その他の詳細は当日発表する。

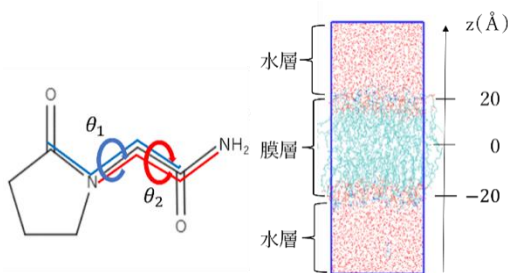


Figure 1. piracetam の構造と膜のモデル。piracetam の回転可能な二面角( $\theta_1, \theta_2$ )と膜透過方向の座標  $z$  を示した。

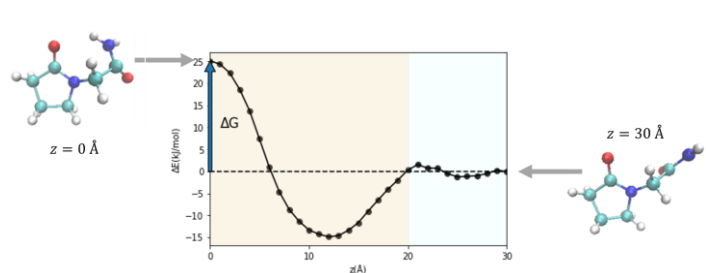


Figure 2. 位置依存の平均力ポテンシャルと水中・膜中心での最安定構造

### 【参考文献】

- [1] Albert P Li, *Drug Discov Today*, **6**, 7 (2001)
- [2] K. Ohno and S. Maeda, *J. Phys. Chem. A*, **110**, 8933 -8941 (2006)
- [3] Y. Mitsuta, T. Asada and Y. Shigeta, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 26070-26082 (2022)
- [4] G. Hitzenberger, H. Rameis, and C. Manigley, *CNS Drugs*, **9**, 19-27 (1998).