

脂質二重膜内における蛍光分子の溶解状態を考慮した励起状態解析

(阪大院基礎工) ○岡部 涼・松原 優弥・笠原 健人・松林 伸幸

Analysis on excited-state considering the dissolution state of a fluorescent probe in a lipid membrane bilayer (*Graduate School of Engineering Science, Osaka University*) ○Ryo Okabe, Yuya Matsubara, Kento Kasahara, Nobuyuki Matubayasi

Properties of lipid membranes such as polarity and fluidity are closely related to pharmacokinetics and cellular functions. These properties are often quantitatively determined by various spectroscopic measurements of fluorescent probes supported in the membranes. Thus, elucidating the dissolution state of fluorescent molecules in the atomistic scale would lead to our deeper understanding of the physicochemical properties of membranes. Here, we investigate the dissolution state of Prodan, a widely used probe to analyze the membrane-interface property, in a lipid membrane from the viewpoint of the free energy profile through molecular dynamics (MD) simulations. Using the MD configuration, the excitation energy of Prodan within the membrane is evaluated with time-dependent density functional theory (TD-DFT). We qualify the relationship between excitation energy and dissolution state. It is found that the excitation energy varies depending on Prodan's position and orientation within the membrane through the Prodan-solvent electrostatic interaction.

Keywords : MD simulation; Free energy; lipid membrane; Quantum chemistry; Excited state

脂質二重膜（脂質膜）の極性や流動性は細胞機能や薬物動態に深く関わっており、膜物性の物理化学的解析は生体機能や薬物設計に有用である。膜物性は、Prodanに代表される蛍光分子を脂質膜に担持させた上で種々の分光測定を行うことにより解析される。例えば、脂質膜系に対するエタノールなどの共溶媒添加は、薬剤分子の透過促進など薬物送達制御の観点から注目されているが、添加に伴う膜物性の変化は蛍光スペクトル解析によって行われている[3, 4]。一方で、蛍光分子の脂質膜内での溶解状態（位置、配向）の詳細は明らかではないため、蛍光測定で得られたスペクトルの原子レベルでの解釈には困難が伴う[1]。そこで本研究では、効率的な配置サンプリングを実現するレプリカ交換アンブレラサンプリング法

(Replica exchange umbrella sampling, REUS) [2] をDOPC脂質膜に溶解したProdanに対して適用し、その溶解状態を自由エネルギーの観点から高精度に決定した。その後、得られた配置に対して、量子化学計算によりProdanの励起状態の溶解状態依存性を解析した。その結果、各配置での溶媒の効果による基底状態での静電相互作用の違いが基底状態でのエネルギー準位と密接に関係し、励起エネルギーに影響を及ぼすことが分かった。さらに、エタノールを添加した脂質膜系についても同様の解析を行うことで、エタノール添加によるProdan-脂質膜の静電相互作用の変調が励起エネルギーの分布変化に支配的に寄与することが分かった。

[1] W. Nitschke *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **116**, 2173 (2012). [2] Y. Sugita *et al.*, *J. Chem. Phys.*, **113**, 6042 (2000). [3] J. Zeng *et al.*, *Biophys. J.*, **68**, 567 (1995). [4] F. Moyano *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **110**, 11838 (2006).