



A molecular simulation study on structural properties and performance investigation of biomimetic artificial water channels

Wu Hao Chen

(Degree)

博士 (学術)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Date of Publication)

2019-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7199号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007199>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



Dissertation Abstract

Name: WU HAO CHEN

Department: Chemical Science and Engineering

Dissertation Title (If written in a foreign language, provide a Japanese translation as well.)

A molecular simulation study on structural properties and
performance investigation of biomimetic artificial water channels

(分子シミュレーションによる生体模倣人工水チャネルの構
造特性と性能に関する研究)

Academic Supervisor: Hideto Matsuyama

Chapter 1. Introduction

Global water scarcity and pollution became a serious problem around the world. In order to address this issue, membranes processes have been widely applied to water treatment. Due to the increasing requirement for water, it is necessary to continue search for membranes that can function in the high levels of water flux that are required for separation processes. In order to obtain enhanced water mobility, the types of composite membranes function as a selective “water channel” to achieve a high level of water flux. If a biomimetic membrane with an artificially designed channel whose structure is simple, stable, and safe can be prepared instead of Aquaporin or GA embedded membranes, an extremely higher water permeability than that of ordinary RO membranes made of organic polymers can be expected even under lower applied pressure conditions. This high water flux membrane enables us to save cost of drinking water production innovatively coupled with the reduction of required membrane area and foot print of a water treatment plant. In addition, these types of designed water channel has a possibility to be formed suitably for the forward osmosis (FO) membrane process in which ordinary polymeric membranes are difficult to exhibit enhanced water flux. Therefore, a biomimetic water channel is assumed to have a high potential as a novel membrane material. In order to develop a next generation type high water flux membrane, it is indispensable to understand microscopic phenomena such as a relationship between water transport mechanisms and channel structures in molecular scale. This is an issue to be addressed for an efficient channel design, for which a computational scientific method can be useful and reasonably applied.

In simple word, two different types of artificial water channel, cyclic peptide nanotube and amphotericin B_ergosterol simulation model, were constructed by using simulation technique. In cyclic peptide nanotube discussion, four type nanotubes were constructed to study the effect from hydrophobic modification function group and the structural properties and transport performance were be analyzed and compared. On the other hand, two type amphotericin B_ergosterol channels were established to compare the difference between single-layer and double layer channel. Also, structural characteristic and transport performance were be analyzed and compared too. After summarize the properties of these two artificial water channel. The simulation models were assigned to forward osmosis process simulation. In this discussion, ion rejection ability and the resistance of entrance of nanotube/channel were be considered. In order to find more realistic application of biomimetic water channel. Finally, we obtained some reasonable results which showed great agreement with previous study and experimentally work. Further, the information under atom scale could be useful data base for novel material design.

Chapter 2. Preparation of cyclic peptide nanotube structures and molecular simulation of water adsorption and diffusion

Molecular simulation was used to explore the structural characteristics and transport performances of cyclic peptide nanotubes (CPNTs). A molecular dynamics (MD) technique was used to construct four different molecular models of nanotubes: an octamer prototypical cyclic peptide (8CP); and, three cyclic peptides modified by replacing one or two L-Lysine or L-Leucine groups with an aromatic amino acid, 3-amino-2-methylbenzoic acid (γ -Mba-OH). MD simulation was used to explain how the hydrophobic modification of functional group affects the structure, channel volume, interior affinity, and transportation behavior of water in CPNTs. The Monte Carlo (MC) method was adopted to investigate the sorption behaviors in these four types of CPNTs. The internal diameter, channel morphology, and volume analyses indicated that modified functional groups disrupted the symmetry of cyclic peptides and changed the structural characteristics of the nanotubes. The hydrogen bond distribution and interaction energy analyses suggested that the modified γ -Mba-OH functional groups reduced the interior affinity between water molecules and nanotubes, which led to hydrophobic properties. The adsorption analysis revealed that a greater number of modified functional groups in CPNTs resulted in a lower affinity for water molecules, which lowered the adsorption amount in low-pressure regions. The modified γ -Mba-OH functional groups lowered the attractive forces and enlarged the channel volume, which was reflected in the diffusion calculation that showed improvements in water diffusivity in most cases. The results of the structure and water transport properties of CPNTs, as shown by the MD technique and MC methods, provided useful information that would have been difficult to obtain in an actual experiment. The simulation techniques can assist in the analysis of nanotube structural properties and in the transport behavior of the molecules in CPNTs.

Chapter 3. Water transport and ion rejection investigation for application of cyclic peptide nanotubes to forward osmosis process: a simulation study

Transport performance of water molecules and the ion-rejection ability of cyclic peptide nanotubes (CPNTs) were examined on a molecular level via a simulation of forward osmosis (FO) filtration phenomena. A FO filtration model and three types of CPNTs, 8CP, Mba-8CP, and 4Mba-8CP (with different levels of modification by hydrophobic functional groups), were constructed via molecular dynamics (MD). MD simulation was adopted to explain the diversity transport mechanism between different types of CPNTs, and to analyze how hydrophobic modified functional groups affect the FO filtration process. The hydration structures of cations and anions were validated via radial distribution function (RDF) and hydration analysis. The interaction energy of van der Waals (vdW) and coulombic energies at the interface between water molecules and the

first cyclic peptide cage suggested that hydrophobic modified functional groups reduced the interior affinity between water molecules and nanotubes, which made it difficult for water molecules to enter a nanotube. During FO filtration calculation, the alteration in the number of water molecules in each region of saltwater, pure water and membrane was traced and recorded. The osmotic pressure was considered as the driving force for concentration-driven FO process which was calculated via the Van't Hoff equation in this work. By combining the above results, water permeabilities of the three types of CPNTs could be directly calculated and compared. The results of the water permeabilities agreed well with the interaction energy analysis. Finally, the hydration structure of cations within a nanotube was used to directly study the ion rejection mechanism of CPNTs. Three types of CPNTs showed high selectivity between water molecules and ions. The partial charge distribution of a cyclic peptide cage illustrated how cations are trapped within nanotubes. A microscopic view of this information was informative in the analysis of nanotube properties and in the application of CPNTs to the filtration process.

Chapter 4. Preparation of Amphotericin B-Ergosterol structures and molecular simulation of water adsorption and diffusion

Molecular simulation was used to explore the structural characteristics and water transport performance of Amphotericin B-Ergosterol (AmBER) channels. A molecular dynamics (MD) technique was used to construct two types of molecular models of AmBER channels: single-layer channel (SLC) and double-layer channel (DLC). A MD simulation was used to illustrate the differences between SLC and DLC AmBER models with respect to structure, channel diameter, interior affinity, and transportation behavior of water molecules. A Monte Carlo (MC) method was adopted to investigate the sorption behavior in these two types of AmBER channels. The intramolecular properties and intermolecular interactions indicated the feasibility of the simple model construction method adopted in this study. The internal diameter and channel shape showed that the use of funnel-type AmBER channels would lead to high levels of permeability and selectivity. The special tunnel shape was reflected in the diffusion calculation that resulted in a high displacement of water molecules in two types of channel models. The water molecule-channel hydrogen bond distribution and snapshot analyses of the adsorption site revealed an affinity between the amphotericin B monomer and water molecules. The novel chemical structure of the amphotericin B monomer features simultaneous hydrophilic and hydrophobic segments. This particular structural characteristic was reflected in the unique shape of the water adsorption isotherm curves, which show a unique three-step increase in equilibrated water pressure. In transport prediction, two AmBER models had similar permeability values but different water transport mechanisms. Concisely, fabrication of the artificial water channel would help to enhance the water permeability in the water

(Name : WU HAO CHEN NO. 4)

transport process. The results from the simulation provided valuable information for structural characterization and in estimating the transport behavior of the molecules in the AmBER channels.

Chapter 5. Applying Amphotericin B-Ergosterol in Forward Osmosis: a simulation study

Water-molecule transport properties of an Amphotericin B-Ergosterol (AmBER) channel were examined on a molecular level via simulation of the forward osmosis (FO) filtration phenomena. FO filtration and double-layer channel (DLC) AmBER channel models were constructed via molecular dynamics (MD). MD simulation was adopted to explain the diversity transport mechanism of a novel AmBER channel, and the channel performance was compared with that of actual AmB channel membranes and a commercial polyamide membrane. AmBER water channel not only showed more than 100-fold greater permeability than polyamide membrane, but also completely rejected Na^+ and Cl^- ions during the simulation time of 4.5 ns.

Chapter 6. Conclusions

The structural characteristics and transport behaviors of two types of candidates of water channel, cyclic peptide nanotube and amphotericin b channel, were thoroughly analyzed via MD and MC. The nanotube/channel morphology, internal diameter, and simulated tunnel volume results revealed the structural properties of molecular model. Hydrogen bond and interaction energy analysis indicated that the affinity between nanotube/channel and water molecular. Afterwards, the water molecular transport performance within nanotube/channel could be studied from diffusion and sorption behavior, and the water permeability would be calculated by solution-diffusion model. Further, these two types of artificial water channel were applied on forward osmosis simulation model. The performance of water permeability and ion rejection ability was introduced.

From the results, the nano-scale tunnel provide enough space for water molecule transport and the affinity analysis suggested that the hydrophobic tunnel could assist water molecule diffusion. In transport performance, two types of simulation model showed the comparable water permeability property. The prediction value is much higher than commercial reverse osmosis membrane. In the other hand, the permeability performance from forward osmosis simulation model was much lower than the results from solution-diffusion model, because of the resistance of entrance. However, the result suggested the high ion rejection ability during the calculation period. From the above description, we could see the potential of cyclic peptide nanotube and amphotericin b to instead aquaporin, and also the feasibility of forward osmosis application.

In summary, in order to find the suitable material for artificial water channel, molecular simulation technique was adopted to investigate the properties of candidate materials under atom scale in this work. Computational simulation and analysis at the microscopic level can be a helpful and reliable

(Name : WU HAO CHEN NO. 5)

tool for the design of novel materials for biomimetic membranes. The details of the mechanism of ion rejection by such a biomimetic channel can also be applied on a molecular scale and should be helpful in revealing other ion rejection mechanisms. In simple word, molecular simulation shows great promise as a method that could assist in the design of novel material.

氏名	WU HAO CHEN		
論文 題目	A molecular simulation study on structural properties and performance investigation of biomimetic artificial water channels (分子シミュレーションによる生体模倣人工水チャネルの構造特性と性能に関する研究)		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教授	松山 秀人
	副 査	教授	石田 謙司
	副 査	教授	荻野 千秋
	副 査		
	副 査		印
要 旨			
<p>概要</p> <p>世界的な人口の増加と経済発展に伴う世界的な水不足と水質の汚染という問題を解決するために、省エネルギーかつ簡便な膜プロセスが水処理に広く応用されている。しかし、今後ますます高まる水需要に応えるためには、更なる高透水性を有する高性能な分離膜の開発が望まれる。高透水性膜の実現は、膜面積および水処理プラントの敷地面積の低減およびに運転コストの節約に寄与し、造水コストがさらに削減されることで水処理問題の解決に貢献できるものと思われる。このような高透水性を有する膜として、従来の有機高分膜とは異なる、生体膜の様に特殊な水チャネルを複合化した生体模倣型の新しいタイプの人工膜が期待されている。アクアポリンやグラミシジン A といったらせん状の分子構造を有する物質が水チャネルとして知られているが、それぞれ構造が複雑で高価であったり、毒性を有するなどの欠点がある。新規な水チャネルを自由に設計し、その特性を簡便に評価する手法を確立することが、新規水処理膜の開発において求められている。また、自由な膜設計が可能となることで、従来の逆浸透 (RO) 膜開発に留まらず、より造水コストの低減が期待される正浸透 (FO) 膜プロセスへの応用に適した次世代型水チャネルの設計にもつながると思われる。このとき、分子レベルのミクロな視点から水透過機構とチャネル構造の関係を明らかにすることが不可欠であり、そのためには、計算科学的手法を用いることが有効である。</p> <p>以上の背景から、本研究では分子シミュレーションを用いることにより、従来のらせん状水チャネルとは異なる、積層 (stacking) 型と環状配列 (surrounding) 型の 2 つのタイプの水チャネルの分子構造を設計した。その構造と安定性を明らかにするとともに、水分子の吸着性、拡散性、さらに FO 膜プロセスにおける水透過性について評価を行うことで、これらの水チャネルの設計指針と水チャネル膜としての応用可能性について検討を行った。</p> <p>第 1 章は緒論であり、膜による水処理プロセスの概要、既存の水チャネルの概要とそれを用いた水処理膜の研究動向と問題点を指摘した。また、分子シミュレーションの概要と本研究において適用したシミュレーション手法と計算に必要な力場の詳細について説明を行った。さらに本論文の研究目的と研究概要をまとめた。</p> <p>第 2 章では、水の透過方向に対して垂直に環状ペプチドがスタックすることでシリンダ状のチャネルを形成する環状ペプチドナノチューブ (cyclic peptide nanotube, CPNT) の特性に着目した。分子動力学法により分子構造の異なる 4 つの CPNT を水チャネルのモデルとして作成した。1 つの環状ペプチドは 8 つのアミノ酸残基から構成されるが、その一部のアミノ酸分子 (L-Lysine または L-Leucine) を 1 つから 4 つ疎水的な芳香族系分子である 3-amino-2-methylbenzoic acid (γ-Mba-OH) に置換することでチャネル内表面の一部が分子レベルで疎水化されたチャネルの構造と水の吸着性・拡散性に及ぼす疎水基の影響について検討した。水分子と CPNT との相互作用は水素結合の形成の様子と吸着等温線より評価し、水の拡散性は水分子の最小二乗変位から評価した。γ-Mba-OH 基の導入により、チャネルの形状、内径および容積が変化した。この疎水基は、水分子との水素結合の形成を妨げ、置換する γ-Mba-OH 基が多いほど、チャネル内の疎水性が高まり、水吸着性は低下した。その一方で、チャネル内の疎水性が増すことにより水分子の拡散性の向上が観測された。結果的に、吸着拡散モデルに基づいて予測された透水性は、1 つだけ疎水基を導入した Mba-8CP において最も高くなった。γ-Mba-OH 基の導入によるチャネル形状、吸着性、および拡散性の違いが複合的に作用することにより、水の透過性が変化することが明らかとなった。</p> <p>第 3 章では、分子動力学法による正浸透 (FO) シミュレーション手法を考案し、前章で作成した 3 つの異なる CPNT モデルにおける透水性とイオン阻止性について、FO シミュレーションにより直接評価を</p>			

氏名	WU HAO CHEN
----	-------------

行った。評価した CPNT モデルとしては、 γ -Mba-OH 基を導入していない 8CP、1 つ置換した Mba-8CP、および 4 つ置換した 4Mba-8CP を用いた。FO シミュレーションに先立ち、水中の Na^+ および Cl^- イオンの水和構造が正しく再現されることをイオン周りの水分子構造の動径分布解析により確認した。FO シミュレーションにおいては、塩水と純水の間に CPNT を挟んだ FO シミュレーションセルの各領域の水分子の個数を経時的に計数することにより、その変化速度から透水速度を計算した。8CP および疎水基を 1 分子当たり 1 つだけ導入した Mba-8CP において、通常の RO 膜と比べて 100 倍から 1000 倍にもおよぶ高い透水性が発現することが確認され、新たな水処理膜としての可能性が示された。一方、疎水基を 4 つ導入した 4Mba-CP モデルでは、前章で示されたようにチャネル内での水の拡散性は高かったが、チャネル内への水の進入が起りにくく、結果的に透水性をほとんど示さなかった。ここでも、水チャネルの親疎水性のバランスが重要であることが示唆された。また、いずれの CPNT モデルにおいても、10 ns の計算時間内での塩の透過は認められず、このようなチャネルが高い塩阻止性を有することが示唆された。これは、環状ペプチド分子の部分電荷分布がチャネル入口でのアニオンの反発・進入阻止とチャネル内でのカチオンの補足と低拡散性に寄与していることに起因していることが明らかとなった。

第 4 章では、第 2 章および第 3 章で扱ったものとは異なる形状を有するチャネルとして、水の透過方向に対して平行に分子が環状に並ぶことでチャネルを形成するアンフォテリシン B (AmB) -エルゴステロール (AmBEr) チャネルの特性に着目した。分子動力学法により 8 つの AmB 分子およびエルゴステロール分子が環状に並んで 1 つのチャネルを形成するモデル (single-layer channel, SLC) と、この SLC がテイル部分を互いに接することで、16 個の AmB 分子とエルゴステロール分子が 1 つのチャネルを形成するモデル (double-layer channel, DLC) を作成した。それぞれのモデルのチャネル構造と水の吸着性・拡散性に及ぼすチャネルの末端および DLC のチャネル接合部分の疎水性の影響について検討した。いずれのチャネルモデルも AmB 分子中央部でチャネル径がやや減少する漏斗状のチャネルを安定に形成することが分子シミュレーションにより示された。チャネルの末端は親水的であるため、チャネルの入口と出口付近において水分子の吸着が見られたが、DLC モデルにおいては、本来親水的なチャネルの接合部はチャネル構成分子同士で相互作用をするため、水の吸着性は低く有効な吸着サイトとして作用しなかった。一方、いずれのモデルもチャネル中央部は相対的に疎水的であるため、水分子の高い拡散性に寄与したが、DLC モデルでは漏斗状構造由来のチャネルの拡大部が疎水的な接合部となったため、チャネル収縮部のみが疎水的となる SLC モデルに比べて、DLC モデルはより高い拡散性を示した。結果的に、チャネルの長さが約 2 倍異なるにもかかわらず、高い吸着性がある SLC と高い拡散性がある DLC いずれのチャネルにおいても、吸着拡散モデルにより予測される透水性能は同程度に高いことが示唆された。

第 5 章では、第 3 章で用いた分子動力学法による正浸透 (FO) シミュレーション手法を、前章で作成した AmBEr の DLC モデルに適用し、透水性とイオン阻止性について FO シミュレーションにより直接評価を行った。第 3 章と同様に FO シミュレーションにおいては、塩水と純水の間に AmBEr を挟んだ FO シミュレーションセルの各領域の水分子の個数を経時的に計数することにより、その変化速度から透水速度を計算した。AmBEr チャネルにおいても、4.5 ns の計算時間内での塩の透過は認められず、このチャネルも高い塩阻止性を有することが示唆された。FO シミュレーションで計算された透水性能は、環状ペプチドチャネルのものと同様であり、AmBEr チャネルも高い透水性を有する可能性が明らかとなった。また、実験的に報告されている AmB チャネル膜の透水性とは、膜面積当たりのチャネル面積割合として 10% を仮定することにより良好に一致し、妥当な透水性能の予測が本 FO シミュレーションにより行われたことが示された。

第 6 章では、本研究の結論を述べ、まとめを行った。本研究で検討された CPNT や AmBEr といった水チャネルは、一般的な水処理膜の性能を凌駕し、既存の水チャネル物質の透水性と比較しても同等かそれ以上の性能を有していることが計算機シミュレーションによって明らかとされ、これら水チャネル膜開発の重要性を示すとともに、その設計指針を与えることに成功した。

本研究は、分子シミュレーションを用いて水チャネル設計を行い、透水性を直接評価可能な FO シミュレーション手法を新たに開発・適用することで分子レベルのミクロな視点から幾何構造の異なる 2 種類の新規な水チャネルの構造と特性について研究したものであり、FO 膜法による水処理プロセスの開発において重要である高性能水チャネルの構造、および計算科学的手法による新規な膜設計・評価に関する重要な知見を得たものとして価値ある集積である。提出された論文は工学研究科学学位論文評価基準を満たしており、学位申請者の WU HAO CHEN は、博士 (学術) の学位を得る資格があると認める。