

## 2P058

# 分子動力学法によるスフィンゴ脂質/コレステロール混合二重膜の構造とダイナミクス

(<sup>1</sup>金沢大学・理工・数物, <sup>2</sup>産総研・計算科学, <sup>3</sup>CREST-JST) ○齋藤大明<sup>1,2,3</sup> 篠田渉<sup>2,3</sup>, 三上益弘<sup>2,3</sup>

### 1. 序論

コレステロールはグリセロ脂質よりも、スフィンゴ脂質との親和性が良く、これら脂質の混合系において、コレステロールの添加により相分離を誘起する。これは生体膜中においても存在すると信じられており、コレステロールリッチなマイクロドメインは脂質ラフトと呼ばれる。ラフトは生体内においてシグナル伝達などの役割を有する機能性ドメインであるとされているが、その膜内における脂質の構造やダイナミクスの詳細は明らかでない [1]。本研究では、スフィンゴ脂質(dipalmitoyl sphingomyelene; PSM)二重層膜の分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、コレステロール添加に伴う膜の構造やダイナミクスへの影響について調べた。また、グリセロ脂質(dipalmitoyl phosphatidylcholine; DPPC)二重膜についても同様の MD 計算を行い、その結果の比較から、スフィンゴ脂質膜の特質を報告する。

### 2. 計算

MDシミュレーションはスフィンゴ脂質・グリセロ脂質二重膜系へのコレステロールの効果明らかにするために、膜中におけるコレステロール濃度を 0%~50%の間で 10%ずつ変化させて行った。計算に用いた力場はPerttu等[2]が開発したGROMACSポテンシャルである。系の平衡化のためまず 50nsの予備計算を行い、その後 50nsの本計算によりダイナミクスや構造解析を行った。各コレステロール濃度における分子面積や膜厚の大きさ、脂質アシル鎖のオーダーパラメータ( $S_{CD}$ )やゴーシュ構造の割合、原子分布や空隙分布の解析により、コレステロールによる脂質膜の構造変化を調べた。さらにCavity biased particle insertion (CBPI)法[3]を用いて水分子の膜透過性の評価も行った。脂質の側方拡散係数は平均二乗変位(MSD)から評価した。

### 3. 結果と考察

図 1 に各コレステロール濃度に対する DPPC, PSM 二重膜の平均分子面積の値を示す。どちらの系もコレステロール濃度の上昇にしたがって面積の減少が見られ、コレステロール濃度 30%からは両者の膜面積はほぼ同じ値となることが示された。同様の傾向は膜厚の変化に対しても見られた (図 2)。

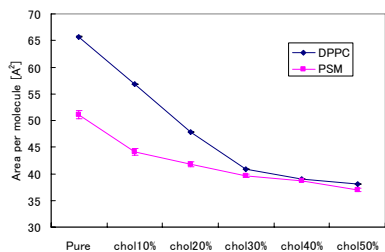


図 1. コレステロール濃度変化に対する平均分子面積の推移

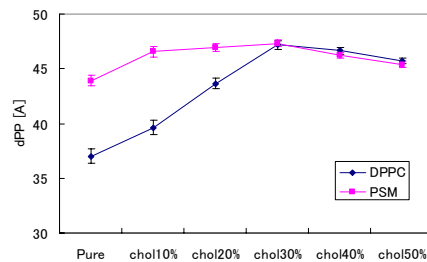


図 2. コレステロール濃度変化に対する膜厚の推移

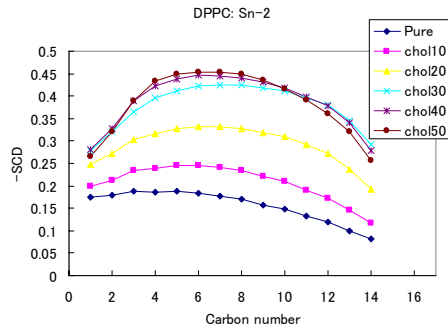


図 3. コレステロール濃度変化に対する DPPC アシル鎖(Sn-2)のオーダーパラメータ推移

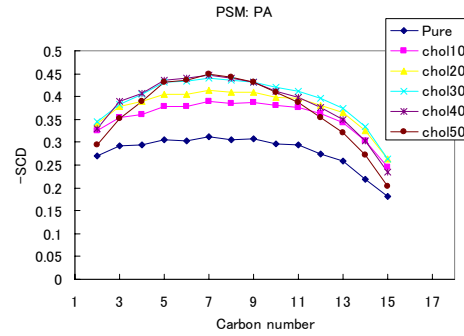


図 4. コレステロール濃度変化に対する PSM アシル鎖(PA)のオーダーパラメータ推移

図 3 に脂質のアシル鎖の各炭素におけるオーダーパラメータを示す。どちらの系においてもコレステロール濃度の増加に従って脂質の配向秩序が高くなる様子が見られた。コレステロール添加の影響はグリセロ脂質の方が大きい。コレステロール濃度 30%以上ではグリセロ脂質とスフィンゴ脂質で大きな違いは見られなくなった。図 4(a)に CBPI 法を用いて評価された DPPC 二重膜の膜面法線方向に沿った水分子の膜透過自由エネルギー障壁の変化の様子を示す。この図で横軸原点が二重膜中心に対応し、およそ  $|Z| < 20 \text{ \AA}$  が二重膜の疎水鎖領域となる。同領域における水の化学ポテンシャルは膜外の領域 ( $|Z| > 30 \text{ \AA}$ ) に比べて高く、これは水分子の膜透過の自由エネルギー障壁の高さを示す。また、コレステロール濃度の増加に伴って自由エネルギー障壁の増加が見られ、特にコレステロール分子の存在する  $|Z| < 5 \sim 15 \text{ \AA}$  における増加は著しい。これはコレステロール添加により水分子の膜透過性が減少することが意味する。同様の結果は PSM 二重膜においても見られた。しかしながら、コレステロール濃度 30%以下におけるエネルギー障壁の比較を行うといずれの系においても PSM 二重膜の自由エネルギー障壁の方が高いことが示された (図 4(b) 参照)。その他、膜内パッキング特性や脂質間相互作用、水和やダイナミクスに対する影響については紙面の都合上割愛し、当日報告する。

#### 4. 参考文献

- [1] 八田一郎・村田昌弘, 「生体膜のダイナミクス」 共立出版株式会社 (2003)
- [2] P. Niemela, M. T. Hyvonen, I. Vattulainen *Biophys. J* **87** (2004) 2976.
- [3] W. Shinoda, M. Mikami, T. Baba, M. Hato, *J. Phys. Chem B*, **108** (2004) 9346.

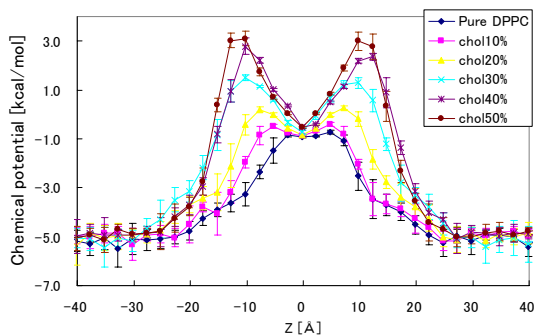


図 4(a). コレステロール濃度変化に対する水の化学ポテンシャルの推移 (DPPC 膜)

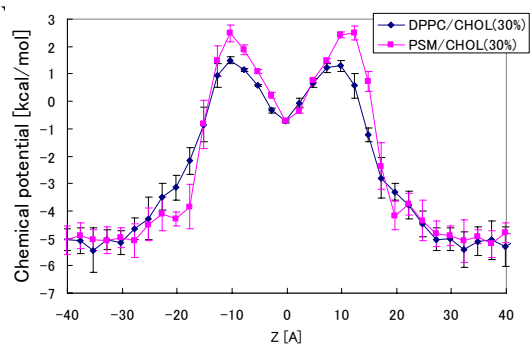


図 4(b). コレステロール濃度 30%における DPPC, PSM 膜における水の化学ポテンシャル