

2P071

細胞膜模倣脂質モデル膜の分子動力学シミュレーション I

(名大 化学・生物工*, 崇城大 応用生命**) ○田中 智啓*, 安藤 嘉倫*, 上岡 龍一**, 岡崎 進*

【序】

現在, 人工リポソームや高分子ミセルを用いた細胞種選択性ドラッグデリバリーシステム (DDS) が提案されている^[1-2]. 細胞種選択性は細胞種 (正常細胞, 癌化細胞) ごとの細胞膜流動性や膜構造などの物性の違いに起因すると推測されているものの, 分子レベルでの詳細はほとんど解っていない. 主な原因は, その組成の多様性ゆえ細胞膜自身の物理の理解が進んでいないことにある. 一般に細胞膜は脂質 (リン脂質, スフィンゴ脂質, コレステロール等), 糖質, 膜タンパク質の3つから構成される^[3]. 膜の基本的性質はこれら主要3成分のうち脂質のみからなる脂質二重層モデル膜によってある程度説明される. 単成分脂質モデル膜の物性は示差走査熱量測定 (DSC), X線散乱, 核磁気共鳴 (NMR) 等の実験で詳しく調べることができるが, 混合成分脂質モデル膜については実験結果の解釈が極めて困難であり, この困難さが細胞膜物理の理解を妨げる直接的原因である. 対して, 分子動力学 (MD) シミュレーションは, 全原子の位置および速度の時間発展から任意の物性を算出することができ, 実験では難しい脂質分子種毎の解析も容易である. 現状で MD シミュレーションは混合成分脂質モデル膜の物性を理解する最も適した方法である. 本研究では, 土屋らの提案した正常細胞および癌化細胞膜モデル^[4]に基づき, それぞれ3種および2種の脂質成分からなる2つの細胞膜模倣脂質モデル膜を構築した. 静水圧1 atm, 温度310.15 K条件下のもと長時間 MD シミュレーションを行った. 正常細胞と癌化細胞膜の物性について構造とダイナミクスそれぞれの面から解析した.

【細胞膜模倣脂質モデル膜の詳細】

土屋らは, ハツカネズミ胸線細胞およびその癌化細胞 (GRSL) の細胞膜脂質組成解析結果^[5]をもとにそれぞれのモデル膜を提案した^[4]. 本研究で作成した細胞膜模倣脂質モデル膜は脂質種を土屋らにと同様にとりつつより本来の実験値^[5]に近い組成とした. 正常細胞は DPPC, POPC およびコレステロール [CH] からなり, 癌化細胞は POPC と CH からなる. 飽和脂肪酸の割合は正常細胞の場合 66.2 mol%, 癌化細胞の場合 50.0 mol% である. その構成を表1に示した.

表1: 細胞膜模倣脂質モデル膜の組成

		脂質種とその割合 (mol%)			飽和脂肪酸の割合 (mol%)
		DPPC	POPC	CH	
正常細胞	土屋らのモデル ^[4]	20.0	40.0	40.0	66.7
	計算系	18.7	39.1	42.2	66.2
癌化細胞	土屋らのモデル ^[4]	0.0	80.0	20.0	50.0
	計算系	0.0	76.6	23.4	50.0

【計算内容】

分子間相互作用ポテンシャルとして脂質分子には CHARMM27 を水分子には TIP4P を使用した. 短距離 Lennard-Jones 相互作用は 10\AA でカットオフする一方, 長距離クーロン相互作用は PME 法により精度 10^{-5} で計算した. 熱力学的条件には膜の静水圧を再現する Parrinello-Rahman *NPT* アンサンブルを選んだ. ここで温度制御は Nose-Hoover chain 法により行った. 運動方程式の数値積分は RESPA 法により行った. SHAKE/ROLL, RATTLE/ROLL 法により水素を含む化学結合間距離に距離拘束条件を導入し時間刻み Δt を 1 fs に取った. 初期座標は初期座標作成ソフトウェア INGENNAS により作成した. 膜内での脂質分子位置をランダムに発生させることで初期座標をそれぞれ3通り用意した. 初期座標のポテンシャルエネルギー最適化計算および実際の MD 計算は分子動力学計算ソフトウェア MODYLAS を用いた. 計算は HITACHI SR11000 上にて行った.

【結果】

両モデル膜について計算開始から 10 ns 経過時点でのスナップショットを図1に示した. 人工的な初期配置を脱し自然な構造を取っており, 癌化細胞膜モデルのほうが多少構造が乱れているように見える. 当日は, 構造およびダイナミクスの差異についての解析結果を報告する (口頭発表 3C08 「細胞膜模倣脂質モデル膜の分子動力学シミュレーションⅡ」も参照のこと).

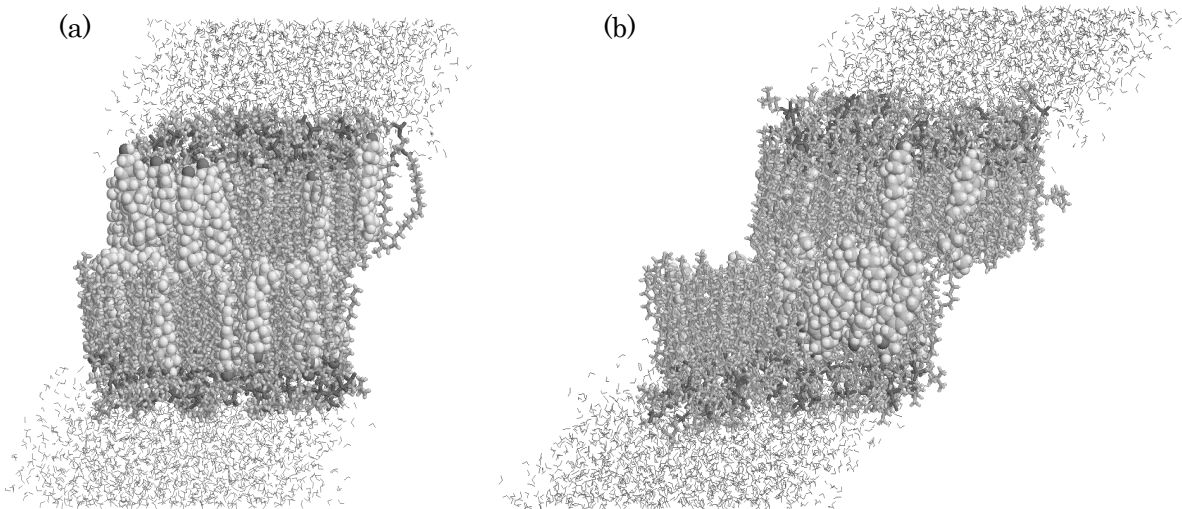


図1: 10 ns 計算時点でのスナップショット. (a) 正常細胞膜モデル, (b) 癌化細胞膜モデル. 図中灰色の細線は水分子, 太線はリン脂質, 空間充填 (spacefill) 表示はコレステロール.

参考文献

- [1] K. Nakano et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3251 (2002).
- [2] Y. Matsumoto et al., *Int. J. Cancer*, **115**, 377 (2005).
- [3] P. L. Yeagle, *The Structure of Biological Membranes*, CRC Press (2005).
- [4] H. Tsuchiya et al., *Bio Factors*, **16**, 45-56 (2002)
- [5] W. J. van Blitterswijk et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **688**, 495 (1982).