

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

(名大 化学・生物工) ○安藤 嘉倫, 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, 脂質成分分析の実験値^[4]に基づき 20 種以上の脂質成分からなる正常細胞および癌化細胞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】

モデル化対象には脂質組成情報の豊富さからハツカネズミ胸腺細胞およびその癌化細胞 (GRSL)^[4]の細胞膜を選んだ. モデル化の要点は以下の3つである. (1) コレステロール [CH]と脂質全体とのモル比, (2) リン脂質 (ホスファチジルコリン, ホスファチジルセリン, ホスファチジルエタノールアミン, ホスファチジルイノシトール), リゾリン脂質およびスフィンゴ脂質の各モル比, (3) リン脂質 *sn*-1, *sn*-2 脂肪酸の飽和/不飽和割合. モデルの要点を表1に纏めた. 特徴として正常細胞モデル膜はコレステロールのモル比が大きく飽和脂肪酸割合が高いこと, 反対に癌化細胞モデル膜はコレステロールのモル比が小さく不飽和脂肪酸割合が高いことが挙げられる. 尚, 表には記していないが不飽和脂肪酸の不飽和度についても実験値に即したものとしている.

表 1: 細胞膜模倣脂質モデル膜の組成

	脂質種数	CH の割合 (mol%)	飽和脂肪酸の割合 (mol%)
正常細胞	23	42.2	62.3
癌化細胞	25	23.4	45.7

【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. カウンターイオン Na^+ を含む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 SR16000 上にて行った.

【結果】

両モデル膜について計算開始から 20 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いることがわかる. 当日は構造およびダイナミクスの差異についての詳細な解析結果を報告する (ポスター発表 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」も参照のこと).

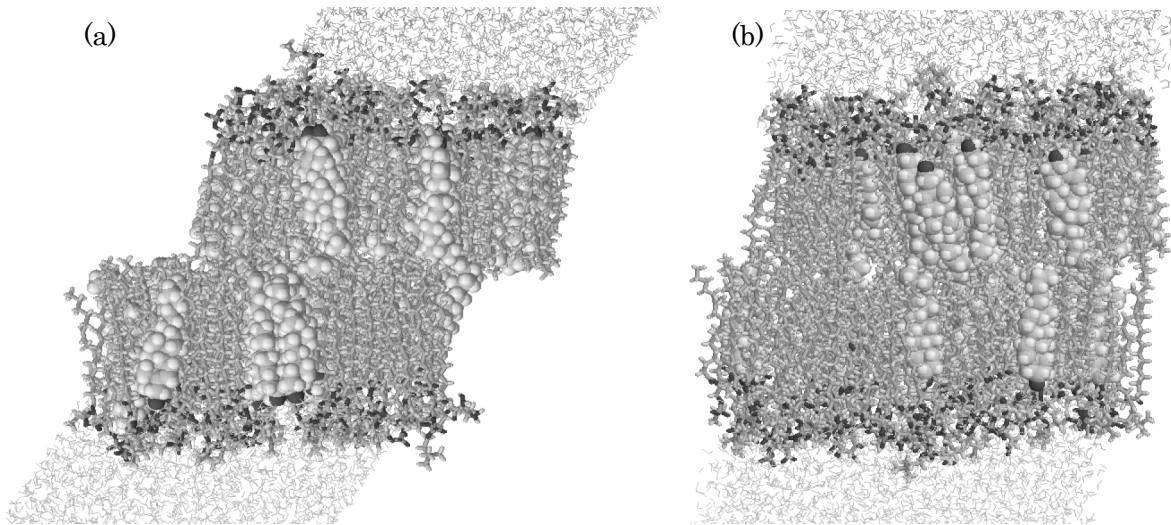


図 1: 20 ns 計算時点でのスナップショット. (a) 正常細胞膜モデル, (b) 癌化細胞膜モデル. 図中灰色の細線は水分子, 太線はリン脂質, リゾリン脂質およびスフィンゴ脂質, 空間充填 (spacefill) 表示はコレステロール.

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] W. J. van Blitterswijk et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **688**, 495 (1982).