

# 抗がん作用を持つリポソームの研究に向けた 脂質二重膜のゾル・ゲル相転移の研究

○永井哲郎、岡本祐幸

## [序論]

崇城大学の上岡グループによると、DMPCのハイブリッドリポソームが抗がん作用を持つが、よく似たDLPCやDPPCで出来たものは、毒性を持ったり、何も作用をしなかったりする。この差は、脂質の硬さ・相が脂質膜の融合・衝突の過程を変えてしまうためであるという仮説を確かめるため、脂質の融合のシミュレーションを行いたい。今回は、予備段階として、脂質二重膜のゾル・ゲル相転移をレプリカ交換分子動力学シミュレーションによって調べた。

脂質二重膜のゾル・ゲル相転移のシミュレーションによる研究は過去にも、アニーリングやヒーティングなどにより行われてきた。しかし、ヒステリシス的な振る舞いにより、正確なサンプリングは難しい。全原子模型においてはもちろん、疎視化模型においても難しい。本研究では、力場に疎視化模型を用い、レプリカ交換分子動力学法を用いることで、この問題に挑んだ。

## [Materials and Methods]

疎視化模型とは、原子数個を一個の作用点とすることで、粒子数を減らし、より長い時間の、より大きな系をシミュレーションするのにメリットのあるモデルである。本研究で用いた疎視化模型は、MARTINI2.0と呼ばれるモデルである。

レプリカ交換分子動力学法とは、違う温度に設定された、いくつかの系のコピー（レプリカ）の分子動力学シミュレーションを行い、メトロポリス判定により、熱平衡を壊さずに、レプリカ間の温度を交換する方法である。これにより、レプリカは、高温と低温とをランダムに往復する。混合の早い高

温を経ることで、低温でのサンプリング効率を上げ、また、同時に広い温度範囲を調べることの出来る方法である。

本研究では、283[K]から 390[K]までの範囲に 127 個のレプリカを用意した。また、温度制御は能勢-フーバー法を、圧力制御はパリネロ・ラーマン法を用いた。ヒーティングとアニーリングの後に、レプリカ交換分子動力学による平衡化を行った。相転移温度付近を含む、各温度でのエネルギーなどの収束を待ってから、レプリカ当たり、4.6 マイクロ秒のプロダクションランを行った。

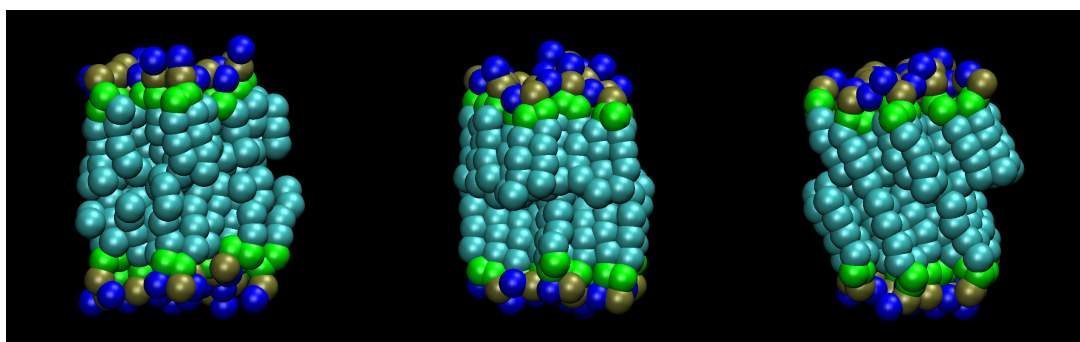
## [結果と考察]

レプリカは、広い温度範囲をランダムウォークした。これに伴いエネルギーも広い範囲でランダムウォークした。また、相転移の指標である膜の厚さも大きく変化し、レプリカ交換分子動力学シミュレーションがうまく行われたと考えられる。また、相転移がレプリカ交換により起きたと考えられる。

次に温度変化について調べた。内部エネルギーには、295[K]と、289[K]に大きな飛びが見られた。それぞれ、ゾル・ゲル相転移と、水の固液相転移であると考えられる。膜の厚みや膜の面積も 295[K]付近で大きく変化した。

構造的な特徴として、2つのゲル相があることが示唆された。ひとつは、足の傾いたゲル相である。もうひとつは、足の傾かないゲル相である。MARTINI2.0 を用いた先行研究では、足の傾いたゲル相がサンプリングされておらず、これは、レプリカ交換分子動力学法により、構造サンプリングの効率が上がったためと考えられる。

最後に、それぞれの相の典型的なスナップショットを以下に示す。



詳細を当日紹介する。