

2P090

分子動力学法による多層ラメラ脂質二重層膜の安定性に関する研究

(金沢大院・自然) ○田中勇真, 齋藤 大明, 川口 一朋, 長尾 秀実

Molecular dynamics study of stability of multilamellar membranes

(Nat.Sci. Kanazawa Univ.) ○ Yuma Tanaka, Hiroaki Saito,

Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao

【序】生体膜の主要成分であるリン脂質は脂質二重層膜を構成し、それが多重に重なることでマルチラメラ構造の球状ベシクルを形成する。そして、細胞におけるエンドサイトーシスを介した物質輸送を行っている。このような多層の脂質膜には一般的に膜間ファンデルワールス力、水和力が働くことが知られており、マルチラメラ構造の安定性を決定する大きな要因となっている。また、球状ベシクルは細胞膜表面に接近すると、脂質膜間の相互作用により膜間の吸着・融合が生じる。それらの膜間相互作用は生体膜を構成する脂質分子と水分子の相互作用に由来することから、原子・分子レベルでの詳細な構造や相互作用特性の評価が重要となる。Lisらによって多層膜の膜厚、膜面積、膜間距離がX線解析により求められており、これらを用いて膜間の相互作用を評価された[1]。しかしながら実験における生体膜の様な複雑混合系の難しさのため、現在は分子シミュレーションによる詳細な解析が期待されており、脂質二重層膜をモデル化して再現し、膜タンパク質や他の脂質二重膜との相互作用を解析するためのシミュレーションが行われている。

本研究では膜間の相互作用特性を評価するために多層の脂質二重層膜に対する分子動力学(MD)シミュレーションを行い、脂質膜のZ軸方向の原子の分布・膜厚・膜面積・水和層厚を求める。また、脂質膜間との関係を明らかにするために複数の脂質二重層膜を重ねて膜間の水和量を変えたシミュレーションを行う。

本研究で脂質二重層膜として使用したジミリスチルホスファチジルコリン(DMPC)は代表的なリン脂質分子でありミセル、ベシクルなどの様々な生体膜モデルをもち、脂質二重膜や、相転移の実験に使われる。ホスファチジルコリン(PC)は一般に膜タンパク質を安定化させる働きのある脂質として知られ、数々のタンパク質の研究に使われている。

【計算】DMPCのマルチレイヤーをモデルとして三つの系を用いる。系1、系2は脂質二重層膜二枚、系3は三枚の脂質二重層膜を重ねたものであり、系2、系3はそれぞれの水和層によって水分子数が異なり、その値を表1に示す。またそれぞれの系の初期構造を図1~3として示す。

	系1	系2	系3
膜分子数	128×2	128×2	128×3
水和層1水分子数	3776	3776	3776
水和層2水分子数	3776	5664	5664
水和層3水分子数			7552
セルサイズ(z方向)初期値	133[Å]	163[Å]	275[Å]

表1.それぞれの系の膜分子数、水分子数、z軸方向のセルサイズ

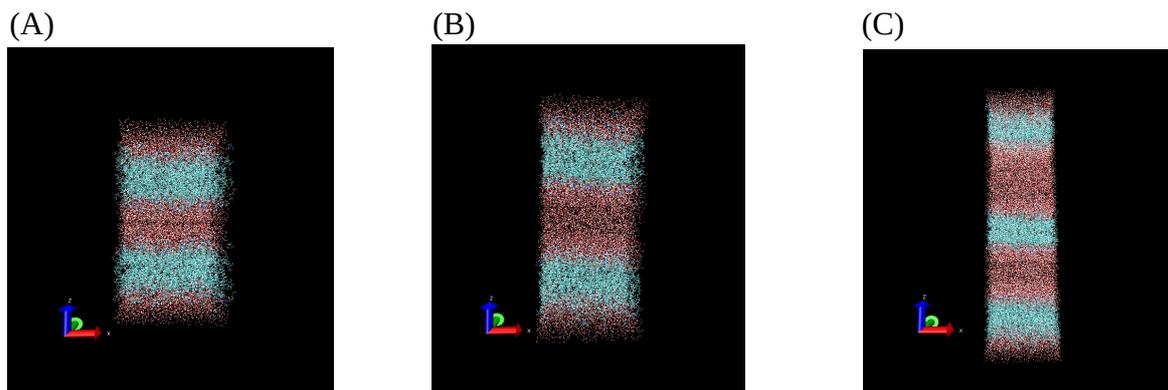


図 1.(A)系 1 の初期構造 (B)系 2 の初期構造 (C)系 3 の初期構造

A~Cにおいて、水色の分子が膜分子であり、赤色の分子が水分子であるが周期境界条件により水和層がセルの上下に別れた状態で配置されている。

MDは温度 300 K、圧力 1 atm、圧力制御はパリネロラーマン法、温度制御は能勢フーバーチェーン、アンサンブルは NPT を用いた。カットオフ距離は 12 Å とし、クーロン力の計算には PME 法を用いた。時間刻みは 2.0 fs、力場に charmm36 を使用している。MD 計算には汎用ソフト MODYLAS を用いた。

また、膜間の水の圧力を計算するためにファントホッフの式を用いた。理想溶液圧力 P , 水分子数 N , 温度 T , 体積 V , ボルツマン定数 k_B を用いて

$$PV = Nk_B T \quad (1)$$

と表される。

【結果・考察】

系 1, 2, 3 に対してそれぞれ 5.8 ns, 6.2ns, 2.6 ns MD を行った。膜厚、膜面積の平均の値と実験値を表 2 に示す。実験値は水中における DMPC の脂質二重層膜一枚の値である。

表 2. 膜厚、膜面積、膜間距離の実験値と計算結果

	膜厚 1[Å]	膜厚 2[Å]	膜厚 3[Å]	膜面積[Å ²]	膜間距離 1[Å]	膜間距離 2[Å]	膜間距離 3[Å]
実験値[2]	35.3			60.6			
系 1	38.22	38.23		55.81	32.40	32.72	
系 2	38.13	38.26		55.99	33.29	48.86	
系 3	41.10	41.70	41.79	50.49	36.58	54.50	72.33

表 2 より二重層膜の数が増えるほど膜厚は大きく、膜面積は小さくなっている。しかし MD が短く十分に平衡化していないと考えられる。そのため、平衡状態での膜厚、膜面積、膜間距離の計算結果は当日に発表予定である。発表当日は膜間の水和層の浸透圧をファントホッフの式から求め、多層膜の安定性について考察する。

【参考文献】

- [1] L. J. Lis, et al, *Biophys. J.* **37**, 657–665 (1982)
 [2] K. Norbert, *Biophys. J.* **88**, 2626–2637(2005)