

2P091

胃内部脂質二重層膜の構造安定性に関する理論的研究  
(金沢大学・自然) ○堀口翔吾、齋藤大明、川口一朋、長尾秀実  
Theoretical study on structural stability of the lipid bilayer in the  
stomach  
(Nat.Sci. Kanazawa Univ.)○Shogo Horiguchi, Hiroaki Saito,  
Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao

【序論】生体膜には細胞膜、粘膜、漿膜などの種類が挙げられる。膜には細胞内外での仕切りとしてだけでなく、膜内部に埋め込まれているタンパク質とともに物質の代謝や、情報の伝達の役目を果たす。中でも胃粘膜は胃内部に存在し、常に強酸の条件下でも、細胞を保護する仕切りとして機能している。構成要素であるリン脂質がその機能に大きく関わっていると考えられている。

ハツカネズミの胃粘膜を構成するリン脂質に関する実験的研究が行われており、胃粘膜には PC, lyso-PC (LPC), sphingomyelin (SPH), phosphatidylglycerol (PG), phosphatidylinositol (PI), phosphatidylserine (PS), phosphatidylethanolamine (PE)の7種類のリン脂質が確認された。さらに脂肪酸炭化水素には oleoyl (C18:1), palmitoyl (C16:0), stearoyl (C18:0), linoleoyl (C18:2), arachidonoyl (C20:4), linolenoyl (C18:3)の6種類が確認された。(CX:Y)の X は炭素の数、Y は不飽和炭化水素鎖の数を表す[1]。しかしながら、リン脂質二重層膜の組成については明らかになっているが、物理的性質についてはわかっていない。胃粘膜の機能解明には構成要素であるリン脂質二重層膜の構造ダイナミクス、分子変化特性の詳細な解析が必要である。

本研究では親水性頭部の異なる純粋な脂質二重層膜の分子動力学シミュレーションを行い、脂質の違いによる膜の物性を解析する。さらに脂肪酸の異なるリン脂質二重層膜の純粋なものと同様に混合したものも同様に行い、疎水性尾部の不飽和炭化水素の数の違いによる膜の性質についても解析する。

【方法】親水性頭部の異なる脂質分子は dimiristoyl PC (DMPC), dimiristoyl PG (DMPG), dilauroyl PE (DLPE), dipalmitoyl SM (PSM)の4種を使用する。リン脂質二重層膜は各リーフレットに64ずつ脂質分子を並べ、実験値を元に再現する[2]-[5]。cutoff 距離は12Å, 温度は310K, 圧力は1気圧とする。温度制御は能勢・フーバー法、圧力制御にはパリネロ・ラーマン法を用い、NPT アンサンブルで6ns のシミュレーションを行う。力場は CHARMM を使用する。分子動力学シミュレーションソフトは MODYLAS を使用する。シミュレーションを行った後、膜厚、膜面積の値を評価する。膜厚は二重層膜のリン脂質間の距離とする。膜面積は脂質一分子あたりの占める表面積とする。さらにそれらの値を元に曲率半径を求める。曲率半径はベシクルの半径である。まず式(1)から体積  $v$  を求める。 $n$ は脂質分子の飽和炭化水素の数を表す。

$$v \approx (27.4 + 26.9n) \times 10^{-3}(\text{nm}^3) \quad (1)$$

次に式(2)で曲率半径  $R_0$  を求める。ここで  $a_0$  は膜面積、 $l_0$  は最大分子長を表す。

$$R_0 \approx l_0 \left[ \frac{3 + \sqrt{3 \left( \frac{4v}{a_0 l_0} \right) - 1}}{6 \left( 1 - \frac{v}{a_0 l_0} \right)} \right] \quad (2)$$

表1: 膜厚、膜面積、曲率半径の実験値と計算値

		DLPE	DMPC	PSM	DMPG
膜厚(Å)	実験値	41.10	35.20	42.00	35.20
	計算値	44.19	34.96	43.95	33.85
膜面積(Å <sup>2</sup> )	実験値	49.10	60.20	47.00	62.00
	計算値	57.46	63.74	49.28	64.28
曲率半径(nm)	実験値	7.40	15.26	-58.75	8.83
	計算値	4.55	10.70	38.76	8.61

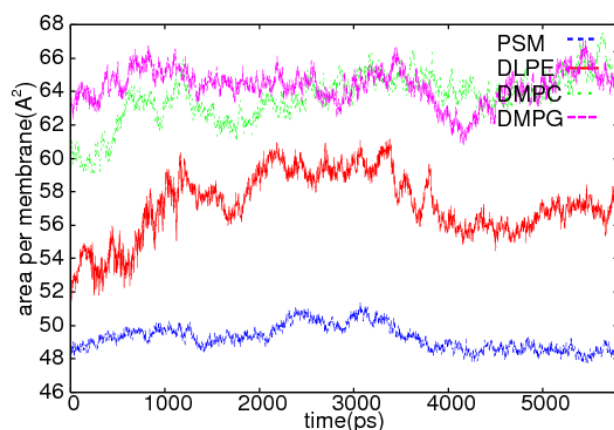


図 1: 各脂質の膜面積の時間変化

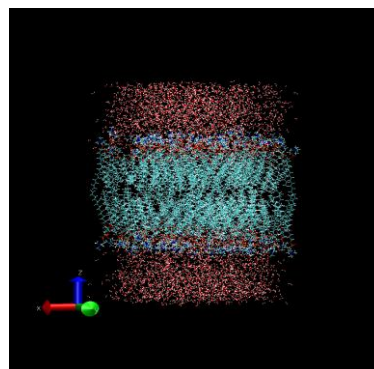


図 2: DMPC の平衡化後の二重層膜

【結果と考察】図1は各リン脂質二重層膜の膜面積の時間変化をプロットしたものである。それぞれの膜面積は安定しており平衡化に達したものとす。平衡化後の構造を図2に示す。表1は膜厚、膜面積、曲率半径の計算値と実験値を比較したものである。膜厚は DMPC, DMPG に比べ、DLPE, PSM は大きい値を示し、膜面積は DMPC, DMPG に比べ、DLPE, PSM は小さい値を示した。膜面積と膜厚は反比例の関係にあり、これは脂質分子が一定の密度を保つものと考えられる。DLPE の曲率半径は他の分子と比べて小さい。これは DLPE に結合する脂肪酸が4種の脂質の中で最も短い C12:0であるからだと考えられる。この中で PSM は唯一スフィンゴ脂質であり、疎水性尾部のスフィンゴシンをもつ、この脂質は水酸基とカルボニル基をもち、分子内で水素結合が起こるため、二本の尾部に力が働き、膜面積が小さくなると考えられる。DMPG と DMPC は疎水性尾部に結合している脂肪酸は同一のもので、親水性頭部が異なる。DMPG は水酸基をもち、DMPC はリン酸基に窒素が結合し、その先に飽和炭化水素が3つ結合している。異なる頭部をもつにも関わらず、近い値を示しているのは DMPG の極性が影響していると考えられる。PLPC, POPC, PAPC のシミュレーションについてはポスターで議論する。

【参考文献】

- [1] W. Bernhard et al., *Biochimica et Biophysica Acta* **1255**(1995)99-104
- [2] T. J. McIntosh et al., *Biochemistry* **25**(1986)4948-4952
- [3] T. Broemstrup et al., *Biophysical Journal* **99**(2010)825-833
- [4] M. Hyvonen et al., *Chemica Physics Letters* **246**(1995)300-306
- [5] N. Taib et al., *Langmuir* **28**(2012)7452-7460