

4P082

非イオン性界面活性剤 $C_{12}E_m$ の添加による DMPC 脂質二重層膜の物性変化
(名大院工*, 名大院工計算科学連携教育研究センター**) Mohamed Syafawani*, ○安藤嘉倫**, 岡崎進*

Changes in physical property of DMPC bilayers by addition of non-ionic surfactant $C_{12}E_m$

(Nagoya Univ.*, Nagoya Univ. CCS**) Syafawani Mohamed*, ○Yoshimichi Andoh**, Susumu Okazaki*

【序】リン脂質からなる脂質二重層膜に他の脂質を添加した際に、脂質二重層膜の物性が変化することが知られている。例えば液晶相にあるリン脂質二重層膜にコレステロールを添加した場合、膜構造が秩序化し膜流動性が低下する。このコレステロールの効果により動物細胞の細胞膜は生命活動に必要な固さを保っている。一方、非イオン性界面活性剤の一種であるオクタエチレングリコールモノドデシルエーテル ($C_{12}E_8$) をジミリスチルホスファチジルコリン (DMPC) 脂質二重層膜に 33.3 mol% 添加した場合に膜の秩序度が低下し膜が柔らかくなるとの報告が 2H -NMR 実験によりなされている[1]。当グループでは、過去分子動力学 (MD) 計算により $C_{12}E_{10}$ をジミリスチルホスファチジルコリン DMPC 脂質二重層膜に 9.4 mol% 添加した場合に、実験と同様膜の秩序度が低下し膜が側方向に柔らかくなること、およびその分子メカニズムを明らかにしてきた[2]。本研究の目的は、添加する界面活性剤 $C_{12}E_m$ の頭部長さを変化させた際に DMPC 脂質二重層膜に生じる物性の変化を MD 計算により系統的に明らかにすることにある。

【計算方法】単層当たり 64 個の DMPC 分子からなる脂質二重層膜を用意し、そのうち 21 個 (33 mol%) を $C_{12}E_m$ と入れ換えた ($m = 1, 2, 4, 8, 10$)。二重層膜の上下に水和に十分な水分子 5120 個を配置し分子動力学計算の基本セルとした。DMPC 純膜を含め 6 通りの系を用意し、初期配置を $m = 1, 8$ について 2 通りそれ以外は 1 通り作成した。脂質力場には全原子モデルの CHARMM36, PEG には CHARMM35, および水分子には TIP3P を用いた。LJ 相互作用は 12\AA でカットオフ ($8\sim 12\text{\AA}$ に force switching 関数を適用)し、静電相互作用は PME 法により計算した。水素を含む化学結合に距離拘束条件を導入した上で時間刻み幅 $\Delta t = 1\text{ fs}$ にとり、 NPT アンサンブルのもと 150 ns の MD 計算を行った ($P = 1\text{ atm}$, $T = 303.15\text{ K}$)。MD 計算はソフトウェア MODYLAS[3]により行った。

【結果と考察】表 1 に平衡状態での脂質二重層膜面積 S , 脂質膜厚 h_f , および S のゆらぎから計算した側方向の等温面積圧縮率 χ_T をのせた。先行研究[2]と同様 $C_{12}E_{10}$ を添加した DMPC/ $C_{12}E_{10}$ 二成分膜は DMPC 純膜にくらべ大きな S および χ_T となった。これらは同二成分膜が純膜にくらべ側方向に広がったより柔らかい膜になることを示し、ランダムコイル状に広がった E_{10} 頭部の一部が DMPC 膜の疎水部にめり込む形で存在しているためである[2]。一方 E_m 頭部が小さくなるほど純膜に比べ S は減少した。これは PEG 重合度 m が小さくなるほど頭部が直鎖状に近づきより

表 1 平衡状態での平均値 (50 ~ 150 ns の 100 ns 平均).

	DMPC	DMPC/C ₁₂ E ₁	DMPC/C ₁₂ E ₂	DMPC/C ₁₂ E ₄	DMPC/C ₁₂ E ₈	DMPC/C ₁₂ E ₁₀
$S / \text{\AA}^2$	3977	3118±1	3315	3593	4008±55	4075
$h_l / \text{\AA}$	35.3	38.5±1.5	35.8	34.5	32.3±0.4	32.8
$\chi_T / \text{m}^2\text{J}^{-1}$	5.1	5.3±0.9	5.2	6.3	11±5	15

表中の誤差は異なる初期配置より始めた 2 通りの MD 計算についての平均値と最大値最小値との差。

小さな分子断面積となるためである。 χ_T については m の減少とともに徐々に純膜に漸近する傾向が見られた。 m の増加に伴う h_l の減少は後述するように膜の疎水部の構造が乱れ疎水部厚さが減少したためである。

図 1 は膜疎水部の秩序度を測るための尾部 C-H ベクトルのオーダーパラメーター S_{CH} を計算した結果である。先行研究[2]と同様 DMPC/C₁₂E₁₀ 二成分膜における S_{CH} は純膜にくらべ小さくなり、E_m 頭部が小さくなるほどこの傾向は弱まった。その一方 DMPC/C₁₂E₁ 二成分膜については S_{CH} が純膜にくらべ大きくなるという興味深い結果が得られた。その分子メカニズムは脂質分子重心どうしの側方向二次元動径分布関数 $g_{2D}(r)$ (図 2) から説明される。図中 DMPC-C₁₂E_m 間の $g_{2D}(r)$ は、 m が大きい場合にはピークを示さず緩やかに 1 へ漸近する。対して m が小さい場合には、第一ピークが現れかつ m が小さくなるほどピーク位置が小さな r 方向へシフトしている。特に C₁₂E₁ については DMPC-DMPC 間のピークよりも 2 Å 程度内側に DMPC-C₁₂E₁ 間のピークが現れている。このことから、頭部の小さい C₁₂E₁ は DMPC-DMPC 分子間の隙間に入り込むような形で脂質二重層膜中に存在し、DMPC 分子のアシル鎖の運動を阻害するために、 S_{CH} の値が順膜に比べ小さくなったと考えられる。以上、先行研究[2]とあわせ C₁₂E_m を DMPC 脂質二重層膜に添加した場合の物性変化およびその分子論を明らかにした。

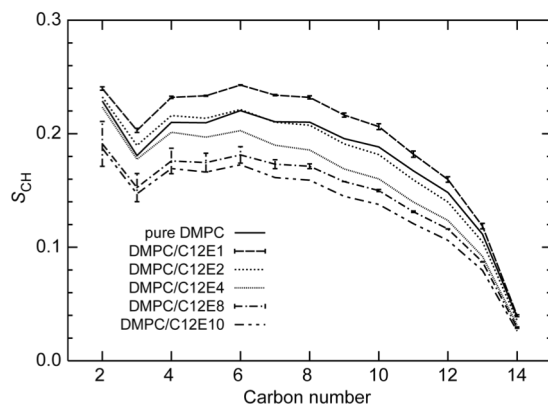


図 1 DMPC $sn-1$ 尾部の C-H オーダーパラメーター。図中の誤差棒は 2 通りの MD 計算についての平均値と最大値最小値との差。

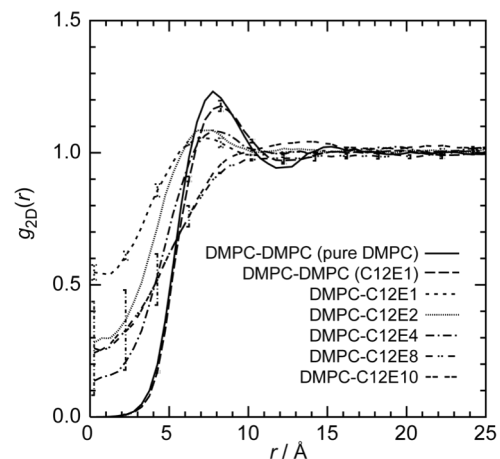


図 2 脂質分子重心間の二次元動径分布関数。図中の誤差棒の定義は図 1 におなじ。

参考文献 [1] D. Otten, M. F. Brown, K. Beyer, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 12119 (2000). [2] Y. Andoh, S. Muraoka, S. Okazaki, *Mol. Siml.*, **41**, 955-960 (2015). [3] Y. Andoh, N. Yoshii et al., *J. Chem. Theory Comput.*, **9**, 3201 (2013). [www.modylas.org よりダウンロード可]