

脂質組成に非対称性をもつモデル脂質二重膜の分子動力学計算

¹分子研 理論・計算, ²名大院工 応物化

○安藤 嘉倫¹, 早川 志保², 岡崎 進²

Molecular Dynamics Calculations of Lipid Bilayers with Asymmetric Lipid Composition between Leaflets

○Yoshimichi Andoh¹, Shiho Hayakawa², Susumu Okazaki²

¹ *Department of Theoretical and Computational Molecular Science, Institute for Molecular Science, Japan*

² *Department of Materials Chemistry, Nagoya University, Japan*

【Abstract】 Recently, we performed all-atomistic molecular dynamics (MD) calculations of two kinds of lipid bilayers which modeled lipid compositions of outer and inner leaflets of plasma membranes of hepatocytes with taking into account difference in lipid composition between them^[1]. Based on the MD results, we constructed model lipid bilayers which have an asymmetric lipid composition explicitly between two monolayers, and carried out long-time MD calculations under a physiological condition. We found that membrane properties differ significantly between outer and inner monolayers in one bilayer. Correlation of membrane properties between leaflets is discussed.

【序】 昨年の討論会において、肝臓細胞の細胞膜を例にその外単層膜と内単層膜の脂質組成をそれぞれ模倣した 2 種類の脂質二重層モデル膜を対象とした分子動力学 (MD) 計算の結果を報告した^[1]。その成果を元に、本研究では外単層膜と内単層膜とで非対称な脂質組成をあらわに持つ脂質二重層モデル膜を構築し、生体温度・圧力条件下での MD 計算を行った。脂質組成に非対称をもつ脂質二重層膜の単層膜間で生じる物性の違い、単層膜間での物性の相関、および特定脂質分子の側方凝集形態の実際を明らかにすることを研究の目的とする。

【計算方法】 昨年肝臓細胞膜の外単層膜および内単層膜それぞれ 2 つからなる二重層モデル膜について温度 310.15K、圧力 1 atm 条件下での MD 計算を行った結果^[1]、脂質 1 分子あたりの平衡膜面積に 25%ほどの違いが生じた。したがってそのまま両者を張合わせた際には隙間が生じてしまため、膜面積のより小さな外単層膜に対してその脂質種比率を保ちつつ膜面積値が内単層膜と同じになるように脂質分子を追加した。その上で両者を張り合わせ 1 つの二重層膜とした。表 1 には構築したモデル二重層膜の詳細を示す。脂質種としては先行研究^[1,2]と同じくグリセロリン脂質 (PC, PE, PS および PI)、スフィンゴミエリン (SM) およびコレステロールを考慮した。リン脂質についてはその尾部の炭素数、不飽和度およびそれらの割合についても実験値を参考に決定した。計算の基本セル内に 1 つの二重層膜を設置した系 I、および 2 つの二重層膜を向かい合わせに設置した系 II を用意した。系 I については膜の上下に生理食塩水濃度での NaCl 水溶液を、系 II については図 1 にあるように細胞内外でのイオン濃度 (Na⁺, K⁺, Cl⁻) の違いを反映させた電解質水溶液を設置することで細胞内外環境を再現した。三次元周期境界条件のもと NPT 一定条件 (温度 $T=310.15\text{K}$ 、圧力 $P=1\text{ atm}$) での MD 計算を系 I については $1\ \mu\text{ sec}$ 、系 II については $300\ \text{ns}$ 行った。力場などの計算条件の詳細については先行研究^[1]と同じとした。

Table 1. Detail of the lipid bilayers which model hepatocytes' plasma membranes with an asymmetric lipid composition between outer and inner leaflets. Mole fraction values are calculated independently for each leaflet.

	N_{lipid}	Lipid composition / mol%							
		CH	PC	SM	PE	PS	PI	LPC	LPS
Outer leaflet	320	50	23	20	0	0	0	7	0
Inner leaflet	256	30	0	0	36	24	7	0	3

N_{lipid} : number of lipid molecules, CH: cholesterol, PC: phosphatidyl-choline, SM: sphingomyelin, PE: phosphatidyl-ethanolamine, PS: phosphatidyl-serine, PI: phosphatidyl-inositol, LPC: lyso-PC, LPS: lyso-PS.

【結果・考察】 解析は膜構造, 膜の静的および動的物性について行った. 膜垂直方向 (z 軸) に沿った電子密度プロファイル $d_e(z)$ (図 2) の形状がミエリン鞘細胞膜での X 線回折実験での測定値^[3]と定性的に一致すること, 内単層モデル膜は外単層モデル膜に比べ乱れた脂質尾部構造を持つこと, 脂質分子の側方拡散係数が内単層膜でより大きいことなど, 先行研究^[1]で見出された特徴が非対称性をあらわに持った脂質二重層膜でも観測された. 脂質分子重心についての二次元動径分布関数 $g_{2D}(r)$ の解析から, コレステロール分子重心配置の側方相関が同じ単層膜内だけでなく反対の単層膜にもおよんでいることを明らかにした. さらに $g_{2D}(r)$ に第一極小値での r を基準にコレステロール分子間に結合を定義することでコレステロールクラスターの解析を行なった. 結合数密度の二次元マップ (図 3(a), (b)) から内外単層においてコレステロールクラスターの形成が確認され, さらに興味深いことにその形成位置に単層膜間で負の相関があることを明らかにした(図 3(c)). さらなる解析結果をもとに相関の生じるメカニズムについても議論する.

【結言】 本研究により肝臓細胞膜の内外単層モデル膜間での物性の違いについてその実際を明らかにした. 特にコレステロール分子の側方凝集が単層膜間でその発生位置に相関を持ちつつ生じていることを明らかにした.

謝辞: 本研究は **JSPS 科研費 16K21094** の助成を受けたものです.

【参考文献】 [1] 早川, 安藤, 岡崎, 第 11 回分子科学討論会予稿集, **2D13, 3P073** 仙台 (2017). [2] Y. Andoh *et al.* *J. Chem. Phys.* **144**, 085104 (2016). [3] D. L. D. Caspar *et al.* *Nature New Biology.* **231**, 46 (1971).

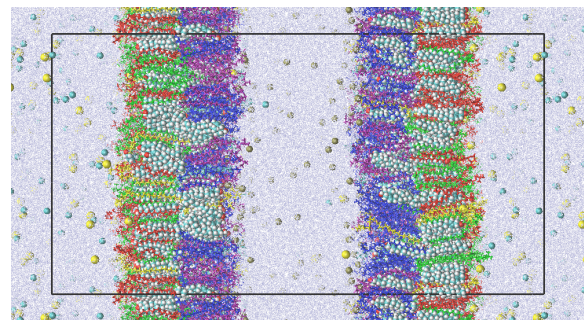


Fig. 1 A unit cell of a MD calculation for the calculation system II. A size of unit cell is 114 x 114 x 213 Å³ on average shown as a solid line.

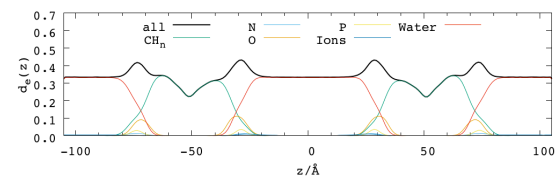


Fig. 2 Calculated number density profile $d_e(z)$ along the z axis in a unit of number of electrons / Å³ for the system II. All (solid thick line), and partial profiles (thin lines) are shown.

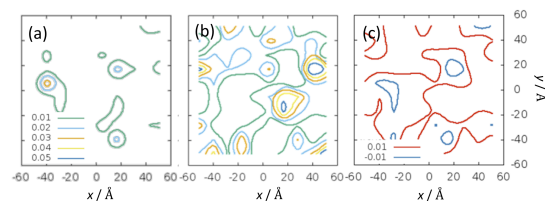


Fig. 3 Calculated two dimensional map of number density of connections between cholesterol molecules within the same monolayer (panels (a) inner, and (b) outer leaflets), and their difference (panel (c)) for the system I.