

材料界面・表面と生体分子の相互作用分析

Analysis on the interaction between biological molecules and material interface and surface

京都大学大学院エネルギー科学研究科 袴田昌高

研究成果概要

接着性細胞は、基質に接着する際にインテグリンと呼ばれる膜貫通タンパク質を介して、基質の剛性やひずみといった機械的特性を認知することが知られている。インテグリンは基質上に分布する細胞外マトリクス(ECM)のリガンドと特異的に結合し、結合形態の変化に応じて細胞の生理的応答を決定する。例えば、ナノポーラス金(NPG)と呼ばれる微小なポアを有する多孔質基板では、表面ひずみに基づく格子乱れにより、ECM リガンドとインテグリンの動的な結合が制限される。細胞の接着斑形成の初期過程では、結合インテグリン同士のクラスターリングが重要な役割を担うため、NPGによるインテグリン-ECM結合の阻害は、細胞接着率の低下につながることが知られている。現在までのところ、単体のインテグリンに対しては第一原理計算や分子動力学等により、基質に依存した活性化や構造変化の詳細な機構が明らかになっている。しかし、単体のインテグリンに及ぼされる影響が、どのようにしてインテグリンの集団的挙動へと波及するかは明らかになっていない。また、基質の表面構造がインテグリン同士の相互作用に及ぼす影響についても不明な点が多い。そこで、本研究では単体インテグリンの結合エネルギーや基質の表面構造が集団的挙動(クラスターリング)に及ぼす影響についてモンテカルロ(MC)シミュレーションを用いて解明することを試みた。

インテグリンは、リガンドと特異的に結合すると折れ曲がった不活性構造(Bend 構造)から直立した活性化構造(Extend 構造)に変形し、隣接するインテグリンとタリン等のアダプタータンパク質を介して会合することでクラスターを形成する。本シミュレーションでは 100×100 で分割された正方形グリッド(細胞膜モデル)上にランダムにインテグリンを配置し、各計算ステップでそれぞれのインテグリンに対し活性化/非活性化、結合/分離、会合(クラスター化)/解離のいずれかの反応を一定の確率で生じさせた。反応しなかったインテグリンは、インテグリンが存在しない隣接位置へと拡散(ホッピング)するように設定した。また、作成した NPG モデルをもとにして、ポアに応じた会合エネルギーと結合エネルギーをパラメータとして MC シミュレーションを実行し、平衡状態のクラスターの平均面積と数を比較した。

クラスター化率の経時変化より、各 MC シミュレーションモデルは 400,000 step 以内に完全に平衡状態に緩和した。NPG のポア径を変化させ、それに応じて結合エネルギーのみを変化させた場合はクラスターの数と面積に変化はほとんど見られなかった。一方、結合エネルギーと会合エネルギーの両方を変化させたモデルでは NPG のポア径の大きい場合でクラスターの面積が大きくなることが確認され、これまでの実験と一致した。以上より、基質の表面構造が単一のインテグリンへ影響を与え、インテグリン同士の相互作用を介して集団的挙動にも波及することが確認された。

参考論文: 1) S. Deguchi et al., *Mater. Sci. Eng. C* **119** (2021) 111461.