

高度不飽和脂肪酸ドコサヘキサエン酸がラフトを模倣した秩序/無秩序相分離膜に及ぼす影響

Effect of polyunsaturated docosahexaenoic acid on the lipid-raft mimetic ordered/disordered phase separated membranes. (*Graduate School of Science, Kyushu University*)

○Masanao Kinoshita, Akira Sorada, Yutaro Tajima, Nobuaki Matsumori

Docosahexaenoic acid (DHA; C22:6) is a representative ω -3 poly-unsaturated fatty acid and widely marketed as a dietary supplement for the brain health. Recently, it was reported that DHA is essential for the activation of the membrane proteins, which are related to neuroprotection and cell growth. Considering that these proteins are abundantly found in the functional membrane domains called lipid rafts¹⁾, we speculated that DHA regulates physicochemical and structural properties of lipid rafts. Here, we examined effect of free- and esterified-DHAs (inclusively termed DHAs) on lipid rafts using the raft-like ordered (Lo)/non-raft-like disordered (Ld) phase separated membranes. We newly prepared fluorescent DHA analogs and observed their distribution in the Lo/Ld phase separated membranes. As a result, DHAs largely distribute in the Ld phase but partly bind to the Lo phase; 25% and 10% for free- and esterified-DHAs, respectively. Moreover, x-ray experiments and fluorescent correlation spectroscopy showed that DHAs perturb chain packing of the lipids and, thus, increase fluidity of the Lo phase. We speculated that the membrane perturbation enhance the recruitment membrane proteins in lipid rafts.

Keywords : *lipid rafts, polyunsaturated fatty acid, fluorescent lipid analog, model membrane*

ドコサヘキサエン酸(DHA; C22:6)は脳に居在する代表的 ω -3 不飽和脂肪酸であり、神経保護や細胞成長などの生体機能に必須の脂肪酸である。それゆえ、DHA は脳機能維持を謳うサプリメントとして巷のドラッグストアで販売されている。近年、DHA が標的とする膜タンパク質の幾つかが、細胞膜に存在する秩序的膜領域「脂質ラフト」に局在することが報告された¹⁾。そこで、我々は DHA が脂質ラフトの構造や物性を調節しているのではないかと考えた。本研究ではラフト様秩序相(Lo 相)と周囲の流動相(Ld 相)が相分離した膜を用いて、遊離 DHA と脂質疎水部に結合したエステル型 DHA(DHAs と総称する)がラフトに及ぼす影響を調査した。まず、我々は新たに蛍光 DHAs 類似体を合成し、Lo/Ld 相分離膜における DHAs の分布を可視化した。その結果、DHAs の大部分は Ld 相に分布したが、一部の DHA(遊離 DHA; 25%, エステル型 DHA; 10%)は Lo 相に取り込まれた。次に、X 線散乱や蛍光相関分光法により DHAs は脂質炭素鎖の充填を乱し、Lo 相の流動性を増加させることが分かった。そのような膜の流動性の変化が、ラフトに対するタンパク質のへの取り込みを促進するのではないかと考えている。

1) Javanainen *et al.*, 2019. *PLoS Comput. Biol.* 15 (5) e1007033.