

論文の内容の要旨

脂質二分子膜のマルチスケール解析

氏名 杉井 泰介

脂質や界面活性剤などの両親媒性分子は、水中で自己会合しミセルや二分子膜を形成する。特に生体中においては、脂質二分子膜は細胞膜の基本構造を形成し、様々な生命活動を支えている。また、脂質二分子膜から成る小胞体（リポソーム）はドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System, DDS）用カプセルや人工酸素運搬体、造影剤等に応用されており、研究、開発が盛んに行われている。近年、それらの効率化や高機能化を目指す上で分子スケールからの設計が重要となっており、分子動力学（Molecular Dynamics, MD）法が強力な解析手段の一つとして用いられている。しかしながら、膜の融合や付着に伴う系、膜面の熱揺らぎの影響を受けるような系などにおいては、分子スケールの現象がマクロスケールの現象に大きな影響を与えるにもかかわらず、全系で MD 法を用いると計算量が膨大になるという問題がある。そのため、粗視化された分子モデルを用いる粗視化分子動力学（Coarse-Grained Molecular Dynamics, CGMD）法や散逸粒子動力学（Dissipative Particle Dynamics, DPD）法など、比較的大きなスケールを解析できる数値計算手法を用いた研究が行われている。しかしながら、それら粗視化手法を用いても、例えば直径数十 nm から数百 nm の DDS 用カプセルのように比較的小さなベシクルの計算でさえ、計算量の問題から容易ではない。また、脂質二分子膜/水系の計算に関しては、多くの場合、興味の対象は脂質二分子膜およびその周辺に限られるにも関わらず、計算時間のほとんどが溶媒分子の計算に費やされてしまうという欠点がある。そのため、溶媒を陰的に扱うブラウン動力学（Brownian Dynamics, BD）法などを用いて解析がなされているが、流れ場の影響や流体力学的相互作用の影響を取り入れることは基本的に容易ではない。

そこで、本研究では、近年提案されている MD 計算と連続体計算のハイブリッド計算手法を脂質二分子膜/水系に適用し、膜近傍は脂質分子および溶媒分子を陽的に扱いつつも、遠方場は連続体として扱うことにより、上記のような大きなスケールでの現象を解析することを目的とする。その際、分子動力学領域では、CGMD 法を用いることで計算量を削減する。また、ハイブリッド法によって得られた結果を、全領域で CGMD 法を用いた場合の計算結果と比較し、ハイブリッド法の妥当性を検証する。その上、流動場中の脂質二分子膜や膜小胞体における分子のダイナミクスや変形などに関して議論する。

まず、CGMD 法によって脂質二分子膜の計算を行い、得られた結果を原子スケールの MD 計算の結果[1]と比較することにより、用いた粗視化分子モデル[2]の検証を行った。MD 法

においては DPPC 脂質を用いた。その結果、脂質分子の膜面方向の自己拡散係数、膜面垂直方向の電子数密度分布、脂質 1 分子あたりの膜面積などに関して、MD 法と CGMD 法の結果でよい一致を示した。また、これらの結果は、実験から得られる結果ともよい一致を示した。さらに、CGMD 法によって最大 4096 個の脂質分子を用いて二分子膜を形成し、膜面の熱揺らぎのスペクトル解析を行うことによって曲げ剛性係数の計算を行った。その結果、実験や分子シミュレーションによって報告されている値とよく一致した値が得られた。その際、膜面位置を決定するために、局所的、瞬時的な界面定義[3]を導入し、脂質/水界面を定義した。また、計算系の大きさや、捉える界面のスケールが揺らぎのスペクトル強度に与える影響に関して議論した。さらに、揺らぎの波数が小さい極限において、計算された二分子膜の挙動が膜のエネルギー式から予想される挙動[4]に一致することが確認された。これらの結果により、本研究で用いる粗視化分子モデルが、MD 法による計算や実験をある程度再現できるモデルであることが確認された。

次に、分子動力学-連続体ハイブリッド法を脂質二分子膜/水系に適用し、流れ場中における脂質二分子膜の変形解析を行った。ハイブリッド法における分子計算の領域では、検証した粗視化分子モデルによる CGMD 法を用いることで、計算量を削減した。また、遠方場は連続体として扱った。CGMD 計算と連続体計算の境界条件の受け渡しに関しては、Schwarz 交換法を用いた。Schwarz 交換法においては、MD 領域と連続体領域の中間位置に、双方の手法で計算するオーバーラップ領域を設ける。そして、オーバーラップ領域内における MD 計算および連続体計算からそれぞれ連続体計算、MD 計算の境界条件を求め、計算を交互に繰り返し行ってゆくことで最終的に定常解を求める。また、その際、境界付近における粒子の取り扱いに関しては、Werder らの方法[5]を用いた。流れ場としては、連続体数値解析や理論解析でよく用いられている単純せん断流を用いた。また、ハイブリッド法を用いた場合と同じ計算条件を用いて、連続体の解法を用いず全領域で CGMD 法を用いた計算（以下、full MD 計算と呼ぶ）も行い、ハイブリッド計算との比較を行った。Full MD 計算においては、Lees-Edwards 周期境界条件を用いてせん断流を発生させた。

まず、平坦な二分子膜が含まれる系を用いて計算を行った。直方体の計算セルに、セルの上下面に平行になるように平坦な二分子膜を配置した。計算セルの上端面と下端面に互いに逆方向の速度を与えることで、膜面に垂直な方向にせん断を発生させた。ハイブリッド計算においては、計算セルの上側と下側に連続体領域を設けた。連続体領域では 2 次元計算を行った。まず、ハイブリッド計算と full MD 計算のいずれにおいても、脂質二分子膜の中央平面において、速度のスリップが観測された。また、ハイブリッド計算においては、連続体計算と MD 計算の数回の繰り返しで定常な解が得られた。また、膜面垂直方向の電子数密度分布の解析を行ったところ、ハイブリッド計算の MD 領域の境界付近で水粒子の構造化が観測されるものの、その影響はオーバーラップ領域内に留まっており、脂質分子の分布に関してはハイブリッド計算と full MD 計算でよい一致を示した。さらに、ハイブリ

ッド計算と full MD 計算の速度の誤差を評価したところ、2%程度に抑えられることが分かった。また、脂質分子の配向に関する解析も行い、ハイブリッド計算と full MD 計算で同様の結果が得られることを示した。

次に、脂質二分子膜ベシクルを含む系を用いて計算を行った。まず、円筒状の脂質ベシクルを作成し、計算領域の中央に配置した。ハイブリッド計算においては、ベシクルから十分離れた溶媒領域は連続体として扱った。ベシクルの円筒軸方向の長さが短い計算セルを用いることで、円筒軸方向には一様であると仮定し、連続体計算は 2 次元で行った。まず、ハイブリッド計算と full MD 計算のいずれにおいても、せん断流中で変形したベシクルが傾き角を一定に保った状態で形状が変化せず、膜のみが回転する tank-treading 運動が観測された。また、ハイブリッド計算と full MD 計算の速度の誤差は 4%程度に抑えることができた。さらに、脂質/水界面を定義することで、膜面の挙動やベシクル形状の解析を行った。ベシクルの傾き角、膨潤率、変形度などを計算し、ハイブリッド計算と full MD 計算でよく一致することを示した。

以上、MD-連続体ハイブリッド計算法を脂質二分子膜/水系に適用し、流動場中における分子のダイナミクスや膜の変形などに関して議論した。具体的には、まず、粗視化された分子を用いて脂質二分子膜の CGMD 計算を行い、その結果を MD 法による計算結果や実験結果と比較することにより、粗視化分子モデルの妥当性を検証した。次に、検証した粗視化分子モデルを用いて平面二分子膜やベシクルを作成し、分子動力学計算と連続体計算のハイブリッド手法を適用することにより、せん断流中の平面膜やベシクルの挙動の解析を行った。その際、全領域で CGMD 法を用いた計算 (full MD 計算) と比較することにより、ハイブリッド計算の検証を行った。その結果、系内の速度場、脂質分子の配向、ベシクルの傾き角や形状などに関して、ハイブリッド計算と full MD 計算でよく一致した結果が得られ、脂質二分子膜/水系におけるハイブリッド計算の有効性が示された。

参考文献

- [1] T. Sugii, S. Takagi, and Y. Matsumoto, *J. Chem. Phys.* **123**, 184714 (2005).
- [2] S. J. Marrink, A. H. deVries, and A. E. Mark, *J. Phys. Chem. B* **108**, 750 (2004).
- [3] G. Kikugawa, S. Takagi, and Y. Matsumoto, *Comput. Fluids* **36**, 69 (2007).
- [4] S. A. Safran, *Statistical Thermodynamics of Surfaces, Interfaces, and Membranes*, (Addison-Wesley, Reading, MA, 1994).
- [5] T. Werder, J. H. Walther, and P. Koumoutsakos, *J. Comput. Phys.* **205**, 373 (2005).