

粗視化分子モデリングによる脂質膜の分子シミュレーション

篠田 渉*

Molecular Simulation of Lipid Membranes Using Coarse-Grained Molecular Model

Wataru Shinoda*

Key words: Lipid membrane, Molecular simulation, Coarse-grain, Liposome, Free energy calculation

1. はじめに

生体膜の基本的な膜構造形成を担うリン脂質の自己集合構造体である脂質膜やリポソームは、学術のみならずバイオマテリアル等への応用という観点からも注目され、その基礎物性の分子論的な理解は重要な課題である。膜の物性は構成する脂質分子種によって大きく変化し、脂質分子集合体は二重層膜以外のモルフォロジーへと変化することも可能である¹⁾。膜のモルフォロジー変化は、生体膜においても、膜融合などにおける膜の変形・トポロジー変化において利用されていることが指摘されており、脂質の自己集合体構造、その安定性、膜透過性などの諸物性が、構成する脂質分子の構造や濃度によってどのような変化を起こすのかを理解することが重要である。

脂質膜に対する分子論的な研究は、NMR、X線、中性子散乱実験などによって進み、さらに分子シミュレーションによって液晶相における膜の構造と運動に対する分子レベルにおける理解が深まっている。特に分子シミュレーションによる研究の進展は目覚ましく、現在、全原子モデルを用いた分子シミュレーションにより10nm以下の膜内の液晶状態にある分子集合体構造を可視化し、その運動性をマイクロ秒に渡って解析することは可能である。これにより、脂質の分子構造と集合体物性の相関を系統的に調べることができ

る。今後も予想される計算機の性能向上により、より大きなスケールの問題に対する分子シミュレーションの適用可能性の拡大は明らかである。

しかし、一方で、先述のような分子集合体構造の変形やトポロジー変化などを観測するには、空間・時間のスケールにおいて全原子の記述による分子シミュレーションではまだまだ到達できない領域にあり、マルチスケールのシミュレーション技術の開発・適用は、ソフト・バイオマテリアルの解析において広く必要とされることも周知の通りである。脂質膜においては、マイクロメートルレベルの大きなスケールにおける挙動を説明する現象論的な連続体モデルが数多く提案されており、その理論解析が広くなされている²⁾。分子シミュレーションの一つの役割は、分子論に則ってこのような現象論モデルの評価や必要であれば修正・もしくは新規モデルの提案にあるといえる。しかしながら、原子モデルと連続体モデルの間のギャップは大きく、これらの間の橋渡しは容易ではない。膜を厚みのない弾性シートとした連続体近似は膜の厚みが3nm程度であることを考えれば、 $\sim 10\mu\text{m}$ のジャイアントベシクルではよい近似となる。またジャイアントベシクルは光学顕微鏡でその形態を直接観測できるサイズであるため、形態変化などの研究が盛んに行われている。一方で、DDS(薬物搬送システム)で利用されるリポソームのサイズは100nm程度であり、実験的な難しさとともに連続体近似の適用に不安が生じる。また、トポロジー変化における連続体モデルの限界も指摘される。

* 産業技術総合研究所 ナノ研究部門
Nanosystem Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

このような背景のもと、現象論的なパラメータを用いた粗視化分子シミュレーションが使用されるようになった。初期の両親媒性分子の現象論的モデルは Smit らによって提案され、水/油界面への分子吸着の解析などにおいて成功を見せた³⁾。また、例えば膜融合における分子プロセスについて野口らの現象論的モデルによって解析が試みられている⁴⁾。これらの現象論的な分子モデルは物理現象の本質を探るといった観点からは有効に働くが、基本的に疎水性・親水性を反映するための簡単な現象論モデルのため、実際の分子構造との接合が希薄である。その改善を目指して、全原子モデルに基づく粗視化マッピングによる分子モデリングが 21 世紀に入り盛んとなった。脂質膜では 2001 年の Shelley らのモデルがバイオニ的な仕事として知られる⁵⁾。全原子モデルに基づく粗視化分子モデリングの手法は数多く提案されており、紙面の関係上、その解説は別に譲る⁶⁾。

本稿では、我々が新たに提案した粗視化モデリング手法の概説と実際のシミュレーション例を紹介し、脂質分子集合体の構造形成・変化についての解析結果を紹介する。また、リポソームの安定性に関する自由エネルギー計算を元に、連続体モデルとの比較を行った研究を紹介し、最後にまとめを述べる。

2. 粗視化分子モデル

粗視化手法には多種多様なアプローチがあるが⁶⁾、我々の手法はあらかじめ設定した力場モデルのパラメータフィッティングによって、粗視化分子力場を構築するものである。全原子モデルからのマッピングとして構造(分子分布関数)の再現は必要条件であるが、高分子の粗視化でよく使われる、分布関数のみを重視した Reverse Monte Carlo 法による粗視化モデルでは熱力学量の再現に問題が生じる可能性が高い。我々は粗視化粒子よりも小さなスケールでの分布関数の多少のずれを許諾し、より大きなメソスケールにおける自己組織化構造を支配する熱力学量の再現を優先すべきと考えた。検討を重ねた結果、我々が選んだ再現すべき諸物性は、界面・表面張力、密度、溶媒和自由エネルギー、全原子モデル(CHARMM27R⁷⁾ 力場を使用)から得られた分子分布関数とした。つまり界面性状が正しく記述でき、さらに分子の油層/水層への分配が正しく、全原子モデルから得られた構造を粗視化粒子の解像度で正しく再現することを期待するモデルである。これらターゲット物性のパラメータフィッティングを系統的に行うことで、最大限許される粗視化レベルも

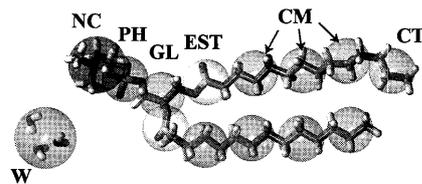


図 1 DMPC と水の粗視化モデル。粗視化粒子と全原子の対応は NC: $(\text{CH}_3)_3$, NCH_2CH_2 -, PH: $-\text{PO}_4$ -, GL: $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ -, EST: $-\text{OCOCH}_2$ -, CM: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, CT: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, W: $(\text{H}_2\text{O})_3$

ほぼ自動的に決定される。試行錯誤を経て、結局、我々が導入した粗視化レベルは、基本的に重原子(非水素原子)3つとそれに結合する水素原子を一つの中心力相互作用サイト(例えばプロピレン基 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -を一つの粗視化サイト)として近似することとした。一般的な脂質分子のサイズ($M > \sim 700$)を考えれば、両親媒脂質分子の異方性を記述するのに十分な解像度を持つことがわかる。図 1 には代表的な脂質分子であるジミリスチルホスファチジルコリン(DMPC)の分子構造を例示する。

力場関数型は分子分布再現の精度に影響するため注意が必要であるが、同時に関数型を複雑にすることにより、粗視化の最大のメリットである高速な計算が損なわれる事情が生じる。我々は、可能な限り簡単な関数型を用いて粗視化分子モデリングを行うこととし、分子内の振動と変角ポテンシャルに調和振動子型ポテンシャルを用い、非結合相互作用として Lennard-Jones (LJ) 項とクーロン項を用いて、パラメータマッピングを行った。特に LJ 項については、関数のべき乗数を含めてフィッティングを施し、構造などの諸データの再現性を改良している⁸⁾。

$$U_{LJ}(r_{ij}) = B\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^m - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^n \right] \quad (1)$$

LJ のべき乗数は最適化の結果、 $\{m, n\} = \{12, 4\}$ (LJ12-4) と $\{9, 6\}$ (LJ9-6) を用い、先述の目的物性を同時に再現するモデルの構築に努めている。パラメータ B は ϵ_{ij} がポテンシャルミニマムの深さとなるように決められ、LJ12-4 で $3\sqrt{3}/2$ 、LJ9-6 では $27/4$ となる。紙面の関係上、粗視化のパラメータフィッティングの詳細は原著に譲るが⁸⁻¹³⁾、これまでに非イオン性・イオン性界面活性剤や代表的な脂質分子の粗視化モデルを構築した。ここでは脂質分子について、そのシミュレーション結果を紹介する。

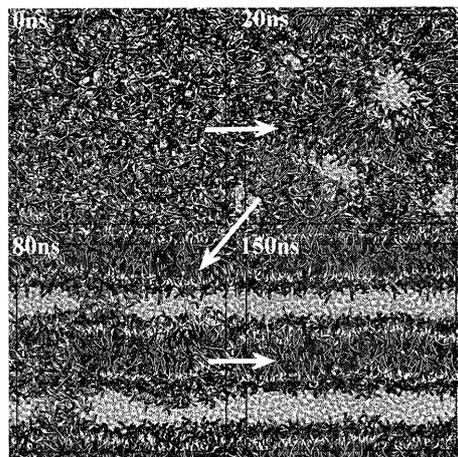


図2 DMPC水溶液系のランダムな配置からの脂質二重層膜の自己組織化過程

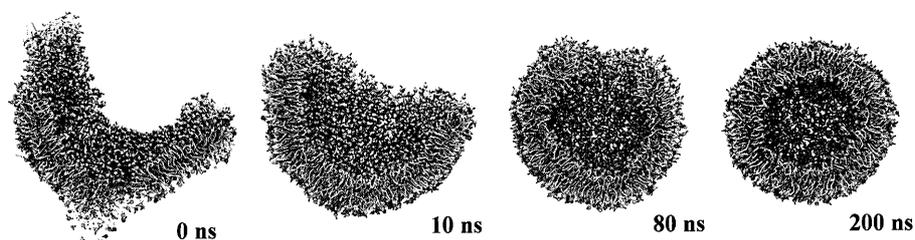


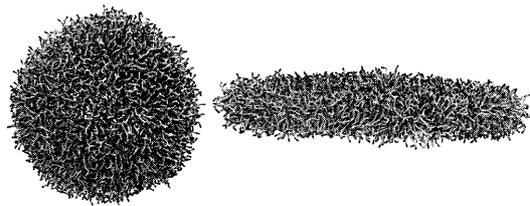
図3 水溶液中におけるDMPC1512分子からなる脂質凝集体の構造緩和。ランダム凝集体からリポソームへの変化。水分子は表示していない。

3. 脂質膜・リポソームの計算

粗視化分子モデリングによって、相互作用点の減少、粗視化による相互作用の単純化、相互作用サイトの重量の増大のため分子動力学シミュレーションの時間刻みを大きくできること、さらに分子形状の単純化に伴う粒子運動の促進が起こることなどから、計算効率は約3桁促進される⁸⁾。これにより原子モデルで不可能であったランダムな初期配置からの分子自己組織化を観測することが可能となる。図2にはランダムな初期配置からDMPC分子が水溶液中において二重層膜構造(ラメラ)を形成する過程を示す。ここでは935分子のDMPCと8264の粗視化水粒子(24792分子)をシミュレーションボックス内にランダムに配置させた初期構造を用い、等温等圧条件(NPT)で150nsのMDシミュレーションを行っている。初期過程では、局所的に脂質分子が凝集を起し、それぞれの凝集構造において脂質の疎水鎖を親水性基で覆うような構造が生成している。20ns後には脂質の凝集構造が成長し、シミュレーションボックスを横断するサイズに達しているが、ラメラ構造は見られない。ラメラ構造が見いだされる程度に脂質分子の再配置が進むには80ns程度か

かった。しかし、この段階においては、まだ水のチャンネルが膜を貫通して存在している。同様に脂質膜間にも脂質チャンネルが見られる。このチャンネルは、50ns程度の寿命を持ち、これは一本鎖のポリエチレングリコール(PEG)界面活性剤であるC₁₂E₂の場合の緩和時間(5ns)と比べ非常に長い。DMPCのような二本の疎水鎖を持つ分子の場合、それぞれの疎水鎖を別の脂質膜に伸ばしたような橋かけ構造を取るために、緩和時間が長くなっている。このような構造は図2の80nsの場合のスナップショットにも見られる。このような橋かけ構造を利用して脂質分子は両方の脂質膜間を行き来することができる。橋かけ構造は約50nsかけて消失するが、その間の脂質分子の再分配によって歪みやストレスが少ない最終的なラメラ構造へ変わっていった。最後の20nsの座標から、DMPC1分子当たりの断面積は0.621nm²、ラメラ繰り返し周期は5.99nmと計算され、これらは実験値をよく再現し、また全原子モデルから得られた分布関数の再現も非常によい¹¹⁾。

粗視化モデルによってもたらされる脂質膜の計算での最大のメリットは大規模系の取り扱いにより、リポソームのような曲率を持つ膜の計算が可能となることである。図3にはDMPC1512分子で形成する脂質凝



Closed Vesicle **Bicelle (disk)**

図4 DMPC1512分子の希薄水溶液中における2つの安定構造。閉じたりポソーム(ベシクル)とバイセル(ディスク)構造。どちらの構造も1 μ s間のMDシミュレーションで安定であった。

集体の水溶液中でのモルフォロジー変化を示す。このシミュレーションは高濃度系でランダム初期配置から自発的に形成された凝集体を、より大きな水のボックスに移動させて希薄水溶液系を作り、その構造変化を見たものである。初期配置で多くみられた膜構造の小さな欠陥は10ns程度でほぼ消失し、すり鉢状の形状を徐々に曲率をあげながら閉じたりポソーム構造に変化している様子が見られる。約160nsで穴のない閉じたりポソームが得られた。我々は同様のシミュレーションを脂質凝集体のサイズを変えて系統的に行った。その結果、脂質凝集体のサイズにより形態が変化し、大きな凝集体>~1500分子の場合は必ずりポソームに転移するが、それよりも小さな凝集体は図4の右に示すような円盤状のバイセル構造への転移を示した。得られた構造はバイセルもしくはりポソームであり、その中間体構造は不安定であった。シミュレーションで得られた最も小さなりポソームサイズは直径が16~17nmであった。実験では卵黄ホスファチジルコリンによるりポソームの最小サイズが15~23nmと報告されており¹⁴⁾、リーズナブルな結果といえる。

このような脂質凝集体のサイズによる形態の変化は、膜を弾性シートとして見立てた連続体近似に基づくFromherzの理論¹⁵⁾において、線張力と曲げ弾性の2つのエネルギーの拮抗を考えることで現象論的には説明できる。DMPC分子は自己組織化によって自発曲率ゼロの平面二重層膜を作るが、希薄水溶液中ではバイセル構造における膜の縁(へり)の存在により、エネルギー損が生じる。このエネルギーは縁の長さに比例し、その比例係数を線張力と呼ぶ。この線張力によるエネルギー損をなくすには、りポソームのように膜が袋状に閉じる必要があるが、膜の曲げによる弾性エネルギーの損失を伴う。この曲げによる弾性エネルギーはりポソームの曲率(=半径の逆数)の2乗に比例して大きくなる。より大きな凝集体がりポソーム構造になりやすいことは、大きければ平面膜の縁が長くなり線

張力項のエネルギー損が増え、一方でより低い曲率で膜を閉じることができるため弾性エネルギー損が少なくすむことから、理解できる。Fromherzの理論では、脂質集合体が球(の一部)の形状を保ちつつりポソームからバイセルへと変化する時の自由エネルギー G

$$G = \frac{1}{2} \left(k_c + \frac{1}{2} \bar{\kappa} \right) \left(\frac{1}{\rho} \right)^2 A + \gamma_l l \quad (2)$$

と記述する¹⁵⁾。ここで、 k_c は曲げ弾性係数、 $\bar{\kappa}$ はガウス弾性係数、 γ_l は線張力であり、 ρ は球の半径、 l は膜の縁の長さ、 A は膜面積である。

膜面積を一定にし、形状を変えることで自由エネルギー変化を計算することが可能であるが、バイセルとりポソームの相対的な安定性は、弾性係数や線張力の値によって変わる。Fromherzの発見の一つは、バイセルとりポソームが両方とも安定で、それらの間に自由エネルギー障壁が存在するようなパラメータ領域を見いだしたことである。粗視化MDでこのようなりポソームとバイセルの双安定性はDMPC1512分子で作られた凝集体において観測された。この系は、図3のようにランダムな凝集体からはりポソームへの転移を見せたが、初期配置でバイセル構造を生成すると、その後の1 μ s以上に及ぶ粗視化MDの間、バイセル構造のまま(準)安定であることがわかった。このような観測はFromherzの連続体理論がこのような小さな脂質凝集体の振る舞いを定性的によく記述していることを示している。しかし、果たしてその定量性はどうか。

4. りポソーム(ベシクル)の安定性解析

粗視化分子モデルには、原子レベルのシミュレーションと粗視化された連続体や平均場モデルの橋渡しという役割もある。原子レベルではスケールの困難である曲率を持つ膜を扱い、その自由エネルギー解析をすることによって連続体記述で用いられるパラメータの算出や、近似の精度を検証することが可能である。上述のように、Fromherz理論は小さな脂質凝集体の振る舞いを定性的によく記述している。本節ではりポソームからバイセルへの構造変化における自由エネルギー解析を粗視化MDにより行い、Fromherz理論との比較を行った研究を紹介する¹⁶⁾。

式(2)で自由エネルギーが記述されるFromherz理論で想定されたりポソームの軸対象な開口プロセスを考える。外場として円錐型の壁ポテンシャルを導入し、円錐の頂角を徐々に大きくすることによりりポソーム

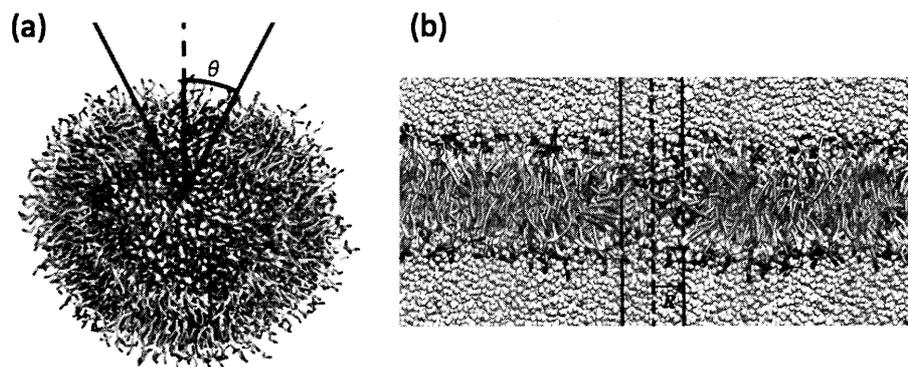


図5 (a)リポソームからバイセルへの転移の自由エネルギー計算における外場の模式図。頂角 θ の円錐型壁ポテンシャルによってリポソームに小孔が空いている。(b)平面膜の細孔形成自由エネルギーを求める際の円筒形外場の働く様子。半径 R の円筒形外場が脂質の疎水鎖のみに働き細孔を形成している。

を開口させる準静的な操作を行うときに必要な自由エネルギーを求める。(図5左参照)我々は3次の斥力壁ポテンシャルを導入し、壁にかかる系からの力、平均力ポテンシャルを測定し、その積分により自由エネルギーを求めた。ここで用いる壁ポテンシャルは、脂質の疎水鎖部分にのみ働くような外場として導入した。つまり水分子や脂質の親水基には外場が働かず、それらは壁とは無関係に移動が可能のようにしている。紙面の関係上、計算の詳細には立ち入らないが、この手法は熱力学的積分法の応用であり、計算される自由エネルギーを形式的に書くと

$$\Delta G(\vartheta) = \int_0^{\vartheta} \left\langle \sum_i \frac{\partial U(r_i, \theta)}{\partial \theta} \right\rangle d\theta \quad (3)$$

である。ここで $\langle \rangle$ は統計平均を表し、 $\langle \rangle$ 内の量を平均力ポテンシャル(PMF)と呼ぶ。これを計算するには θ を十分な解像度で刻み、各点においてPMFが収束するまでMD計算を流す必要がある。本研究では各点で100nsのMD計算を行い、PMFが十分に収束していることを確認した。

上記の手法をDMPC1512分子からなるリポソームに適用した。この系は先述のようにバイセルとリポソームの双安定性を示すため、リポソームに円錐型壁ポテンシャルで変形を与え、徐々に頂角を大きくしていくと、ある値を境に自由エネルギー障壁を越えて、自発的にバイセル構造へと変化する。実際、この障壁越えは $\theta = 75$ 度で観測され、この結果からも双安定性を示すことが確認された。図6にリポソームからバイセルへの転移の自由エネルギー変化を示す。(黒丸)この図では、後の比較のために自由エネルギー変化を膜の縁の長さ l の関数として与えている。プロットは自由エネルギー障壁を越す直前まで与えており、この小

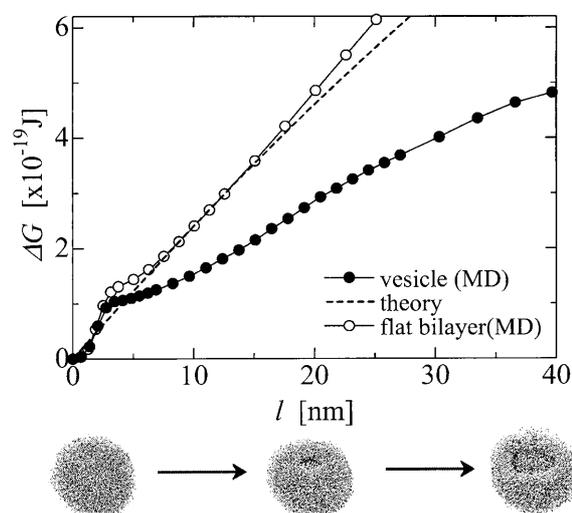


図6 脂質膜の縁の長さ変化に対するリポソーム(ベシクル)及び平面膜の自由エネルギー変化。リポソームは開口と共に膜の曲率を変化させるが、平面膜は開口のみの変化である。理論曲線はFromherz理論に基づきMD計算から得られた線張力、曲げ・ガウス弾性係数を用いて計算した。

さなりポソームからバイセルへの自由エネルギー障壁の高さはおおよそ 5×10^{-19} Jと見積もられた。

平面膜への細孔形成の自由エネルギーも同様な熱力学的積分法を用いて見積もることができる。この場合は、平面膜に穴を円筒状に開けるような操作を考え、外場ポテンシャルとして図5右に示すような円筒状のものを導入する。このときの反応座標は円筒の半径 R であり、十分細かく刻んだ各 R において平均力ポテンシャルを計算することになる。平面膜の結果も図6に与えている。リポソームの場合と同様、比較のため、横軸は膜の縁の長さとしている。平面膜の場合、円筒が小さな場合には自由エネルギーの増加が速いが、

$l = 5 \text{ nm}$ 程度から自由エネルギーの増加が l に比例していることが分かる。平面膜に穴を開けているため、この比例係数が線張力になることがわかるであろう。DMPC 膜の線張力は計算から $25 \pm 2 \text{ pN}$ と求められ、これは類似のホスファチジルコリン膜の実験値、 $5 \sim 50 \text{ pN}$ の範囲に入っている¹⁷⁾。自由エネルギー変化を見ると、 $l < 3 \text{ nm}$ の範囲で直線からかなり外れているが、これは円筒の小さい場合、脂質分子の疎水鎖は側方に直立したまま押され、生じる細孔は疎水性のままである。そこへ水分子が入るためエネルギー損が大きい。しかし、細孔が十分大きくなると、脂質分子が再配向によりその親水基を細孔側へ向け、細孔を親水性に変えることができる。そのため細孔によるエネルギー損の変化量が変わる。このような膜の縁における脂質の構造(配向)はより大きな孔でも同様であり、その後の孔の成長に伴う自由エネルギー損は単純に縁の長さに比例することになるのである。

線張力が MD 計算をもとに見積もることができたため、あとは曲げ弾性係数とガウス弾性係数が求めれば、理論と MD 計算を比較することができる。曲げ弾性係数は一般に膜面の高さのスペクトル解析をもとにフィッティングによって見積もられるが、我々はフィッティング精度を上げるため、Brannigan と Brown によって提案されたモデル¹⁸⁾に基づき、平面膜の膜面高さとの厚みのスペクトル解析から曲げ弾性係数を見積もった。その結果、DMPC 膜に対して $k_c = 6.9 \times 10^{-20} \text{ J}$ と見積もられた。ピペットアスピレーションの実験から得られた値は $5.6 \times 10^{-20} \text{ J}$ ¹⁸⁾、その他の実験手法によっては $5 \sim 15 \times 10^{-20} \text{ J}$ ¹⁹⁾ と見積もられており、計算値はリーズナブルと考えられる。一方、ガウス弾性係数は膜を横切るストレスプロファイルの 2 次のモーメントとして求められる。

$$\bar{\kappa} = \int_{-D/2}^{D/2} \pi(z) z^2 dz$$

ここで $\pi(z)$ は膜垂直軸 z に沿ってのストレスプロファイルで、側方圧力と垂直方向への圧力の差として計算される。

$$\pi(z) = P_L(z) - P_N(z)$$

この計算も平面膜の MD シミュレーションから求めたストレスプロファイルを用いて行った。(積分路は Irvin-Kirkwood 及び Harashima の定義があるがここでは前者の定義に基づいた計算のみを示す。) 100 ns の MD 計算によって得られたストレスは良い収束をみせており、その結果、 $\bar{\kappa} = -2.62 \times 10^{-20} \text{ J}$ という値が得

られた¹⁶⁾。

以上の解析により、(2)式の Fromherz 理論の自由エネルギーの記述に必要な応答係数(線張力、曲げ弾性係数、ガウス弾性係数)をすべて MD 計算の結果として得ることができた。これらの値を用いてリポソームの開口に関する自由エネルギー理論曲線を図 6 に与える(破線)。理論曲線は MD から得られたリポソームの開口の自由エネルギー曲線とは大きく外れ、むしろ平面膜の細孔形成の自由エネルギー変化に近い。平面膜の自由エネルギー変化は線張力によるものであるため、そこからのずれの部分が弾性エネルギーから生ずる変化である。弾性エネルギーの寄与は明らかに小さく、リポソームの開口の自由エネルギーは Fromherz の連続体モデルでは説明が困難である。この差は連続体では考慮されない膜内部の構造緩和によって説明されるものと考えられる。図 3 から分かるようにリポソームの形成過程において二重膜の内膜と外膜の脂質分子数の比が、膜の曲率の変化とともに変わっていく。これは膜面内を側方拡散する脂質分子が膜の縁を介して内膜と外膜の間で容易に交換するためである。DMPC1512 分子からなる閉じたりポソームでは、外膜におよそ 1000 分子、内膜におよそ 510 分子が存在し対称な膜ではないが、バイセルになるときは対称な膜への構造緩和が起こるはずである。このような内部構造の緩和によって、それを考慮しない連続体理論に比べて、MD 計算から得られた自由エネルギー障壁は著しく低下しているものと考えられる。連続体近似は膜厚がリポソームサイズに比べて無視できるようなジャイアントベシクルでは良い近似であるが、小さなリポソームにおける MD 計算からのずれはある程度予測されていたものである。しかし、この計算の価値は現象論で用いられるパラメータを全て MD から求め理論の定量性を評価したことにあり、粗視化 MD の結果をもとに小さなリポソームに有効な理論の拡張への足がかりとなるものと考えている。例えば、Fromherz はその論文で弾性係数は曲率によって変化するものであっても良いとしており、このような拡張がどのような結果をもたらすのかは興味深い。ただ、曲率を持った膜の弾性係数の評価には理論の拡張が必要であり、実験による測定も困難である。最近、球状リポソームの膜を横切るストレスプロファイルの計算が MD から可能となっており²¹⁾、今後の理論拡張への準備が整いつつある。

5. おわりに

本稿では、全原子モデルのMD計算から得られた構造や表面張力や密度、溶媒和自由エネルギーなどの実験値を再現する粗視化分子力場を、実際の粗視化MDを例示しながら紹介した。粗視化分子モデルの導入により、単純に自己組織化などの長時間イベントを直接観測できるようになっただけでなく、できあがったりリポソームのような構造体の安定性評価が自由エネルギー解析によって可能となることを示した。また、様々な解析を通じて線張力や弾性係数などの膜の物性を特徴付け、さらに小さなりポソーム系を用いて粗視化MDによる自由エネルギー解析との比較によって連続体理論の評価を行った。このような比較は、小さなりポソームで精度が悪い理論モデルの拡張へのヒントを与えるものであり、今後、現状ではMD計算からも理論からもアクセスが困難な100nmサイズのリポソームなどの分子集合体の記述を可能とするモデルの構築へとつなげていければと考える。

本稿ではほとんど触れなかったが、粗視化MDにおいては、リポソーム同士の相互作用やリポソーム変形の自由エネルギーを解析することもでき、それへの脂質混合の影響や添加物の影響を議論することはリポソームの挙動を理解する上で重要な情報を与えてくれる。ペプチドやタンパク質²²⁾、フラーレンなどのカーボン材料の粗視化分子力場²³⁾も開発され、今後、様々な研究に使用されることが期待される。

参 考 文 献

- 1) R. Espanol Ed. *Lipid Polymorphism and Membrane Properties*, Academic Press, 1997.
- 2) e.g., W. Helfrich: Elastic Properties of Lipid Bilayers—Theory and Possible Experiments, *Z. Naturforsch C* **28**, 693 (1973).
- 3) B. Smit, P. A. J. Hilbers, K. Esselink, L. A. M. Rubert, N. M. Vanos and A. G. Schlijper: Computer simulations of a water/oil interface in the presence of micelles, *Nature*, **348**, 624 (1990).
- 4) H. Noguchi and M. Takasu: Fusion pathways of vesicles: A Brownian dynamics simulation, *J. Chem. Phys.* **115**, 9547 (2001).
- 5) J. C. Shelley, M. Y. Shelley, R. C. Reeder, S. Bandyopadhyay and M. L. Klein: A Coarse Grain Model for Phospholipid Simulations, *J. Phys. Chem. B*, **105**, 4464 (2001).
- 6) G. A. Voth Ed. *Coarse-Graining of Condensed Phase and Biomolecular Systems*; CRC/Taylor & Francis: Boca Raton, FL, 2008.
- 7) A. D. MacKerel, Jr. et al.: All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 3586 (1998).
- 8) W. Shinoda, R. DeVane and M. L. Klein: Multi-property Fitting and Parameterization of a Coarse Grained Model for Aqueous Surfactants, *Mol. Simul.* **33**, 27 (2007).
- 9) W. Shinoda, R. DeVane and M. L. Klein: Coarse-grained molecular modeling of nonionic surfactant self-assembly, *Soft Matter*, **4**, 2454 (2008).
- 10) M. L. Klein and W. Shinoda: Large-Scale Molecular Dynamics Simulations of Self-Assembling Systems, *Science*, **321**, 798 (2008).
- 11) W. Shinoda, R. DeVane and M. L. Klein: Zwitterionic lipid assemblies: Molecular dynamics studies of monolayers, bilayers, and vesicles using a new coarse grain force field, *J. Phys. Chem. B*, **114**, 6836 (2010).
- 12) W. Shinoda, R. DeVane and M. L. Klein: Coarse-Grained Force Field for Ionic Surfactants, *Soft Matter*, **7**, 6178 (2011).
- 13) X. He, W. Shinoda, R. DeVane, K. Andersen and M. L. Klein: Parameterization of a Coarse-Grained Model for Linear Alkylbenzene Sulfonate Surfactants and Molecular Dynamics Studies of Their Selfassembly in Aqueous Solution, *Chem. Phys. Lett.* **487**, 71 (2010).
- 14) C. G. Brouillette, J. P. Segrest, T. C. Ng, J. L. Jones: Minimal Size Phosphatidylcholine Vesicles: Effects of Radius of Curvature on Head Group Packing and Conformation, *Biochemistry*, **21**, 4569 (1982).
- 15) P. Fromherz: Lipid-Vesicle Structure: Size Control by Edge-Active Agent, *Chem. Phys. Lett.* **94**, 259 (1983).
- 16) W. Shinoda, T. Nakamura and S. O. Nielsen: Free Energy Analysis of Vesicle-to-Bicelle Transformation, *Soft Matter*, **7**, 9012 (2011).
- 17) e.g., E. Karatekin, O. Sandre, H. Guitouni, N. Borghi and P. Puech: Cascades of transient pores in giant vesicles: line tension and transport, *Biophys. J.* **84**, 1734 (2003).
- 18) G. Brannigan and F. L. H. Brown: A Consistent Model for Thermal Fluctuations and Protein-Induced Deformations in Lipid Bilayers, *Biophys. J.* **90**, 1501 (2006).
- 19) W. Rawicz, K. Olbrich, T. McIntosh, D. Needham and E. Evans: Effect of chain length and unsaturation on elasticity of lipid bilayers, *Biophys. J.* **79**, 328 (2000).
- 20) D. Marsh: Elastic curvature constants of lipid monolayers and bilayers, *Chem. Phys. Lipids*, **144**, 146 (2006).
- 21) T. Nakamura, W. Shinoda and T. Ikeshoji: Novel numerical method for calculating the pressure tensor in spherical coordinates for molecular systems, *J. Chem. Phys.* **135**, 094106 (2011).
- 22) R. DeVane, W. Shinoda, P. B. Moore and M. L. Klein: Transferable Coarse Grain Nonbonded Interaction Model for Amino Acids, *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 2115 (2009).
- 23) R. Devane, M. L. Klein, C.-C. Chiu, S. O. Nielsen, W. Shinoda and P. B. Moore: Coarse-Grained Potential Models for Phenyl-Based Molecules: I. Parametrization Using Experimental Data, *J. Phys. Chem. B*, **114**, 6386 (2010).