

京都大学	博士（工学）	氏名	Antti Markus Lamberg (アンッティ マルクス ランベルグ)
論文題目	Asymmetry in Lipid Bilayers: Insights from Molecular Simulations (脂質二重膜の膜非対称性に関する研究：分子シミュレーションからの視点)		
（論文内容の要旨） 我々の体は莫大な数の細胞から構成され、それらの細胞は基本的に外部と内部を隔てる脂質二重膜とタンパク質から成り立っている。細胞の主要構成要素である脂質二重膜の物理的性質を理解することは、生体機能の理解や生体模倣材料創成のために非常に重要である。実験において脂質二重膜の物理的性質を調べる際には、膜の位置を安定化させる必要がある場合が多い。この安定化のために膜を基板上に配置した系が使われるが、そのような系では基板からの相互作用により二重膜の膜間に非対称性が生じ、二つの膜の固液相転移温度に違いが生ずるなどの興味深い物理現象が観測されている。しかしながら、この膜間の非対称性が脂質二重膜の様々な物理的性質にどのような影響を及ぼしているかについては十分に解明されていない。以上のような背景から、本論文では脂質二重膜の膜間の非対称性が本質的な役割を果たす特異な現象に焦点をあて、理論と数値計算シミュレーションを用いて、その起源を明らかにした。本論文は序論（第一章）と結論（第五章）を含め、全五章で構成されている。 第一章は序論であり、生体膜の一般的な構造とその構成要素や役割、そして生体膜でみられる膜間の非対称性について概観し、また、本論文で用いる数値計算手法と研究目的を述べた。 第二章では、粗視化ポテンシャルとそれを用いた分子動力学シミュレーションによって、様々な原因によって引き起こされる膜間の非対称性が脂質二重膜のゲル相と流体相との間の相転移に及ぼす影響について議論した。この研究で行った数値計算によって、二重膜の二つの膜の脂質の非対称分布により非一様な応力分布が引き起こされ、二つの膜それぞれでのゲル相-液体相間の相転移温度にずれが生じることを明らかにした。また、この理論をベシクル系に適用し、二つの膜の応力非対称性が異常凝固現象を引き起こすこと、そしてこれが凝固点での脂質分子の Tail の伸長に由来するものであることを示した。加えて、今まで知られていなかった脂質二重膜の各膜の表面張力の温度依存性を粗視化分子動力学シミュレーションにより予測した。この応力の非対称性が誘起する異常凝固現象の物理的な機構は、温度によって応答するタンパク質のチャネルの通門に重要な役割を果たしていると考えられる。 第三章では、基板上に置かれた脂質二重膜(基板支持脂質膜)で生じる膜間の非対称性に焦点をあてた。基板支持脂質膜は脂質二重膜の機能を調べる実験的な方法の1つとして非常に重要である。しかし、その一方で、この系を数値計算シミュレーションにより研究した例は少ない。現在までの脂質膜の分子動力学シミュレーション研究で広く用いられている力場として MARTINI 力場がある。今までの研究では、MARTINI 力場を改良するために、力場の一部を変更したポテンシャルが用いられている。この章では、まず、従来の研究で使われてきた変更ポテンシャルを用いた分子動力学シミュレーションが、いかに誤った結論を導くかを幾つかの典型的な例を用いて検証した。そして、その問題を回避する新しい方法を提案した。さらに、格子気体モデルに基づいてこの系の自由エネルギーを導出し、誤ったポテンシャルの使用がどのような影響を及ぼすか、また、なぜ誤った結果を導くかを明らかに			

京都大学	博士（工学）	氏名	Antti Markus Lamberg (アンッティ マルクス ランベルグ)
した. この結果は MARTINI 力場の修正がいかに行われるべきかに対する知見を与える意味でも重要である. また, 上で述べた問題を回避する方法として, 従来の MARTINI 力場では扱えない水の静電的分極を取り入れた. 従来の MARTINI 力場を基板支持脂質膜に用いると実験では起こらない水分子の結晶化が基板近くで生じる問題がある. 水分子の分極の効果を取り入れ, 基板支持脂質膜系の計算に適用することで, この系の振る舞いについて, より正確な予測が可能かどうかの検討も行った. 第四章では水-油-脂質分子系で形成される脂質液滴に注目した. 今までの生体膜に関する多くの研究は細胞壁の基本要素である脂質二重膜に集中しているが, 多くの生理学的に重要な粒子状物 (例えばコレステロール運搬物やリポタンパク質など) は油相のコアを持つ液滴から成っており, それらは表面が脂質分子の一重膜により包まれた粒子状物質である. この系は単純な二重膜では見られない様々な現象を示す. それらの 1 つは, 脂質二重膜の場合にはゼロとなる表面張力が非ゼロとなる現象である. この現象に対してモデル系として水-油界面を脂質分子で覆った脂質一重膜ベシクルを考え, 粗視化分子動力学法を用いて表面張力の計算を行った. 実際, この系は界面において脂質分子が一重膜を形成し, 水相に接している側と油相と接している側との間に自発的に非対称性が存在する. 水-油界面にある脂質一重膜の平衡での表面張力を独自の計算手法で算出し, この膜の表面張力を自発曲率 (非対称性) の関数として求めた. そして, 実験で測定された値との比較を行った. 最後の第五章は結論であり, 二章から四章までを総括すると共に, 今後の研究展開を記した.			