

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529604

(P2005-529604A)

(43) 公表日 平成17年10月6日(2005.10.6)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/00</b>	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
<b>G 0 6 F 19/00</b>	G 0 6 F 19/00	1 1 0
	G 0 6 F 19/00	6 0 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

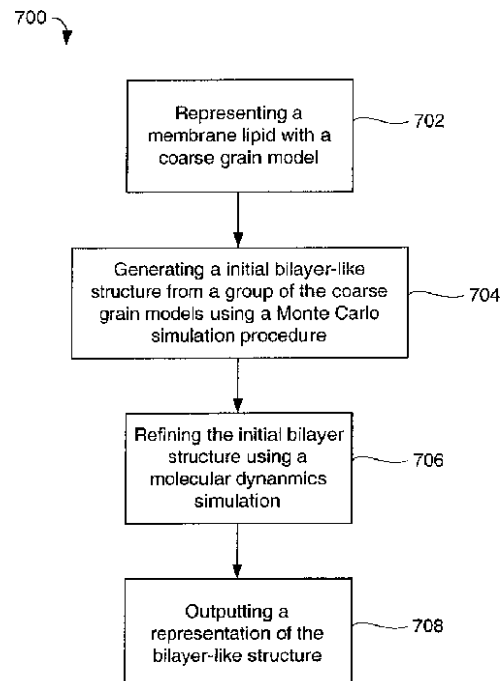
(21) 出願番号	特願2004-512936 (P2004-512936)	(71) 出願人	593171363
(86) (22) 出願日	平成15年6月12日 (2003. 6. 12)		ザ・トラスティーズ・オブ・ザ・ユニバー シティ・オブ・ペンシルベニア
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月14日 (2005. 2. 14)		アメリカ合衆国19104ペンシルベニア 州フィラデルフィア、チェスナット・スト リート3160、スイート200
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/018220	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02003/106053		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成15年12月24日 (2003.12.24)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/388, 527		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年6月13日 (2002. 6. 13)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粗粒度モデルを用いる生体膜をシミュレートするための方法、システム、およびコンピュータプログラム製品

## (57) 【要約】

脂質分子を模倣する粗粒度モデル (DMPC) (702) が、不規則な構成から開始する薄膜二分子層の自己組織化をシミュレートするために使用される。この粗粒度モデルは、全原子モデルと比較して必要とするCPU時間のオーダーがより小さい。初期二分子層様構造が、モンテカルロシミュレーション (704) を使用して、粗粒度モデルの複雑な配置から生成される。この初期二分子層様構造は、分子動力学シミュレーション (706) を使用して精緻化される。比較的小さい系について、その分子動力学シミュレーションは、定容条件下または定圧条件下で実施され得る。より大きな系について、分子動力学シミュレーションは、好ましくは、定圧条件下で実施される。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

膜脂質二分子層の集合を、該膜脂質の粗粒度モデルを用いてシミュレートするための方法であって、

(1) 該膜脂質を、粗粒度モデルを用いて提示する工程；

(2) モンテカルロシミュレーション手順を使用して、一群の該粗粒度モデルから初期二分子層様構造を作成する工程；

(3) 分子動力学シミュレーションを使用して、該初期二分子層構造を精緻化する工程；および

(4) 該精緻化された二分子層様構造の提示を出力する工程；

10

を包含する、方法。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、工程 (3) は、定圧条件下で前記分子動力学シミュレーションを実施する工程を包含する、方法。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、工程 (1) は、粗粒度モデルを用いて、ジミリストイル - sn - グリセロ - ホスファチジルコリン膜脂質を提示する工程を包含する、方法。

## 【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、工程 (3) は、定圧条件かつ定温条件下で前記分子動力学シミュレーションを実施する工程を包含する、方法。

20

## 【請求項 5】

請求項 3 に記載の方法であって、工程 (1) は、少なくとも 1000 個の粗粒度分子および少なくとも 5000 部位を用いて、前記ジミリストイル - sn - グリセロ - ホスファチジルコリン膜脂質を提示する工程をさらに包含する、方法。

## 【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、工程 (3) は、定圧条件下で前記分子動力学シミュレーションを実施する工程を包含する、方法。

## 【請求項 7】

請求項 3 に記載の方法であって、工程 (1) は、

(a) 炭化水素中の炭素原子の三重項およびそれに付随する水素原子を、球状物体として提示する工程；

30

(b) 伸縮ポテンシャルおよび屈曲ポテンシャルを使用して、炭化水素部位を一緒に連結して鎖を形成する工程；および

(c) 水分子の三重項を球状物体として提示する工程；

を包含する、方法。

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、工程 (1) は、

(d) コリン骨格を第 1 球状物体として提示する工程；

(e) リン酸骨格を第 2 球状物体として提示する工程；および

(f) コリン骨格を第 3 球状物体として提示する工程；

40

をさらに包含する、方法。

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法であって、

(5) 前記精緻化された二分子層様構造からの膜脂質の前記粗粒度モデルについて、粗粒度の力場を決定する工程；

をさらに包含する、方法。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、工程 (2) は、前記粗粒度モデルの乱雑な群から前記初期二分子層様構造を作成する工程を包含する、方法。

## 【請求項 11】

50

請求項 1 に記載の方法であって、工程 ( 3 ) は長さ 4 の能勢 - フーバー鎖を使用して、カノニカルアンサンブルにて前記分子動力学シミュレーションを実行する工程を包含する、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の方法であって、工程 ( 3 ) は、運動方程式の 3 段 R E S P A 積分を使用して、多時間刻み分子動力学シミュレーションを実施する工程、を包含する、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の方法であって、工程 ( 3 ) は、

( a ) 長さ 4 の能勢 - フーバーの鎖を使用して、カノニカルアンサンブルにて前記分子動力学シミュレーションを実行する工程；および

( b ) 運動方程式の三段階の R E S P A 積分を使用して、多時間刻み分子動力学シミュレーションを実施する工程；

を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

( 発明の分野 )

本発明は、概して、インシリコ分子プロセッシングに関し、具体的には、粗粒度モデルを用いる生体膜をシミュレートするための方法、システム、およびコンピュータプログラム製品に関する。

【0002】

( 関連技術 )

生物学的プロセス ( 膜融合膜 - タンパク質相互作用、および酸化的リン酸化 ) は、膜膜レベルで生じている。膜中のマイクロメートル (  $\mu\text{m}$  ) 規模のドメイン形成 ( 「ラフト ( r a f t ) 」 ) の概念は、水平方向にのびる脂質組織化 ( l a t e r a l l i p i d o r g a n i z a t i o n ) が、重要な役割を担う機構を説明するためにもたらされた。したがって、メゾスコピックレベルでの脂質の相互作用のより広範な理解が所望されている。

【0003】

原子シミュレーション技術が開発され、リン脂質膜を比較的正確にモデリングすることが可能である域となった。

【0004】

残念ながら、従来のアルゴリズムおよびコンピュータパワーでは、これらのような研究をドメインサイズにして 5 ~ 10 nm、および時間スケールにして約 10 ns に、制限してしまう。したがって、上記のような集団現象の殆どは、計算機的に獲得し得ない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、必要とされるものは、従来の技術よりも速く、そして / または従来の技術よりも長い時間スケールで研究することができる、リン脂質二分子層の挙動を研究するための方法、システムおよびコンピュータプログラム製品である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

( 発明の要旨 )

本発明は、粗粒度モデルを使用するリン脂質二分子層の挙動を研究するための、方法、システム、およびコンピュータプログラム製品に関する。本発明は、粗粒度モデルが、研究しようとするその二分子層系のサイズのみではなく、シミュレーションにおいて試験が行われる有効時間スケールを増大させるために使用され得ることを可能にする。

【0007】

本発明にしたがって、脂質分子 ( 例えば、ジミリストイルホファチジルコリン ( D M P

10

20

30

40

50

C))を模倣するために設計された粗粒度モデルが、乱雑な配置から始まってラメラ状の二分子層の自己組織化をシミュレートするのに使用される。この粗粒度モデルは、全原子モデルに比べて、より短いCPU時間しか要求しない大きさ(orders of magnitude)である。初期の二分子層様構造は、モンテカルロシミュレーションを使用して、粗粒度モデルの乱雑な配置から生成される。この初期の二分子層様構造は、分子動力学シミュレーションを使用して精緻化される。比較的小さな系については、この分子動力学シミュレーションは、定容条件のもとで実施され得る。大規模な系については、この分子動力学法は、定圧条件下で実施される。

#### 【0008】

本発明のさらなる特徴および利点は、以下の説明において示される。なおさらなる本発明のさらなる特徴および利点は、本明細書に示される説明に基づき、当業者にとって明らかかなものであるか、または、本発明の実施例から教示され得るものであり得る。本発明の利点は、記載される説明およびそれに特許請求の範囲ならびに添付の図面に具体的に示される構造によって、実現および取得される。

10

#### 【0009】

上述の概要および以下の詳細な説明は、例示および説明のためのものであり、特許請求される発明のさらなる説明を提供することが意図される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0010】

##### (I. 導入)

原子シミュレーション技術は、分析される特徴および因子の数および複雑性に起因する計算機上の制限を受けている。本発明にしたがって、粗粒度(coarse grain; CG)モデルを使用するシミュレーションが実施され、このシミュレーションは原子シミュレーションよりも実質的に短いコンピュータ時間を使用する。例えば、以下(これらは全て、本明細書中で参考として全体が援用される)を参照のこと: R. Goetz, T. Lipowski, J. Chem. Phys. 108 (1998) 7397; T. R. Weikl, R. R. Netz, R. Lipowsky, Phys. Rev. E 62 (2000) R45; R. Goetz, G. Gommer, R. Lipowsky, Phys. Rev. Lett. 82 (2000) 221; および M. Venturoli, B. Smit, Phys. Chem. Comm. 10 (1999)。

20

30

#### 【0011】

本発明は、粗粒度モデルを用いるリン脂質二分子層の挙動を研究するための方法、システム、およびコンピュータプログラム製品に関する。本発明は、粗粒度モデルが、研究しようとするその二分子層系のサイズのみではなく、シミュレーションにおいて試験が行われる有効時間スケールを増大させるために使用され得ることを可能にする。

#### 【0012】

二分子層様構造の形成のシミュレーションは、定容条件および/または定圧条件下で実施される。定容シミュレーションは、概して、結果として得られる二分子層様構造の体積に関する知識が事前に必要である。この結果として得られる二分子層様構造の体積に関する事前に知ることは、概して、比較的単純な構造に対して決定可能である。しかし、より大きく、そして/またはより複雑な構造については、結果として得られる二分子層様構造を、予め知るかまたは予め決定していることが難しい。このようなシミュレーションおよび他のシミュレーションにおいて、定圧条件のもとでのシミュレーションが実施される。このシミュレーションは、結果として得られる二分子層様構造の体積を事前に知ることを必要としない。

40

#### 【0013】

本発明は、一般的な膜脂質である、ジミリスティル-sn-ホスファチジルコリン(DMPC)の粗粒度(「CG」)モデルを使用することが、本明細書中で記載される。例えば、以下(これらの全てが、本明細書中でその全体が参考として援用される)を参照のこと: J. C. Shelley, M. Y. Shelly, R. C. Reeder, S. B

50

and y o p a d h y a y , M . L . K l e i n , J . P h y s . C h e m . B 1 0 5  
( 2 0 0 1 ) 4 4 6 4 - 4 4 7 0 ; J . C . S h e l l e y , M . Y . S h e l l e y  
, R . C . R e e d e r , S . P . B a n d y o p a d h y a y , P . B . M o o r e ,  
M . L . K l e i n , J . C h e m . P h y s . ( 2 0 0 1 ) ; ( これらを、まとめて  
、「CG - D M P C の論文」とする ) 。

【 0 0 1 4 】

しかし、本発明は、D M P C の C G モデルを用いる用途に限定されない。本明細書にお  
ける教示に基づいて、当業者は、本発明が他の膜脂質の C G モデルについても同様に利用  
可能であることが理解される。

【 0 0 1 5 】

リン脂質についての C G モデル ( これは、水中の D M P C 二分子層の密度プロファイル  
を半定量的に再現する ) が、開発された。例えば、上で議論した、CG - D M P C の論文  
を参照のこと。このモデルは、完全に混合された初期状態から D M P C 二分子層の自己組  
織化をシミュレートするのに有用である。この C G モデルはまた、リン脂質、アルカン、  
および水から構成される系における逆柱相 ( r e v e r s e c o l u m n a r p h a  
s e ) の形成をシミュレーションを行うのに有用である。

【 0 0 1 6 】

本発明に従った C G モデルは、原子モデルよりもオーダーにして約 4 つ分速い性能レベ  
ルで様々な現象を研究するのに十分に正確である。本発明に従った C G モデルは、二分子  
層の粗雑性、リン脂質の水平方向の分配 ( l a t e r a l p a r t i t i o n i n g  
o f p h o s p h o l i p i d s ) 、および膜融合を解明するために、複数の分子二分子  
層を含む計の自己組織化のようなリン脂質系の広範な現象を模倣するのに使用され得る  
。界面活性剤系モデルについては、上で議論した、CG - D M P C の論文を参照のこと。  
本発明が、使用されて、MD シミュレーションによって位置づけが可能である様々な生物  
学的現象の研究を可能にする。

【 0 0 1 7 】

( I I . 粗粒度モデル )

図 1 は、D M P C についての C G モデル 1 0 0 を示す。この C G モデル 1 0 0 は、水、  
アルカンおよびリン脂質について単純化した表現体である。各々のタイプの分子について  
のモデルが、実験および / または原子論的シミュレーションから既知の物理学的特徴およ  
び / または構造的特徴を模倣する。S . B a n d y o p a d h y a y , J . C . S h e l l e y , M . L . K l e i n , J . P h y s . C h e m . B 1 0 5 ( 2 0 0 1 ) 5  
9 7 9 - 5 9 8 6 ( これは、その全体が、本明細書中で参考として援用される ) を参照の  
こと。このモデル、およびその開発が、CG - D M P C の論文に記載され、上記のように  
議論される。

【 0 0 1 8 】

図 1 において、単一の球状部分は、炭化水素中の炭素原子およびそれらが伴う水素原子  
の三重項を表現する球体部分である。この炭化水素部位は、連結されて、伸縮ポテンシャル  
および屈曲ポテンシャル ( b e n d i n g p o t e n t i a l ) を使用して鎖を形成  
する。単一の球状部位はまた、水分子の三重項を表している。

【 0 0 1 9 】

単一の球状の対称性の部位は、D M P C の、コリン ( C H ) 、リン酸 ( P H ) 、グリセ  
ロール ( G L 、すわなち、C H <sub>2</sub> - C H - C H <sub>2</sub> ) 、およびエステル基 ( - O <sub>2</sub> C C H <sub>3</sub>  
, E 1 および E 2 ) を表現するのに使用される。この D M P C の脂質テイルは、上述のアル  
カンモデルを使用してモデリングされ、そして ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> 球状表現については S M と  
して標識され、そして、( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> 球状表現については S T として標識した。C  
H 基および P H 基は、それぞれ、電荷、+ e および - e を保持し、誘電率として、7 8 を  
使用した。「T i n f o i l 」エワルド周期境界条件を使用して、静電相互作用を処理し  
た。この D M P C モデル 1 0 0 は、その脂質の構造的側面を半定量的に再現する。上記の  
CG - D M P C の論文、ならびに S . B a n d y o p a d h y a y , J . C . S h e l l

10

20

30

40

50

ey, M. L. Klein, J. Phys. Chem. B 105 (2001) 5979-5986を参照のこと(これらは、上で議論した)。

#### 【0020】

(III. 二分子層の自己組織化)

303.15Kでの548W部位および64DMPC分子を含む系が、二分子層構造へと自己組織化することのシュミレーションは、定温・定容アンサンブル(NVT)で、実施された。この研究の第1の部分は、モンテカルロ(MC)シミュレーションを使用して実施された。モンテカルロ(MC)シミュレーションの概要については、上で議論されたCG-DMPCの論文を参照のこと。

#### 【0021】

図2Aを参照すると、この研究のMC部分の後に、DMPCのCGモデルは、二分子層様構造200に自己組織化する。図2Aにおいて、水は、淡灰色で示され、そのヘッド部分は、中程度の濃い灰色で示されており、この脂質のテイルは、淡灰色にてその図の中心にある。図2Aから理解され得るように、数個の欠陥が残っている。例えば、いくつかのリン脂質のヘッド部分は、二分子層のコア内に残っており、そして、DMPC分子からの4つの炭化水素鎖は、二分子層の外に伸びている。図2Aは、CG-DMPC自己組織化の開始時の配置(コンフィギュレーション)として、本明細書中で参照される。

10

#### 【0022】

次に、分子動力学(「MD」)シミュレーションが実施され、このシミュレーションは、図2A中で示されるモンテカルロ(MC)の実行結果の最終配置から開始する。このMDシミュレーションは、長さ4の能勢-フーパー鎖(Nose-Hoover chain)を使用してカノニカルアンサンブルで実施された。例えば、上で議論されたように、以下(それらは、それらの全体が参考として援用される)を参照のこと: D. Frenkel, B. Smit, "Understanding Molecular Simulation," Academic Press, San Diego, 1996; および M. E. Tuckerman, G. J. Matyna, J. Phys. Chem. B. 104 (2000) 159。多時間刻み(Multiple time step)分子動力学法を、運動方程式の三段階(three stage)のRESPA積分を使用して実装した。上で議論したように、D. Frenkel, B. Smit, "Understanding Molecular Simulation," Academic Press, San Diego, 1996を参照のこと。最も短い時間刻みである、1fsが、結合長および角度の積分に使用され、他方、中程度の長さの時間刻みである、2fsが、11未満の非結合性相互作用について使用され、そして、長い時間刻みである、40fsが、11とそのカットオフ値との間の非結合性相互作用について使用された。ファンデルワールスポテンシャルに関してのカットオフ値は、15であると設定され、他方、そのエwald(Ewald)計算の実空間部分に対するカットオフ値は、22.9とされた。このシミュレーションでは、格子の寸法にして46.0 x 45.3 x 59.3の斜方晶系を使用し、このシミュレーションは、20fsの時間刻みで1nsに亘って実行された。トラジェクトリースナップショットが、その解析のために50時間刻みごとに取得された。

20

30

40

#### 【0023】

500ピコ秒(ps)の間に、図2Aにおける欠陥の実質的に全てが、回復し、そして、欠陥のない二分子層が、図2Bに示されるように、もたらされた。図2Bは、CG-DMPC自己組織化の最終配置として本明細書中で参照される。図2Bにおいて、図2Aのように、水は、淡灰色で示され、ヘッド部分は、中程度の濃い灰色で示されており、この脂質のテイルは、淡灰色にてその図の中心にある。

#### 【0024】

MDシミュレーションを用いた自己組織化は、比較的速い。これは、ソフトで、スムージングされたポテンシャルが、ポテンシャルエネルギー面中にある局在する極小点を除去し、独立した相互作用部位の殆どは、集合的な運動を促進せず、そして、このシミュレー

50

ション系は、いまだに、比較的小さなものであり、自己組織化のためにフィードバックを機構を提供する。

【0025】

(IV. 定圧条件下での脂質拡散)

リン脂質二分子層の挙動を研究するための上述の技術は、定容条件下で実施され、この条件は、最終的にえられる二分子層様構造の体積を事前に知ることがを要求する。相対的に単純な構造に対しては、最終的に得られる二分子層様構造の体積を事前に知ることが、一般的に決定可能である。しかし、より大きくかつ/または複雑な構造について、その得られる二分子層様構造の体積は、事前に知ることがまたは事前に決定することが困難であり得る。

10

【0026】

本発明に従って、より規模の大きいシミュレーションのために、MDシミュレーションを、定圧条件を使用して実施される。例えば、1024 CG-DMP C分子および8768 W部位を用いるより規模の大きいシミュレーションのために、MDシミュレーションを実施した。このシミュレーションは、20 fs時間刻みおよび斜方晶系の格子を用いて1 nsに亘って、定圧・定温(NPT)アンサンブルで、実施された。温度制御のための能勢-フーバー鎖の選択は、先ほど記載した64 DMP Cシミュレーションと同じものであった。さらに、この圧力は、4つのバロスタットによって制御された。平均格子サイズは、180 × 198 × 56 であった。この系のスナップショットが、図3に示される。

20

【0027】

(V. シミュレーションの構造)

本発明のエラー強さを調べるためにこのシミュレーションを、水和(hydrated all-atom)全原子(AA) DMP C脂質二分子層の以前のシミュレーションと比較した。P. B. Moore, D. F. Lopez, M. L. Klein, Biophys. J. 81(2001)2484(これは、本明細書中その全体が参考として援用される)を参照のこと。このシミュレーションは、64個DMP C脂質分子および1792個の水分子を含む。このシミュレーションは、定エネルギー・定容(NVE)アンサンブルで、10 nsに亘って実施された。このシミュレーションの詳細は、以下に見いだされる: M. R. Wilson, W. P. Allen, M. A. Warren, S. Sauron, W. Smith, J. Comp. Chem. 18(1997)478(これは、その全体が参考として本明細書中で参考として援用される)。

30

【0028】

膜の構造特性を比較するとき有用な値は、二分子層表面ににとって標準的な電子密度プロファイルであり、これは、X線処理実験から取得され得る。AA-DMP CとCD-DMP Cの電子密度プロファイルの比較が、図4において示される。この電子密度プロファイルから明らかな第1の特徴は、CG-DMP Cのヘッド基-ヘッド基の距離(d-間隔)が、AAシミュレーションよりも短いことである。AAシミュレーションに関するd-間隔は、36 Åであり、他方、ヘッド基当たりの面積は、58 Å<sup>2</sup>である。本明細書中で記載のCG研究において、32 Åというd-間隔および70 Å<sup>2</sup>というヘッド基当たりの面積が、取得された。

40

【0029】

これらの値は、AA値との適正な合致であり、脂質のCG記述および減数された部位によって、AAシミュレーションから取得される結果と類似の結果が提供され得る。AA脂質シミュレーションの詳細は、CGモデルを使用して取り込まれ得ないが、これらの結果は、さらに大規模な現象に対してこのより現象学的アプローチを使用する正当とするには十分なほど有用である。

【0030】

(VI. 脂質の拡散)

本発明は、従来技術と比較したときに、より大きな系およびより長い時間スケールの研

50

究を可能にする。従来の全原子シミュレーションにおいて、最も速いアルゴリズムを用いたときでさえ、全系のサイズとして約20,000原子で、10nsを超える時間スケールに達することは、比較的に見て、難しい。他のシミュレーションは、より大規模でかつより長い系を調べることを試みてきたが、静電相互作用計算におけるいくつかの単純化によって、この問題を計算機において処理しやすいものとする必要があった。

【0031】

E. Lindahl, O. Edholm, *Biophys. J.* 79 (2000) 426-433 (これは、その全体が参考として本明細書中で援用される)を参照のこと。しかし、静電相互作用は、系の特性に対して有意に寄与することがこれまで示されてきた。本明細書において記載されるシミュレーションにおいて、静電相互作用は、カットオフ処理されない。

10

【0032】

CGモデルにおける様々なポテンシャルおよび多くの部位の使用のために、実効時間スケールが探求されるとの考えをとることが有用である。時間スケールの違いを探求するために、以前のAA脂質シミュレーションからの拡散係数が、本発明のCGモデルと比較される。この拡散係数(D)は、以下に従う平均二乗変位の限界傾き(limiting slope)を得ることによって計算される:

【0033】

【数1】

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{4} \frac{d}{dt} \langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \rangle, \quad \text{式 (1)}$$

20

【0034】

ここで、 $r_i$  は、時間tにおける脂質分子の各々の質量中心であり、そして、Dは、膜表面上の二次元拡散係数である。

【0035】

図5Aおよび図5Bは、このAAモデルおよびCGモデルの結果の比較を示す。図5Aは、このAA DMP C脂質分子がいまだに流体力学的限界に挑んでいることを示し、他方、図5における分子は、100psを超える安定した傾きを示す。これらの傾きは、AAモデルおよびCGモデルについて、それぞれ、 $D_{AA} = 6.5 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{s}$  および  $D_{CG} = 6.3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 / \text{s}$  である。これは、CGモデルにおける粒子の動力学運動の記述は、AAモデルのものよりも少なくともオーダーにして2つ分、速いことを意味する。さらに、力に起因する計算の数の低減(AAについて118相互作用部位対CGについて13部位)によって、計算時間のオーダーがさらにおよそ2つ低減される。CGモデルはまた、より長い時間刻みを利用するので、これまでのものよりもオーダーにして4つ長い時間スケールで、動力学的特性に、至ることができる。

30

【0036】

(VII. プロセシングの検討事項)

計算時間の低減は、並列計算を用いて達成され得る。使用され得る技術は、力分解およびドメイン分解(「DD」)を用いる、複製データ(replicated data)スキームが挙げられるが、これらに限定されない。上述のように、M. R. Wilson, W. P. Allen, M. A. Warren, S. Sauron, W. Smith, *J. Comp. Chem.* 18 (1997) 478を参照のこと。

40

【0037】

本発明は、この複製データ技術を用いて実装され、これは、プロセッサごとに相対的に十分なスケールを提供する。上で議論したように、M. R. Wilson, W. P. Allen, M. A. Warren, S. Sauron, W. Smith, *J. Comp. Chem.* 18 (1997) 478を参照のこと。この複製データ技術は、実装することは比較的容易であり、利用可能なコンピュータ資源に対して適用可能である。

【0038】

50



分散メモリ方式計算機（例えば、Beowulf型クラスター）は、相対的に十分なスケールリングを提供する。例えば、 $2 \times 10^4$  粒子の系にとって、分散型メモリ方式システムは、1~32プロセッサの比較的十分なスケールリングを提供する。しかし、さらに、プロセッサ間の通信によって、効率を低減し得る。

#### 【0039】

コードの改善（時間およびサイズ）が、考慮されるべきである。時間スケール問題は、力の計算および積分時間刻みを含む。時間刻みは、概して、より高速なコンピュータおよびより多いプロセッサとともに改善される。コードの改善は、並列計算機を利用するように実装され得る。

#### 【0040】

このコードは、必要に応じて、ファストマルチプル法（fast multiple methods; FMM）を併用したDDのような並列アルゴリズムを備える。近距離の力（例えば、レナード-ジョーンズ）のDDは、プロセッサの数と比例してスケールリングされることが示される。但し、十分なメモリおよびディスク容量が存在するとする。約 $10^7$  粒子以上の大きな系のシミュレーションは、近距離力のみが含まれる場合に容易に得られる。エwald法の最近の実装（例えば、パーティクルメッシュエwald法（Particle Mesh Ewald; 「PME」））は、並列計算機上で効率的にコーディングされることが困難であり得る。これは、実空間（ $r$ ）と逆空間（reciprocal space）（ $k$ ）の相互変換に起因する。あるいは、このコードは、FMMを備え、これは、PMEの困難性を有さない。このPMEは、小さな系（例えば、 $2 \times 10^4$  粒子）に関しては、FMMよりも速く、より大きな系は、一般的に、FMMを用いるとより速く実行される。したがって、 $10^5$  以上の粒子を有する脂質ドメインがシミュレートされる場合、FMMが、一般的には好ましい。このFMMは、いかなる量のプロセッサまでも効率的にスケールリングし得るべきである。但し、ここで、十分なメモリおよびプロセッサが存在するものとする。

#### 【0041】

$10^5$  の脂質という比較的大きな系に関する例示的な実装が、ここで、提供される。このコードは、1000脂質に対して32CPU上で実装され、この脂質は、 $2 \times 10^4$  の粒子である。 $10^5$  の脂質（ $10^6$  粒子）を有する系をシミュレートするために、FMMおよびDDが、使用される。 $2 \times 10^4$  粒子シミュレーションにおける現用の時間刻みは、20fsのオーダーにあり、1つのプロセッサに対して90秒/時間刻みをとる。500CPUに対するアクセスが可能である場合、約 $10^5$  の脂質系について、2倍のオーバーヘッドを仮定すると、それは、36秒/時間刻みで実行する。計算時間が1ヶ月であるとき、これは、1nsのシミュレーション時間を得る。CGモデルからの拡散が、オーダーにして2つ増加することを考慮すると、これは、100nsの有効時間スケールを得る。

#### 【0042】

（VIIII. プロセスフローチャート）

図7は、本発明を実装するための例示的な方法700のプロセスフローチャートである。このプロセスは、工程702で始まる。これは、ジミリストリイル-sn-グリセロ-ホスファチジルコリン膜脂質のような膜脂質を粗粒度モデルを用いて表現することを包含する。

#### 【0043】

工程704は、初期二分子層様構造を、モンテカルロシミュレーションの手順を使用して一群の粗粒度モデルから生成することを包含する。この粗粒度モデルの一群は、乱雑な群の粗粒度モデルであり得る。

#### 【0044】

工程706は、初期二分子層様構造を分子動力学シミュレーションを使用して精緻化することを包含する。より大きな系について、この分子動力学シミュレーションは、定圧条件下で実施される。より小さい系について、この分子動力学シミュレーションは、定圧・

10

20

30

40

50

定容条件下で実施され得る。

【0045】

工程708は、精緻化した二分子層様構造の表現を出力することを包含する。この精緻化した二分子層様構造は、特に、膜脂質の粗粒度モデルのための粗粒度の力場を決定することを包含する。

【0046】

(IX. コンピュータプログラム製品)

本発明は、本明細書中に記載の機能性を実施することが可能な1以上のコンピュータシステムで実装され得る。例えば、限定されるべきではないが、プロセスフローチャート700またはその一部分は、コンピュータシステム上で実装され得る。

10

【0047】

図6は、例示的なコンピュータシステム600を例示する。種々のソフトウェアの実施形態が、この例示的なコンピュータシステム600に関して記載される。この説明を読んだ後に、これは、他のコンピュータシステムおよび/またはコンピュータアーキテクチャーを使用して本発明を実装する方法は、当業者にとって明らかである。

【0048】

例示的なコンピュータシステム600は、通信インフラストラクチャー606に接続した、1以上のプロセッサ604を備える。

【0049】

コンピュータシステム600はまた、メインメモリ608、好ましくは、ランダムアクセスメモリ(RAM)を備える。

20

【0050】

コンピュータシステム600はまた、二次メモリ610を備え得、これは、例えば、ハードディスクドライブ612および/またはリムーバル記憶ドライブ614を備え得、リムーバル記憶ドライブとしては、フロッピー(登録商標)ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光学ディスクドライブなどである。リムーバル記憶ドライブ614は、周知の様式でリムーバル記憶ユニットから読み出し、そして/または、それらに書き込む。リムーバル記憶ユニット618は、フロッピー(登録商標)ディスク、磁気ディスク、光学ディスクなどを表す。このリムーバル記憶ユニット618は、リムーバル記憶ドライブ614によって、読み出され、そして、書き込まれる。リムーバル記憶ユニット618は、その中に記憶されている、コンピュータソフトウェアおよび/またはデータを有するコンピュータ利用可能記憶媒体を備える。

30

【0051】

代替的实施形態において、二次メモリ610は、コンピュータプログラムまたは他の命令がコンピュータシステム600にロードされることを可能にする他のデバイスを備え得る。このようなデバイスは、例えば、リムーバル記憶ユニット622およびインターフェース620を備える。このようなものの例は、プログラムカートリッジおよびカートリッジインターフェース(例えば、ビデオゲームデバイスに見出されるようなもの)、リムーバルメモリチップ(例えば、EPROMまたはPROM)および関連するソケット、ならびに他のリムーバル記憶ユニット622およびインターフェース620を備える。このインターフェース620は、ソフトウェアおよびデータがリムーバル記憶ユニット622からコンピュータシステム600へと送達することを可能にする。

40

【0052】

コンピュータシステム600はまた、通信インターフェース624を備え得る。この通信インターフェースは、ソフトウェアおよびデータがコンピュータシステム600と外部装置のとの間で移動されることを可能にする。通信インターフェース624としては、モデム、ネットワークインターフェース(例えば、イーサネット(登録商標)カード)、通信ポート、PCMCIAスロットおよびカードなどが挙げられる。通信インターフェース624を介して移送されるソフトウェアおよびデータは、信号628の形態であり、これは、電氣的、電磁氣的、光学的または他の通信インターフェース624によって受信され

50

得る他の信号であり得る。これらの信号628は、通信経路626を介して、通信インターフェース624に提供される。通信経路626は、信号628を運び、そして、ワイヤまたはケーブル、光ファイバー、電話線、携帯電話通信、RFリンクおよび他の通信チャネルを使用して実装され得る。

【0053】

本明細書において、用語「コンピュータプログラム媒体」および「コンピュータ利用可能媒体」とは、一般的には、リムーバブル記憶ユニット618、ハードディスクドライブ612にインストールされたハードディスク、および信号628のような、媒体を指すために使用される。これらのコンピュータプログラム製品は、コンピュータシステム600にソフトウェアを提供するための手段である。

10

【0054】

コンピュータプログラム（コンピュータコントロールロジックとも呼ばれる）は、メインメモリ608および/または二次メモリ610に記憶される。コンピュータプログラムはまた、通信インターフェース624を介して受信され得る。そのようなコンピュータプログラムは、実装された場合、コンピュータシステム600が本明細書中で考察されたような本発明の特徴を実施することを可能にする。具体的には、そのコンピュータプログラムは、実装された場合、プロセッサ604が本発明の特徴を実施することを可能にする。従って、そのようなコンピュータプログラムは、コンピュータシステム600のコントローラーを提示する。

【0055】

本発明がソフトウェアを使用して実施される実施形態において、そのソフトウェアは、コンピュータプログラム製品中で販売され得、そしてリムーバブル記憶ドライブ614、ハードディスクドライブ612または通信インターフェース624を使用して、コンピュータシステム600中にロードされる。コントロールロジック（ソフトウェア）は、プロセッサ604によって実行される場合、そのプロセッサ604に、本明細書中に記載される本発明の機能を実施させる。

20

【0056】

別の実施形態において、本発明は、例えば、ハードウェア成分（例えば、特定用途向け集積回路（ASIC））を使用して、ハードウェア中で主に実施される。

【0057】

なお別の実施形態において、本発明は、ハードウェアおよびソフトウェアの両方の組み合わせを使用して、実施される。

30

【0058】

（X．結論）

本発明が、特定の機能の性能およびその関連性を示す機能的構築ブロックの助けを得て上記に記載されている。これらの機能的構築ブロックの境界は、説明の簡便さのために本明細書中では任意に規定されている。代替的境界が、その特定の機能およびその関連性が適切に実施される限りにおいて、規定され得る。従って、そのような任意の代替的境界が、本発明の範囲および趣旨の範囲内にある。これらの機能的構築ブロックが、別個の成分、特定用途向け集積回路、適切なソフトウェアを実行するプロセッサなど、およびそれらの組み合わせによって、実行され得ることを、当業者は認識する。

40

【0059】

本発明の種々の実施形態が上記に記載されているが、これらは例示のためだけに提示され、限定のために提示されるものではないことが、理解されるべきである。従って、本発明の幅および範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれかによって限定されるべきではない。しかし、本発明の幅および範囲は、上記特許請求の範囲およびその等価物によるのみ規定されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0060】

本発明は、添付の図面を参照して記載されており、ここで、同じ参照番号は、同一また

50

は機能的に類似の構成要素を示す。また、参照番号の最も左の桁は、その関連する構成要素が最初に導入された図面を同定するための参照番号である。

【図1】図1は、ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスファチジルコリン(DMPC)についての粗粒度(「CG」)モデルを例示する。

【図2A】図2Aは、CG-DMPC自己組織化の開始時の配置を示す。

【図2B】図2Bは、CG-DMPC自己組織化の最終的な配置を示す。

【図3】図3は、1024 CG-DMPC二分子層系を例示する。

【図4】図4は、全原子シミュレーションおよびCG-DMPCシミュレーションについての電子密度プロファイルの比較を示す。

【図5】図5Aは、総時間にして10nsシミュレーション時間の、DMPC全原子シミュレーションおよびCG-DMPCシミュレーションに関する、平均二乗変位を示す。図5Bは、総時間にして10nsシミュレーション時間の、DMPC全原子シミュレーションおよびCG-DMPCシミュレーションに関する、平均二乗変位を示す。

【図6】図6は、本発明を実装するための例示的なコンピュータシステムのブロック図である。

【図7】図7は、本発明を実装するためのプロセスフローチャートである。

10

【図1】

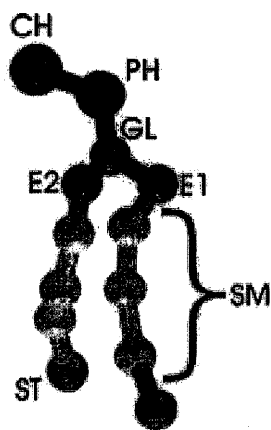
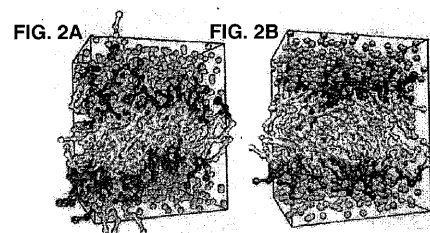


FIG. 1



【図3】

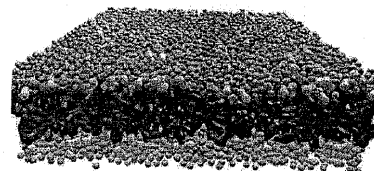


FIG. 3

【 図 4 】

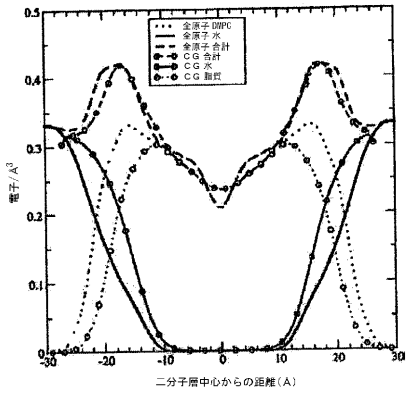


FIG. 4

【 図 5 】

FIG. 5A

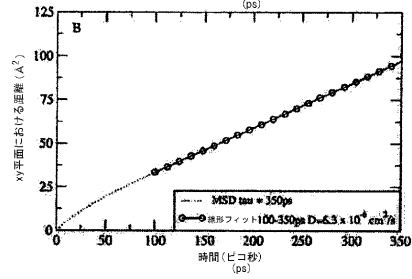
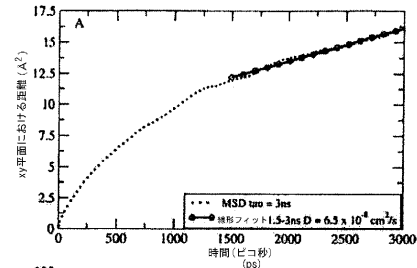


FIG. 5B

【 図 7 】

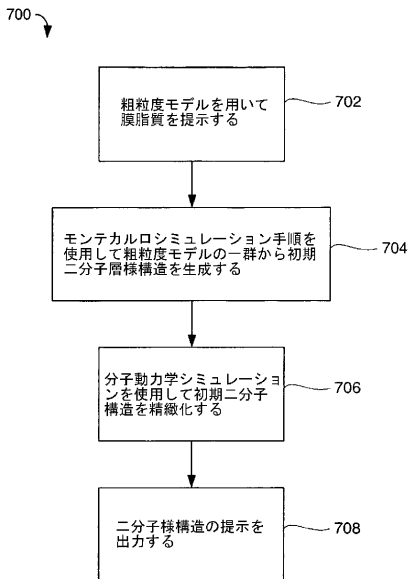


FIG. 7

【 図 6 】

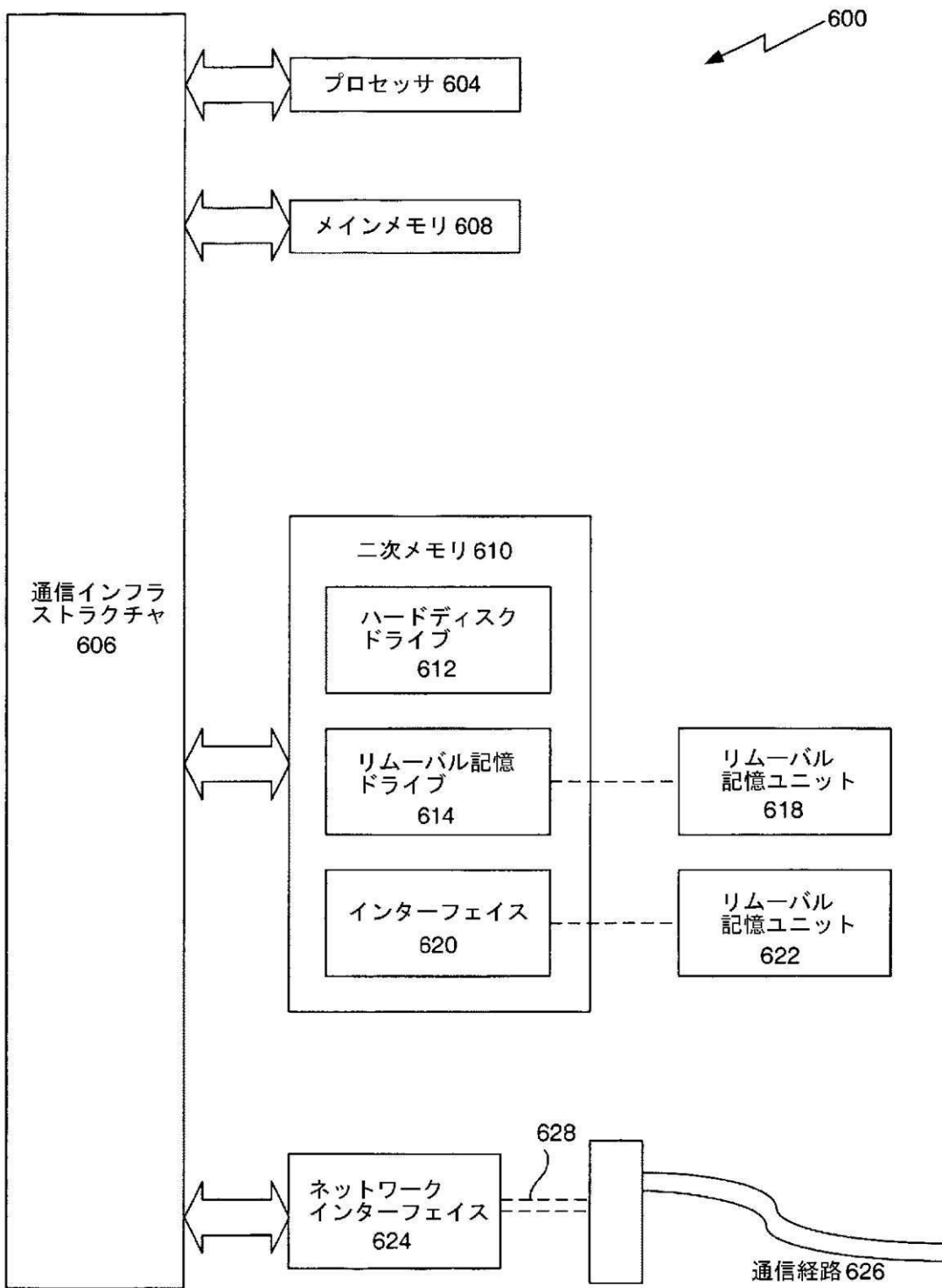


FIG. 6

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/18220
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : B05D 1/36; A61K 9/51 US CL : 427/407.2; 424/450 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 427/407.2; 424/450		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST, CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	US 6,541,071 B1 (Bookbinder et al.) 01 April 2003 (01.04.2003), See abstract.	1-13
A	US 6,019,998 A (Nomoto et al.) 01 February 2000 (01.02.2000), See abstract.	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 25 August 2003 (25.08.2003)	Date of mailing of the international search report <b>22 SEP 2003</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Sanjiv D. Shah <i>James R. Matthews</i> Telephone No. (703) 305-9600	

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ニールセン, スティーブン オー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, ウォルナット ストリート 4206, アpartment 3アール

(72) 発明者 ロペズ, カルロス エフ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19106, フィラデルフィア, サウス ワシントン スクエア 604, アpartment ナンバー 1118

(72) 発明者 ムーア, プレストン ビー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19103, フィラデルフィア, パナマ ストリート 2524

(72) 発明者 クレイン, マイケル エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08226, オーシャン シティ, ウェスト アトランティック ブールバード 133

Fターム(参考) 4B024 AA20