

イオンチャネルの開口ビリヤードモデル

中根直哉, 宮崎修次

京都大学 情報学研究科 先端数理科学専攻

概要

Hodgkin らはイカの巨大神経繊維の電気的な測定からカリウムイオンの異常な輸送現象を観測した。この異常な輸送現象を説明するものとして Hodgkin らは細長い通路で2つの部屋を繋いだようなモデルを構築した。このように容器内に封入された大きさのない粒子が容器の内壁と完全弾性衝突を繰り返した後、脱出する運動をモデル化したものとして開口ビリヤード系がある。本研究では、粒子の大きさを考慮し、粒子間衝突のある多粒子のビリヤード系についてそのビリヤード内滞在時間の逆冪則に従う確率分布を数値シミュレーションにより求め、遅い異常輸送との関連について考察する。

Open Billiard Model of Ion Channels

Naoya Nakane, Syuji Miyazaki

Department of Advanced Mathematical Sciences, Graduate School of Infomatics, Kyoto University

Abstract

Hodgkin and Keynes showed that metabolic inhibitors like dinitrophenol and cyanide produce large changes in the relative magnitude of the fluxes of potassium moving inwards and outwards across the membranes of giant axons from *Sepia officinalis* and proposed such a mechanical model that two flat compartments are separated by a narrow gap with spacers. In a similar way, it is considered such a situation that point-wise particles repeatedly and elastically collide with the wall of a container without any particle-particle collision and eventually escape through a small window from the container, which can be modeled by an open billiard. In the present study, point-wise particles are replaced with finite-size disks and disk-disk collisions are also considered, and inverse power laws of distributions of dwell time in the container are obtained from numerical simulations. Relationship between the power laws and anomalous transport is discussed.

1 序論

生体内の分子や細胞はその複雑な動的システムの解明のために、生物学的視点だけでなく、統計力学などの理論物理学を用いた解析や、計算機を用いた分子シミュレーションなどの手法によっても研究がなされている。そのような研究の対象の1つとしてイオンチャネルがある。イオンチャネルは細胞の生体膜に存在するタンパク質の一種であり、細胞内外

の環境の変化に応じてイオンの出入りを調節する。生体膜はその疎水性からイオンをほぼ透過しないため、イオンチャネルは筋収縮や感覚といったイオンが関わる生体現象において重要なタンパク質である。

イオンチャネルの研究は1950年代における Hodgkin らの研究が代表的である。Hodgkin らはイカの巨大神経繊維を用いた電気的な測定によってカリウムイオンの細胞内外の移動を観測した。正常な受動輸送が行われる場合、Ussing が1949年に提

唱した流束比関係式によって流入量，流出量の比が予測されるが Hodgkin らの測定ではこの関係式から大きく外れた異常な輸送現象が観測された．この現象の原因として Hodgkin らはカリウムイオンが細長い通路のようなものを通して細胞内外の移動をしていると予測した．この予測を確かめるため Hodgkin らは以下のような粉体モデルを構築し実験を行なった [1]．その結果，電気的な測定と同じように Ussing の関係式から大きく離れた異常な輸送現象が観測された．

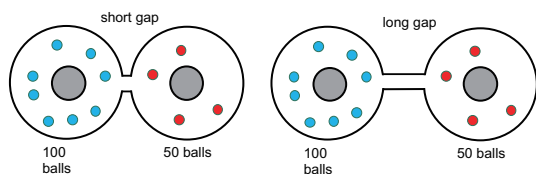


図 1: Hodgkin らの粉体モデル

このような細長い廊下の構造が示す異常な輸送現象を解析するものとして一列縦隊拡散がある [3]．一列縦隊拡散は粒子の追い越しを制限した 1 次元の系における粒子の拡散運動について解析したものである．このような系では粒子が粒子の相互作用により，粒子の平均二乗変位が時間の $\frac{1}{2}$ 乗に比例する遅い異常拡散が発生するという特徴がある．

このように Hodgkin らは細長い通路を異常輸送の原因と考えたが，このような通路が無くとも遅い異常輸送が起こる可能性としてビリヤード系を考える．ビリヤード系とは容器内の境界で質点が弾性的に運動する系であり，容器の形状によっては質点の運動にカオスが発生することが知られている．カオスが発生する形状の 1 つとしてスタジアム形がある．このスタジアム形のビリヤードの外周に穴を開けた系を考える．ビリヤード内から穴を通して飛び出すまでの時間の確率分布を生存時間確率分布として定義すると，長期の生存時間確率分布が -1 乗，または -2 乗のべき分布になるという先行研究がある [4]．このような特徴が Hodgkin らの実験に見られた遅い異常輸送に関係するのではないかと考えられる．著者らは開口ビリヤードのほか，空間的に周期的なポテンシャルと時間的に周期的な外力，または，相乗雑音によって引き起こされるオンオフ間欠性によっても，前述の異常輸送が生じ得るのではないかと考えているが [5]，ここでは，開口ビリヤードに関する研究報告を行う．

本研究では，上記のビリヤード系をより現実に即した状況に修正した系での生存時間確率分布についての数値解析，および考察を行う．本論文では，2 章で Hodgkin-Keynes らの研究とビリヤード系についての説明を行う．3 章では粒径を考慮した穴の開いたビリヤード系の数値解析の手法とその結果を示す．4 章でまとめと考察を行う．

2 先行研究

2.1 Hodgkin-Keynes の研究

Hodgkin らは 1950 年代，ヤリイカの巨大神経繊維を用いた電気的な測定によってカリウムイオンの膜輸送についての研究を行っていた [1]．カリウムイオンは細胞の内外を濃度勾配に依存した受動輸送によって移動している．その受動輸送について，Ussing が導出した以下のような流束比関係式がある [2]．

$$\frac{\text{influx}}{\text{efflux}} = \exp \frac{F(E - E_k)}{RT}$$

influx は内向きの流束，efflux は外向きの流束であり， E は膜電位である． E_k は電気生理学におけるネルンストの平衡電位であり，

$$E_k = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_i}{[K]_o}$$

で表される． $[K]_i$ と $[K]_o$ はそれぞれ細胞内，細胞外のカリウムイオン濃度である．

Hodgkin らの電気的な測定では，関係式から大きく離れた異常な輸送が観測された．Hodgkin らはこの異常な輸送の原因として，カリウムイオンが細長い通路を通り細胞内外を移動しているのではないかとこの予測を立て，図 1 のような模型を構築した [1]．

この実験では 2 つの部屋が穴，または通路で繋がれた模型を用意し，この模型それぞれに左に 100 個，右に 50 個の球を入れる．この模型を 15 秒間水平に加振したときに部屋を移動した球の数を調べることにより，イオンの輸送を再現した．先ほどの Ussing の関係式を考え，左から右へ，右から左へ移動した球の数をそれぞれ influx，efflux と捉えれば，

$$\frac{\text{influx}}{\text{efflux}} = \frac{[K]_o}{[K]_i} = 2$$

となることが予想された．実験の結果，穴で繋がれた模型では $\text{influx}/\text{efflux} = 2.7$ ，通路で繋がれた模型では $\text{influx}/\text{efflux} = 18$ となり，電気的な測定から予測された通り，通路で繋がれた模型では Ussing

の式から大きくずれた異常な輸送が起こっている事が確認された。

よってヤリイカの軸索で見られたイオンの異常輸送は、イオンが細長い通路を通過して移動していることにより発生していると考えられた。

2.2 Dettman の研究

ビリヤード系とは、境界に囲まれた有限領域内を一つの質点が弾性的に運動する系である。いくつかのビリヤード系は、境界の形によってカオス性を持つ事が知られている。その中の1つに Bunimovich が 1974 年に導入したスタジアムビリヤードという系がある。

このようなビリヤード系に穴を開けた系について考える。質点は領域内を弾性的に運動し、ある時刻で穴から外へ飛び出す。このような系はある時刻において質点が領域内に残っている確率の分布によって特徴付ける事ができる。この分布を生存時間確率分布と定義する。先ほど挙げたスタジアムビリヤードで生存時間確率分布を考えると、生存時間が短いものは指数関数的に分布し、長いものがべき分布になる事が知られている。その長期の生存時間確率分布を解析した先行研究 [4] があり、その分布は次の式で表される。

$$P(t) = \frac{(3 \ln 3 + 4)((a + h_1)^2 + (a - h_2)^2)}{4(4a + 2\pi r)t} + \frac{D}{t^2} + o(1/t^2)$$

a は平行な辺の $1/2$ の長さ、 r は円弧の半径、 h_1, h_2 はそれぞれ穴の左端、右端の位置を示している。また第 2 項の分子 D は定数であり、数値解析によって求められる。この式よりスタジアムビリヤードでは長期の生存時間確率分布が -1 乗、 -2 乗のべきの足し合わせで表されることがわかる。

このような長期の生存確率の特徴から、容器の形状を上手く選ぶことにより、Hodgkin らのモデルのような細長い通路を設けなくとも、遅い異常な輸送が発生するのではないかと思われる。

3 ビリヤード系の数値解析

3.1 粒子間相互作用

元のビリヤード系では 1 つの質点の運動を考えているため、粒子の大きさや容器内の多粒子が存在する場合の粒子間相互作用などは考えられていない。

このままでは現実のイオンチャネルの状況とは乖離しているため、容器内に多粒子を配置し、粒子の大きさや粒子間相互作用を考慮した系を考える。今回、粒子間相互作用は単純な剛体円盤の弾性衝突とする。この時、粒子間相互作用で容器の形状に依存しないような挙動になると予想されるが、粒子の大きさを小さくしていくと徐々にビリヤード系のような容器の形状による影響が現れると考えられる。そこで今回は、カオスが発生するスタジアム形と、発生しない正方形を容器として用い、粒径を徐々に変化させた時の生存時間確率分布を数値解析によって調べる。

3.2 数値解析手法

本研究では、容器内で弾性衝突を繰り返す多粒子の数値解析を event-driven 法を用いて行う。ここでは、event-driven 法の簡単な説明を行う。この手法では粒子間の衝突や粒子と境界の衝突を event とし、event ごとに時間を進めるという手法である。時刻 $t = 0$ において、ある 2 粒子 i, j の座標と速度がそれぞれ $\mathbf{x}_{i0}, \mathbf{x}_{j0}$ と $\mathbf{v}_{i0}, \mathbf{v}_{j0}$ で表されるとする。この時、時刻 t の座標は以下のように書ける。

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_{i0} + \mathbf{v}_{i0}t, \quad \mathbf{x}_j = \mathbf{x}_{j0} + \mathbf{v}_{j0}t.$$

このとき、粒子 i, j が時刻 t で衝突する条件は $|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j| = 2r$ となる。この条件に座標 $\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j$ を代入し、整理すると時刻 t を求めることができる。

$$t = -\frac{b_{ij} + \sqrt{b_{ij}^2 - v_{ij}^2(r_{ij}^2 - 4r^2)}}{v_{ij}^2}$$

ここで $b_{ij} = (\mathbf{x}_{i0} - \mathbf{x}_{j0}) \cdot (\mathbf{v}_{i0} - \mathbf{v}_{j0})$, $r_{ij} = |\mathbf{x}_{i0} - \mathbf{x}_{j0}|$ とした。

このように、衝突 (event) までの時間が計算することができる。そこで下のような手順を考える。

1. すべての粒子について、他のすべての粒子との衝突までの時間を計算
2. 1. で求めた最短の時刻まで時刻 t を進める
3. 衝突する粒子に対し衝突処理を行う。
4. 1 から 3 を繰り返す。

このような手法を event-driven 法という。

しかしこのままだと 1 イベントあたりの計算量が $O(N^2)$ と大きすぎるため、大規模な系では高速化の必要がある。粒子のセルへの分割、平衡木を用いた衝突時刻の検索などの高速化を施すと、1 イベントあたりの計算量は $O(\log(N))$ となる。

3.3 質点ビリヤード系の数値解析

粒子間相互作用を考慮した系の前にスタジアム形と正方形での質点のビリヤード系における生存時間確率分布の数値解析を行った。スタジアム形では、生存時間が短いものは指数関数的に分布し、長いものはべき分布になると先行研究に述べられている。今回パラメータを $a = 0.05, r = 0.5, h_1 = -0.01, h_2 = 0.01$ として実際に数値解析を行った。

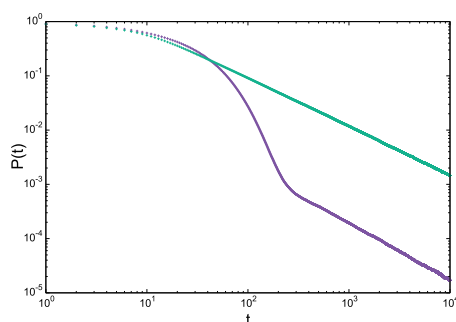


図 2: ビリヤード内滞在時間の両対数グラフ (紫:正方形 緑:スタジアム形)

横軸は時間 t 、縦軸は時間 t に対する生存確率である。図 2 を見ると、スタジアム形では生存時間が指数関数的に分布し、長いものは -1 乗の逆べき分布となり、先行研究で見られた結果が表れた。一方、カオスが発生しない正方形では、 -1 乗の逆べき分布となった。

3.4 多円盤ビリヤード系の数値解析

より現実に即したモデルを考えるため、粒子間相互作用を考慮した多粒子のビリヤード系についての生存時間確率分布の数値解析を行った。

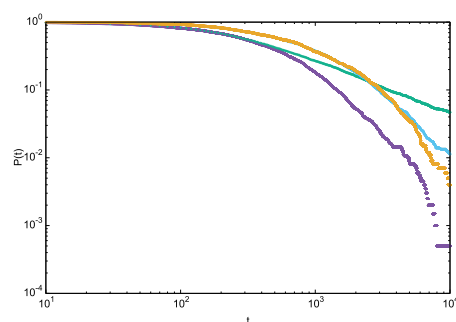


図 3: ビリヤード内滞在時間の両対数グラフ (正方形:紫…粒径大 緑…粒径小) (スタジアム:黄…粒径大 青…粒径小) (半径:粒径大… 1.0×10^{-3} 粒径小 1.0×10^{-9})

容器に関するパラメータは 3.3 と等しい。図 3 を見ると、粒径が小さい場合はスタジアム形、正方形の両方において、長期の生存時間確率分布がべき分布になっている。しかし、このべきは質点のビリヤード系で見られたものとは異なったべきとなっていることがわかり、粒子間の相互作用に影響を受けているものと思われる。

4 まとめと考察

イオン間相互作用を大きさのある粒子の衝突として実効的に輸送現象に反映させ、数値解析を行った。粒径が大きい場合、長期の滞在時間の分布はスタジアム形、正方形の両方とも指数関数的に分布するという結果が見られた。粒径が小さい場合、長期の滞在時間の分布は大きい場合と異なり、スタジアム形、正方形の両方ともべき分布になった。そのべきは粒径のないビリヤードと同様に容器の形状に依存して異なるべきとなったが、粒径のないビリヤードで見られたべきとは異なるものとなった。粒径を考慮しない正方形のビリヤードでの粒子の運動は非カオスの運動であるが、粒径を考慮した場合、シナイのビリヤードと同様に混合性を持つのではないかと考えられる。その確認のために最大リヤプノフ指数を求める必要があるので、今後の課題としたい。

参考文献

- [1] A.L.Hodgkin and R.D Keynes, "The potassium permeability of a giant nerve fibre" *J.Physiol.* **128**,61 (1955).
- [2] H. G. L. Coster and E. P. George "A thermodynamic analysis of fluxes and flux-ratios in biological membranes" *Biophysical Journal* **8**, 457-469 (1968).
- [3] T.Ooshida, S.Goto, T.Matsumoto, M.Otsuki, "Insights from Single-File Diffusion into Cooperativity in Higher Dimensions" *Biophys. Rev. Lett.* **11**, 9-38 (2016).
- [4] Carl P.Dettmann, Orestis Georgiou "Survival probability for the stadium billiard" *Physica D* **238** 2395-2403 (2009).
- [5] 宮崎, 宇都宮, 中根, 「イオンチャネルと異常拡散」, 日本物理学会第 75 回年次大会講演概要集, 19aPS-84, (2020).