

不純物を含んだ膜のシミュレーション

森河 良太

(東京薬科大学生命科学部, 192-03 八王子市堀之内 1432-1)

齋藤 幸夫

(慶應義塾大学理工学部, 223 横浜市港北区日吉 3-14-1)

1 はじめに

生体を構成する基本単位は細胞であり、細胞は様々な機能をもつ膜構造体から成り立っている [1]。その膜の(生体膜)構造は、それぞれの働きに応じて、また周囲の環境の変化によって、特異な形状を示すことがある。例えば、タンパク質を膜のトポロジーを変化させて細胞内に取り込むエンドサイトシス、逆に細胞外に排出するエクソサイトシスなど、幾何学的にも興味ある現象が観察されている。また赤血球の形状についても古くから興味をもたれ、実験・理論の双方から多くの研究がなされている。

通常、新鮮な赤血球はドーナツに似た円板状であるが、周囲の pH が変化したり、そのまま長い間放置されたりすると、表面に鋸歯状の突起が見られるようになる(図 1(a))。この現象は”エチノサイトシス”と呼ばれている。

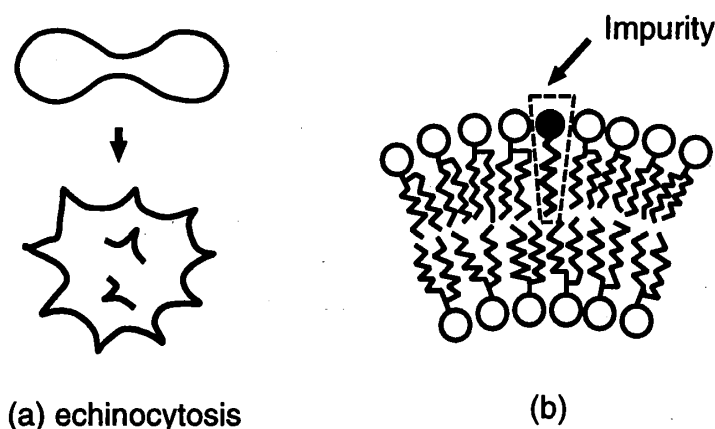


図 1: エチノサイトシスと膜中の不純物効果

この形状転移のメカニズムは未だ明らかにされておらず、様々な説明が成されている。一つ説明は、脂質二重層膜と膜の裏打ち構造であるアクチン-スペクトリン・ネットワークとの相互作用の結果、このような形が生じるというものである [2]。これは多くの実験によって示唆されている [3]。一方、膜を構成する分子とは異なった種類の分

子が、膜に混入されることにより、エチノサイトシスが起こることも、実験によって確かめられている [4]。エチノサイトシスを起こす混入分子は幾種類もあり、化学的詳細も異なるが、それらはすべて、非イオン性もしくは陰イオン性の両親媒性分子である。

ここでは後者の場合を物理学の視点から再検討する。具体的には、1973年に W.Helfrich によって提唱された膜の曲率弾性エネルギー理論 [5] を基に、膜の形状を理論とシミュレーションの両面から解析する。

2 連続体モデルと線形安定解析

ここでは、不純物 (膜を構成する分子とは異なった両親媒性分子) を含んだ 2 次元のベシクルの形状安定性を、S.Leibler が提示した内部自由度をもつ膜の自由エネルギー [6] を用いて調べる。不純物を含む 2 次元ベシクルの全自由エネルギー $F = F_1 + F_2 + F_3$ は、

$$F_1 = \frac{1}{2}\kappa \int_0^L H^2 ds \quad (1)$$

$$F_2 = \int_0^L \left\{ \frac{b}{2} \left(\frac{d\phi}{ds} \right)^2 + f(\phi) \right\} ds \quad (2)$$

$$F_3 = -\Lambda \int_0^L \phi H ds. \quad (3)$$

で表される。ここで、 F_1 は膜の曲率弾性エネルギーを表し、 H は曲率、 κ は曲率弾性係数 (剛性率)、また L はベシクルの周長、 ds は線素である。 F_2 は膜に含まれる不純物による自由エネルギーであり、Ginzburg-Landau 展開の形式で表される:

$$f(\phi) = -\mu\phi + \frac{a_2}{2!}\phi^2 + \frac{a_3}{3!}\phi^3 + \frac{a_4}{4!}\phi^4 + \dots \quad (4)$$

ここで ϕ は不純物の濃度を表す。 F_3 は、膜と不純物がカップルすることによって生じる効果を表す。具体的には図 1(b) に示すように、膜の曲がった部分には不純物が存在し易い、ということを表している。また Λ はカップリングの係数であり、正の数である。

ここで膜中の不純物量は一定に保たれているとして化学ポテンシャル μ の項は除く。また簡単のため、 ϕ は 2 次の項までとする。すると式 (1)-(4) は以下の様にまとめることができる。

$$F = \int_0^L ds \left\{ \frac{\kappa}{2} H^2 - \Lambda \phi H + \frac{a_2}{2} \phi^2 + \frac{b}{2} \left(\frac{d\phi}{ds} \right)^2 \right\}. \quad (5)$$

この式に対して、ベシクルの周長 L と膜中の全不純物量 $\Phi = \int_0^L \phi(s) ds$ が一定値であるという条件を課し、線形安定解析を行えば、膜の形状は

$$\frac{4\pi^2 \kappa b}{L^2} n^2 + a_2 \kappa - \Lambda^2 < 0 \quad (6)$$

という条件で不安定性を示すことが分かる [7]。ここで n は膜の形状に対するモードである。

開いた膜に対する同様の不安定性は、S.Leibler によって示されており [6]、その結果は式 (6) で $L \rightarrow \infty$ としたものと一致している。彼はこの不安定性を曲率不安定性 (Curvature Instability) [6, 8] と呼び、膜におけるリップル相の出現や水-リン脂質系に

おけるラメラ相、ヘキサゴナル相、ドロプレット相への相転移に関与していることを解析的に示した [9]。さらに、赤血球におけるエチノサイトシスもこの不安定性に起因していることを示唆した。しかし、具体的なエチノサイトの形状を解析するには至らなかった。一方、谷口らは式 (1)-(3) に対し、ベシクルの内外の圧力差を考慮した場合について線形の範囲で形状解析を行った [10, 11]。その結果、2次元ベシクルの内部の圧力が外部より大きい時には、膜に突起が生じる場合があることを示した。また3次元ベシクルに対して、形状の回転対称性を仮定して同様の解析を行った。

これに対し我々は、S.Leibler, R.R.P.Singh, M.E.Fisher(LSF) らによって提唱された tethered-chain モデル [12] を拡張し、不純物を含む2次元ベシクルのモデルとして提示した [7]。このモデルでは、膜が大きく変形するような非線形領域における挙動を解析することができ、かつ3次元への拡張も容易である。このモデルを用いてモンテカルロ・シミュレーションを行い、様々なカップリング係数におけるベシクルの形状を調べた。

3 モデルとシミュレーション

拡張された LSF モデル (Intercalated-LSF) では、 N 個の直径 a のセグメントがボンドによって繋がって閉ループを成しているものを2次元ベシクルとみなす。各セグメントは自己体積排他的であり、ボンドの最大長 $l_{\max} = 1.8a$ が許す範囲で動くことができる。また、各セグメント i には正の連続量 φ_i で定義される不純物が付与されており、セグメント間を移動できる。ベシクルのエネルギー $E = E_1 + E_2 + E_3$ は

$$E_1 = \tilde{\kappa} \sum_{i=1}^N (1 - \cos \theta_i) \quad (7)$$

$$E_2 = \frac{\alpha_2}{2} \sum_{i=1}^N \varphi_i^2 + \frac{\beta}{2} \sum_{i=1}^N (\varphi_{i+1} - \varphi_i)^2 \quad (8)$$

$$E_3 = -\lambda \sum_{i=1}^N \varphi_i \sin \frac{\theta_i}{2}, \quad (9)$$

であり、セグメント及び不純物の移動はボルツマン分布 $\exp(-\Delta E/k_B T)$ に従ってメトロポリス・アルゴリズムによって決定される。ここで θ_i は2つの隣り合うボンド $i, i+1$ のなす角度である。また $N \rightarrow \infty$ の極限で上式は式 (5) と一致する。

このような系においてモンテカルロ・シミュレーションを 800000 ~ 1200000 モンテカルロ・ステップ行った。今回は $\tilde{\kappa} = \alpha_2 = a = 1, \beta = 100$ とし、カップリング係数 λ を 0.0 ~ 10.0 の間で変化させて、ベシクルの形状を調べた。シミュレーションでは $k_B T = 1.0$ から $k_B T = 0.001$ までベシクルを徐冷し、基底状態を得た。その結果、 $N = 60$ の時、ベシクルは $\lambda < 4.6$ では楕円形 (ellipse) を保っているが、 $4.6 \leq \lambda \leq 4.8$ において形を急速に変えカップ形 (cup-shape) を呈し、さらに $4.8 < \lambda < 8.0$ では両凹形 (bi-lobocyte) になった (図 2)。このことから、 $N = 60$ では $\lambda \approx 4.6$ において、ベシクルの形状転移が起こっていることが伺える。更に λ を大きくすると不純物は膜の一部に集まり、ベシクルはゼンマイを巻いたような形状 (snail) になる (図 2(d))。

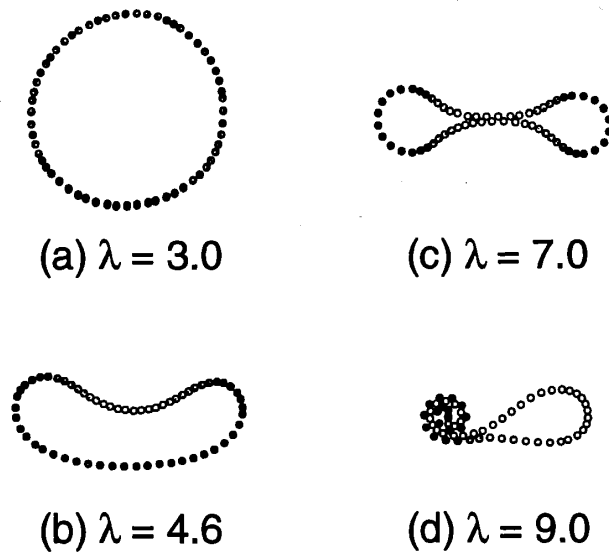


図 2: いろいろなλによる 2次元ベシクルの形状

一方、式 (6) から曲率不安定性の生じる臨界結合係数 $\lambda_{c,n}$ は

$$\lambda_{c,n} = \sqrt{4\tilde{\kappa}\left(\alpha_2 + \frac{4\pi^2\beta}{N^2}n^2\right)} \quad (10)$$

と求められる。これに $\tilde{\kappa} = \alpha_2 = 1, \beta = 100, N = 60$ を代入すれば、 $n = 2$ のモードに対する形状不安定性が $\lambda_{c,2} \cong 4.64$ で起こることが分かる。この λ_c の一致から、シミュレーションで調べた $\lambda \approx 4.6$ における転移が、曲率不安定性によるものであることが理解できる。

また、様々なセグメント数 $N = 40, 60, 80, 100$ についてもシミュレーションを行い、ベシクルの形状転移に関するユニバーサリティを調べた。その結果、スケールされたカップリング係数 $\lambda/\lambda_{c,2}$ に対するベシクルのスケールされた面積 $4\pi\langle S \rangle/L^2$ は図3のようになり、ベシクルの形状がカップリング係数によって、大きく4つの領域に区分されることが分かる。

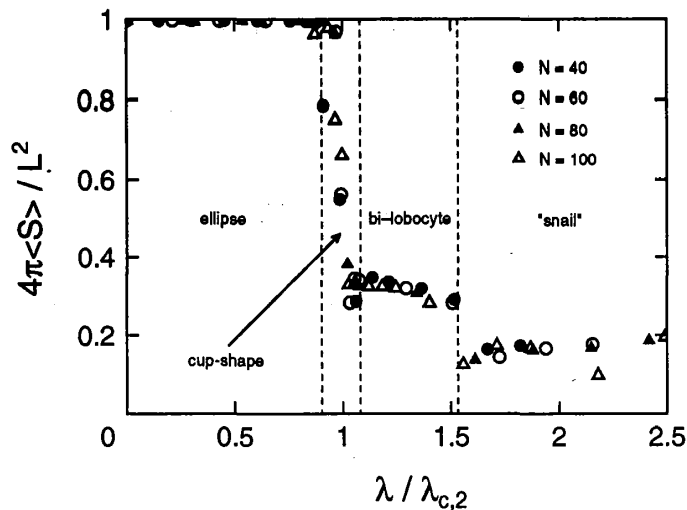


図 3: スケールされた面積とカップリング係数

4 おわりに

モンテカルロ・シミュレーションによって2次元ベシクルの曲率不安定性と、それに伴う形状転移を調べた。次元の制約ということもあって、エチノサイトシスを得ることはできなかったが、従来の解析では見出せなかったカップ形のベシクル(図2(b))を見ることができた。ところがこのカップ形は、B.Deutickeらの実験によって、陽イオン性両親媒性分子を赤血球に混入した際に、両凹形から球形に転移する、過渡状態の形状として観察されている[4]。

このように陽イオン性、陰イオン性そして非イオン性の両親媒性分子と膜との相互作用が、式(1)~(3)における自由エネルギーのパラメーターとしてどの様に繰り込まれているかを調べるのが、課題として残る。そのためにも、より分子論的立場からの理論解析、及びシミュレーションが必要となってくるであろう。

参考文献

- [1] Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K. and Watson J.D., *Molecular Biology of the Cell* (Gerland, New York, 1983).
- [2] Petrov A.G. and Bivas J., *Progress Surf. Sci.* **16** (1984) 389.
- [3] Nakao N., Nakao T. and Yamazoe S., *Nature* **187** (1960) 945.
- [4] Deuticke B., *Biochem. Biophys. Acta.* **163** (1968) 494.
- [5] Helfrich W., *Z. Naturforsch.* **28c** (1973) 693.
- [6] Leibler S., *J. Phys. France* **47** (1986) 507.
- [7] Morikawa R. and Saito Y., submitted to *J. Phys. II France*
- [8] Mori S. and Wadati M., *J. Phys. Soc. Jpn* **62** (1993) 3557.
- [9] Andelman D. and Leibler S., *J. Phys. France* **48** (1987) 2013.
- [10] Kawakatsu T., Andelman D., Kawasaki K. and Taniguchi T., *J. Phys. II France* **3** (1993) 971.
- [11] Taniguchi T., Kawasaki K., Andelman D. and Kawakatsu T., *J. Phys. II France* **4** (1994) 1333.
- [12] Leibler S., Singh R.R.P. and Fisher M.E., *Phys. Rev. Lett.* **59** (1987) 1989.