

## 微小管を内包したベシクル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、日向 裕幸

(慶應義塾大学理工学部, 223 横浜市港北区日吉 3-14-1)

最近、細胞骨格の構成タンパク質であるチューブリンをベシクルの中で重合させ、微小管と呼ばれる細長いチューブ状の高分子集合体を伸長させる実験が行われている [1,2]。これは細胞モデルとしてのベシクルに細胞骨格の要素を付加することによって、より現実に近い細胞のモデルを構築しようとする試みである。チューブリンの重合が進むと、微小管は膜面を内側から押し出し、膜面上に2つの突起がそれぞれ反対方向に生じる。この時のベシクルの形状はギリシャ文字の $\phi$ に酷似している。梅田 [3,4] はこの $\phi$ 形のベシクルが生じる条件について、Helfrich の膜の弾性体力学 [5] に基づく数値計算を行った。その結果、 $\phi$ 形が生じるためには、少なくともベシクル内部の浸透圧が外部よりも大きくなければならないという条件が提示された。これに対し我々は、膜面と微小管の間に引力ポテンシャルを仮定し、ベシクルのジョイント-セグメント・モデル (以下 J-S モデル) [6] を用いて、微小管の伸長によるベシクルの変形をメトロポリス・モンテカルロ法によって解析した。

微小管を内包するベシクルの形状を調べるため、以下の様な膜の J-S モデルを構築する (図 1)。 $N$  個のジョイントは  $(r, z)$  平面上の  $r > 0$  の領域を動くが、 $i = 1$  と  $i = N$  のジョイントだけは  $z$  軸上のみを動くようにする。この  $N$  個のジョイントを  $N - 1$  個のセグメントで結ぶことによってできる折れ線を、 $z$  軸周りに回転させてできる面をリポソームの“膜面”とする。またセグメント同士の交差を避けることによって、膜に自己排除効果を探り入れるようにする。セグメントの長さ  $s_i$  は  $a < s_i < 2a$  ( $a$  は単位長) という制限を受けるが、もしジョイント  $i - 1$  と  $i + 1$  の距離が  $2a$  より短く、かつ、 $s_i \leq a$  であるならば、ジョイント  $i$  は取り去られ、ジョイント  $i - 1$  と  $i + 1$  の間に新しいセグメントが作られる。一方、 $s_i \geq 2a$  となる時には、新しいジョイントセグメント  $i$  の中間点に作られる。

さて、膜の曲率弾性エネルギー  $E_b$  は Helfrich の形式 [5] を用いて、

$$E_b = \frac{\kappa}{2} \sum_{i=1}^N (c_{1i} + c_{2i} - c_0)^2 \Delta A_i \quad (1)$$

と表すことができる。 $\kappa$  は膜の曲げ弾性係数、 $c_0$  は自発曲率、 $c_{1i}, c_{2i}$  は二つの主曲率

$$c_{1i} = \frac{2 \sin(\psi_i - \psi_{i-1})}{\sqrt{s_{i-1}^2 + s_i^2 + 2s_{i-1}s_i \cos(\psi_i - \psi_{i-1})}}, \quad c_{2i} = \frac{\sin \psi_{i-1}}{r_{i-1} + r_i} + \frac{\sin \psi_i}{r_i + r_{i+1}}, \quad (i \neq 1, N) \quad (2)$$

$$c_{11} = c_{21} = \frac{2 \sin \psi_1}{r_2}, \quad c_{1N} = c_{2N} = \frac{2 \sin \psi_{N-1}}{r_{N-1}} \quad (3)$$

を表す。ここで  $r_i$  はセグメント  $i$  と  $z$  軸との距離であり、 $\psi_i$  はセグメント  $i$  と  $r$  軸のなす角度である (図 1)。また  $\Delta A_i$  はジョイント  $i$  の周りにおける面積要素で、ジョイント  $i - 1$  と  $i$  の間の距離  $s_i$  を用いて以下のように表される。

$$\Delta A_i = \frac{\pi}{4} \{ (r_{i-1} + 3r_i) s_{i-1} + (3r_i + r_{i+1}) s_i \} \quad (i \neq 1, N) \quad (4)$$

$$\Delta A_1 = \frac{\pi}{4} s_1 r_2, \quad \Delta A_N = \frac{\pi}{4} s_{N-1} r_{N-1}. \quad (5)$$

次に (図 1) のように、微小管がベシクルの中心軸 ( $z$  軸) に沿って重合すると想定する。微小管は自然の長さ  $L_0$  より縮められていると膜に対し力を及ぼすので、次のような弾性エネルギー  $E_L$  を導入する。

$$E_L = k_L (L_0 - L)^2 \theta (L_0 - L). \quad (6)$$

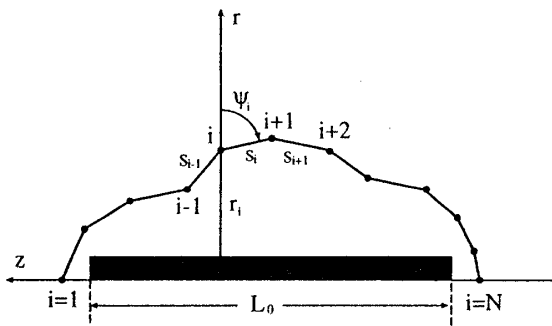
ここで  $L = z_1 - z_N$  は  $z$  軸に沿ったベシクルのサイズであり、 $\theta(x)$  はステップ関数である。 $k_L$  は微小管の  $z$  軸方向についての弾性係数であり、これが十分大きいと  $L$  は  $L_0$  に近づく。さらに、膜面と微小管の間にファンデルワールス型の引力があると仮定し、そのポテンシャルエネルギー  $E_W$  を

$$E_W = \begin{cases} -\sum_{i=2}^{N-1} \frac{W}{r_i^4} & \text{for } r_i > \frac{a}{2} \\ +\infty & \text{for } r_i \leq \frac{a}{2} \end{cases} \quad (7)$$

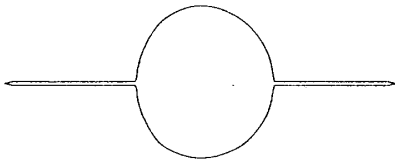
とする。ここで  $W$  は引力ポテンシャルの強さを表す。この系の全エネルギー  $E$  は

$$E = E_b + E_l + E_w + \gamma T \left( \frac{\sum_{i=1}^N \Delta A_i - A_0}{A_0} \right)^2 \quad (8)$$

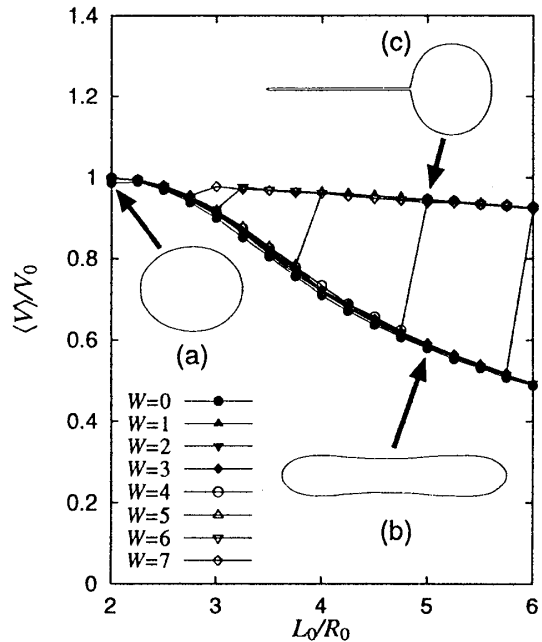
となる。式 (8) の右辺第 4 項はベシクルの表面積  $A$  を一定値  $A_0 = 4\pi R_0^2$  に保つための項である。ここで  $\gamma T$  は系の温度  $T$  を含む Lagrange の未定係数となっている。この  $\gamma$  を大きくすることによって、いかなる温度に対してもリポソームの表面積をほとんど変化させないようにすることができる。



(図 1) J-S モデルの概要



(図 3)  $\phi$  型ベシクル ( $W = 6, L_0/R_0 = 3$ )



(図 2) 微小管の伸長によるベシクルの体積  $\langle V \rangle / V_0$  の変化

以上のモデルを使い、パラメータとして  $\kappa = 1/\pi$ ,  $k_l = 1$ ,  $\gamma/A_0^2 = 1$  を採用し、 $T = 0.01$  の下でシミュレーションを行った。ベシクルの初期形状は半径  $R_0 = 20a$  の球形とし、引力の強さ  $W$  を一定にしたまま微小管を  $L_0 = 2R_0$  から  $6R_0$  まで徐々に伸長させた。その結果、十分大きな  $W$  に対し、ベシクルは  $W$  の強さに応じて球形 (図 2(a)) またはダンベル (図 2(b)) から突起が一つしかないロリポップ形 (図 2(c)) に変形した。(図 2) に各  $W$  におけるベシクルの体積  $\langle V \rangle / V_0$  と微小管の長さ  $L_0 / R_0$  の関係を示した。ここで  $V_0 = 4\pi R_0^3 / 3$  であり、 $\langle V \rangle$  は体積の統計平均である。(図 2) において、下の曲線は球形またはダンベルに対応し、上の曲線はロリポップ形に相当している。宝谷らの実験では、 $\phi$  型ベシクルが観測されているが、その真中の球形部分は微小管に沿って揺動し、十分時間を経るとロリポップ形に落ち着くことが観察されている [4]。このことはロリポップ形の方が  $\phi$  形よりも安定であることを示しており、我々のシミュレーションの結果とも一致する。シミュレーションでは微小管を急速に伸長させたときに (図 3) のような  $\phi$  形が得られ、 $\phi$  形が準安定形であることを示唆している。

以上より、微小管の伸長による  $\phi$  形 (あるいはロリポップ形) ベシクルの形成には、微小管と膜との間に働く引力が重要な役割を果たしている可能性があると考えられる。

#### 【参考文献】

- [1] H. Hotani and H. Miyamoto: Adv. Biophys. **26** (1990) 135.
- [2] M. Elbaum, D. K. Fygenson and A. Libchaber: Phys. Rev. Lett. **76** (1996) 4078.
- [3] 梅田民樹: 「物性研究」 **68** (1997) 281.
- [4] T. Umeda, H. Nakajima and H. Hotani: *private communication*.
- [5] W. Helfrich: Z. Naturforsch. **28c** (1973) 693.
- [6] R. Morikawa, Y. Saito and H. Hyuga: J. Phys. Soc. Jpn. **66** (1997) 2513.