

2分子膜の融合、分裂過程：ブラウニアン・ダイナミクス

分子研 野口 博司

[緒言]

生体内では膜動輸送（エンドサイトーシス、エクソサイトーシス）、タンパク質、脂質の輸送やウイルス感染などの過程で2分子膜の融合、分裂が頻繁に起こっている。例えば、細胞内外間で物質を輸送する場合、水や低分子イオンなどはチャンネル・タンパクを介して輸送されるが、それより大きくなるとベシクル（2分子膜からなる小胞）の融合、分裂を介して輸送される（膜動輸送）。これらの機構を理解する上で融合、分裂のダイナミクスを明らかにすることは非常に重要である。融合、分裂のような膜のトポロジーの変化を伴う過程は2分子膜を力学的な連続体の薄膜として近似する従来の理論では扱うことができず、中間体の安定性が部分的に議論されてきた。一方、微視的に原子まで扱った分子動力学シミュレーションでは計算時間の制約から非常に小さな系しか扱えず、融合過程などは調べられない。そこで、粗視化した分子を用いて分子シミュレーションを行った。(i) 両親媒性分子のベシクルへの自己集合 [1]、(ii) ベシクル同士の自発的な融合 [2]、(iii) 粒子の吸着による分裂 [3]、(iv) 力学的な力による融合、分裂 [4]のダイナミクスについて報告する。

[モデルと計算方法]

両親媒性分子は親水基1個、疎水基2個からなる長さ一定の剛直な棒状分子と近似した。親水基、疎水基には同じ排除体積を与えた。溶媒分子を陽に与えず、疎水基間に疎水基密度に依存する引力相互作用を与えた。計算方法にはブラウニアン・ダイナミクス法を用いた。

[結果]

(i) 両親媒性分子は、温度 $T \leq 0.9$ で自発的にベシクルを形成する。ランダムなガス状態を初期状態とした場合、はじめ、多くの球状ミセルができ、その球状ミセルや小さいベシクルが融合をくり返し、大きなベシクルが形成される。初期状態を平板状

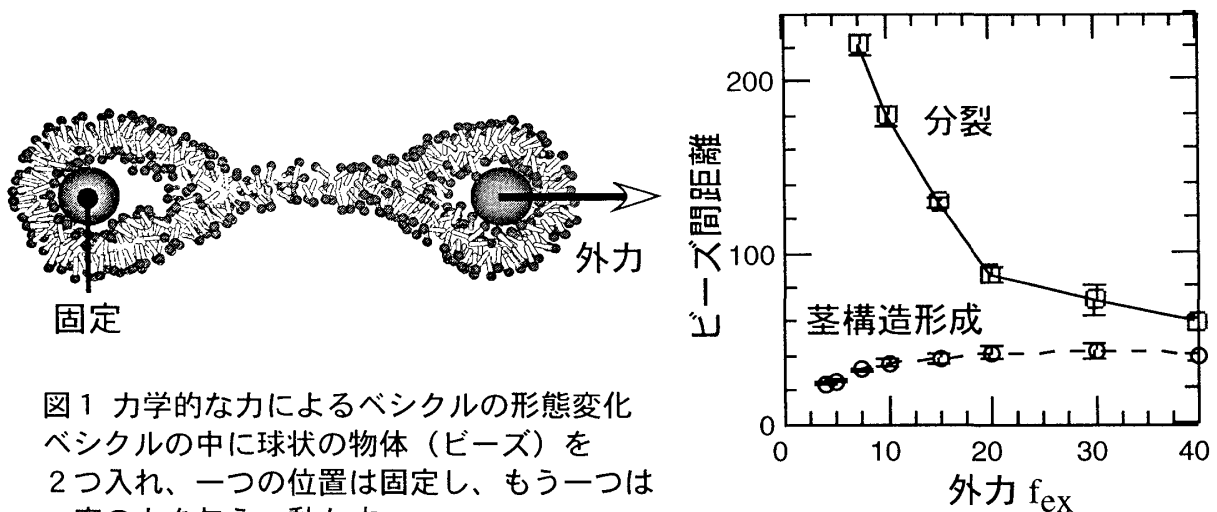


図1 力学的な力によるベシクルの形態変化
ベシクルの中に球状の物体（ビーズ）を2つ入れ、一つの位置は固定し、もう一つは一定の力を与え、動かす。

左図：ベシクルの断面図。大きい黒球：吸着粒子、小球：親水基、棒：疎水基
右図：茎構造形成時、分裂時のビーズ間距離の外力依存性

の二分子膜にした場合でも、エネルギーの高い縁の部分がなくするため、ベシクルに形態変化する。ベシクルは液晶相で、分子の側方拡散（膜面上の移動）、flip-flop運動（外、内膜間の移動）がみられる。

(ii) 自己形成したベシクルを用いて、まず、自発的な融合過程をシミュレーションした。接触した2つのベシクルは、まず、2つのベシクルの外膜が茎状につながった準安定な状態(茎状中間体)になる。低温($T=0.2$)にした場合、茎状の連結部が広がって、内膜が接触する。その後、外、内膜両方につながって、穴があく。穴が広がって、一つのベシクルになる。この過程は修正茎模型[5]の予測と一致する。それに対して、高温($T=0.5$)の場合、連結部の傍に穴があき、連結部が円弧状に曲がることで融合する。これは今まで提案されていなかった経路である。この連結部が曲がる過程は低温においても、親水基と引力相互作用する球状粒子の添加によって引き起こされる。

(iii) 球状粒子の吸着力を大きくすると、逆に、ベシクルの分裂が起こる。この分裂時にも茎状中間体が準安定状態として存在する。

(iv) 光ピンセットをまね、球状の物体（ビーズ）を加え、ビーズを介してベシクルに力学的な力を加えた。まず、図1に示すようにベシクルを引き伸ばして分裂を起こさせた。円筒（茎）状の構造は高い安定性を持つ。また、2つのビーズで2つの2分子膜を挟み込むと、膜融合が起こる。この融合時には、茎状中間体は存在しなかった。このように条件に依存して様々な融合、分裂過程が見られた。生体内では、膜融合、分裂はタンパク質によって、引き起こされているが、このシミュレーションで得られた経路をタンパク質が仲介している可能性は十分考えられる。

また、ひとつの球状ベシクルを2つのビーズで挟むことで、トロイド状のベシクルを作ることができる。図2に示すようにトロイド状から、球状ベシクルへの形態変化の過程を調べることができる。

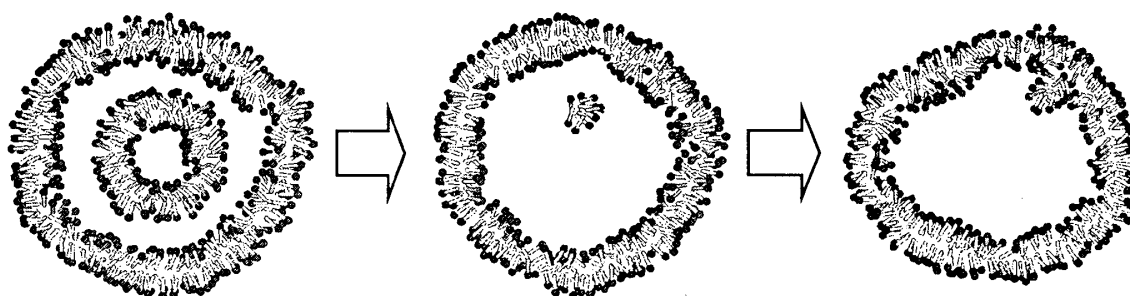


図2 トロイド状から球状へのベシクルの形態変化。
トロイドの内側の2分子膜が茎状に変化し、外側の2分子膜と融合する。

- [1] H. Noguchi and M. Takasu, Phys. Rev. E 64, 041913 (2001).
- [2] H. Noguchi and M. Takasu, J. Chem. Phys. 115, 9547 (2001).
- [3] H. Noguchi and M. Takasu, Biophys. J. 83, 299 (2002).
- [4] H. Noguchi and M. Takasu, Phys. Rev. E 65, 051907 (2002).
- [5] D. P. Siegel, Biophys. J. 65, 2124 (1993).