

有限温度におけるリポソームの形状に関する 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)

1 はじめに

リポソームは実験系で作られた閉じたリン脂質二重層膜である。細胞膜のモデルとしてしばしば取り上げられることがあり [1]、温度や浸透圧の違いなどにより様々な形に変化することも知られている [2]。このようなリポソームの変形を説明するために、Helfrich は膜が曲げ弾性を持つような非圧縮性 2 次元流体であるという仮説の下で、膜の曲率弾性エネルギーの形式を提示した [3]。この形式を使うとリポソームのエネルギーは、特にトポロジーが変化しないような時に

$$F = \frac{\kappa}{2} \int (c_1 + c_2 - c_0)^2 dA + p \int dV + \lambda \int dA, \quad (1)$$

のような形式で表すことができる。ここで κ は膜の曲げ弾性係数、 c_1 と c_2 は 2 つの主曲率、そして c_0 は自発曲率と呼ばれる、膜の表裏の非対称性を表すパラメータである。 p と λ はリポソームの体積と表面積を一定に保つための Lagrange の未定係数である。また p はリポソームの浸透圧とみなすこともできる。式 (1) の変分計算 ($\delta F = 0$) によってリポソームの様々な形 (ディスクサイト、ストマトサイト、ダンベル等) がどのようなパラメータの下で発現するかについて、多くの研究が成されてきた [5, 6]。しかしこれらの計算では膜の熱的揺らぎによる効果はあまり考慮されていなかった。

一方、高分子膜モデル [7] や流動膜モデル [8] など、網目状のシートを膜とみなすモデルの研究も数多く行われてきた。このモデルの解析はモンテカルロ法や分子動力学法によって行われ、スケール則やクランプリング転移といった有限温度での膜の振るまいが調べられた。しかしリポソームの形状を調べた式 (1) の変分計算の結果との比較は十分されていない。

そこで我々は曲率弾性エネルギーを持つリポソームの有限温度における形状や振るまいをより厳密に調べるため、新しいリポソームのモデルを用いて、モンテカルロ・シミュレーションを行った。このモデルではリポソームは回転軸対称性という制約をもっているが、式 (1) を正しく計算しており、ゼロ温度の極限では、変分法による計算結果と一致することをみた。

2 モデル

有限温度におけるリポソームの形状を調べるため、式(1)に対応した膜のジョイント-セグメント・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。よってこのモデルで解析できるリポソームは回転軸対称性を持つものに制限されるが、同じサイズの高分子膜モデルの場合に比べて計算時間は大幅に短縮される。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取り入れるようにする。これによって、剛体球同士のハードコア反発を用いた従来の自己排除的な膜のモデルで問題となっていたエントロピー曲げ弾性率の問題[9]を回避することができる。

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、新しいジョイントをセグメント\$i\$の中間点に作る。このように、シミュレーションにおいてジョイント数\$N\$は変化することになる。

さて、リポソームのエネルギー\$E\$は式(1)を離散化して

$$E = \frac{\kappa}{2} \sum_{i=1}^N (c_{1i} + c_{2i} - c_0)^2 \Delta A_i + p \sum_{i=1}^{N-1} \Delta V_i + \gamma T \left(\sum_{i=1}^N \Delta A_i - A_0 \right)^2. \quad (2)$$

と書ける。第1項は曲率弾性エネルギーを表しており、二つの主曲率\$c_{1i}, c_{2i}\$は、

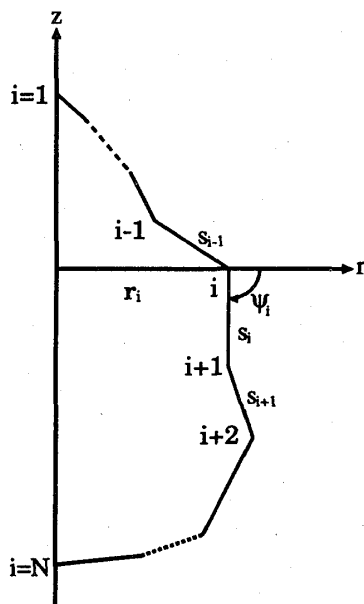
$$c_{1i} = \frac{2 \sin(\psi_i - \psi_{i-1})}{\sqrt{s_{i-1}^2 + s_i^2 + 2s_{i-1}s_i \cos(\psi_i - \psi_{i-1})}}, \quad c_{2i} = \frac{\sin \psi_i}{r_i}, \quad (i \neq 1, N) \quad (3)$$

$$c_{11} = c_{21} = \frac{2 \sin \psi_1}{s_1}, \quad c_{1N} = c_{2N} = \frac{2 \sin \psi_{N-1}}{s_{N-1}}, \quad (4)$$

であり、\$c_0\$は自発曲率である。\$r_i\$は\$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。\$\Delta A_i\$はジョイント\$i\$の周りにおける面積要素で、以下のように表される。

$$\Delta A_i = \frac{\pi}{4} \{ (r_{i-1} + 3r_i) s_{i-1} + (3r_i + r_{i+1}) s_i \} \quad (i \neq 1, N) \quad (5)$$

$$\Delta A_1 = \frac{\pi}{4} s_1 r_2, \quad \Delta A_N = \frac{\pi}{4} s_{N-1} r_{N-1} \quad (6)$$



(図1) リポソームのモデルの概要

式(2)の第2項の ΔV_i は体積要素であり、セグメント i によって囲まれる円柱台の体積に対応している。

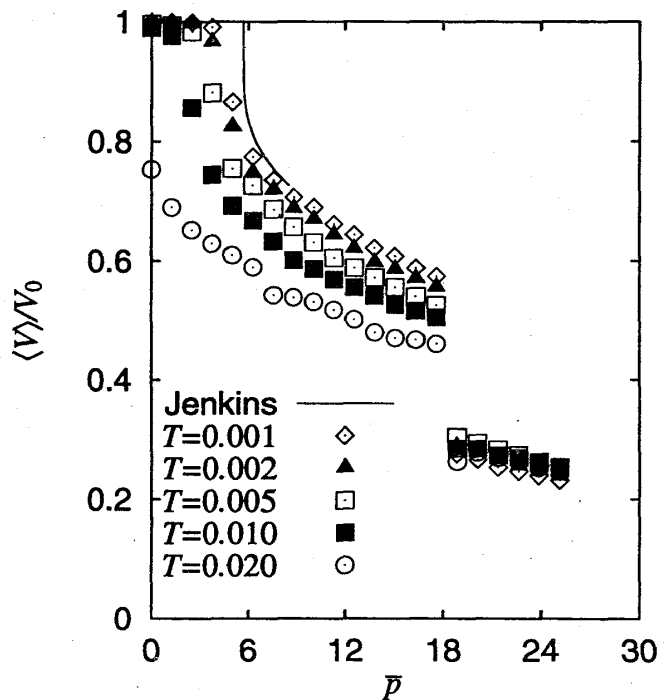
$$\Delta V_i = \frac{\pi}{3}(r_i^2 + r_i r_{i+1} + r_{i+1}^2)(z_i - z_{i+1}). \quad (7)$$

式(2)の第3項はリポソームの表面積 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 γT は系の温度 T を含むLagrangeの未定係数となっている。この γ 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。

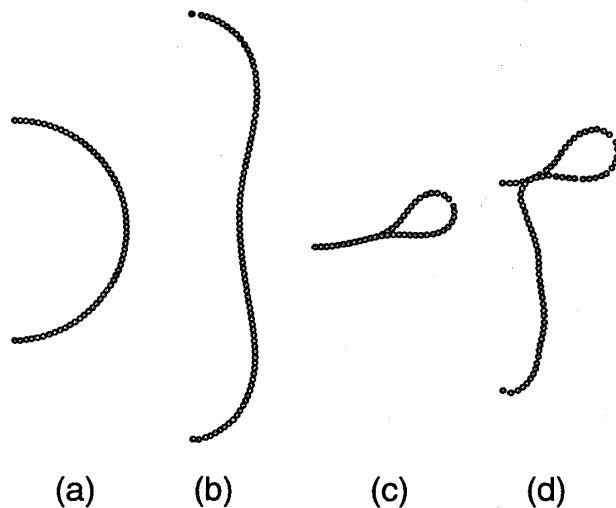
3 シミュレーションと結果

前節で提示した膜のモデルを解析するためにモンテカルロ・シミュレーションを実行する。ジョイント i は $\Delta A_i / \sum_{i=1}^N \Delta A_i$ の確率でランダムに選ばれ、 (r, z) 半平面上をランダムに動く。これらの試行は温度 T におけるボルツマン分布の重み $\exp(-\delta E/T)$ を使ったメトロポリスのアルゴリズムに従って取捨選択される。ここで δE は試行に伴う系のエネルギー変化を表す。様々な浸透圧 p における系の平衡状態を実現するために、系の温度を $T = 0.05 \rightarrow 0.02 \rightarrow 0.01 \rightarrow 0.005 \rightarrow 0.002 \rightarrow 0.001$ のように徐々に下げていった。それぞれのシミュレーションは 4×10^6 モンテカルロ・ステップ(MCS)行った。パラメータとしては、 $R_0/a = 20.0$ 、 $c_0 = 0$ 、 $\kappa = 1/\pi$ そして $\gamma = 1.0$ を用いた。(図2)に、各温度 T におけるスケールされたりポソームの体積 $\langle V \rangle/V_0$ とスケールされた圧力 $\bar{p} \equiv p R_0^3/2\kappa$ の関係を示した。ここで $\langle V \rangle$ は体積の統計平均である。実線はJenkinsによるの変分法の数値計算結果[5]であり、 $0 \leq \bar{p} \leq 5.69$ までは $\langle V \rangle/V_0 = 1$ で一定であるが、 $\bar{p} > 5.69$ では体積は急激に減少している。また系の温度を下げていくと我々のシミュレーションの結果はこの実線に漸近していくことがわかる。

(図3)には、 $T = 0.001$ におけるリポソームの形状が浸透圧の違いによってどのように変化していくかを示した。 $0 \leq \bar{p} < 5$ ではリポソームは球形を保っており(図3-a)、揺らぎも少ない。 $\bar{p} = 5 \sim 6$ ではリポソームの揺らぎも大きくなり、 $6 < \bar{p} < 18$ においてダンベルのような形状に変化する(図3-b)。これはJenkinsが式(1)を変分法を用いて計算した結果と一致している。しかし更に大きな浸透圧 $\bar{p} > 18$ になると、リポソームは2回目の形状転移を起こし、ディスクサイトの形状となる(図3-c)。一方、浸透圧が $\bar{p} \approx 20$ で、系の温度が比較的高い($T = 0.05$)領域では、(図3-d)のような、上下非対称な三角形のような形が現れた。この形はJenkinsによって示されている。



(図2) 体積 $\langle V \rangle/V_0$ と圧力 $\bar{p}$ の関係



(図 3) (r, z) 半平面に射影されたリポソームの形状. (a) $p = 0.0$ (b) $p = 0.0008$
(c) $p = 0.002$ であり, (d) は $T = 0.05$, $p = 0.0016$ の場合である.

4 まとめ

以上より、浸透圧による“球形 - ダンベル”および“ダンベル - ディスコサイト”という形状転移をこのシミュレーションで再現することができた。Jenkins は $\bar{p}_c = 5.69$ においてリポソームの“球形 - ダンベル”の一次相転移が起こることを変分法から示し [5]、一方、Helfrich らは同じ系について、線形安定解析によって $\bar{p}_c = 6$ で球形が不安定になることを示している [10]。“ダンベル - ディスコサイト”転移については Seifert らが変分法を用いて解析しており [6]、不連続な形状転移であることが分かっている。

また、我々のリポソームのモデルによるシミュレーションの結果が、低温では Jenkins による変分法の計算結果に漸近することも示された。すなわちこのモデルは、式 (1) で表される系を有限温度に自然に拡張したものといえる。今後、このモデルを用いた有限温度におけるリポソームの解析が期待されるであろう。

References

- [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] Hotani H., *J. Mol. Biol.* **178** (1984) 113.
- [3] Helfrich W., *Z. Naturforsch.* **28c** (1973) 693.
- [4] Deuling H. J. and Helfrich W., *J. Phys. France* **37** (1976) 1335.
- [5] Jenkins J. T., *J. Math. Biol.* **4** (1977) 149.
- [6] Seifert U., Berndt K. and Lipowsky R., *Phys. Rev. A* **44** (1991) 1182.
- [7] Kantor Y. and Nelson D. R., *Phys. Rev. A* **36** (1987) 4020.
- [8] Baumgärtner A. and Ho J.-S., *Phys. Rev. A* **41** (1990) 5747.
- [9] Abraham F. F. and Nelson D. R., *J. Phys. France* **51** (1990) 2653.
- [10] Zhong-can O.-Y., and Helfrich W., *Phys. Rev. A* **39** (1989) 5280.