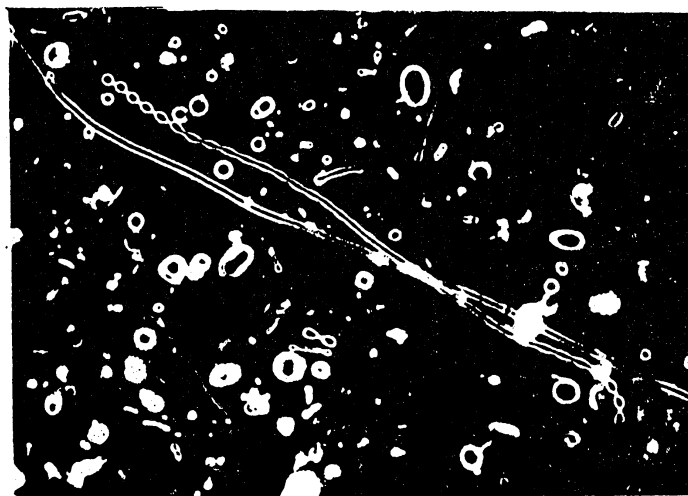
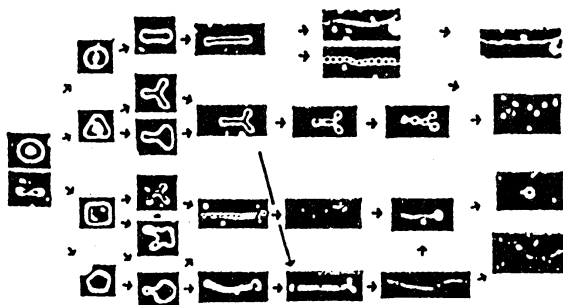


リポソームの形態変換の理論的解析

京大・理・生物物理 梅田民樹 (Tamiki Umeda)
立命館・理工 中島久男 (Hisao Nakajima)
帝京大・理工 宝谷紘一 (Hirokazu Hotani)

Liposomes, vesicles of lipid bilayer, have a variety of shapes: a circular biconcave form, a thin tubular filament and other regular shape possessing substantial symmetry. The equation which determines the shape of liposomes is derived in consideration of osmotic pressure, surface tension and bending elasticity. Numerical calculation of the equation was done in the case of rotationally symmetric shapes. These calculation gives a variety of shapes for various pressure differences.



(上) 図1 (下) 図2

1 はじめに

核、ミトコンドリア、ゴルジ体、小胞体などの多くの種類の細胞小器官は本質的に生体膜の小胞構造をしており、各々の機能に対応した特徴的な形をしている。ここでは、小胞系の形がどのように決定されているかを調べるため、人工の脂質2重層の小胞であるリポソームの形の解析をおこなう。細胞小器官程度の大きさのリポソームは溶液中で浸透圧のため、様々な形態をとることが知られている（文献1）。図1、2に典型的な形がしめされている。図1の一番左は赤血球型のリポソームで、浸透圧下で時間とともに多角形型を経て経路に沿って形態変化をする。また、図2に示される長細く、中心部はチューブ状で端は数珠状の形も観察される。

以下では、これらのリポソームの形が浸透圧、張力、及び曲げに対する弾性力によって決まると考え、弾性体理論にもとづき力の釣り合いの式を導き、その数値解析によってリポソームの形を求めた。

2 基本式の導出

リポソームを2次元の閉曲面 Σ で表わし、 Σ の外向き法線ベクトルを $\mathbf{n}$ とする。 Σ 中に仮想的に領域 A を考え、 A の部分の膜に働く力を考えよう（図3）。

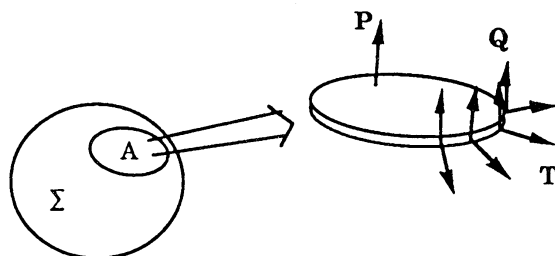


図3

一つは、単位面積あたり圧力 $\mathbf{P}$ が、膜面に法線方向に働く。リポソームの内圧を P_1 、外圧を P_0 とし、 $P = P_1 - P_0$ とおくと $\mathbf{P} = P\mathbf{n}$ となる。次に、 A の境界 ∂A に働く力は、曲面に接する方向の張力 $\mathbf{T}$ と法線方向に働く剪断力 $\mathbf{Q}$ の2つに分けられる。 $\mathbf{T}$ と $\mathbf{Q}$ は単位長さあたりの力である。これらの力が釣りあっているので、任意の A について次の方程式が成り立たなければならない。

$$\int_A \mathbf{P} dS + \int_{\partial A} \mathbf{T} dl + \int_{\partial A} \mathbf{Q} dl = 0 \quad (1)$$

ここでリポソームが次の3つの性質を持つと仮定する。

- (i) リポソームは、曲げに関してはフック弾性体の薄い板と同じ性質を持つ。
- (ii) 脂質分子は、接平面方向には自由に動けるので流体的であると考えられる。
- (iii) リポソームが変形しても総面積は一定であるとする。実際、ほとんど変化しない。

これらの仮定のもとで、釣り合いの方程式 (1) からリポソームの形を決める基本方程式を導こう。

圧力 $\mathbf{P}$ の方向は $\mathbf{n}$ の方向なので $\mathbf{P} = P\mathbf{n}$ と書け、 P は定数である。曲面の位置ベクトルを $\mathbf{x}$ とすると、 $2\mathbf{n}dS = d(\mathbf{x} \times d\mathbf{x})$ であるので (文献3)、ストークスの定理を使って、第1項は

$$\int_A \mathbf{P} dS = \int_A P \mathbf{n} dS = \int_A \frac{P}{2} d(\mathbf{x} \times d\mathbf{x}) = \int_{\partial A} \frac{P}{2} \mathbf{x} \times d\mathbf{x} \quad (2)$$

と変形できる。

仮定(ii)より、釣り合いの状態においては、張力 $\mathbf{T}$ の大きさは境界線の方
向によらず、方向は境界線に垂直である。従って、 $\mathbf{e}$ を曲面に接し、仮想
的境界 ∂A に垂直な方向の単位ベクトルとすると、 $\mathbf{T} = T\mathbf{e}$ と書け、 T はス
カラー量である。このことから、第2項は

$$\int_{\partial A} \mathbf{T} dl = \int_{\partial A} T \mathbf{e} dl = - \int_{\partial A} T \mathbf{n} \times d\mathbf{x} \quad (3)$$

となる。

仮定(i)より、モーメントの平衡を考えることにより剪断力 $\mathbf{Q}$ と膜の曲率
との間に次の関係が導かれる (付録A)。

$$\mathbf{Q} = |\mathbf{Q}| = 2D\nabla H \cdot \mathbf{e} \quad (4)$$

D は曲げ剛性とよばれる定数である。 H は曲面の平均曲率で、 R_1 、 R_2 を主曲率半径とすると

$$H = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (5)$$

である。このことから、(1) 式の第3項は (4) 式を使って

$$\int_{\partial A} \mathbf{Q} dl = \int_{\partial A} 2D(\nabla H \cdot \mathbf{e}) \mathbf{n} dl = \int_{\partial A} 2D \nabla H \times d\mathbf{x} \quad (6)$$

と表わされる。ただし、 H は曲面上でしか定義されておらず、 ∇H は曲面に接するベクトルであることに注意しなければならない。

ここで、

$$\mathbf{a} = \frac{P}{2} \mathbf{x} - T\mathbf{n} + 2D\nabla H \quad (7)$$

とおくと、(2)、(3)、(6) より (1) 式は次のようになる。

$$\int_{\partial A} \mathbf{a} \times d\mathbf{x} = 0 \quad (8)$$

式 (8) が任意の ∂A について成り立たなければならないので、ストークスの定理を使って、

$$d\mathbf{a} \times d\mathbf{x} = 0 \quad (9)$$

である。また、(7) より

$$d\mathbf{a} \cdot d\mathbf{x} = d \left\{ \left(\frac{P}{2} \mathbf{x} - T\mathbf{n} + 2D\nabla H \right) \cdot d\mathbf{x} \right\} = d \left\{ \frac{P}{4} \mathbf{x}^2 + 2DH \right\} = 0 \quad (10)$$

が成り立つ。式 (9)、(10) から、 Σ が回転対称の閉曲面の場合または凸閉曲面であるとき、 $\mathbf{a}$ は定ベクトルでなければならない (付録B)。 $\mathbf{x}_0$ を定

ベクトルとして、 $\mathbf{a} = (P/2)\mathbf{x}_0$ とおくと (7) 式より

$$\frac{P}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) - T\mathbf{n} + 2D\nabla H = 0 \quad (11)$$

となる。(11) と $\mathbf{n}$ の外積を取ることににより

$$\left(\frac{P}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) + 2D\nabla H\right) \times \mathbf{n} = \nabla \left(\frac{P}{4}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^2 + 2DH\right) \times \mathbf{n} = 0 \quad (12)$$

が得られ、この式より曲面に沿って、

$$\frac{P}{4}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^2 + 2DH = C \quad (\text{一定}) \quad (13)$$

となることがわかる。仮定(iii)より表面積が一定であることから定数 C の値が定まる。

上で定義した $\mathbf{x}_0$ はリポソームの重心をあらわすベクトルである。このことは、(13) に法線ベクトル $\mathbf{n}$ をかけて閉曲面 Σ で積分することより確かめられる。

式 (11) と $\mathbf{n}$ との内積をとり、 ∇H が曲面に接することに注意すると、張力 T は

$$T = T\mathbf{n} \cdot \mathbf{n} = \frac{P}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{n} \quad (14)$$

となる。

3 基本方程式から導かれるリポソームの形

基本方程式 (13) で与えられるリポソームの形がどのようなものになるかを考えよう。まず、この式からただちにわかることは、圧力 P の値にかかわらず、球は常に解となっている。 P が負のとき、すなわち、内圧よりも外圧の方が高いとき、平均曲率は重心から離れているほど大きくなり、球以外の解も存在する。しかし、一般の場合について (13) の解を求めることは困難なので、以下では回転対称の場合に限って数値的に解を求める。

x - z 平面内の曲線

$$(x(l), z(l)), \quad 0 \leq l \leq L \quad (15)$$

を考え、この曲線を z 軸を中心に回転させた図形が(13)の解であるとする。ただし、曲線は原点を通るとし、 l は原点からの曲線の長さを表わすようにとられているとする(図4)。さらに、曲線(15)が直線 $z = z_0$ について対称である場合を考える。曲線の接線と x 軸の交わる角度を θ とすると、次式が成り立つ。

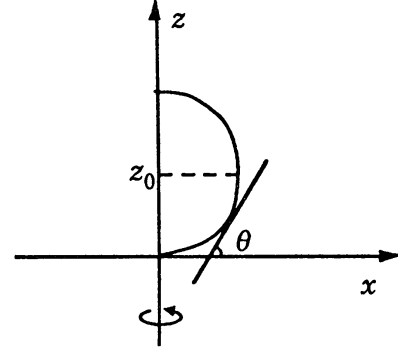


図 4

$$\begin{cases} \frac{dx}{dl} = \cos \theta \\ \frac{dz}{dl} = \sin \theta \\ \frac{d\theta}{dl} = -\frac{\sin \theta}{x} + 2H \end{cases} \quad (16)$$

この曲面の重心は $(0, z_0)$ であるので、基本方程式(13)より

$$2H = -\frac{P}{4D} \{x^2 + (z - z_0)^2\} + \frac{C}{D} \quad (17)$$

となる。式(17)を(16)に代入してルンゲ・クッタ法で解くことにより曲線の形が求まる。境界条件は

$$x(0) = z(0) = \theta(0) = 0, \quad z(L/2) = z_0, \quad \theta(L/2) = \pi/2 \quad (18)$$

であり、かつ $l \rightarrow 0$ のとき $\sin \theta/x \rightarrow H(0)$ である。 z_0 と C は境界条件と曲面の面積が一定であることから決まる。

数値計算の結果を図5に示す。リポソームの表面積を $(4/3)\pi$ とし、縦軸に $P/(4D)$ 、横軸にこのときのリポソームの体積をとっている。この図では、いくつかのリポソームの特徴的な形が示されている。

球形(イ)は圧力によらず常に解である。圧力 $P/(4D) = -2$ において、球以外の解が分岐し、圧力の絶対値が小さいところではピーナッツ型(ロ)、

大きいところでは赤血球型（ハ）になる。圧力差が大きくなるとともに赤血球型はさらに変形し、ついには自分自身と交わってしまう（ニ）。もちろん、このような形は物理的に存在しえない。細長い形（ホ）は、圧力の絶対値の小さいところで出現する。この形は球形の解から離れたところに存在し、回転対称形の範囲内では、球形から連続的に変形できないことがわかる。これ以外に圧力差の大きいところでは、（ヘ）の様な形も存在するが、実際には観察されていない。

これらの形は、力の釣り合いの式から得られたもので、すべてが安定な形とは限らない。そして不安定な形は実際には観察されないことになる。

ここで示された形以外にも、上下対称でない形や、回転対称でない形が実際に観察されており、（13）の解として存在すると考えられるが、数値解析が複雑になりこれからの課題として残されている。

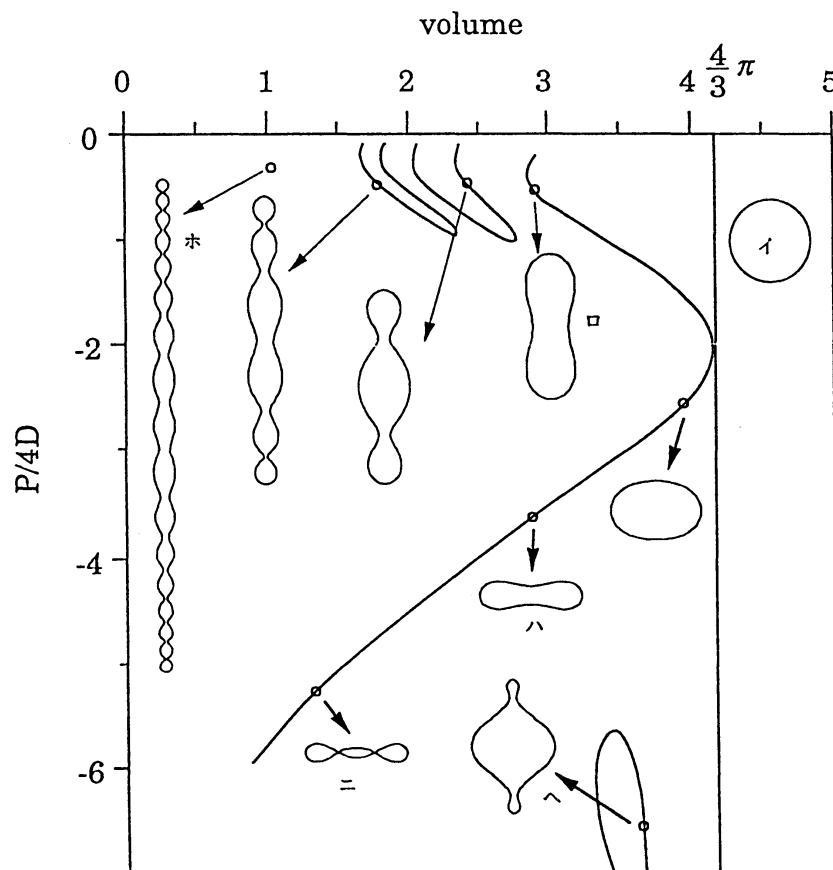


図 5

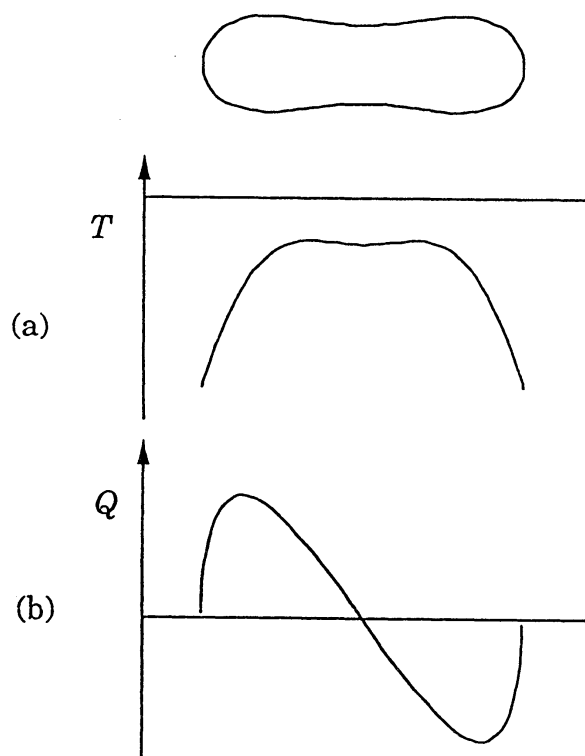
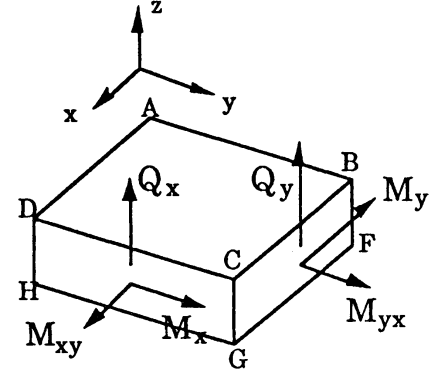


図 6

次に、図 6 は赤血球型のときの張力 T と剪断力 Q の分布を示している。圧力 P が負のとき、張力 T は負の値である（図 6 a）。これは、脂質分子が接平面方向には互いに押し合っていることを示す。張力 T の絶対値は端の方が大きくなっている。剪断力 Q は、図 6 b のようになっている。

付録A フック弾性体の薄い板のモーメントのつりあい条件

図Aのような板片を考える。面CDHGとBCGFにかかる剪断応密度をそれぞれ、 Q_x 、 Q_y とする。板が曲がっている場合、面に曲げモーメントが作用するが、この曲げモーメントは、曲面に接する方向のモーメントと曲面に垂直な方向のモーメントが存在する。面CDHGに作用するこの2つの曲げモーメント密度をそれぞれ、 M_x 、 M_{xy} とし、面BCGFに作用する曲げモーメント密度をそれぞれ、 M_y 、 M_{yx} とする。



図A

$w(x,y)$ を z 方向の変位とすると、フックの法則より次式が成り立つ（文献2）。

$$\begin{cases} M_x = -D \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \nu \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} \right) \\ M_y = -D \left(\frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \nu \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} \right) \\ M_{xy} = M_{yx} = -(1 - \nu)D \frac{\partial^2 w}{\partial x \partial y} \end{cases} \quad (A1)$$

ただし、 ν はポアソン比である。 D は曲げ剛性と呼ばれる定数であり、 E をヤング率、 h を板の厚さとすると、次式で与えられる。

$$D = \frac{Eh^3}{12(1 - \nu^2)}$$

図Aの板片の y 軸まわり、 x 軸まわりのモーメントのつりあいを考えることにより、

$$Q_x = 2D \frac{\partial H}{\partial x}, \quad Q_y = 2D \frac{\partial H}{\partial y} \quad (A2)$$

が成り立つ。ただし、

$$H = -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$

は曲面の平均曲率である。

付録B

Σ が回転対称の場合、3章のように座標軸をとり回転角を ϕ とすると、 $\mathbf{x}$ 、 $\mathbf{a}$ は次のように表される。

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x(l)\cos\phi \\ x(l)\sin\phi \\ z(l) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{a} = \begin{pmatrix} a_1(l)\cos\phi \\ a_1(l)\sin\phi \\ a_2(l) \end{pmatrix} \quad (\text{B1})$$

式 (9) より $\mathbf{a}_l \times \mathbf{x}_\phi - \mathbf{a}_\phi \times \mathbf{x}_l = \mathbf{0}$ となるから、これを (B1) に代入して計算すると

$$x a_1' + a_1 \cos\theta = 0 \quad (\text{B2})$$

$$x a_2' + a_1 \sin\theta = 0 \quad (\text{B3})$$

が成り立つ。式 (B2) より

$$\frac{d}{dl} \log a_1 = \frac{a_1'}{a_1} = -\frac{\cos\theta}{x} = -\frac{d}{dl} \log x \quad (\text{B4})$$

であるから、 $a_1 = c/x$ となる。ところが、原点においては $\nabla H = 0$ なので a_1 が 0 でなければならないから $c = 0$ 、すなわち $a_1 \equiv 0$ である。式 (B3) に代入して $a_2' = 0$ 、従って $\mathbf{a}$ は定ベクトルである。

Σ が回転対称でない場合も、凸閉曲面の場合は、次のようにして $\mathbf{a}$ が定ベクトルであることがわかる。

接平面内に正規直交系として $\mathbf{n} = \mathbf{e}_1 \times \mathbf{e}_2$ となるように $\mathbf{e}_1$ 、 $\mathbf{e}_2$ を取り、 $d\mathbf{x}$ を $\mathbf{e}_1$ 、 $\mathbf{e}_2$ であらわす。

$$d\mathbf{x} = \mathbf{e}_1\sigma_1 + \mathbf{e}_2\sigma_2 \quad (\text{B5})$$

ここで σ_1 、 σ_2 は一次微分形式であり、 $\sigma_1\sigma_2$ は面積要素 dS を表わす(文献3)。
 $d\mathbf{a} = \mathbf{a}_1\sigma_1 + \mathbf{a}_2\sigma_2$ とすると、(B5)、(9)、(10)より $\mathbf{a}_1$ 、 $\mathbf{a}_2$ は次の形
 をしていなければならない。

$$\begin{cases} \mathbf{a}_1 = \alpha\mathbf{e}_1 + \beta\mathbf{e}_2 \\ \mathbf{a}_2 = \beta\mathbf{e}_1 - \alpha\mathbf{e}_2 \end{cases} \quad (\text{B6})$$

さて、 $f = \mathbf{a} \cdot (\mathbf{x} \times d\mathbf{a})$ とおくと、(B6)、(9)より、

$$\begin{aligned} df &= d\mathbf{a} \cdot (\mathbf{x} \times d\mathbf{a}) + \mathbf{a} \cdot (d\mathbf{x} \times d\mathbf{a}) = -\mathbf{x} \cdot (d\mathbf{a} \times d\mathbf{a}) \\ &= -2\mathbf{x} \cdot (\mathbf{a}_1 \times \mathbf{a}_2)\sigma_1\sigma_2 = 2(\mathbf{x} \cdot \mathbf{n})(\alpha^2 + \beta^2)\sigma_1\sigma_2 \end{aligned} \quad (\text{B7})$$

となるから、閉曲面 Σ で積分して、

$$2 \int_{\Sigma} (\mathbf{x} \cdot \mathbf{n})(\alpha^2 + \beta^2)\sigma_1\sigma_2 = \int_{\Sigma} df = \int_{\partial\Sigma} f = 0 \quad (\text{B8})$$

が成り立つ。曲面が凸閉曲面の場合、原点を曲面の内側にとると、 $\mathbf{x} \cdot \mathbf{n} > 0$ が常に成り立つので、 α 、 β は恒等的に0でなければならない。このことから、 $\mathbf{a}$ は定ベクトルである。

文献

- 1 H. Hotani, Transformation Pathways of Liposomes, *J. Mol. Biol.* **178**, 113-120 (1984)
- 2 C. L. Dym & I. H. Shames 材料力学と変分法 砂川恵(監訳) ブレイン図書出版 (1977)
- 3 H. Flanders 微分形式の理論およびその物理科学への応用 岩堀長慶(訳) 岩波書店 (1967)