

論文の内容の要旨

Simulation studies of bilayer membranes:
morphological changes induced by chemical reactions and
pressure profile calculation method

(数値シミュレーションによる二重膜の研究:
化学反応下での形態変化と圧力分布計算手法)

氏名 中川 恒

二重膜は細胞の主要な構成要素の一つであり、生物学からだけでなく、ソフトマター物理学の観点からも盛んに研究が行われている。曲げ弾性率が数 $10k_B T$ であり非常に柔らかいため、外部刺激によって大きく変形し多様な形状変化を示す。こうした形状変化は古典弾性論によって記述できることがわかっており、二重膜の力学的特性を調べることは非常に重要である。本研究では二重膜の形態変化と力学的特性の二つの点に焦点を当てた。具体的には、(1) 加水分解反応と脱水縮合反応によって引き起こされる二重膜の形態変化、(2) 分子シミュレーションにおける二重膜内部の圧力分布を計算する手法、の二つについて研究を行った。

加水分解反応と脱水縮合反応によって引き起こされる二重膜の形態変化に関する研究

はじめに

生体内では絶えず化学反応が起きており、生体膜の脂質の組成も種々の化学反応によって変化している。こうした化学反応による脂質組成の変化が生体膜の形状を変化させることは *in vitro* の実験により古くから知られている。例えば、加水分解酵素を赤血球や脂質ベシクルに添加する実験では、二重膜の内側への陥入や破裂などの形状変化が見られることがわかっている。こうした形態変化は古典弾性論に基づき、脂質密度の増減に伴う自発曲率の変化などによって説明されてきた。しかしながら、加水分解反応によって生じる疎水性分子は二重膜に埋め込まれて存在しており、力学的特性などを変化させる。こうした反応生成物の影響が形態変化に及ぼす影響はこれまで十分に明らかになっていない。我々は粗視化シミュレーションを用い、両親媒性分子の加水分解反応と脱水縮合反応によって引き起こされる二重膜の形態変化についての研究を行なった。

シミュレーション手法

シミュレーション手法として二重膜の粗視化シミュレーション手法として広く用いられている散逸粒子動力学法 (DPD) を用いた。両親媒性分子の粗視化モデルとして親水基を1つの粒子で、疎水基を3つの粒子で表現するモデルを採用した (Fig. 1)。加水分解と脱水縮合反応は確率過程によって導入した (Fig. 1)。

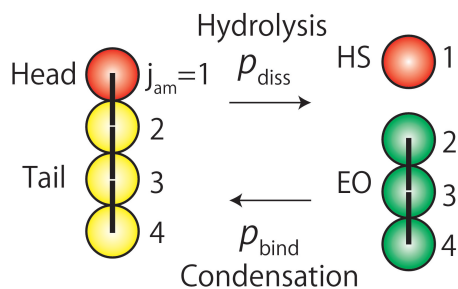


Fig. 1: 加水分解反応と脱水縮合反応の模式図。

結果

ベシクルの内側と外側で化学条件が異なるケースは *in vitro* と *in vivo* において広く見られているため、ベシクルの内外で化学条件が異なっている場合でのシミュレーションを行なった。内膜と外膜で両親媒性分子密度の時間発展が異なるため、面積差弾性 (area difference elasticity) が生じる。その結果としてベシクルの換算体積が大きい場合には、円盤形状の二重膜 (bilayer sheet protrusion。以下では BP と略記する) が成長する過程が見られ (Fig. 2)、換算体積が小さい場合には、それに加え budding 変形が見られることが明らかになった (Fig. 3)。また、BP の成長は二重膜に内在する疎水性分子の空間分布に依存して変化し、疎水性分子の空間分布の不均一性が大きいほどより多くの BP が成長する過程が見られることが明らかになった。この結果は、これまで考慮されてこなかった反応生成物が形態変化に大きく影響することを示唆している。さらに、バルク溶液の粘性と膜粘性の大きさの比が形態変化に及ぼす影響も調べ、バルク溶液の粘性が膜粘性に比べて大きい場合、budding 変形に比べ、BP 成長が起きやすくなることを明らかにした。

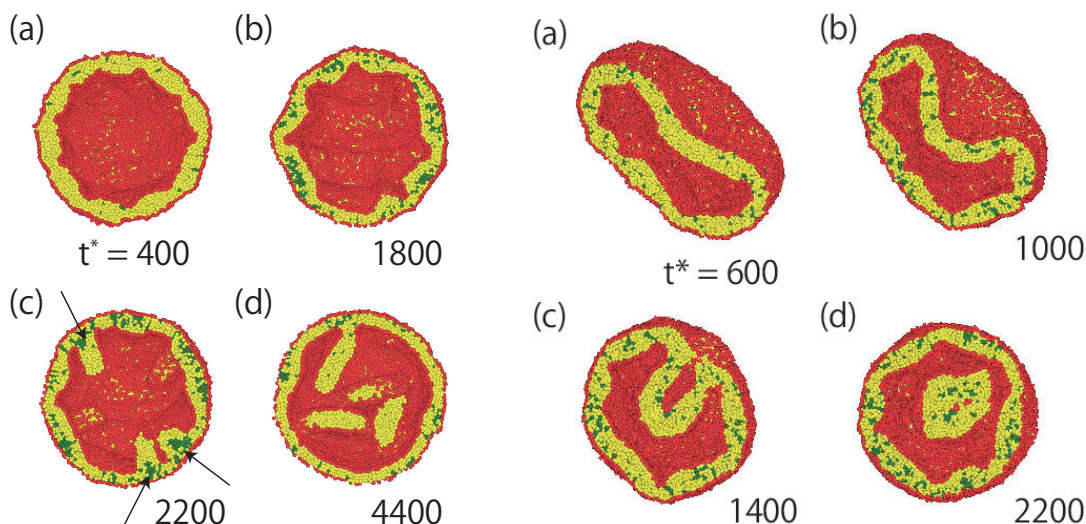


Fig. 2: 両親媒性分子の加水分解、脱水縮合反応によって引き起こされる BP の成長過程。 Fig. 3: 両親媒性分子の加水分解、脱水縮合反応によって引き起こされる budding 変形の過程。

分子シミュレーションにおける圧力分布の計算手法に関する研究

はじめに

粒子系から連続体としての圧力分布を得るという試みは、Irving と Kirkwood の論文に始まり、精力的になされてきた。Irving と Kirkwood の表式は Noll や Hardy らによって改良され、分子シミュレーションにおいて適用可能な表式となったものの、二体力についてのみ適用可能であった。のちに多体力についても適用可能な手続きが考案されている。これは、多体力を二体力の和に分解したのち、分解した二体力それぞれについて Irving と Kirkwood のやり方を適用するというものである。分解方法として Goetz と Lipowsky による Goetz Lipowsky Decomposition (GLD) がもっとも用いられており、様々な生体系の圧力分布の計算が行われてきた。

しかし、近年 GLD に基づいて計算された応力テンソルは角運動量保存を満たさないという致命的な欠点を抱えていることが指摘された。これは分解された二体力が中心力でないためである。そこで、多体力を中心力の和として分解する Central Force Decomposition (CFD) が提唱された。CFD による分解は三体、四体力については一意であることが示されており、運動量、角運動量保存の双方を満たす局所応力テンソルは一意に定まると考えられてきた。

本研究では CFD に変わる新しい多体力の分解方法が無数に存在し、分解方法が変更されるとそれに応じて圧力分布も変化することを示した。また、適切な力の分解方法を得るための基準として Stress Distribution Magnitude (SDM) という量を導入し、SDM が極値点となるような力の分解方法を選択した時に得られる二重膜の圧力分布の物理的妥当性について検証を行った。

シミュレーション手法

我々は Fig. 4 に示すように新しい分解点を追加することで、新たな多体力の分解方法を考案した。この方法で分解された二体力は全て中心力になるため、CFD と同じように運動量、角運動量保存を満たす局所応力テンソルを得ることができる。分解点の位置に依存して無数の力の分解方法が存在するため、適切な分解点を選択するための判断基準として SDM

$$\Gamma = \sum_{i < j} |f_{ij}| r_{ij},$$

を導入した。三体力として角度ポテンシャルを考えると、SDM には大域的最小点、局所的な最小点の2点が存在することを解析的に示すことができる。 Γ の大域的な最小点、局所的な最小点における分解 (それぞれ HD (GM) と HD (LM) と表記)、CFD、Fig. 4 の Force Center Decomposition (FCD) の計4つの分解方法について局所応力テンソルをそれぞれ計算した。粗視化脂質モデルによって構成された二重膜の側面方向の圧力分布を計算し比較を行った。

結果

粗視化脂質二重膜モデルのシミュレーションによって得られた側面方向の圧力分布を Fig. 5 に示す。CFD、HD (GM)、FCD では同じ形状の圧力プロファイルが得られるのに対し、HD (LM) では異なった形状の圧力プロファイルが得られることがわかる。また、HD (GM)、HD (LM) や CFD に比べ、FCD は得られる圧力の振幅が大きくなることがわかる。

次に得られた圧力分布の妥当性を検証するために、我々は圧力分布からガウス弾性率 $\bar{\kappa}$ の計算を行い曲げ弾性率 κ との比を計算した。薄膜の弾性体理論や Hu たちのシミュレーションの結果から $\bar{\kappa}/\kappa \simeq -1$ となることがわかっている。計算の結果いずれの分解方法でも $\bar{\kappa}/\kappa$ は -1 から大きくずれることがわかった。さらに解析を進め、 $\bar{\kappa}/\kappa \simeq -1$ を満たす力の分解において、力の分解点がどこに存在するのかを調べた。具体的には、角度ポテンシャル

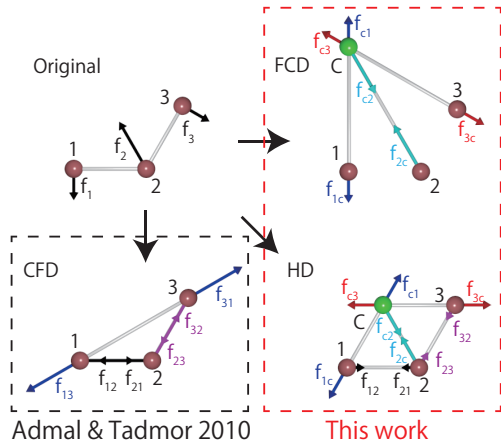


Fig. 4: 三体力の様々な分解方法。

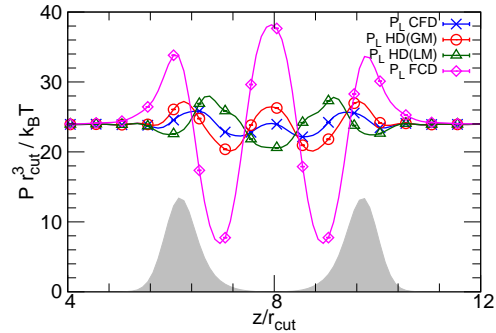


Fig. 5: 二重膜 z 軸方向の側面圧力プロファイル。色の違いは力の分解方法の違いに対応する。

が作用する三点 123 がなす角 θ_{123} の二等分線を考え、二等分線上に力の分解点を配置し、点 2 からの距離 λ の関数として $\bar{\kappa}/\kappa$ を計算した (Fig. 6)。結果、ボンド長を l_0 として $\lambda = 4l_0$ 離れた位置に分解点が存在するときに、 $\bar{\kappa}/\kappa \simeq -1$ を満たす結果を得た。

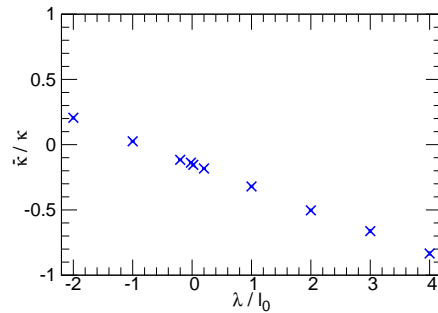


Fig. 6: $\bar{\kappa}/\kappa$ の λ 依存性。

今回のシミュレーションにおいて角度ポテンシャルは分子内相互作用に相当し、力の分解点は相互作用している三点から極端に離れたところには存在しないと考えるのが自然と言える。しかしながら、圧力分布の妥当性の評価に $\bar{\kappa}/\kappa$ を用いる限り、力の分解点は相互作用している三点から離れた点に存在することになる。この結果は物理的に考えて奇妙な結果と言える。本研究では最適な分解方法を示すには至らず、応力テンソル計算における問題点が指摘したのみにとどまっている。本研究において重要な点は、多体力を含んでいる場合の応力テンソルの計算には、依然として任意性が存在することを指摘した点にある。