

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21740308

研究課題名(和文)

生体膜の構造形成、融合過程の分子レベルでの解明

研究課題名(英文)

Structure formation of biomembranes in molecular scale

研究代表者

野口 博司 (NOGUCHI HIROSHI)

東京大学・物性研究所・准教授

研究者番号：00514564

研究成果の概要(和文)：分子シミュレーションにおける膜の曲げ弾性の測定法を比較検討し、従来の平面膜のゆらぎから求める方法に補正を加えることを提案した。この補正によってこれまでより高い精度を得ることができる。また、座屈した膜において界面張力が異方性を示すことを明らかにした。この異方性は楕円関数を用いて解析的に厳密に求めることができる。脂質膜の物性を大幅に変えることのできる新しい粗視化分子モデルも開発した。

研究成果の概要(英文)：We proposed an accurate estimation method of bending rigidity of biomembranes in molecular simulations. Our correction method for height fluctuation of planar membranes gives higher accuracy than the previous methods. We have found anisotropic surface tension of buckled membrane. This tension can be analytically derived using elliptic functions. We developed a novel coarse-grained model for lipid molecules, in which membrane properties can be varied over wide range.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学、生物物理・化学物理

キーワード：ソフトマターの物理、生物物理、シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

生体膜は細胞の内外を仕切る単なる敷居ではなく、細胞内における物質輸送など様々な生体機能を担っている。これらの機能において膜融合・分裂といった生体膜の動的な構造変化は重要な素過程であり、そのメカニズムを理解することは非常に重要である。

生体膜の厚みは約 5nm であるが、細胞の直径は一般的には数 μm であり、その間には

3桁のスケールギャップが存在する。そのため、1つの分子モデルもしくは、膜モデルで全てのスケールを扱うことはできず、調べたい現象に特徴的なサイズに応じて異なったシミュレーションモデルを使う必要がある。本研究者はこれまでに複数の膜モデルを提案してきており、それらのモデルを用いて、膜融合、分裂などの分子スケールの現象から赤血球の流れによる変形など細胞スケールの現象ま

で研究してきた。

2. 研究の目的

本研究では、分子スケールでの生体膜の構造変化のメカニズムの解明を目指す。これまでの脂質模型を発展させ、脂質膜の物性をより幅広く変えることのできる脂質分子模型を構築し、それを、膜融合その他の現状に応用する。また、膜の物性の測定方法の精度向上にも取り組む。平面膜の横方向の圧縮によって生じる膜の座屈は曲率の効果を調べるよい対象なので、これを用いて曲率による表面張力への影響を調べる。

3. 研究の方法

粗視化脂質模型を用いた分子シミュレーションとメッシュレス膜模型を用いた粒子シミュレーションを用いた。理論解析も適宜、行った。

4. 研究成果

(1) 膜の曲げ弾性の測定法

生体膜の曲げ弾性を測定する計算法について研究した。1) 平面膜の高さのゆらぎ、2) チューブ状膜における軸方向の力、3) チューブ状膜のゆらぎの3通りの手法を比較した。このうち、平面膜のゆらぎから求める方法において、補正を加えることでもっとも高い精度を得ることができることを明らかにした。

平面膜のゆらぎの振幅は

$$\langle |h(q)|^2 \rangle = \frac{k_B T}{\gamma q^2 + \kappa q^4} \quad (1)$$

で表される。 γ は表面張力で κ は曲げ弾性定数である。 $1/\langle |h(q)|^2 \rangle$ を q^2 に対して最小二乗法でフィットして κ を求めるのが一般的である。高周波数では分子間相互作用の影響によって、式(1)に合わなくなる。従って、低周波数についてフィットするのだが、そのカットオフ周波数については注意を払われてこなかった。カットオフ周波数の影響を調べたところ、図1に示すように強い依存性を示すことが明らかとなった。有限のカットオフ周波数では膜の大きさやフィット法によって値は異なるが、カットオフ周波数 $\rightarrow 0$ の極限では全て一致する。この低周波極限での値がより正しい曲げ弾性定数を与えることがわかる。

(2) 自発曲率をもつメッシュレス膜模型

本研究者がこれまでに開発したメッシュレス膜模型は自発曲率を与えることができなかった。膜粒子に方向ベクトルを持たせることで自発曲率をコントロ

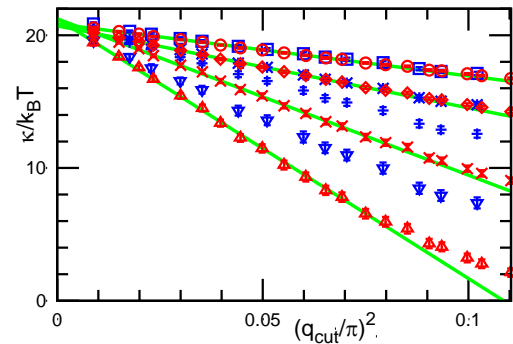


図1: 平面膜のゆらぎから最小二乗法で得られる曲げ弾性の値のカットオフ周波数依存性。詳細は論文②参照

ールできるメッシュレス膜模型を構築した。曲げ弾性定数と膜端の線張力は独立に変化させることができる。また、膜の自発曲率を測定する方法も2種類考案した。

(3) 膜の座屈

細い棒の両端をある程度以上の大きな力で押すと棒はたわむ(座屈)。この座屈の形状は *elastica* と呼ばれ、Eulerによって、18世紀に楕円関数を用いて解かれている。脂質膜においてもこの形状をつくることことができる。本研究では座屈した脂質膜では表面張力に異方性があることを明らかにした(図2)。大きく座屈した膜では横方向には逆に縮む方向に表面張力が働く。表面張力の値は解析的にも求めた。解析解とシミュレーション結果は良い一致を示した。

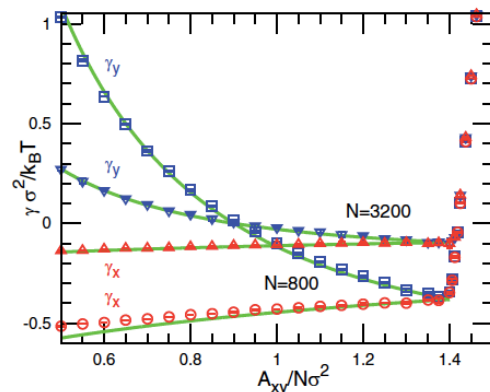


図2: 座屈した脂質膜の表面張力。記号はシミュレーション結果を、実線は解析解を表す。詳細は論文③参照

また、座屈した膜を多数並べた場合、座屈強度を大きくするにつれて、膜の座屈の位相と膜間距離が揃うことを明らかにした(図3)。擬一次元系なので、

連続転移である。

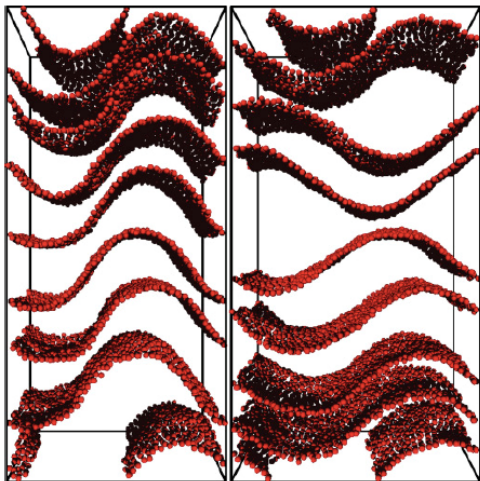


図3：座屈した脂質膜間の位相の同期。座屈強度の増加（右図から左図）に伴って、座屈の位相が揃っていく。詳細は論文③参照

(4) 粗視化脂質分子模型の構築

これまでに多数の粗視化脂質分子模型が提案されてきたが、一つの模型が扱える膜の物性値の幅は限られていた。膜融合経路などで得られた個々のシミュレーション結果に差がみられるが、それが膜物性の違いによるものか、他の要因によるものかはっきりしていない。

本研究では膜の物性を広範囲に変えることのできる粗視化脂質分子模型を構築した。脂質分子は球と疎水基から親水基の向きを示す方向ベクトルで表示される。球間に排除体積と引力相互作用を与え、膜の曲げ弾性と単分子膜の自発曲率は膜の連続体模型のひとつである傾き模型を離散化したポテンシャルで制御する。液晶相とゲル相の転移温度も変えることができ、広いパラメータ空間で液晶相の膜を作ることができる。膜の曲げ弾性、膜端の線張力、膜圧縮率、側方拡散係数、フリップフロップ時間を大きく変化させることができる。特に曲げ弾性は傾き模型の2つのパラメータに線形に依存するので、曲げ弾性を固定したまま、他の物性を変えることが可能である。

図4にこの脂質模型を用いた自己集合の過程を示す。まず、脂質分子は自発的に集合し、円盤状の膜を形成する。その後、円盤同士が融合し成長する。ある閾値をこえると、膜端によるフリーエネルギー損失が、ベシクルの曲率エネルギーを越えるため、膜端が閉じて、ベシクルを形成する。

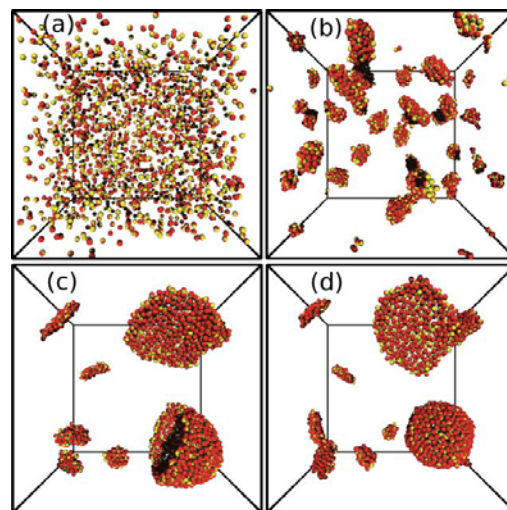


図4：脂質分子の自己集合。詳細は論文④参照

単分子膜の自発曲率を増加させると、2分子膜構造は不安定化し、円筒状のミセル構造が現れる。図5に円筒ミセルの形成過程を示す。

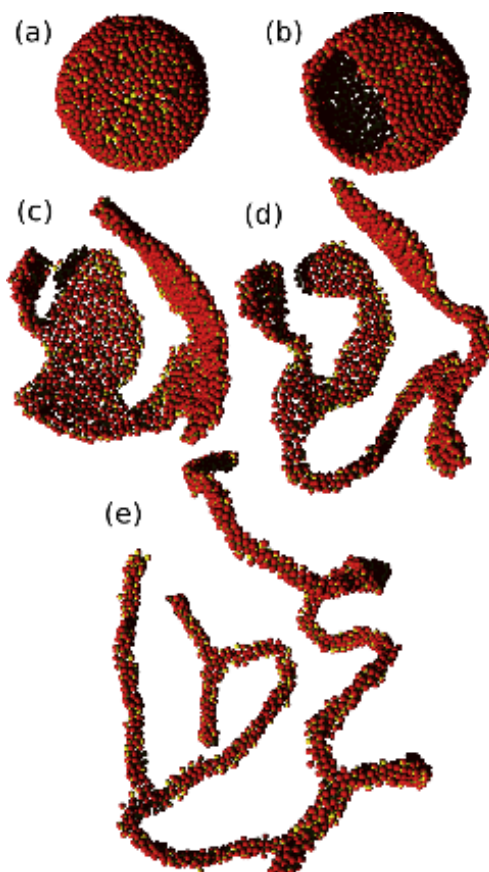


図5：ベシクルの破裂による円筒ミセル形成。詳細は論文④参照

(5) 今後の展望

本研究で開発した膜模型を2分子膜以外の構造を含む現象で大規模もしく

は長時間のダイナミクスを追う必要のあるものを研究するのに向いている。現在、2種類の脂質分子を用いて、膜内の相分離のミセル形成に対する影響について、研究を進めている。円筒構造と2分子膜構造のミセル内の共存など、いくつか興味深い現象をすでに得ている。今後、膜の物性を変化させ、ミセルの形状がどのように制御させるか調べていく予定である。また、膜融合の中間状態の安定性についても研究を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① H. Noguchi, "Dynamical Modes of Deformed Red Blood Cells and Lipid Vesicles in Flows", Progress of Theoretical Physics Supplement, 184, 364-368 (2010), 査読有,
<http://ptp.ipap.jp/journal/PTPS-184.html>
- ② H. Noguchi, "Solvent-free coarse-grained lipid model for large-scale simulations", Journal of Chemical Physics, 134, 055101/1-12 (2011), 査読有,
doi:10.1063/1.3541246
- ③ H. Noguchi, "Anisotropic surface tension of buckled fluid membranes", Physical Review E, 83, 061919/1-6 (2011), 査読有,
doi:10.1103/PhysRevE.83.061919
- ④ H. Shiba and H. Noguchi, "Estimation of the bending rigidity and spontaneous curvature of fluid membranes in simulations", Physical Review E, 84, 031926/1-13 (2011) 査読有,
doi:10.1103/PhysRevE.84.031926

[学会発表] (計 8 件)

- ① 野口博司、"膜の物理"、第3回ソフトウェア物理若手勉強会(講師)、2009年9月4日、筑波大学(つくば市)
- ② 野口博司、"粗視化脂質分子モデルによるシミュレーション"、日本物理学会 2010年 秋季大会、2010年9月25日、大阪府立大学(堺市)
- ③ H. Noguchi, "Simple Solvent-Free Molecular Model to Simulate Bilayer Membrane", ISSP International Workshop on Soft Matter Physics, 2010年8月26日、東京大学(柏市)
- ④ H. Noguchi,

"Coarse-Grained Molecular Model to Simulate Bilayer Membrane in Large Scale", CECAM Workshop: Multiscale modeling of lipid bilayers under equilibrium and non-equilibrium conditions (招待講演), 2010年10月29日、ローザンヌ(スイス)

- ⑤ 野口博司、"脂質膜のバックリングにおける界面張力の異方性"、日本物理学会 2011年 秋季大会、2011年9月22日、富山大学(富山)
- ⑥ H. Noguchi, "Dynamics of lipid membranes in nano- to micro-meter scales" The 2nd international symposium on "Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials" (MSBSM 2011), 2011年9月12日、京都大学(京都)
- ⑦ 野口博司、"ナノからマイクロメートルスケールにおける生体膜のダイナミクス"、高分子計算機科学研究会(招待講演)、2011年12月7日、東京大学(東京)
- ⑧ H. Noguchi, "Dynamics of Lipid Membranes from Nano to Micro Meter Scales", Phase Transition Dynamics in Soft Matter: Bridging Microscale and Mesoscale (招待講演), 2012年2月22日、京都大学(京都)

[その他]

ホームページ

<http://noguchi.issp.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野口 博司 (NOGUCHI HIROSHI)
東京大学・物性研究所・准教授
研究者番号: 00514564

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし