

学 位 論 文 の 要 旨

多層脂質二重膜の熱揺らぎと多体効果...

The fluctuations and the many-body effects of multi lipid-bilayer membrane system

氏 名 下田 和則 印

脂質二重膜は、その膜内物質の高い流動性のため、大きな熱揺らぎをもつ。一般的に大きな熱揺らぎは、系のもつ多様性を塗りつぶし、系の性質を系の詳細によらない普遍的性質に集約させる。多層脂質二重膜におけるこのような普遍性の発現について調べた。「脂質膜系の多様性」として、膜間に働く相互作用および膜が浸漬されている媒質溶液の性質に注目した。

多層脂質二重膜系の熱統計力学的なモデルについて解説する前に、まず一枚の脂質二重膜のモデルの紹介を行った。膜内の流動性のため膜の垂直方向への変形は容易となる。この垂直方向の変位は、膜の厚さに比べ十分大きなものとなる。そのため、膜厚に比べて十分長いスケールの性質のみが重要となる。このスケールでは、膜の熱統計力学的性質は曲げ剛性率のみで表わすことができる。この曲げ剛性のみで記述された「孤立膜モデル」が本論文で用いる脂質二重膜のモデルである。

従来から標準的に議論されている多層脂質二重膜モデルは、孤立膜モデルを積層させ、膜間に働く相互作用として、膜と膜とが交わらないとする非交差条件と、ポテンシャル型相互作用である水和力、ファンデルワールス力、静電斥力を導入したものである（「標準モデル」と呼ぶ）。それぞれの相互作用の性質を紹介するとともに、先行研究の研究成果について解説した。

相互作用として非交差条件のみを考慮したモデル（「極小モデル」）の研究から、非交差条件は膜密度の3乗の項として単位体積あたりの自由エネルギーに寄与することが分かっている。膜密度の3乗という次数は、通常、古典的な一体近似では導出されないべき次数である。このような「異常な」べき数をもつ項を導出するには、大きな揺らぎとその揺らぎを妨げる非交差条件を正しく考慮する必要がある。揺らぎの大きな系での非交差条件の効果を考慮するためには、他の膜の存在位置を強く意識した解析、すなわち、多体効果を考慮した解析が必要となる。

従来、ポテンシャル型相互作用は膜間隔を一定に固定する「絶対零度近似」で議論され

てきた。そのため、自由エネルギーはポテンシャルのもつパラメータに強く依存する。しかし、この近似は「揺らぎを考慮していない」、「多体効果を考慮していない」という2つの致命的な欠陥をもつ。多体効果と大きな熱揺らぎの双方を考慮する方法として、膜間相互作用として非交差条件のみを考慮した極小モデルの膜間隔分布関数を用いる方法を考案した。膜間隔分布関数の導出は解析計算では難しいのでモンテカルロシミュレーションで行った。導出された膜間隔分布関数は、Wigner Gaussian-unitary-ensemble 分布と呼ばれる分布関数となっていた。この膜間隔分布関数の特徴は、膜密度のみに依存し温度のような他の熱力学的変数および脂質二重膜の性質を示す剛性率に依存しない、「普遍的な形状」をしていることである。導出した膜間隔分布関数を用いて、ポテンシャル型の膜間相互作用の単位体積あたりの自由エネルギーへの寄与を評価した所、相互作用の種類によらず膜密度の4乗で寄与することが分かった。また、この結果を、モンテカルロシミュレーションを用いて確認した。結論として、ポテンシャル相互作用による自由エネルギーの変化分は、絶対零度近似で示されたような強いポテンシャル形状依存性は表れず、普遍的に膜密度の4乗の項で記述出来ることが分かった。この自由エネルギーを用いて多層脂質膜系の相分離挙動について解析した。

媒質を2成分系の溶液（媒質溶液と呼ぶ）とし、溶液の濃度揺らぎの溶液中に浸漬している多層脂質二重膜の揺らぎに与える影響を考察した。媒質溶液のモデルとして格子モデルを用いた。媒質溶液と膜の相互作用として、溶液の成分間の膜への吸着エネルギーの差に起因する吸着効果と、溶液中の各成分のクラスターを膜が分断することによるエネルギー損失に起因するクラスター分断効果の二つがあることが分かった。連続極限モデルに基づく簡単な解析によつて、吸着効果は膜揺らぎを増大させ、クラスター分断効果は逆に膜揺らぎを抑えると示唆された。この吸着効果とクラスター分断効果が膜揺らぎに与える効果を確認するため、モンテカルロシミュレーションを行った。吸着効果は膜面積を増大させ、その結果膜揺らぎが大きくなることが分かった。クラスターを分断するためにはエネルギーが必要である。そのため、クラスター分断効果は膜面積を減少させ、結果、膜揺らぎを抑えることが分かった。吸着効果は、実効的な負の表面張力として、クラスター分断効果は、実効的な正の表面張力と見なすことができる。すなわち、媒質溶液の濃度揺らぎは、オリジナルの孤立膜描像には存在しない表面張力を実効的に導入することで普遍的に記述出来ることが分かった。

(英訳)

The lipid-bilayer membrane has strong thermal fluctuations due to the high fluidity of its constituents. The strong fluctuations generally smear the detailed structures of thermodynamic systems out and vanish a variety of thermodynamic properties except a few universal properties. We investigated the universal properties that the fluctuation can not smear out in the multi lipid-bilayer membrane system. We paid attention to the membrane-membrane interaction and the properties of the solution in which the membranes are immersed as the characters giving rise to the diversity of the lipid-bilayer membrane system.

First, the isolated single lipid-bilayer membrane model was introduced. The single membrane is easily deformed along the direction perpendicular to the membrane plane due to its fluidity and the magnitude of the deformation is much larger than the membrane thickness. The mechanical properties in the scale much larger than membrane thickness make an important contribution to the thermal fluctuations. In the scale, the Hamiltonian of the single membrane model is only expressed by the curvature energy characterized by the rigidity. The model whose Hamiltonian is expressed by the curvature energy is called the isolated membrane model.

Multi lipid-bilayer membrane system is regarded to consist of the stacked single lipid-membranes. As the membrane-membrane interactions, the non-crossing nature and the three types of the potential interaction, hydration force, van der Waals interaction and electrostatic repulsion, should be taken into account. The model consisting of the staked isolated membranes with the non-crossing nature and the three types of the potential-type interaction is called the standard model. The three types of the potential-type interaction were explained and previous studies on the standard model were introduced.

The multi lipid-bilayer model in which only the non-crossing nature is taken into account as the interactions is called the minimal model. The analysis of the minimal model show that the non-crossing nature gives rise to the membrane-density cubed contribution to the free energy per unit volume. The cubic term contribution can not be derived by means of the classical one-body approximation. To derive the cubic term correctly, we need to take the large fluctuation of membranes and the non-crossing nature suppressing the fluctuation into account. We should also take the many-body effects into account to evaluate the effect of the non-crossing nature of the strongly fluctuating system.

Up to now, the contributions of the potential interactions between the membranes have been analyzed by the “absolute zero approximation” in which the membranes are assumed to be ordered at regular interval. In this approximation, the free energy of the membrane system strongly depends on the potential parameters. But this approximation has serious defects, “no consideration of fluctuation” and “no consideration of many-body effects”. We devise the new approximation method based on the inter-membrane distance distribution (IMDD) function of the minimal model. Using the new method, the fluctuations and the many-body effects can be properly taken into account. We calculated the IMDD function by means of the Monte Carlo simulation since it is difficult to derive the IMDD function analytically. The derived IMDD function is the Wigner Gaussian-unitary-ensemble distribution function. The IMDD function only depends on the membrane density, not on other thermal variables and the rigidity of the membrane; the IMDD

function is a universal function. By means of the approximation method based on the IMDD function, it is found that the increment term of the free energy per unit volume due to the potential interactions is expressed by the fourth power of the membrane density and the increment term does not depend on details of the potentials. The phase separation behaviors of the multi lipid-bilayer system are analyzed by means of the newly derived free energy.

The multi lipid-bilayer membrane system immersed in the two component solution (called the medium solution) is considered. We pay attention to the effect of the concentration fluctuation in the medium solution to the membrane fluctuations. We adopt a lattice solution model as the model of the medium solution. Two types of interactions between the membrane and the medium solution, the adhesion effect and the cluster breaking effect, were found. The energy required for the molecules in the solution to adhere to the membrane depends on the species of the molecules. The adhesion effect is caused by the adhesion energy difference. The thermal fluctuations give rise to cluster structures. The clusters are broken by the membranes and breaking the clusters requires additional energy. This effect is called the cluster breaking effect. The simple analysis based on a continuum model shows that the adhesion effect increases fluctuation of membranes, on the other hand, the cluster breaking effect suppresses fluctuation of them. This result was confirmed by the Monte Carlo simulation. The results of simulation show that the adhesion effect increases the membrane area and the fluctuation of membranes and the cluster breaking effect decreases the membrane area and the fluctuation of membranes. Two effects can be expressed by introducing the effective surface tension universally.