トピックス

膜輸送高分子鎖の理論とシミュレーション

松山明彦 九州工業大学情報工学部生命情報工学科

1. はじめに

細胞膜の細孔を移動する DNA, RNA, タンパク質な どの高分子の輸送は生体組織において欠くことのでき ない現象である. たとえば, 細胞がまわりの環境と相 互作用するための手段としてタンパク質の膜透過や, バクテリオファージのカプシド内からウイルス DNA の放出など, さまざまな輸送現象が起こる.

このトピックスでは、細孔を移動する高分子鎖の問 題を取り扱うために、原子の位置や分子の化学構造を 粗視化した N 個のビーズがバネでつながれたバネ・ ビーズ高分子モデルを用いた計算機シミュレーション や、統計力学的理論を用いた筆者の最近の研究を紹介 する. このような粗視化は、たとえば1ms 程度の長 い時間を要して、膜を移動する高分子の普遍的な現象 を理解するのに適している. 複雑な現象を理解するた めの高分子物理学からのアプローチである. 実際の DNA は電荷を帯びていることが多いが、ここでは、 電荷の効果は無視する. このような近似で何が説明で きるかをまず理解する.

2. 細孔を移動する高分子

生体膜中にある細孔やチャネルを移動する高分子の 輸送は、情報伝達や遺伝子治療やドラッグデリバリー などの生物工学上において重要である.細胞膜の両側 の浸透圧の差, pH の勾配, 電場などが高分子を輸送す る駆動力になる¹⁾⁻³⁾.実際の生体系は非常に複雑で多 くの生物学的な因子を含むが、ここでは、膜中に開いた 細孔を,図1のように親水基(白色:小さい球)と疎水 基(黒色:大きい球)からなる高分子(核酸モデル)が膜 の左から右へ移動する場合を考えよう4). 膜の両側の 浸透圧の鎖が高分子を動かす駆動力である場合を考え ている. 高分子の分子構造や疎水基の効果を調べるた めに,親水基(A)と疎水基(B) がランダムに分布して いるランダム共重合体 (図 1a, b) と, AB 型のブロッ ク共重合体 (図1c, d) について高分子が左の領域 (細 胞内)から右の領域(細胞外)に移動する輸送時間を モンテカルロ・シミュレーションによって調べた.

図2はランダム共重合体の輸送時間(t)とビーズ

Theory and simulation of polymer translocation through a membrane Akihiko MATSUYAMA

Department of Bioinformatics and Bioscience, Kyusyu Institute of Technology

※図 1, 図 3 は, 電子ジャーナル (http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/-char/ja/) ではカラー版を掲載しています.

の数(N)の両対数プロットを示す.疎水基(B)の割 合 f_Bが変えてある.高分子の分子量が大きくなるに つれて,輸送時間は増加し, $\tau \propto N^{\alpha}$ のスケーリング側が なり立つことがわかる.膜の両側の浸透圧の差が $\Delta \mu$ のとき(弱い駆動力を仮定している),高分子の重心の 速度は $\Delta \mu/N$ に比例する.時間 τ の間に高分子がその大 きさ($R \propto N^{\alpha}$)程度拡散すると考えると, $\tau \propto N^{+\nu}/\Delta \mu$ の 関係式が得られる.ここで,指数 ν はFlory指数で良 溶媒中では 0.6 である.図からわかるように指数 α の



図 1

膜中の細孔を移動する高分子のスナップショット.小さい白球が 親水基,大きい黒球が疎水基であり,膜表面は横棒で,細孔は縦 の小球の並びで表現した.





輸送時間 τ と重合度 N の両対数プロット. 親水基の割合 f_g が変え てある. 値は疎水基の割合が増加するにつれて1.6から大きく なり,疎水基の割合が多いほど膜中で疎水基の会合体 が局在化して移動に時間がかかることがわかる.指数 αについては,静電効果や流体効果を考慮したさまざ まな値が理論的に予測されている⁵⁾.ここでは示して いないが,疎水基の割合が50%程度以上になると, 細胞外への放出は起こらず膜タンパク質のように膜中 への高分子の局在化が起こる.その他,ABA型や BAB型のトリブロック共重合体などさまざまな分子 構造の違いが輸送ダイナミクスに影響を及ぼす.

3. 球状空洞への高分子鎖の侵入と放出

次に, 球状の空洞への高分子の侵入や放出について 紹介する. バクテリオファージのカプシド内への DNA の侵入や放出の粗視化モデルに対応する. カプシドの サイズは 10 nm 程度であるのに対して, DNA の長さ はそれよりも数桁大きい 1-10 μ m 程度ある. 高分子の 慣性半径は**理想状態**で $R_0 = a\sqrt{N}$ である. このような 高分子が半径 D(< R_0)の空洞内に閉じ込められると, 高分子のもつエントロピーは減少する. このエントロ ピー損失が高分子放出の駆動力となる. 図3 は球状の 空洞から高分子が放出される過程のモンテカルロ・シ ミュレーションのスナップショットを示す. ビーズの 色は, 赤色から紫色になるにつれて速度が遅いことを 示す. 空洞外のビーズのほうが早く動いている(図3b). この色の差がまさにエントロピーの差に対応する.

ここでは、分子間相互作用と空洞のサイズを考慮することで、カプシド内外への高分子輸送を理解する. 孤立高分子鎖のコイル・グロビュール転移理論を、この系に応用した平均場理論の予測を図4に示す^{6),7)}. ここでは溶媒分子は高分子に対して良溶媒であると仮定している.縦軸は空洞の半径 (D/R_0)、横軸は高分子 鎖と空洞内の壁との間の引力相互作用 (ϵ/k_BT)を示す. たとえば、 $D/R_0 = 0.7$ の時、空洞の半径が小さく壁と



高分子放出の時間発展のスナップショット.



⊻ 4

空洞の半径(D)と壁と高分子の相互作用(ε/k_BT)によって3つの安定な状態が存在する.

の相互作用が小さい領域(a)では高分子鎖は空洞から 放出した状態が安定であるが,壁との引力相互作用が 大きくなるにつれて,領域(b)では部分的に放出され た状態が安定になる.さらに大きな引力の領域(c)で は,すべての高分子が空洞内に侵入した状態が安定と なる.高分子のもつエントロピーと壁との相互作用の 競合によって3つの状態が可能であることがわかる.

4. おわりに

近年の計測技術の発展によって、ウイルスなどの 1分子の直接観測ができるようになってきた. 今後ま すます生物学と物理学の融合が必要な分野となるであ ろう. ここで紹介した結果が、どこまで生物の普遍性 をとらえているかは、今後の実験的検証が必要であ る. 粗視化モデルは、生体を模倣した材料設計(Biomimicking)においても重要となるはずである.

文 献

- DiMarzio, E. A., Kasianowicz, J. J. (2003) J. Chem. Phys. 119, 6378-6387.
- Kasianowicz, J. J. *et al.* (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 13770-13773.
- 3) Sun, W., Park, P. J. (1996) Phys. Rev. Lett. 77, 783-786.
- 4) Tsuchiya, S., Matsuyama, A. (2007) Phys. Rev. E 76, 011801 (1-6).
- 5) Milchev, A. (2011) J. Phys. Condens. Matter 23, 103101 (1-24).
- 6) Matsuyama, A. et al. (2009) J. Chem. Phys. 131, 105104 (1-8).
- 7) Matsuyama, A. (2004) J. Chem. Phys. 121, 604-608.

