

生体膜モデルの熱力学的安定性

佐賀 匠丸・物理 末崎 幸生

1. はじめに

生体膜は主として両親媒性の脂質分子から成り、細胞内外の仕切りとしての幾何学的役割だけでなく種の生体反応の発現の場でもある。然し生体膜自体は非常に複雑でその構造と機能と物理的手法により解析することは一義的にはできにくい。従ってその明らかにしたい知見に依りてモデル膜を用い、単純化した系の物性と調べることが多く行われていく。ここでは種々のモデル膜の熱力学的安定性についての論理的関連性を述べていきたい。少数個の妥当なエネルギーパラメータを用いて、単分子膜、脂質二重層膜(脂質二重層黒膜及び二重層ベシクル)の安定性と統計力学的に解析した結果について私見を述べていく形でその膜の存在様式についての統一的描像を明確にする試みを述べる。特に膜系が孤立系ではなく溶媒に対して開いた系であり、物性が濃度に支配される点を強調する。

2. 単分子膜の安定性

ここで問題にする単分子膜とは水溶液と空気の気液界面に

形成される単分子膜の問題にする。親水基と疎水基を合わせ持つ（両親媒性）細長い分子（界面活性剤と呼ぶ）を水溶液中に液かすと気液界面に過剰に吸着され単分子膜を自発的に形成する⁽¹⁾⁽²⁾。その吸着量（単位面積当りの吸着分子数）

Γ は溶液中の界面活性剤濃度 c により決定され、この種の単分子膜を吸着単分子膜と名づける。この結果表面張力 γ は下中に低下し、熱力学的には Γ は

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{\partial \gamma}{\partial \ln c} \quad (1)$$

で与えられ、この(1)式を Gibbs の等温吸着式という⁽¹⁾⁽²⁾。

(1)式で R , T はそれぞれ気体定数, 絶対温度である。

比較的溶けにくく、溶けていく速度の遅い界面活性剤と気液界面に静かにのせてその表面積を可動境界で変化させると表面張力の低下量 Π が高い精度で測定できるためやはり生体モデル膜系としてよく用いられている。この単分子膜を展開単分子膜と名づける。明らかにこの単分子膜は徐々に溶液中に溶け出して吸着単分子膜に移行するから熱力学的には平衡な安定性は悪いが、実用的に測定時間（数時間以内）中に溶出量が無視できるときのみ分子数について溶媒から切り立て孤立系をみなして取り扱ってよい⁽²⁾。

ここで二重層膜の安定性を理解する基礎として吸着単分子膜

の統計力学的構造と要約しておこう⁽³⁾⁽⁴⁾ 溶媒の表面エネルギーを含めた全系の分配関数 Z は

$$Z = \frac{1}{N!} (pf)_{ad}^N \cdot \frac{1}{(X-N)!} (pf)_{bulk}^{X-N} e^{-\gamma_0 A / RT} \quad (2)$$

と表わされる。(2)式は X の界面活性剤分子を溶媒に溶かし N が表面(表面積 A)に吸着されることを言っている。 $(pf)_{ad}$, $(pf)_{bulk}$ は分子当りの界面及び溶液中の分配関数であり、 γ_0 は純水の表面張力である。吸着分子数 N は全系の自由エネルギー $G = -kT \ln Z$ を最小にするように決められる。この変分 $\partial G / \partial N = 0$ を行くと濃度 $c (= X/V)$ により分子のパッキングの度合 $\chi = aN/A$ (a は臨界セル濃度⁽¹⁾⁽²⁾ における分子当りの占有面積) が定まる式が得られる⁽³⁾。この式は熱力学的には分子の界面と溶液中の化学ポテンシャルが等しいことを述べている。こうして最小になった自由エネルギー G と表面積 A で微分して定義により表面張力 γ は

$$\gamma = \frac{\partial G}{\partial A} = \gamma_0 - \pi \quad (3)$$

$$\pi = \frac{1}{a} \left(\frac{m}{n+1} \varepsilon \chi^{n+1} - \frac{m}{m+1} \varepsilon' \chi^{m+1} + \frac{kT}{\chi_2 - a/a} \right) \quad (4)$$

の形に表現される⁽³⁾。 $\varepsilon, \varepsilon'$ は界面での分子間の斥力及び引き力エネルギーパラメータであり、 n, m はその距離の冪数としてのべきの冪数である。吸着膜を形成することなく溶液中に分散しているときの自由エネルギーを $G_{N=0}$ とおく

$$\Delta G = G - G_{N=0} = -\pi A (< 0) \quad (5)$$

が成り立つことが数学的に示され、吸着膜は平衡な安定性を持つことが納得できる。定性的に分子当りの表面積 A/N の冪数としての π の変化を眺めると凝集力が強いとき (ε' が大きく、 A/N が小さいとき) 分子当りの表面積の冪数として右図右エのように気相状態から共存状態 $\text{b} \rightarrow \text{c}$ を経て

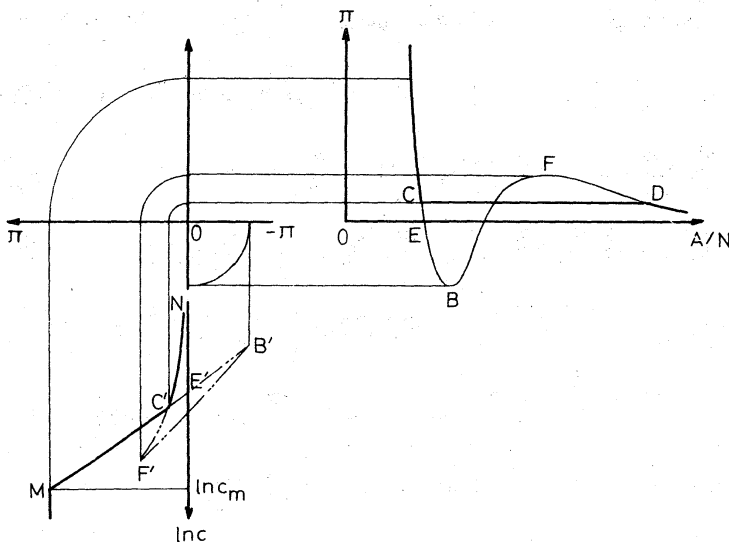


図1

液晶相へ転移するが、 γ と濃度 C の対数の関数として描くと左下図のように表面張力が折れ曲る形になる。明らかに $E \rightarrow B$ または $E' \rightarrow B'$ は過飽和な準安定状態であり、理論的には実現し得るが通常は観測されない。然しある条件下で観測され得るといえる⁽⁴⁾。(3)(4)式の π は展開単分子膜の境界を圧す圧力 π と論理的等価であることを数学的に示せる⁽³⁾。

3. 脂質=重層黒膜

多くの生体膜の基本構造は脂質の二分子膜液晶状態にあり前節の単分子膜とは構造的に二重にわかっていゝ点で異なる。ところが10数年前から溶液中に浸したテフロン等の小孔に脂質分子を溶かしたテカソヤドテカソ等と塗りつけて黒膜(BLM; Black or Bilayer Lipid Membrane)を手軽に作ることもできるようになり、種々の物性測定が可能となった⁽⁵⁾。黒膜はいはば水中に張ったシヤホン膜である。

Tien は黒膜の界面張力を濃度 C の関数として測定した⁽⁶⁾⁽⁷⁾。結果を要約すると、黒膜は膜構成分子の溶液中のふる有限濃度領域でのみ安定に存在し、その濃度の対数に対して界面張力は直線的に減り、臨界ニセル濃度と同程度の濃度で零になる。

黒膜の安定性についての統計力学的解析の結果⁽³⁾を簡単に述べておく。黒膜と前節の吸着単分子膜とを一枚張り合わせれば吸着膜と考えると、数学的には分子当りのエネルギー項として問題にしてゐる分子の所属する単分子膜と裏側の単分子膜構成分子によるエネルギー項 $\epsilon_i x/2$ とつけ加え、黒膜とをわけて溶液中に分散させるとき、気液界面のような安定な界面は存在し得なくしてラフコン小孔は溶媒水で満たされてしまうという事実と(2)式における $\exp(-\gamma_0 A/kT)$ の要素を取り去ることにより理論的に表現できる。こうして吸着単分子膜理論のスレーヌ拡張により黒膜と溶媒系の自由エネルギー G_{BLM} を求め、黒膜の吸着分子数による変化を行い G_{BLM} を極小にする手続きと前節に習って実行すると

$$\Delta G_{BLM} = G_{BLM} - G_{N=0} = \gamma A (> 0) \quad (7)$$

$$\gamma = \frac{\partial G_{BLM}}{\partial A} = -\pi + \epsilon_i x^2/2a \quad (8)$$

という結果を得る。(8)式の π は(4)式と全く同じものである。(7)式は界面張力 γ が有限では黒膜を伴ふことにより自由エネルギー的に高い状態になることを主張していて、平衡で安定な ($\Delta G < 0$) 吸着単分子膜の前節の場合とは本

質的に異なる。さらに(8)式はもし ϵ_1 が小さいとき $\gamma > 0$ という力学的に安定な条件は $\Pi < 0$ の領域でなければならぬことを示している。文1図に立ち戻るとこれは $E \rightarrow B$ または $E' \rightarrow B'$ の部分が実現しているわけならばいいことを主張している。理論的に $E \rightarrow B'$ が黒膜の存在様式であるという仮説は Tien の測定結果⁽⁶⁾⁽⁷⁾ を着なく説明する。従って黒膜は過飽和な準安定状態にあると結論してよい。さらに詳細な議論は文献に譲る⁽³⁾

4. 脂質二重層ベシクル

適当な脂質溶液を超音波処理すると単層の 250 \AA 程度の自在のベシクル (= 二重層膜の環殻) が容易に作られ⁽⁸⁾⁽⁹⁾ やはり生体膜モデル系として使用されている。かなりサイズの前ったベシクルがなぜ生成し得るかについては力学的に考察を加えた例⁽¹⁰⁾ はあるが、熱力学的安定性については、理論的に考察した例は見当らない。この節ではこれを試みる。

前節で黒膜がある臨界濃度でその界面張力が零になる事実をみてきたが、この事は溶液中に膜を形成してもエネルギー損失がないことを意味している。従ってそれ以上加えた脂質分子は自発的に二重層膜を形成すると推論できる。こ

の溶液中の二重層構造の候補として単層のベシクルが最適と判断されるから、前節の黒膜の安定性の理論の拡張を考えてみる。平板構造が二重層膜の力学的に最小のエネルギーの形だということと仮定すると平均半径 R の球殻ベシクルを形成するに要する曲げの弾性エネルギー U は

$$U = \frac{1}{2} \iint_{\text{球面}} K \cdot \left(\frac{2}{R}\right)^2 dS = 8\pi K \quad (9)$$

と表わされるから⁽¹¹⁾、黒膜の生成エネルギーに(9)式をつけ加え、ベシクル全体の並進と回転の自由度を考慮してベシクル系の自由エネルギーを書き下すことができる⁽¹²⁾。

この自由エネルギーを構成分子のパッキング、総ベシクル表面積、及びベシクル当りの分子数について表分を行い、極小にすると、黒膜の界面張力が零になる濃度以上でベシクル系の自由エネルギーが単分子分散溶液より低くなることを確かめられる⁽¹²⁾。観測されているベシクルサイズ⁽⁸⁾⁽⁹⁾ から

逆に K を見積ると $K = 10^{-13}$ erg となり妥当な値を得る。結局ベシクル系の熱力学的安定性は黒膜の安定性と論理的につながっていることを示すことができた。

吸着単分子膜、展開単分子膜、二重層黒膜、及び二重層ベシクルは吸着膜及びその拡張として熱力学的に関連づけられていることが判

明した。

5. 脂質膜の添加物による影響

膜系は膜分子になじむ添加物の影響を強く受ける。例
 えば麻酔剤とやはりモデル膜系に少量加えると溶媒中よりも
 膜中又は膜表面に濃縮されて分配される⁽¹³⁾。この麻酔剤の
 濃縮現象が少量の薬物による麻酔効果の本質的役割を任うと
 いうのが麻酔理論の主流である。

ところで前節までの議論では膜全体の安定性の問題にし、
 膜の中での分子の状態については詳しくは触れなかったが、
 例えば二重層膜ベシクル系は安定に存在し得る濃度以上では
 あまり濃度に依存しなくて温度により定まる相転移点が存在
 すること知られている⁽¹⁴⁾。相転移点以上の温度では膜
 構成分子の膜表面方向の流動性が著しく増大し、二次元の液
 晶的状态にあるといわれている。膜分子に親和性のある麻
 酔剤などはこの相転移温度を下げる役割を果す。細胞中
 で麻酔剤がどのような形で作用して効果を及ぼすのかは未だ解
 明されてはいないが、少なくとも膜に濃縮して分配され、その
 相転移点を変えることにより膜の性質を大きく変えることか
 有力な作用機序として考えられている⁽¹³⁾

さらに膜系に濃縮された麻酔剤は静水圧力(数100気圧程

度)でまた水溶液中に溶け出されるといふ性質も持っている。これは麻醉で眠らせたおたまじやくしか 200 気圧程度の静水圧で麻醉からさめて泳ぎ出すという興味ある実験事実が注目されそのモデル膜系での麻醉効果のシミュレーションとしての意義を持つ。

相転移現象もまた統計力学の重要な課題であり、その実験結果の統計力学的解析が可能であるか(15)、詳細は文献に譲り、この様に多彩な膜系及び添加物系には理論的解析が可能で豊富な内容を有する話題が多いことを強調するに止める。これまで種々の膜系の安定性について統一的な描像を描いてみたが、自然の構造はそれ程単純ではなく、こいう描像に相いれない事実もまた多いが、意図的に避けて通ってきている。言うまでもなく伯々の矛盾にメスを入れていく作業を通じて新しい未知のテーマが掘り起こされていく訳であるが、興味を持たれる若い学究のための一助となれば幸である。

参考文献

- (1) Davies, J. T. and Rideal, E. K. (1963) Interfacial Phenomena, Academic Press Inc., New York
- (2) シェルトコ, A. (1968) コロイド化学, 共立出版, 東京.
- (3) Suezaki, Y. (1978) J. Theor. Biol. 71, 279-294.
- (4) 末崎幸生 (1980) 生物物理 20, 306-310.
- (5) Tien, H. Ti (1974) Bilayer Lipid Membranes, theory and practice, Marcel Dekker, Inc., New York.
- (6) Tien, H. Ti (1967) J. Phys. Chem. 71, 3395-3401.
- (7) Tien, H. Ti (1968) J. Phys. Chem. 72, 2723-2729.
- (8) Huang, C. (1969) Biochemistry 8, 344-352.
- (9) Sheetz, M. P. and Chan, S. I. (1972) Biochemistry 11, 4573-4581.
- (10) Helfrich, W. (1974) Phys. Lett. 50A, 115-116.
- (11) ランダウ, リフシッツ (1974) 弾性理論, 文庫版, 13-55, 東京図書, 東京.
- (12) Suezaki, Y. (1980) ~~Chem.~~ J. Colloid Interface. Sci. 73, 529-538.

- (13) 上田-57 (1977) 代謝 14, 437-446.
- (14) MacNaughtan, W. and MacDonald, G. (1980)
Biochim. Biophys. Acta. 597, 193-198.
- (15) Suezaki, Y., Kaneshina, S., Kamaya, H., and
Ueda, I. (1981) to be published.