物理学报 Acta Physica Sinica
Chinese Physical Society
Institute of Physics, CAS

三区域膜泡相分离模式之间转变的研究

纪丹丹　张劭光

Phase separation pattern transition of three-domain vesicles

Ji Dan-Dan　Zhang Shao-Guang

引用信息 Citation: Acta Physica Sinica, **67**, 188701 (2018)　DOI: 10.7498/aps.67.20180828
在线阅读 View online: http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20180828
当期内容 View table of contents: http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2018/V67/I18

您可能感兴趣的其他文章
Articles you may be interested in

多聚赖氨酸诱导的负电性磷脂巨囊泡形变
Poly-L-lysine induced shape change of negatively charged giant vesicles
物理学报.2018, 67(15): 158701　http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20180456

单开口膜泡形状转变的研究
Shape transformations of opening-up vesicles with one hole
物理学报.2017, 66(15): 158701　http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.158701

生物膜泡形状问题的理论研究
Recent advances of theoretical researches in morphologies of lipid vesicles
物理学报.2016, 65(18): 188701　http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.188701

用弛豫法探寻新的双开口膜泡
Exploring new opening-up membrane vesicles of two holes by using the relaxation method
物理学报.2016, 65(6): 068701　http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.068701

荧光显微镜研究极端pH值诱导磷脂支撑膜的侧向再组织
Extreme pH-induced lateral reorganization of supported lipid bilayer by fluorescence microscope
物理学报.2014, 63(6): 068702　http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.068702

三区域膜泡相分离模式之间转变的研究*

纪丹丹 张劭光†

(陕西师范大学物理学与信息技术学院, 西安 710119)

(2018 年 4 月 26 日收到; 2018 年 6 月 15 日收到修改稿)

基于 Helfrich 弹性曲率模型, 结合实验参数, 用直接极小化方法对三区域膜泡的两种相分离模式的稳定形状, 及其之间的相变进行了计算, 得出相变点为 $\phi_{\rm o}^{*}=0.49$, 与实验结果 $\phi_{\rm o}^{*}=0.5$ 很接近. 用直接极小化方法还研究了三区域膜泡发生发芽的必要条件, 指出只有当约化线张力系数足够大, 并且膜泡内外溶剂能自由渗透时, 才可能发生发芽形变, 并对渗透的可能机制进行了探讨.

关键词: 三区域膜泡, 相分离, 线张力系数, 发芽

PACS: 87.16.D–, 82.70.Uv **DOI:** 10.7498/aps.67.20180828

1 引 言

20 世纪 70 年代, 德国物理学家 W. Helfrich 提出了生物膜的弹性曲率模型. 他在研究红血球形状时, 提出生物膜是处于液晶态这一观点[1], 从液晶的 Frank 弹性自由能出发, 推导出膜的曲率能 $E_{\rm b}$ 的表达式为[2]

$$E_{\rm b}=\frac{1}{2}k_{\rm c}\int(C_1+C_2-C_0)^2{\rm d}A+k_{\rm G}\int C_1C_2{\rm d}A, \tag{1}$$

式中 $k_{\rm c}$ 为曲面的曲率模量; $k_{\rm G}$ 为对应的高斯曲率模量; C_1 和 C_2 分别为曲面上一点处的两个主曲率; C_0 为由类脂分子的不对称或膜泡两侧环境的不对称所引起的自发曲率; A 为膜的总面积. 根据微分几何中 Gauss-Bonnet 定理 $\oint C_1C_2{\rm d}A=4\pi(1-n)$, 说明高斯曲率对闭合曲面的积分是一个与亏格 n 有关的常数. 如果曲面的拓扑结构不变, 那么就无需考虑与 $k_{\rm G}$ 有关的那一项.

在一定温度及离子浓度下, A 为常量; 由于渗透压的作用, 膜泡所包围的溶剂的总体积 V 通常也为常量. 考虑这两个特性, 可将闭合膜泡的总自由能 F 写为

$$F=E_{\rm b}+\Delta P\int{\rm d}V+\lambda\int{\rm d}A, \tag{2}$$

式中 ΔP 和 λ 分别是约束体积和面积为常数而引入的拉格朗日乘子. ΔP 可理解为膜泡内、外的渗透压, λ 可理解为膜泡的有效表面张力. 由于 C_0 的存在, 人们将此模型称为自发曲率模型.

Ouyang 和 Helfrich[3,4] 通过对方程 (2) 的总自由能做变分, 由总自由能的一阶变分 $\delta^{(1)}F=0$, 导出平衡时膜泡须满足的方程为

$$\Delta P-2\lambda H+k_{\rm c}(2H+C_0)(2H^2-2K-C_0H)+2k_{\rm c}\Delta H=0, \tag{3}$$

方程 (3) 是膜泡形状的普适方程, 称为 Ouyang-Helfrich 方程. 其中 Δ 为曲面的拉普拉斯-贝尔特拉米 (Laplace-Beltrami) 算子, $H=C_1+C_2/2$ 为曲面的平均曲率, $K=C_1C_2$ 为曲面的高斯曲率.

真实的生物膜是由多种类脂分子和胆固醇构成 (现不考虑蛋白质), 由此形成膜上富含不同成分的区域, 这些区域扮演着重要的生物学功能, 此即生物膜的脂筏模型. 人们相信脂筏的形成是由不同类脂分子的相分离导致的. 关于球形膜泡相分

* 中央高校基本科研业务费专项资金 (批准号: GK201302011) 和国家自然科学基金 (批准号: 10374063) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: zhangsg@snnu.edu.cn

© 2018 中国物理学会 Chinese Physical Society

离的实验研究已取得重要进展, 人们发现由饱和磷脂分子、不饱和磷脂分子及胆固醇形成的巨型膜泡 (giant vesicle), 由于不同类脂分子之间的相互作用会导致相分离 [5,6], 形成由饱和磷脂分子和胆固醇构成的 $L_{\rm o}$ 相 (liquid-ordered phase) 子区域和由不饱和磷脂分子构成的 $L_{\rm d}$ 相 (liquid-disordered phase) 子区域. 近年来 Yanagisawa 等 [7] 在球形膜泡相分离的基础上, 加入山梨糖醇 (sorbitol), 改变膜泡两侧的渗透压, 结果发现 $L_{\rm o}$ 区域发生向外或向内吐出很多芽 (budding) 的现象. 剩下的球形母泡将发生进一步的相分离, 变成三角海星形, 最后变成凹盘形. 凹盘形的上下两面进一步发生向外凸出, 进而发生发芽形变.

多组分膜泡的总能量 E 是由曲率能 $E_{\rm b}$ 和边界的线张力能 $E_{\rm l}$ 两部分构成:

$$E = E_{\rm b} + E_{\rm l}, \tag{4}$$

式中,

$$E_{\rm b} = \sum_{(i)={\rm o,d}} \iint \frac{k^{(i)}}{2}(C_1 + C_2 - C_0^{(i)})^2 {\rm d}A^{(i)}, \tag{5}$$

$$E_{\rm l} = \sum_{(i)={\rm o,d}} \sigma \oint {\rm d}l^{(i)}. \tag{6}$$

这里 i 表示多组分膜泡的不同相 ($L_{\rm o}$ 相或 $L_{\rm d}$ 相), $k^{(i)}$ 表示两相的曲率模量, σ 为两相边界处的线张力系数.

多组分膜泡相分离行为是由 $L_{\rm o}$ 相的曲率模量 $k^{\rm o}$ 和 $L_{\rm d}$ 相的曲率模量 $k^{\rm d}$ 以及两相边界处的线张力系数 σ 决定. 通常引入 $k^{\rm o}$ 和 $k^{\rm d}$ 的比值 $\varepsilon = k^{\rm o}/k^{\rm d}$ 来表示两相曲率模量的相对强度, 其中 $k^{\rm o}$ 和 $k^{\rm d}$ 的量级都为 1×10^{-19} J, 而目前认为 ε 一般为 1.25—4 [6,8].

多组分膜泡的稳定形状仍然遵守 Ouyang-Helfrich 方程, 只是在两相边界处需要加额外的边界条件. 由于 (4) 式中膜泡的总能量具有标度不变性, 所以 (2) 式中描述膜泡大小的参量 A 和 V 只有一个是独立的, 通常引入无量纲的约化体积 v (或过剩面积 ξ) 来描述这个量. 为此先定义约化半径

$$R_0 = \sqrt{\frac{A}{4\pi}}, \tag{7}$$

则约化体积 v 可定义为

$$v = \frac{V}{4\pi R_0^3/3}, \tag{8}$$

可见 $v \leqslant 1$, 对于球形 $v = 1$. 过剩面积 ξ 表达式为

$$\xi = \frac{R_0}{(3V/4\pi)^{1/3}} - 1. \tag{9}$$

对于球形 $\xi = 0$, 随着 ξ 的增大, 膜泡偏离球形就越远. 对于同一分支解, 具有相同的 v(或 ξ) 但大小不同的膜泡总是有相似的形状和相同的曲率能 $E_{\rm b}$. 因此只需要一个参量 v(或 ξ) 就可以表示 A 和 V 这两个变量. 同时 v 和 ξ 都可表示膜泡形状偏离球形的程度, 二者之间的关系为

$$v = \frac{1}{(1+\xi)^3}. \tag{10}$$

同时定义约化线张力系数

$$\bar{\sigma} = \sigma \frac{R_0}{k^{\rm d}}, \tag{11}$$

可见 $\bar{\sigma}$ 依赖于膜泡的大小. 容易看出大小不同的相似膜泡, 当 $\bar{\sigma}$ 相同时, 其线张力能 $E_{\rm l}$ 亦相同. 故对于同一分支解上具有相同 v (或 ξ) 的相似形状, 当 $\bar{\sigma}$ 相同时, 线张力能 $E_{\rm l}$ 和曲率能 $E_{\rm b}$ 就都不依赖于膜泡的大小, 此即标度不变性.

2010 年, Yanagisawa 等 [9] 在通过实验发现了多组分膜泡相分离成两相三区域的有趣现象, 同一相可能分布在两个区域. 如果用 $A_{\rm o}$ 表示 $L_{\rm o}$ 相的面积, $A_{\rm d}$ 表示 $L_{\rm d}$ 相的面积, 定义面积分数 $\phi_{\rm o}$ 表示 $L_{\rm o}$ 相的面积占总面积 A 的比例, 则有

$$\phi_{\rm o} = \frac{A_{\rm o}}{A_{\rm o} + A_{\rm d}} = \frac{A_{\rm o}}{A}. \tag{12}$$

实验发现, 对于 $\xi < 0.1$(即 $v > 0.75$) 的管状巨型膜泡, 在经历相分离后能转化成两种模式的三区域膜泡: 当 $\phi_{\rm o} > 0.5$ 时, 膜泡转变为中间有一个 $L_{\rm o}$ 域的长椭球, 称为相分离模式 I; 当 $\phi_{\rm o} < 0.5$ 时, 膜泡转变为上下有两个 $L_{\rm o}$ 域的扁椭球, 称为相分离模式 II (参见图 1). 另外实验还观测到了 $L_{\rm o}$ 和 $L_{\rm d}$ 相呈周期性调制的细管状膜泡, 本文重点研究三区域膜泡. 为了解释实验上观察到的现象, Yanagisawa 等 [9] 用几何上椭球的参数方程近似代表膜泡的形状, 在此基础上估算出两种形状下对应膜泡的总能量, 计算得到的相变点为 $\phi_{\rm o}^* = 0.27$, 但这与实验上的结果 $\phi_{\rm o}^* = 0.5$ 差别很大. 这种差别是由于他们所采用的近似计算方法的缺陷导致的, 还是涉及膜泡弹性曲率模型的适用性问题呢? 也就是基于 Helfrich 自由能的曲率弹性模型能否对三区域膜泡的稳定形状及相分离的实验结果给出满意的解释, 是本文将要研究的问题.

在实验上, 多组分膜泡边界的 σ 值大约介于 0.01—5 pN 之间 [7,10–12], 膜泡的半径如取 5 μm,

根据(11)式估算出$\bar{\sigma}$介于0.5—250之间. Yanagisawa等[9]估算出实验环境对应的约化线张力系数$\bar{\sigma} \approx 50$. 在如此大的约化线张力系数下, 膜泡对应的稳定形状是什么, 目前还没有相关文献报道. 本文基于Helfrich自由能的曲率弹性模型, 用直接极小化方法对相关问题进行研究, 探究能否给出与实验符合的相变点.

Yanagisawa等[9]的实验分为两个过程. 上文讨论的相分离模式I和II的稳定形状可以保持几十分钟, 然后就开始向长椭球转变, 经过几十秒后变成发芽的形状(颈部很细的形状). 目前文献中还没有对该相变发生的机制及必要条件进行讨论, 这是本文的另一个研究重点. 本文通过直接极小化的计算表明, 只有保证膜泡内外溶剂可以自由渗透, 即约化体积可以自由改变, 才可能发生发芽形变. 至于膜泡内外渗透发生的机制, 或是非常大的约化线张力系数导致的在两相边界处的临时缺陷, 因而造成溶剂的临时通道, 该假设还需要实验的检验.

2 计算方法

对膜泡稳定形状的求解有两种方法, 一种是直接求解Ouyang-Helfrich方程; 另一种是在给定约束下, 用直接极小化Helfrich曲率能的方法来给出稳定形状.

求解方程(3)可采用解析方法和数值方法. 但由于方程(3)是高阶非线性偏微分方程, 很难直接求解, 目前只知道一些特解, 包括克利福德锚环解[13]、红血球解[14]以及扩展的Delaunary曲面解[15]. 因此人们通常使用数值方法, 通过积分形状方程来研究膜泡形状. 对于具有旋转对称性的多组分膜泡, Ouyang-Helfrich方程仍然成立, 只需要在两相的边界上加上相应的边界条件就可以转化为两点边值问题[16]. Jülicher等[17]曾研究具有旋转对称性的两区域膜泡的相分离. 周五斌和张劭光[18]也通过双向"打靶法"研究了旋转对称的两区域膜泡在不同ε和$\bar{\sigma}$下的平衡形状.

当所研究的膜泡形状不一定具有旋转对称性时, 膜泡的形状方程为高阶非线性偏微分方程, 目前还没有数值积分的方法, 因此人们在研究非旋转对称的膜泡形状时会根据实际问题采用一定的近似. 但由于Helfrich变分问题的不同分支解的能量经常会非常接近, 因而这种近似方法往往得不到正确的结果, 正如文献[9]中把膜泡形状简单用椭圆参数方程表示无法给出与实验符合的结果.

目前对一般的(不一定具有旋转对称性)膜泡较精确的数值计算是采用有限元法, 通过直接极小化自由能来确定膜泡的形状. 这方面的工作多数采用Surface Evolver软件, 它是由Brakke教授[19]基于C语言开发的一个交互有限元模拟软件, 可以在网上下载. 它可以计算曲面在各种约束条件下, 使表面张力能及其他能量极小化时曲面的形状, 有一套编程语言, 使用者能根据计算内容自由灵活地编程. 并可根据需要加入要计算的新能量. 该软件自发布后经近20多年的不断完善, 现已被广泛的用于微分几何、化学以及凝聚态物理中的晶粒生长等诸多领域.

目前关于相分离的实验结果还不多, 文献[9]的实验结果是一重要突破, 而目前还没有针对该实验的满意的理论解释. Gutlederer等[20]用Surface Evolver软件, 在一定的参数区间内对多组分膜泡能形成的模式进行了较详细的研究, 但目前还没有针对文献[9]中的实验条件的计算结果, 特别是较大的$\bar{\sigma}$值时的计算结果.

根据实验上观察到的三区域膜泡, 本文建立了如图1所示的两种模式的初始形状(本文图都是用黑色区域表示L_o相, 灰色区域表示L_d相): 1)中间是L_o相的区域, L_d相分为上下两个区域, 称为相分离模式I, 对应实验上观察到的长椭球形; 2) L_o相分为上下两个区域, 中间是L_d相的区域, 称为相分离模式II, 对应实验上观察到的扁椭球形.

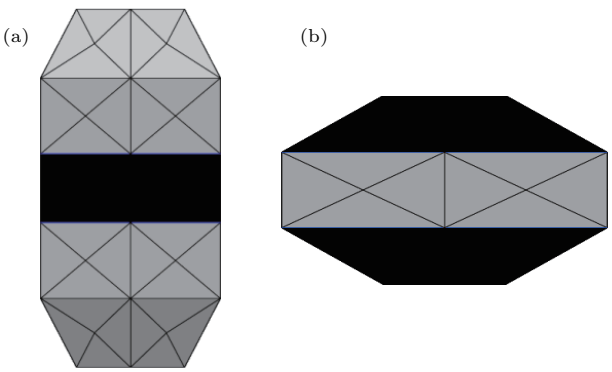


图1 两类初始模型 (a) 相分离模式I; (b) 相分离模式II

Fig. 1. Two types of initial model (The black and gray regions represent the L_o phase and L_d phase respectively): (a) Phase separation pattern I; (b) phase separation pattern II.

在Surface Evolver软件中, 膜泡的曲率能可表示为

$$E_{\rm b}=\sum_{(i)={\rm o,d}}\int m^{(i)}(H-H_0^{(i)})^2\,{\rm d}A^{(i)}, \qquad (13)$$

为使(13)式与(5)式中的能量泛函保持一致, 故取 $m^{(i)}=2k^{(i)}$, $H_0^{(i)}=C_0^{(i)}/2$.

在三区域膜泡的计算中有一个困难, 为了解决两区域的边界线的光滑性, 在Surface Evolver的计算中要把两区域的边界线固定在一个平面上, 而图1中的三区域膜泡具有两个边界线, 因此需要把它们固定在两个平面上. 因为这两个平面的距离是预先给定的, 如果再对这两个平面之间的 $L_{\rm o}$ 相或 $L_{\rm d}$ 相的面积加上约束值, 就会产生约束过多的问题, 从而得不到实际想要的计算结果. 以往研究的两相两区域膜泡由于只有一个边界, 就不存在该困难.

为了解决上述三区域膜泡计算中的困难, 注意到膜泡的曲率能具有标度不变性, 即形状相似但大小不同的膜泡具有相同的曲率能[16,18,21]. 该关系虽然是对单组分膜泡得到的, 但可证明其对多组分膜泡仍成立, 具体细节可参见附录A. 第1节已经指出形状相似但大小不同的膜泡, 只要其约化线张力系数 $\bar{\sigma}$ 是相同的, 就具有相同的线张力能. 因此, 在实际计算中并不分别给定两相各自的总面积, 而是让其比值满足设定值 $\phi_{\rm o}$ (定义见(12)式)即可, 这样就给出了膜泡在相似的形状之间变化的自由度. 在膜泡的演化过程中, 不断对 $\phi_{\rm o}$ 施加约束, 而 $L_{\rm o}$ 或 $L_{\rm d}$ 相的实际面积可以变化, 因而膜泡的大小可以自由变化, 这样就可得到满足设定值 $\phi_{\rm o}$ 的结果, 从而解决了约束过多的问题. 在计算的每一步都根据最新的面积值, 由(11)式重新设定 σ 值, 使得 $\bar{\sigma}$ 保持在本文需要计算的值. 另外根据约化体积的定义(10)式, 注意到相似形状的约化体积是相同的, 因此可以在改变膜泡的面积和所包围的体积的情况下, 保持约化体积不变. 具体可以在Surface Evolver下通过定义一个量(quantity), 来对约化体积 v 施加约束, 而不必分别固定膜泡的体积和面积.

总之在计算中是固定两相的面积比 $\phi_{\rm o}$ 和约化体积 v, 但其计算结果和分别固定两相的面积 $A_{\rm o}$ 和 $A_{\rm d}$ 及所包围体积 V 的计算结果是完全一致的.

三区域膜泡的总能量可由三个区域的曲率能和两个边界的线张力能的总和得到(见(4)式). 在本文计算中, 暂取三区域膜泡的自发曲率和高斯曲率模量为零, 膜泡的总能量以 $8\pi k^{\rm d}$ 为单位.

通过实验观察到的三区域膜泡都是具有上下对称性的, 因此只对上下对称的膜泡(见图1)进行了计算, 这大大减小了计算量.

3 有体积约束时的计算结果

本节在计算中给定 $L_{\rm o}$ 相和 $L_{\rm d}$ 相的面积比 $\phi_{\rm o}$ 并加上对约化体积 v 的约束. 根据第2节讨论, 这种计算结果与给定两相各自的面积, 并加上体积约束的计算结果是一致的. 本文重点讨论不同 $\bar{\sigma}$ 值, 特别是 $\bar{\sigma}$ 很大时两种模式的稳定形状. 为了与文献[9]中的计算结果进行对比, 本文在进行数值模拟时, 取过剩面积 $\xi=0.02$ (由(10)式可得对应的 $v\approx0.942$), 弹性模量比 $\varepsilon=1.25$.

3.1 $\bar{\sigma}$ 较小时膜泡的稳定形状

当 $\bar{\sigma}$ 较小时, 相分离模式I的稳定形状是长椭球形, 而相分离模式II的稳定形状是扁椭球形, 这些形状都具有旋转对称性, 图2给出了两种相分离模式下对应 $\phi_{\rm o}=0.25$, 0.4, 0.55时膜泡的稳定形状, 都具有旋转对称性, 其旋转对称轴为竖直方向的 z 轴. 对于相分离模式I, 无论选取的初始形状是长椭球形, 还是扁椭球形, 最后都将演化为旋转对称的长椭球形, 其中 $L_{\rm o}$ 相分布在从赤道处扩展的一个带状区域, 而 $L_{\rm d}$ 相分布在与南北两极相连的两个近似半圆形(或盘形)的区域. 而对于相分离模式II, 无论选取的初始形状是长椭球形, 还是扁椭球形, 最后都得到了旋转对称的扁椭球形, 其中 $L_{\rm o}$ 相分布在与南北两极相连的两个盘状区域, 而 $L_{\rm d}$ 相分布在赤道附近的带状区域.

图2还给出了 $\bar{\sigma}=0.5$ 时, 两种相分离模式下膜泡的总能量 E 随 $\phi_{\rm o}$ 的变化, 实线表示在相分离模式I下膜泡的总能量, 虚线表示在相分离模式II下膜泡的总能量. 两种模式的能量曲线交于 $\phi_{\rm o}^*=0.34$, 当 $\phi_{\rm o}$ 小于0.34时, 模式II的扁椭球能量低, 是稳定的, 而模式I的长椭球是亚稳的(对小的扰动, 可以验证它也是稳定的, 但其能量高于模式II的相应形状, 因此称为亚稳态). 当 $\phi_{\rm o}>0.34$ 时, 模式I的长椭球是稳定的, 模式II的扁椭球是亚稳的. 因此, $\phi_{\rm o}^*=0.34$ 为两种模式的相变点. 为了理解这两种模式的形成机制, 可以考虑 $\bar{\sigma}$ 很小的情况, 这时膜泡具有的曲率能要远大于线张力能, 因而曲率能对膜泡的形状有重要的支配地位. 由于 $k^{\rm o}=1.25\,k^{\rm d}$, 当 $\phi_{\rm o}$ 较小(即 $L_{\rm o}$ 区域的面积所占比

例较小)时, 倾向于形成扁椭球形, 这时曲率弹性模量大的 L_o 相分布在南北两极较平坦的区域, 可以降低膜泡的总能量. 而当 ϕ_o 较大时, L_o 相分布在赤道附近带状区域的长椭球形能有效地降低膜泡的总能量.

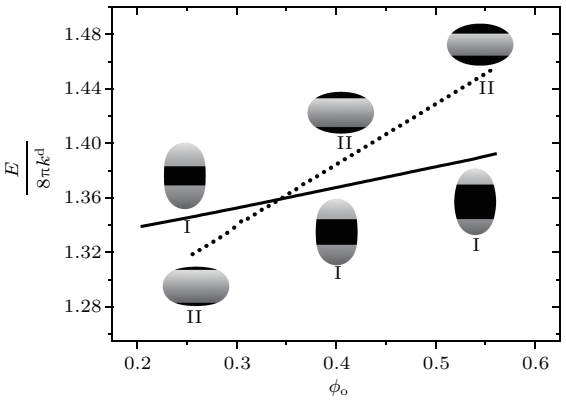


图 2 当 $\bar{\sigma} = 0.5$ 时, 在两种模式(实线表示模式 I, 虚线表示模式 II)下膜泡的归一化总能量 $E/(8\pi k^d)$ 与 ϕ_o 的关系, 图中给出了在 $\phi_o = 0.25$, 0.4, 0.55 时模式 I 和模式 II 对应的稳定形状

Fig. 2. Normalized total energy curves of pattern I (solid line) and pattern II (dotted line) with $\bar{\sigma} = 0.5$ as functions of ϕ_o. The stable shapes of pattern I and pattern II with $\phi_o = 0.25$, 0.4 and 0.55 are also shown.

3.2 中等 $\bar{\sigma}$ 值时膜泡的稳定形状

随着约化线张力系数的增大, 线张力能逐渐对膜泡的形状起到了重要的支配作用. 这时在两种相分离模式下的稳定形状都是长椭球形. 图 3 给出了当 $\bar{\sigma} = 5.0$ 时, 两种模式下膜泡的总能量随 ϕ_o 的变化, 对于一些典型的 ϕ_o 值, 还给出了两种模式下膜泡的稳定形状. 可以看出两种相分离模式的相变点为 $\phi_o^* = 0.45$. 当 $\phi_o < 0.45$ 时, 模式 II 的长椭球能量低, 是稳定的. 当 $\phi_o > 0.45$ 时, 模式 I 的长椭球是稳定的.

图 4 (a) 和图 4 (b) 分别给出在两种相分离模式下, 膜泡的曲率能及线张力能与 ϕ_o 的关系. 实线代表膜泡曲率能, 虚线代表膜泡两相边界处的线张力能. 从图 4 可以看出, 当 $\bar{\sigma} = 5.0$ 时, 在两种模式下膜泡的曲率能都已显著小于线张力能. 这时线张力能对膜泡的形状已有重要的支配作用, 为减小两相的边界长度, 从而减小线张力能, 在相分离模式 II 下的稳定形状已变为长椭球形. 为了保证结果的可靠性, 本文特意选取不同的初始形状(包括扁椭球), 结果最后都演化到了长椭球.

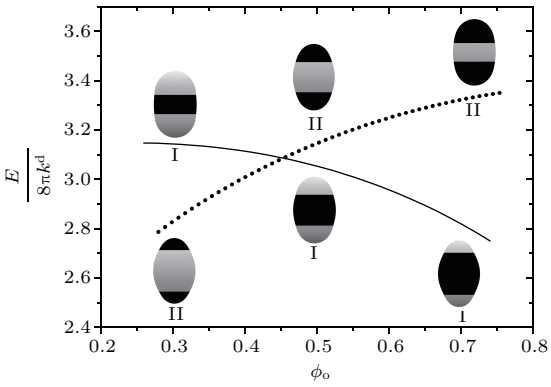


图 3 当 $\bar{\sigma} = 5.0$ 时, 在两种模式(实线表示模式 I, 虚线表示模式 II)下膜泡的总能量 $E/(8\pi k^d)$ 与 ϕ_o 的关系, 图中展示了在 $\phi_o = 0.3$, 0.5, 0.7 时膜泡的稳定形状

Fig. 3. Normalized total energy curves of pattern I (solid line) and pattern II (dotted line) with $\bar{\sigma} = 5.0$ as functions of the area fraction of the L_o phase ϕ_o. The stable shapes for $\phi_o = 0.3$, 0.5 and 0.7 are also shown.

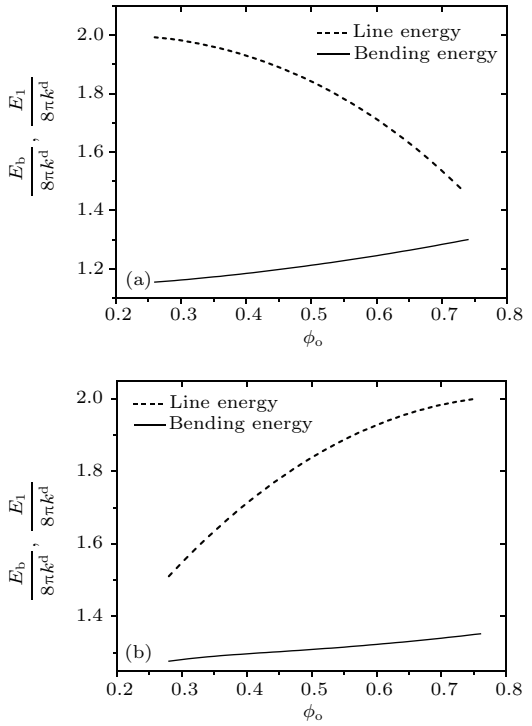


图 4 两种模式下, 膜泡的归一化曲率能 $E_b/(8\pi k^d)$ (实线) 及线张力能 $E_l/(8\pi k^d)$ (虚线) 与 ϕ_o 的关系 (a) 模式 I; (b) 模式 II

Fig. 4. Normalized bending energy $E_b/(8\pi k^d)$ (solid line) and normalized line energy $E_l/(8\pi k^d)$ (dotted line) curves of two patterns with $\bar{\sigma} = 5$ as functions of ϕ_o: (a) Pattern I; (b) pattern II.

3.3 $\bar{\sigma}$ 很大时膜泡的稳定形状

当 $\bar{\sigma}$ 很大时, 膜泡的线张力能将远大于曲率能. 膜泡在两种模式下的稳定形状在两相边界处

明显内箍(见图5所示稳定形状), 这与图3的长椭球形有较大的区别, 它们显然不能用椭球参数方程来简单描述. 图5给出了$\bar{\sigma}=50$时, 膜泡在两种模式下的总能量随$\phi_{\rm o}$的变化, 同时给出了一些典型$\phi_{\rm o}$值所对应的膜泡形状. 两种模式的相变点在$\phi_{\rm o}^{*}=0.49$, 当$\phi_{\rm o}<0.49$时, 膜泡处于模式II下的能量低, 因而是稳定的, 而处于模式I的膜泡是亚稳的. 但当$\phi_{\rm o}>0.49$时, 膜泡处于模式I下是稳定的, 而处于模式II下是亚稳的. 这个结果与实验值$\phi_{\rm o}^{*}=0.5$很接近.

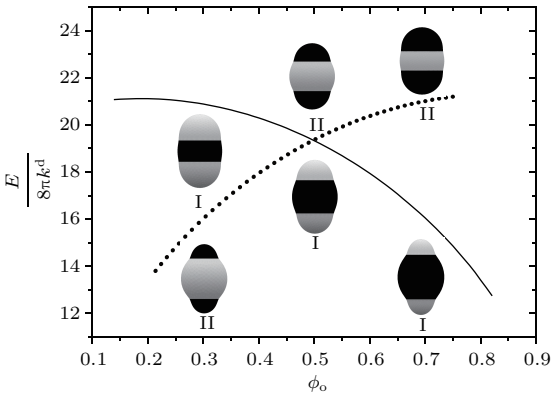


图5 $\bar{\sigma}=50$时, 在两种模式(实线表示模式I, 虚线表示模式II)下膜泡的归一化总能量$E/(8\pi k^{\rm d})$与$\phi_{\rm o}$的关系, 图中也给出了在$\phi_{\rm o}=0.3$, 0.5, 0.7时膜泡的稳定形状

Fig. 5. Normalized total energy curves of pattern I (solid line) and pattern II (dotted line) with $\bar{\sigma}=50$ as functions of $\phi_{\rm o}$. The stable shapes for $\phi_{\rm o}=0.3$, 0.5 and 0.7 for the two patterns are also shown.

类似图5呈现的膜泡形状确实在实验中也被观察到(参见文献[9]中图1和图2). 另外发现在有约化体积约束时, 即便对应$\bar{\sigma}=50$这么大的约化线张力系数也不会发生发芽形变, 只是在两相边界处发生一定程度的内箍. 这是由于膜泡不但受到v的约束, 还受到面积分数$\phi_{\rm o}$的约束, 而线张力能引起的发芽现象总是发生在两组分的交界处, 因此对给定$\phi_{\rm o}$, 只有特定的约化体积v才能使膜泡发生发芽形变(详细讨论见第4节), 同时给定$\phi_{\rm o}$和v一般不能发生发芽形变. 而单组分膜泡由于没有$\phi_{\rm o}$的约束, 在给定v的情况下, 就能发生发芽形变[21].

4 无体积约束的计算结果

本节将探讨什么条件能使三区域膜泡发生发芽形变. 只有去掉了约化体积的约束(这相当于允许膜泡两侧可以自由渗透), 且当$\bar{\sigma}\geqslant 7.0$时, 膜泡才会演化到类似实验上观察到的发芽状态.

在数值模拟过程中, 同样建立两种模式, 取$\varepsilon=1.25$, $\phi_{\rm o}=0.5$, 在相同的$\phi_{\rm o}$值下研究$\bar{\sigma}$对膜泡稳定形状的影响. 图6(a)和图6(b)分别给出了在不加体积约束时, 在相分离模式I及模式II下对应不同$\bar{\sigma}$值的稳定形状. 可以看出, 在不加体积约束时, 对应不同的$\bar{\sigma}$值, 稳定形状差别很大. 随着$\bar{\sigma}$的增加, 两种模式下稳定膜泡的两相边界处截面圆的半径越来越小.

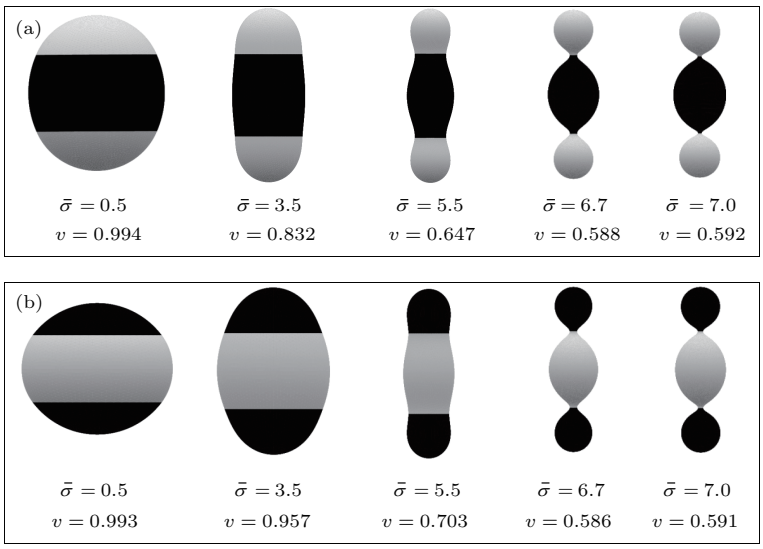


图6 无约化体积约束且固定$\phi_{\rm o}=0.5$时, 不同约化线张力系数$\bar{\sigma}$下计算的膜泡的稳定形状及对应的约化体积 (a) 相分离模式I; (b) 相分离模式II

Fig. 6. Stable shapes and corresponding reduced volumes of vesicle calculated for several reduced line tension $\bar{\sigma}$ in the case of $\phi_{\rm o}=0.5$ without reduced-volume constraint: (a) Phase separation pattern I; (b) phase separation pattern II.

当$\bar{\sigma}=7.0$时, 膜泡的稳定形状对应的颈部已经很细, 很接近实验上出现的形状(实验上并没有出现颈部断裂, 分裂成多个膜泡的情况). 为了研究去掉对约化体积v的约束后膜泡的演化过程, 以$\bar{\sigma}=7.0$为例, 图7给出了演化过程中对应演化步数N的膜泡形状, 及演化到N步时对应的膜泡的v值. 首先可以从不同的初始形状出发, 设定$\bar{\sigma}=7.0$, 并固定约化体积, 进行长时间演化得到该约化体积对应的膜泡稳定形状, 此时对应的是$N=0$的膜泡形状. 然后去掉对膜泡约化体积的约束, 继续进行演化过程. 当去掉对v的约束后, 原来的稳定形状已不再稳定, 而是基本上向v持续减小的方向演化, 最后达到一个稳定的v值, 这时其他几何参量也不再发生改变, 能量也不再减小, 此时就达到了无约化体积v约束时的稳定形状. 注意图7中$N=10000, N=40000$等对应的只是演化的中间形状, 而不是稳定形状, 当$N=60000$时已很接近最后的稳定形状.

当$\bar{\sigma}\geqslant 7.0$时, 膜泡的稳定形状差别已不大, 已接近无穷小颈部的极限形状, 即发芽形状.

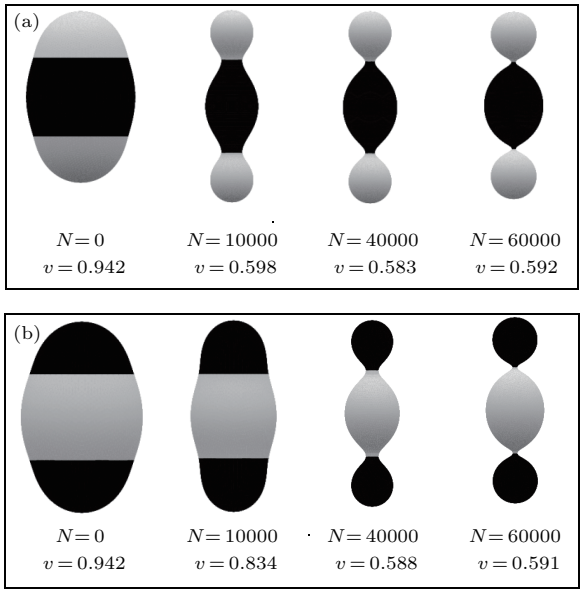


图7 去掉约化体积约束且$\phi_{\rm o}=0.5$, $\bar{\sigma}=7.0$时, 两种模式下膜泡形状的演化过程 (a) 相分离模式I; (b) 相分离模式II

Fig. 7. Shape evolution process for $\phi_{\rm o}=0.5$ and $\bar{\sigma}=7.0$ without the constraint of reduced volume under two patterns: (a) Phase separation pattern I; (b) phase separation pattern II.

对应以上演化过程中的任意一步给出了演化过程中间形状对应的约化体积v. 在这些中间形状中, 如果对v重新加上约束则膜泡向发芽过程的相变就会停止. 而如果再逐渐地增大约化体积, 膜泡还会演化回粗颈的形状. 可见同时施加v和$\phi_{\rm o}$的约束, 膜泡一般不会出现发芽形变, 除非v的约束值碰巧等于该$\phi_{\rm o}$值下发芽形状的值, 例如v的约束值取0.592时(见图7(a) $N=60000$的膜泡形状). 也就是说去掉体积的约束是发芽形变发生的关键因素. 因此本文认为实验上观察到的发芽形变应该是在没有约化体积约束的情况下得到的.

从以上讨论可以看出, 多组分膜泡的发芽形变和单组分膜泡的发芽形变是截然不同的. 以往人们对单组分膜泡的研究发现, 发芽可以发生在固定约化体积的情况下, 例如在自发曲率模型下改变自发曲率, 或在双层耦合模型下改变双层面积差[21].

上述对三区域膜泡的研究得到实验观察到发芽形状的两个条件: 一是$\bar{\sigma}$足够大($\bar{\sigma}\geqslant 7.0$); 二是去掉约化体积的约束. 单纯增大$\bar{\sigma}$值并不能发生发芽形变(见图5), 这是因为多组分膜泡有一个两相面积比$\phi_{\rm o}$的约束(合理的假设是该值不发生改变), 如果在$\phi_{\rm o}$的约束下再施加对v的约束, 通常是不可能发生发芽形变的. 计算表明只有允许膜泡内外溶剂可以自由渗透, 约化体积可以发生改变时, 才能发生发芽形变.

至于渗透的机制, 还需要进一步的实验研究, 可能是与$\bar{\sigma}$值非常大有关. 根据文献[9]中的描述, 类似图2(或图5)中的形状可以存在几十分钟, 然后发生发芽形变. 但Yanagisawa等[9]似乎并没有注意到发芽过程中约化体积发生了改变, 也没有注意到这个过程中实际发生了自由渗透. 关于渗透发生的机制还有待进一步探索. 我们猜测可能是非常大的约化线张力系数导致的两相边界处的临时缺陷, 而造成溶剂的临时通道.

5 结 论

本文研究了有约化体积约束和无约化体积约束两种情况下, $\varepsilon=1.25$, 不同$\bar{\sigma}$值时, 三区域膜泡的两种相分离模式的稳定形状, 及其之间的相变.

在有约化体积的约束时计算发现如下结论.

1) 在不同$\bar{\sigma}$值下, 都得到了两种相分离模式的稳定形状, 并且得到了这两种相分离模式之间的相变点. 当$\varepsilon=1.25$, $\bar{\sigma}=50$, $\xi=0.02$时, 计算得到的相变点为$\phi_{\rm o}^{*}=0.49$, 这与实验结果$\phi_{\rm o}^{*}=0.5$很接近. 这说明基于Helfrich曲率弹性能的理论模型仍然能很好地说明相分离现象. 而文献[9]用椭球参数方程近似表示膜泡稳定形状计算得到的相变

点为 $\phi_{\rm o}^{*}=0.27$, 应该是计算方法导致的实验结果差别很大.

2) 相分离模式I的膜泡的稳定形状总是长椭球形, 而相分离模式II的膜泡的稳定形状并不一定是扁椭球形. 当 $\varepsilon=1.25$, $\xi=0.02$ (对应 $v=0.942$) 时, 计算表明, 当 $\bar{\sigma}$ 较小时, 在相分离模式II下的稳定形状是扁椭球形. 随着 $\bar{\sigma}$ 的增大, 当 $\bar{\sigma}=5.0$ 时, 在相分离模式II下的稳定形状已变为长椭球形, 当 $\bar{\sigma}$ 达到50时, 线张力能远大于曲率能, 这时相分离模式II下的稳定形状一定是长椭球形. 这不同于Yanagisawa等[9]认为模式I一定对应长椭球形, 模式II一定对应扁椭球形的观点.

3) 当 $\bar{\sigma}$ 很大时, 例如达到实验值 $\bar{\sigma}=50$ 时, 膜泡的形状在两相边界处明显内箍, 但并不会发生发芽形变.

为了说明实验观察到的发芽现象, 本文在不加约化体积约束的情况下进行了计算, 得到发生发芽的两个必要条件: 较大的约化线张力系数 ($\bar{\sigma}\geqslant 7.0$) 和无约化体积约束 (即允许膜泡内外溶剂可以自由渗透). 通过对实验上的发芽形变过程进行分析, 也可发现与本文计算结果类似的形状变化过程. 目前已有文献中并没有注意到发芽过程中约化体积发生了改变, 也没有关注该自由渗透的产生机制. 我们猜测是非常大的约化线张力系数导致的两相边界处的临时缺陷, 因而造成溶剂的临时通道. 当然这只是一种可能性, 该假设还需要实验的检验.

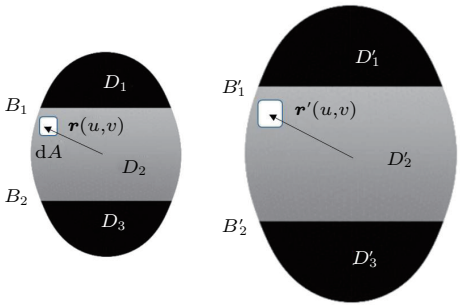
最后还须指出, 实验观察到的三区域膜泡都是具有上下对称性的, 因此只对上下对称的膜泡进行了计算, 这大大减小了计算量. 文献[9]用椭球参数化膜泡时也预先假定了膜泡的上下对称性. 至于上下不对称的膜泡以及两区域膜泡为何在实验中没有被发现, 目前原因还不清楚.

附录A 两个相似形状的膜泡的曲率能和线张力能相等的条件

考虑一个曲面 $\boldsymbol{r}(u,v)$, 其中黑色区域代表 $L_{\rm o}$ 相, 灰色区域代表 $L_{\rm d}$ 相, 共有三个区域: D_1, D_2, D_3, 这些区域有两个边界 B_1 和 B_2.

对该曲面做相似变换, $\boldsymbol{r}'(u,v)=\alpha\boldsymbol{r}(u,v)$, 其中 α 为一实数. 则 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 与 $\boldsymbol{r}(u,v)$ 是相似形状. $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 也有三个区域: D_1', D_2', 和 D_3', 这些区域有也两个边界 B_1' 和 B_2'.

设 $\boldsymbol{r}(u,v)$ 各点处的平均曲率为 H, 面积元为 $\mathrm{d}A$, 总面积为 A, 约化半径为 $R_0=\sqrt{A/(4\pi)}$, 边界处线元为 $\mathrm{d}l$. 曲面 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 各点处的平均曲率为 H', 面积元为 $\mathrm{d}A'$, 总面积为 A', 约化半径为 $R_0'=\sqrt{A'/(4\pi)}$, 边界处线元为 $\mathrm{d}l'$. 则有



图A1 曲面 $\boldsymbol{r}(u,v)$ 及其相似形 $\boldsymbol{r}'(u,v)=\alpha\boldsymbol{r}(u,v)$

Fig. A1. Surface $\boldsymbol{r}(u,v)$ and its similar figures $\boldsymbol{r}'(u,v)=\alpha\boldsymbol{r}(u,v)$

$$\mathrm{d}A'=\alpha^2\mathrm{d}A,\quad \mathrm{d}l'=\alpha\mathrm{d}l,\quad H'=\frac{H}{\alpha},$$
$$A'=\alpha^2A,\quad R_0'=\alpha R_0. \tag{A1}$$

曲面 $\boldsymbol{r}(u,v)$ 的曲率能为

$$E_{\rm b}=\sum_{(i)={\rm o,d}}\iint\frac{k^{(i)}}{2}(2H-C_0^{(i)})^2\mathrm{d}A^{(i)}. \tag{A2}$$

线张力能为

$$E_{\rm l}=\sum_k\sigma\oint\mathrm{d}l^{(k)}=\sigma\oint_{B_1'}\mathrm{d}l^{(1)}+\sigma\oint_{B_2'}\mathrm{d}l^{(2)}. \tag{A3}$$

这里是对每一个两相的边界积分, 并对所有的边界求和. 例如图A1中有两个边界, 则 k 取1和2.

设曲面 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 的自发曲率为 $C_0'^{(i)}$, 则其曲率能为

$$\begin{aligned}E_{\rm b}'=&\sum_{(i)={\rm o,d}}\iint\frac{k^{(i)}}{2}(2H'-C_0'^{(i)})^2\mathrm{d}A'^{(i)}\\=&\frac{1}{2}k_{\rm o}\iint_{D_1'}\left(2\frac{H}{\alpha}-C_0'^{({\rm o})}\right)^2\alpha^2\mathrm{d}A^{({\rm o})}\\&+\frac{1}{2}k_{\rm d}\iint_{D_2'}\left(2\frac{H}{\alpha}-C_0'^{({\rm d})}\right)^2\alpha^2\mathrm{d}A^{({\rm d})}\\&+\frac{1}{2}k_{\rm o}\iint_{D_3'}\left(2\frac{H}{\alpha}-C_0'^{({\rm o})}\right)^2\alpha^2\mathrm{d}A^{({\rm o})}\\=&\frac{1}{2}k_{\rm o}\iint_{D_1'}(2H-\alpha C_0'^{({\rm o})})^2\mathrm{d}A^{({\rm o})}\\&+\frac{1}{2}k_{\rm d}\iint_{D_2'}(2H-\alpha C_0'^{({\rm d})})^2\mathrm{d}A^{({\rm d})}\\&+\frac{1}{2}k_{\rm o}\int_{D_3'}(2H-\alpha C_0'^{({\rm o})})^2\mathrm{d}A^{({\rm o})},\end{aligned} \tag{A4}$$

即曲面 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 的曲率能为

$$E_{\rm b}'=\sum_{(i)={\rm o,d}}\iint\frac{k^{(i)}}{2}(2H-\alpha C_0'^{(i)})^2\mathrm{d}A^{(i)}. \tag{A5}$$

曲面 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 在两相变界的线张力能为

$$\begin{aligned}E_{\rm l}'=&\sum_k\sigma'\oint\mathrm{d}l'^{(k)}=\sigma'\oint_{B_1'}\mathrm{d}l'^{(1)}+\sigma'\oint_{B_2'}\mathrm{d}l'^{(2)}\\=&\sum_k\alpha\sigma'\oint\mathrm{d}l^{(k)},\end{aligned} \tag{A6}$$

这里用到了 $\mathrm{d}l'^{(k)} = \alpha\,\mathrm{d}l^{(k)}$. 要使

$$E'_{\mathrm{b}} = E_{\mathrm{b}}, \tag{A7}$$

即 (A2) 和 (A5) 式的右边相等, 只需

$$\alpha C'^{(i)}_0 = C^{(i)}_0. \tag{A8}$$

通常定义无量纲的约化自发曲率

$$c^{(i)}_0 = R_0 C^{(i)}_0, \tag{A9}$$

则相似形 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 的约化自发曲率为

$$c'^{(i)}_0 = R'_0 C'^{(i)}_0. \tag{A10}$$

由 (A1) 式知, $R'_0 = \alpha R_0$, 可见只要两个相似膜泡的约化自发曲率满足条件

$$c'^{(i)}_0 = c^{(i)}_0, \tag{A11}$$

即可满足条件 (A8) 式. 因此两个膜泡只要是相似形, 并且对应的约化自发曲率相等, 其曲率能就是相等的.

要使

$$E'_{\mathrm{l}} = E_{\mathrm{l}}, \tag{A12}$$

即 (A3) 和 (A6) 式的右边相等, 只需

$$\sigma = \alpha\,\sigma'. \tag{A13}$$

可以定义约化线张力系数为

$$\bar{\sigma} = \sigma \frac{R_0}{k^{\mathrm{d}}}, \tag{A14}$$

则相似形 $\boldsymbol{r}'(u,v)$ 的约化线张力系数为

$$\bar{\sigma}' = \sigma' \frac{R'_0}{k^{\mathrm{d}}}. \tag{A15}$$

可以看出只要

$$\bar{\sigma} = \bar{\sigma'}, \tag{A16}$$

即可满足 (A12) 式. 因此如果两个相似形的约化线张力系数相等, 则其线张力能相等.

参考文献

[1] Lu K Q, Liu J X 2006 *Intoduction of Soft Matter Physics* (Beijing: Peking University Press) pp384–385 (in Chinese) [陆坤权, 刘寄星 2006 软物质物理学导论 (北京: 北京大学出版社) 第 384—385 页]

[2] Helfrich W 1973 *Z. Naturforsch. C* **28** 693

[3] Ouyang Z C, Helfrich W 1987 *Phys. Rev. Lett.* **59** 2486

[4] Ouyang Z C, Helfrich W 1989 *Phys. Rev. A* **39** 5280

[5] Veatch S L, Keller S L 2002 *Phys. Rev. Lett.* **89** 268101

[6] Baumgart T, Hess S T, Webb W W 2003 *Nature* **425** 821

[7] Yanagisawa M, Imai M, Taninuchi T 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 148102

[8] Semrau S, Idema T, Holtzer L, Schmidt T, Storm C 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 088101

[9] Yanagisawa M, Imai M, Taninuchi T 2010 *Phys. Rev. E* **82** 051928

[10] Esposito C, Tian A, Melamed S, Johnson C, Tee S T, Baumgart T 2007 *Biophys. J.* **93** 3169

[11] Tian A, Johnson C, Wang W, Baumgart T 2007 *Phys. Rev. Lett.* **98** 208102

[12] Honerkamp-Smith A R, Cicuta P, Collins M D, Veatch S L, den Nijs M, Schick M, Keller S L 2008 *Biophys. J.* **95** 236

[13] Ouyang Z C 1990 *Phys. Rev. A* **41** 4517

[14] Naito H, Okuda M, Ouyang Z C 1993 *Phys. Rev. E* **48** 2304

[15] Naito H, Okuda M, Ouyang Z C 1995 *Phys. Rev. Lett.* **74** 4345

[16] Jülicher F, Lipowsky R 1996 *Phys. Rev. E* **53** 2670

[17] Jülicher F, Lipowsky R 1993 *Phys. Rev. Lett.* **70** 2964

[18] Zhou W B, Zhang S G 2015 *J. Shaanxi Normal Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **43** 43 (in Chinese) [周五斌, 张劭光 2015 陕西师范大学学报 (自然科学版) **43** 43]

[19] Surface Evolver, Brakke K http://facstaff.susqu.edu/brakke/evolver/evolver.html [2013-8-25]

[20] Gutlederer E, Gruhn T, Lipowsky R 2009 *Soft Matter* **5** 3303

[21] Seifert U, Berndl K, Lipowsky R 1991 *Phys. Rev. A* **44** 1182

Phase separation pattern transition of three-domain vesicles*

Ji Dan-Dan Zhang Shao-Guang†

(*College of Physics and Information Technology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China*)

(Received 26 April 2018; revised manuscript received 15 June 2018)

Abstract

Based on the Helfrich elastic curvature energy model, the stable shapes for the two patterns of three-domain phase separation are studied in detail for the experimental parameters with direct minimization method in order to explain the interesting experimental results by Yanagisawa et al. (2010 *Phys. Rev. E* **82** 051928). According to their experimental results, there are two transition processes. In the first process, the three-domain vesicles are formed, which are metastable. After several tens of minutes, the three-domain vesicles begin to bud, which is the second process. In the first process, the three-domain vesicles are formed with two patterns. The pattern with the liquid-ordered ($L_{\rm o}$) phase in the middle with roughly cylindrical shape and two cap-shape liquid disordered ($L_{\rm d}$) domains on each side of the $L_{\rm o}$ domain is termed pattern I in our paper, and the pattern with $L_{\rm d}$ domain in the middle with roughly cylindrical shape and two cap-shape $L_{\rm o}$ domains on each side is referred to as pattern II. In the same paper of M. Yanagisawa et al., an approximate calculation is made with the vesicle shapes of the two patterns approximately represented by spheroids. Their calculation shows that the transition point of the two patterns is at $\phi_{\rm o}^{*} \approx 0.27$ in the case of $\xi = 0.02$ (or $v = 0.942$) and $\bar{\sigma} = 50$, in contrast with the experimental result of $\phi_{\rm o}^{*} \approx 0.5$. Here $\phi_{\rm o}$ is the area fraction of $L_{\rm o}$ phase, and ξ is the excess area (which is usually represented by reduced volume v in the previous literatures), $\bar{\sigma}$ is the reduced line tension at the boundary of two adjacent domains. Thus the problem comes down to whether the transition point of the two patterns conforming with the experimental result can be obtained by the Helfrich elastic curvature energy theory if one performs a more precise calculation. Our calculation is performed with the direct minimization method, with the two boundaries of domains constrained in two parallel planes, this is an effective method to guarantee the smoothness of the boundary. To allow the vesicle to have a sufficient freedom to evolve, only constraints of fixed reduced volume and area fraction are imposed (The usual implementation method of constraints with the enclosed volume and the area of each phase fixed is not appropriate in this case. It does not allow the vesicle to have enough freedom to evolve, since the two boundaries are constrained in two preassigned planes). For the experimental parameters of $\bar{\sigma} = 50$ and $\xi = 0.02$, the transition point for the two patterns is obtained to be $\phi_{\rm o}^{*} = 0.49$, which is quite close to the experimental result of $\phi_{\rm o}^{*} = 0.5$. In order to understand the budding process in the second process, a detailed study is also made with the direct minimization method. It is found that the budding process can occur only for high enough $\bar{\sigma}$ value ($\bar{\sigma} \geqslant 7.0$) and permeable membrane (in other words, no constraint of reduced volume is exerted). One possible mechanism of the permeation is the temporary passage caused by the defect in the bilayer membrane due to large reduced line tension, which needs to be further checked experimentally. The three-domain vesicles found in the experiment have rotational symmetry in the case of small ξ (or large v). What is more, they have a reflective symmetric plane perpendicular to the rotational symmetric axis, thus only vesicles with $D_{\infty h}$ symmetry are considered in this paper.

Keywords: three-domain vesicle, phase separation, line tension coefficient, budding

PACS: 87.16.D–, 82.70.Uv **DOI:** 10.7498/aps.67.20180828

* Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Ministry of Education of China (Grant No. GK201302011) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 10374063).

† Corresponding author. E-mail: zhangsg@snnu.edu.cn