

課題名 (タイトル) :

## 細胞力学シミュレーション

利用者氏名 :

井上 康博

所属 :

本所 知的財産戦略センター VCAD システム研究プログラム 細胞シミュレーションチーム

### 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

細胞の運動は、アクチン結合タンパク質の濃度場やその活性などの生化学因子と、アクチン細胞骨格における応力場などの力学因子との連成により調節されている。このような力学-生化学の連成により、移動性細胞の先端端で形成されたアクチン細胞骨格のメッシュ構造が、後端での束構造(ストレスファイバー)へと変化する。細胞の運動メカニズムを解明する為には、アクチン細胞骨格の構造変化のメカニズムを解明する必要がある。

### 2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究では、アクトミオシン相互作用によるアクチン細胞骨格の配向性変化に着目し、アクチン細胞骨格ネットワークのダイナミクスに関する数理モデルを構築し、アクチン細胞骨格の構造変化のシミュレーションを行った。

#### 2-1. 粗視化分子モデル

アクチンフィラメントにII型ミオシン、および $\alpha$ -アクチニン等が結合することで、フィラメントの束化した構造が形成される。また、フィラメント上を移動するII型ミオシンによりフィラメントがすべり運動を行い、アクチン細胞骨格の構造が変化する。これらの分子を粗視化し、そのダイナミクスを追跡する。

まず、アクチンモノマー20粒子を粗視化アクチン1粒子とし、ミオシン、および $\alpha$ -アクチニンそれぞれの複数の集合体を粗視化ミオシン、および粗視化 $\alpha$ -アクチニン1粒子として表す。アクチンとミオシン、アクチンと $\alpha$ -アクチニンの結合、およびそれらの解離について、次のようにモデル化する。アクチン粒子とミオシン粒子がある一定の距離内に接近した場合、それらが結合すると仮定して2粒子間をばねで結合する。ばねにかかる力がある閾値を超えた場合、ミオシン粒子

がアクチンフィラメントから解離したと仮定して、ばね結合を解消する。 $\alpha$ -アクチニンの場合も同様に表す。

次に、アクチンフィラメントを構成するアクチン粒子の運動方程式には、アクチン粒子間の伸縮、曲げに基づく力の項と、アクチン-ミオシン粒子間の伸縮、アクチン- $\alpha$ -アクチニン粒子間の伸縮に基づく力の項を考慮する。ミオシン粒子の運動方程式には、ミオシン-ミオシン粒子間、およびミオシン-アクチン粒子間の伸縮に基づく力の項と、拡散を表すランダム力の項を考慮する。 $\alpha$ -アクチニン粒子の運動方程式は、ミオシンの運動方程式と同様である。

#### 2-2. Myosin 移動モデル

II型ミオシンは、アクチンフィラメント上をフィラメントの一端から+端に向かって移動することが知られている。ミオシン粒子が結合しているアクチン粒子の+端側の粒子に、確率的にアクチン-ミオシン粒子間のばねを繋ぎかえることで、この移動を表現する。

### 3. 結果

ミオシンの移動に伴いアクチンフィラメントが滑り運動を起こし、アクトミオシンネットワーク構造が変化する様子を確認した (Fig.1)。さらに、ミオシンの密度変化に対するアクトミオシンネットワークの定常構造と接着点に採用する収縮力を調べたところ、ストレスファイバー状構造の形成に伴い、収縮力が増大することが明らかとなった (Fig. 2)。細胞内のミオシンの分布を考慮することで、より詳細な構造変化と力発生のメカニズムの解明につながると考えられる。

### 4. まとめ

本研究では、シミュレーションにより、ミオシンの運動に伴うアクチン細胞骨格の構造変化を数値的に解

析した。今後、アクチン細胞骨格の再構築と、これらの配向性変化メカニズムの関係を解析していくことで、更なる細胞内部の力学-生化学連成機構を解明する予定である。

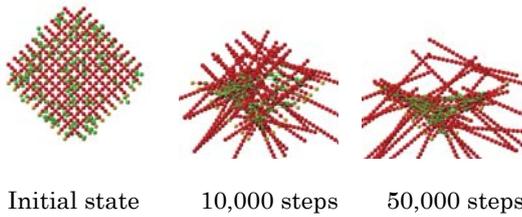


Fig. 1 Actomyosin network were rearranged by processive myosin movements. Snapshots were displayed at the myosin density fraction,  $\lambda = 0$ .

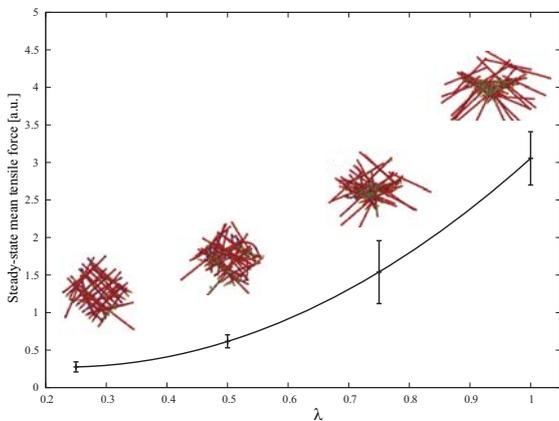


Fig. 2 Myosin-generated force involved with actomyosin network structure as a function of the density fraction of myosin,  $\lambda$ .

## 5. 今後の計画・展望

今後は、細胞の境界条件となる細胞膜及び接着斑形成タンパク質の数理モデルの構築を行う。これにより、細胞外からの力学的・生化学的シグナルに対する細胞内リモデリング過程を解析可能となり、細胞の機能的適応過程におけるメカノトランスダクションをその分子の実態に基づき、明らかにすることが可能になると期待する。

## 6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況（どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか）や、継続して利用する際に行う具体的な内容

細胞内の  $0.5\mu\text{m}$  スケールの解像度から細胞 1 個体スケールまでのアクトミオシンネットワークの構造変化

の解析が可能な数理モデルの構築を行った。力学刺激と生化学応答との関連や、一連のメカノトランスダクションによる細胞の機能的適応のメカニズム解明を行うために、今後の課題として、細胞の境界条件となる細胞膜及び接着斑や細胞内の調節タンパク質の拡散及びそれらの機能についての数理モデリングが必要である。このためには、一度、ファインスケールに立ち戻り、原子レベルまたはタンパク質プロトマーレベルの情報から、タンパク質間相互作用の粗視化モデリングを行う必要がある。その準備として、全原子分動力学法及びブラウン動力学法による粗視化アクチンモデルの構築を現在行っている。特に、分子レベルのメカノセンシングの機構について、新しい数理モデルが得られつつある。

次年度の継続的な課題として、アクトミオシンネットワークモデルとファインスケールのアクチンモデルのカップリング、特に分子レベルのメカノセンシング機構を考慮することが挙げられる。これにより、細胞 1 個体レベルのアクトミオシンネットワークとしての力学刺激に対する適応現象がコンピュータにより再現可能となると期待される。また、計算機ソフトウェアとしての観点からは、実装用コードは大規模並列化されていないため、細胞 1 個体スケールに迫るシミュレーションを実効可能な並列化効率を得られるようなコード開発を行う必要がある。

**【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】**

1. 津田 峻佑, 井上 康博, 安達 泰治, 北條 正樹, アクチン細胞骨格ネットワークダイナミクスのシミュレーション:アクチン相互作用によるアクチン細胞骨格の配向性変化の検討, 日本機械学会第22回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 p. 226 (2010)
2. 井上 康博, 安達 泰治, 北條 正樹, 細胞骨格調節タンパクの力学応答的結合の熱力学モデル, 日本機械学会第 22 回計算力学講演会CD-ROM論文集 pp. 761-762 (2009)
3. 出路 丈時, 井上 康博, 安達 泰治, 北條 正樹, アクチンフィラメントネットワーク構造におけるフィラメント分岐のモデル化, 日本機械学会第 22 回計算力学講演会CD-ROM論文集 pp. 769-770 (2009)
4. 津田 峻佑, 井上 康博, 安達 泰治, 北條 正樹, アクチン相互作用によるアクチン細胞骨格ネットワークダイナミクスのモデル化, 日本機械学会第 22 回計算力学講演会CD-ROM論文集 pp. 774-775 (2009)

**【国際会議などの予稿集、proceeding】**

1. Yasuhiro Inoue, Taiji Adachi, Masaki Hojo, Thermodynamic model study on the modulation of binding affinity between actin filament and its regulatory proteins in response to mechanical stresses, Biophysical Journal Supplement to be published (2010)

