

課題名 (タイトル) :

心臓シミュレーターUT-Heart と粗視化分子シミュレーターCafeMol の架橋

利用者氏名 :

○金田 亮

理研での所属研究室名 :

国立研究開発法人理化学研究所 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム

## 報告内容

### 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

心臓シミュレーターUT-Heart は、細胞内の様々なイオン電流やアクトミオシン等の筋肉の収縮を司るタンパク質の振る舞いを記述する生理学モデルから出発し、内部微小器官等がモデル化された「数値細胞」の運動を経て、最終的には心臓の拍動、血液の拍出、血圧・心電図等まで一貫して再現する事ができるマルチスケール・マルチフィジックスシミュレータである。このようなシミュレーターは世界的にも例がない。

心筋は筋原子線維が束ねられる事で形成されており、筋原線維の最小単位はマイクロメータサイズのサルコメアである。このサルコメアは、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが入り子状になった構造をとっており、ATP 加水分解で得られた化学的なエネルギーを利用する事で収縮運動を起こす。心筋の拍動はこのサルコメアの収縮運動が原動力となっている。現在の UT-Heart シミュレーターにおいては、サルコメアモデルを構成するミオシン分子はヘッド 1 つが言わば 1 つの質点(自由度)として扱われており、ヌクレオチド状態の変化(化学反応)に対応したアクチンとの結合解離やパワーstrookの確率過程がモンテカルロ法により表現されている。

しかし、このようなサルコメアモデルにおいては、ミオシン-アクチンタンパク質を構成するアミノ酸残基に変異が起こった場合、その変異が肥大型心筋症の様な心疾患を引き起こすメカニズムや心筋の拍動、血圧等に及ぼす影響を解明する事は出来ない。

そこで私達は、ミオシンやアクチン分子を構

成するアミノ酸一つ一つの自由度とタンパクの立体構造を考慮に入れた  $C\alpha$ -粗視化モデルに基づくシミュレーター:CafeMol を用いた粗視化分子動力学 MD によりモータータンパクのダイナミクスを調査する事を目指す。

上記の目的の為に、昨年度においては先ず構造ベースの粗視化シミュレーションにとって必須となるヒトのアクトミオシンのモデル構造を構築した。具体的にはヒトと配列相同性の高い生物種のアクチン-ミオシン構造を鋳型にしたホモロジーモデリングを実施した。次いで、構築した上記モデル構造に対して CafeMol を適用し 1ATP 加水分解反応に伴うミオシンの首振り運動が実現可能か否か、フィジビリティスタディを行った。その結果、モデル構造に基づく粗視化 MD でも首振り運動の再現は可能であり、首振りの際にミオシンが発生する力のオーダーも *in-vitro* の一分子計測で測定される値と整合性がある事が分かった。

### 2. 具体的な利用内容、計算方法、結果

本年度においては、まず、パワーstrookの駆動力となる歪エネルギーがミオシンのどのドメインに蓄えられ、どの様にレバーアームの回転に結びついているのか、パワーstrookメカニズムの検討を行う事とした。具体的には、X線構造解析の結果 (Koppole, S. et al., Structure 2007) から歪エネルギー蓄積の可能性が示唆されている Relay-Helix 等の領域に、Pre-パワーstrook構造を初期構造にして局所的に分子歪み (rigor 型) を与えた上で、エネルギー最小化を行った(その為に CafeMol ソフトウェアを Hokusai 上で実行した)。その結果、ミオシン重鎖のレバ

ーアームドメインは rigor 型に近い状態まで回転し得る事を見出した。ミオシンの局所領域に蓄えられた分子内歪みがレバーアームの有意な回転を引き起こし得るというこの知見は、別の手法によっても示す事が出来た。すなわち、アミノ酸の主鎖を梁有限要素モデル(ボンド角ポテンシャルが曲げ剛性に、2面角ポテンシャルがねじり剛性に対応)で近似し、Relay-Helix 等の局所的領域のみに歪エネルギーを付与すると、riogr 型から Pre-パワーストローク型へのレバーアームの回転が観測された。

また、我々はマクロの有限要素法とミクロの粗視化分子 MD の連成に向けて CafeMol によるアクトミオシン系の簡略モデルを用いた予備的検討を行った(本簡略モデルではアクチンの自由度は省略し、ミオシンとアクチンの結合は、ミオシン表面の適当なドメインを空間的に固定する事で表現した)。最終的には、ミオシンの簡略モデルを 80 個埋め込んだ 1 有限要素の試験的収縮運動を実現し、心筋の線維方向の収縮率の時系列等を求める事に成功した。

### 3. 今後の計画・展望

今年度の粗視化モデルでは ATP 加水分解反応に伴う化学状態の変化を決定論的に取り扱っていたが、今後は ATP ポケットなどのミオシンの局所的な構造情報も考慮して確率的に決定する様に改良を加える。更に 1 有限要素に埋め込まれるミオシン数および有限要素数を増やし、より心筋組織片に近い現実的な簡易モデルの構築を目指す。

平成 29 年度 利用研究成果リスト

**【その他（プレスリリース、学術会議以外の一般向けの講演など）】**

鷲尾巧, 金田亮、「心不全の解明と治療を目指すマルチスケール心臓シミュレーション」、平成 29 年度

ポスト「京」重点課題 2 ワークショップ、2017/12/4, 東京大学医科学研究所