

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

所属 :

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

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チン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ーである。この様なシミュレーターは世界的にも例がない。

心筋細胞は筋原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トル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れ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 1 自由度を持つヘッドとばねで表されるアーム部から成り、ヌクレオチド状態の変化を考慮した確率的な首振り運動のダイナミクスがモンテカルロシミュレーションにより再現されている。

しかし、この様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臓病の様な心疾患の発症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。

そこで我々は、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  $C\alpha$ -粗視化モデルをモータータンパク質に適用し、シミュレーター：CafeMol を用いた粗視化分子動力学 MD によりそ

のダイナミクスを調査する。

2. 具体的な利用内容、計算方法、結果

CafeMol による分子動力学 MD は構造ベースのシミュレーションである。その為、参照構造となるヒトのアクチン、ミオシンの立体構造情報が必須である。しかし、現時点における PDB 等のデータベースにおいては、特にミオシンタンパクの各ヌクレオチド状態(ATP, ADP, ADP\* $\pi$ , rigor)における立体構造データが圧倒的に不足している。そこで我々は、ヒトと配列相同性の高い生物種のミオシン構造を鋳型にしたホモロジーモデリングによりヒトのアクチンミオシンモデルを構築した。

本計算機においては、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、フイージビリティスタディを遂行した。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大きさと整合性がある事が分かった。

3. 今後の計画・展望

今後はアクチン-ミオシンタンパク質だけでなく、ヌクレオチド(ATP, ADP, Pi)分子も明示的に粗視化モデリングし、その効果を取り入れた首振り運動等のフイージビリティスタディを遂行する。