

課題名 (タイトル) :

細胞力学シミュレーション
Cell Biomechanics Simulation

利用者氏名 : 井上 康博

所属 : 社会知創成事業 イノベーション推進センター 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 本課題の研究背景

移動性細胞の先端端における細胞膜の突出は、アクチン重合により引き起こされ、その速度は膜荷重の影響を受ける。膜突出の分子機構を説明するモデルとして、ブラウンラチェットモデルが提案されている。このモデルは、熱ゆらぎによりフィラメントと物体と間にできた隙間が、アクチン重合で伸長したフィラメントにより埋まることで、ゆらぎが一方向化され、突出が引き起こされるというモデルである。ブラウンラチェットモデルでは、膜荷重と突出速度の関係は下にと凸の関係になる。これは実験的に確認されている。しかし、一方で、膜荷重と突出速度の関係が上に凸の関係となる観察結果も存在し、この関係はブラウンラチェットモデルでは予想されておらず、分子機構は完全には理解されていない。

本研究では、細胞膜突出における分子機構と荷重支持の分子実体を明らかにすることを目的とする。そこで、アクチンおよび膜のダイナミクスについてブラウン動力学法によるモデル化を行い、シミュレーションにより荷重作用下の膜突出について検討する。

2 計算手法

2-1 ブラウン動力学法

多体分子レベルの現象を 1 分子レベルから解析するため、アクチン単量体の拡散する時間・空間スケールに合わせて、これら分子を球形粒子として粗視化するブラウン動力学法を用いる[1]。この時間・空間スケールでは、溶媒分子を平均場として扱うことができるため、アクチン単量体が溶媒分子から受ける力は粘性抵抗力と熱ゆらぎ力として考慮される。したがって、粒子の運動方程式には、これらの力と粗視化分子間力を力の項に含むランジュバン方程式を用いる。

アクチン粒子の粒子直径は $d=5.4\text{nm}$ とした。粒子の並進および回転運動は、粒子速度 \mathbf{v} 、粒子間のポテンシャル U 、熱ゆらぎによるランダム力 \mathbf{f}^B 、粒子角速度 $\boldsymbol{\omega}$ 、粒子にかかるトルク \mathbf{T} 、熱ゆらぎによるランダムトルク \mathbf{T}^B を用い、

$$\gamma \mathbf{v} = -\nabla U + \mathbf{f}^B \quad (1)$$

$$\gamma^{\text{rot}} \boldsymbol{\omega} = \mathbf{T} + \mathbf{T}^B \quad (2)$$

と表される。ここで、 γ および γ^{rot} は並進および回転の粘性抵抗係数である。

2-2 アクチンフィラメントモデル

アクチンフィラメントにはビーズ・スプリングモデ

ルを用いた[1]。相互作用として、2 粒子間に変位バネポテンシャル、3 粒子間に変角バネポテンシャル、および、2 粒子の重心と各粒子内の任意の一点の 4 点間に二面角ポテンシャルを与える。この 3 種類のポテンシャルによってフィラメントの引張・曲げ・ねじり剛性を表している。また、このとき、フィラメント内においてアクチン粒子の排除体積効果を打ち切り、粒子を重ねることで、フィラメントの単位長さあたりの粒子数密度を実際のアクチンフィラメントの粒子数密度に合わせている。

2-3 アクチン重合モデル

フィラメントの重合反応を表すため、動的構造変化モデルを採用した[1]。このモデルは拡散律速型の重合を粒子運動に基づく自然な形で再現する。

2-4 細胞膜モデル

細胞膜の持続長よりも短い領域について着目し、細胞膜を剛体として近似する。このとき膜の運動は、位置ベクトルの z 成分の変化に着目した以下の式によって表されるとする。巨視的な膜変形によって発生する張力や曲げについては、局所的な膜荷重 \mathbf{P} として考慮し、アクチンとの相互作用には、一般的な Truncated Lennard-Jones 型ポテンシャルを用いる。

$$\gamma_{\text{mem}} \mathbf{v}_{\text{mem}}(z) = -\nabla U + \mathbf{P} + \mathbf{f}^B \quad (3)$$

3 解析結果・考察

3-1 計算条件

移動先端における細胞膜直下のアクチンネットワーク構造リモデリングのシミュレーションを行う。境界条件として、後方側の構造は背後のネットワークにより固定されているものとし、重合端が細胞膜に向かうようにフィラメントを配置した。また、脱重合によって供給されるアクチン単量体の代わりに、後方側に粒子数一定の単量体プールを設定した(Fig.1)。

アクチン重合による膜突出と力学的因子である膜荷重との関係を調べるために、細胞膜にかかる荷重 \mathbf{P} を変化させてシミュレーションを行った。重合速度が 0.05 の条件と 0.69 の条件の 2 通り計算を行った。このとき、重合速度が低い場合を Case1、重合速度が高い場合を Case2 とする。Case1 では、単量体が壁とフィラメントの隙間に拡散する速度に対して重合速度は十分小さな値である。

3-2 結果および考察

計算結果を Fig.2 に示す. Fig.2 には膜荷重に対する膜の移動速度を示す. Case1 では, ブラウンラチェットモデルの理論解[2]に示されるように下に凸の関係となっている. Case2 では, 膜の突出速度が荷重に影響されない領域が存在し, 上に凸の関係となっていることが見て取れる. このような荷重に対して鈍感な特性はブラウンラチェットモデルによっては説明できない. しかし, このような特性は AFM(atomic force microscopy)を用いて葉状仮足の突出力を調べた実験においても確認されている[3]. 荷重に対し膜の速度が変化しないということは, システムとして膜の突出速度を維持するための機構が存在していることが考えられる.

それぞれの場合において, 荷重の支持をどのような構造において担っているかを検討するためアクチン分子の存在分布を調べた. 一例として, 荷重 60 のときのアクチン分子の存在分布を Fig.3 に示す. Case1 では, 膜近傍において, フィラメント内のアクチンよりも単量体が多く存在し, 単量体が膜を支持していることが示唆される. Case2 では, 膜近傍において, フィラメント内のアクチンよりも単量体が多く存在し, 膜をフィラメントと単量体の両方で支持していることが示唆される.

単量体とフィラメントとがそれぞれ膜に作用する力を求め Fig.4 にまとめる. Fig.4 により, Case2 において荷重に対して鈍感な特性を示している荷重領域に着目すると, 膜荷重は, Case1 では, 単量体から作用する力のほうが割合として大きいのにに対し, Case2 では, フィラメントと単量体から作用する力は同程度であり荷重が増加するにつれてフィラメントから作用する力が増大している.

単量体により支持される場合, 単量体は他の単量体と結合していないため, 荷重に対し敏感に変化するが, フィラメントによって支持される場合, フィラメントの剛性のため荷重に対し鈍感に反応すると考えられる. つまり, 荷重に対する応答特性の違いは膜を支持する分子機構の違いによると考えられる.

この支持する機構の違いを生む原因としては, 単量体の拡散する速度と重合速度の大きさの違いが深く関わっていると考えられる.

4 まとめ

本研究では, 細胞膜の突出のシミュレーションを行い, 単量体のみ, または, フィラメントと単量体の両方による 2 通りの膜の支持機構が存在し, その違いにより荷重に対する突出速度の応答特性に定性的な違いが発現することが示唆された.

参考文献

- (1) Y. Shimada, T. Adachi, Y. Inoue & M. Hojo, Mol. Cell. Biomech., **6**, 161-174, (2009).
- (2) C. S. Peskin, Garrett M. & G. F. Oster, Biophys. J. **65**, 316-324, (1993).
- (3) M. Prass, K. Jacobson, A. Mogilner & M. Radmacher, J. Cell. Biol., **174**, 767-772, (2006).

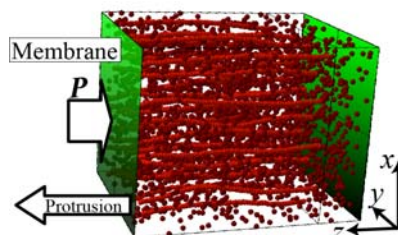


Fig.1 The configuration of actin filaments: the force P is applied on membrane, and filaments' ends at rearward are fixed.

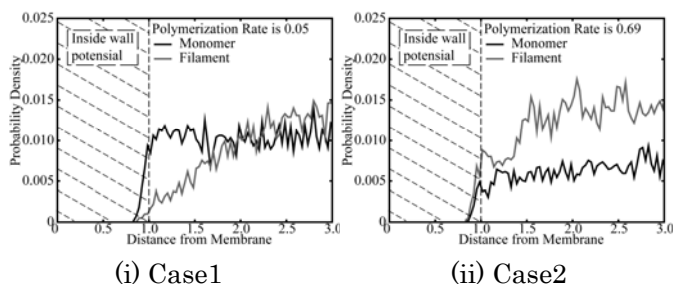
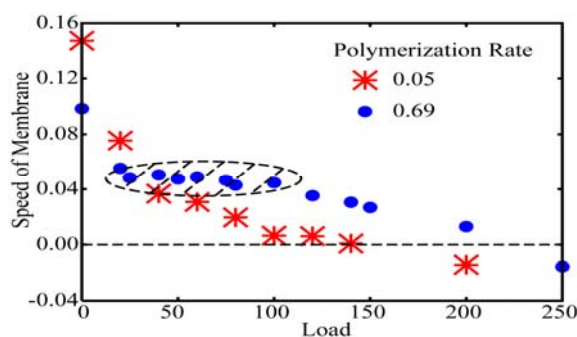


Fig.3 Probability density distribution of actin monomers and filaments under the force $P = 60$.

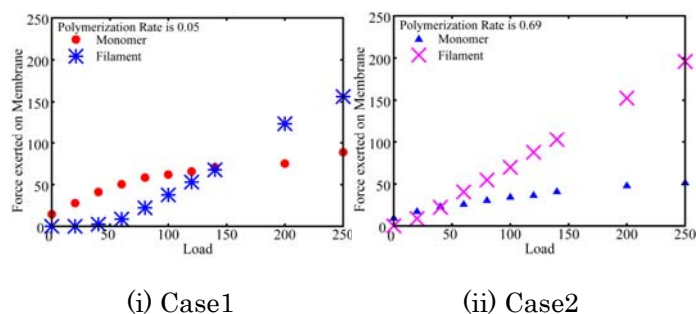


Fig.4 Force exerted on membrane from monomers and filaments as a function of force

平成 22 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

Yasuhiro Inoue, Takeji Deji, Yoshitaka Shimada, Masaki Hojo, Taiji Adachi, Simulations of dynamics of actin filaments by remodeling them in shear flows, *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 40, no. 11-12, pp. 876-882 (2010).

井上康博, 津田峻介, 安達泰治, 北條正樹, アクトミオシンネットワークにおけるダイナミックな構造変化のシミュレーション, 日本機械学会 2010 年度年次大会講演論文集(6), pp. 77-78 (2010).

出路丈時, 井上康博, 安達泰治, 北條正樹, アクチン重合による細胞膜突出のブラウン動力学シミュレーション, 日本機械学会第 23 回計算力学講演会 CD-ROM 講演論文集, pp. 2003.1-2 (2010).

中川光司, 津田峻佑, 井上康博, 安達泰治, 北條正樹, II 型ミオシンおよび α -アクチニンの働きに基づくアクチン細胞骨格構造変化のシミュレーション, 関西学生会学生員卒業研究発表講演会 講演前刷集, pp.12-13 (2010).