

アクチンフィラメントの重合・脱重合反応に関する数理的研究

日大生産工(院) ○伏見 有史 日大生産工 野々村 真規子
千葉大学大学院工学研究院 菅原 路子

1. まえがき

細胞はアクチンの重合と脱重合を繰り返すことによって、細胞膜の突出を生み出す¹⁾。この細胞の突出は細胞運動の初期段階にあたる。本研究では、参考文献²⁾で提案されたアクチンの重合と脱重合の数理解モデルに、arp2/3複合体などのたんぱく質の影響を取り入れた数理解モデルを提案する。この数理解モデルをシミュレーションすることで、実験で確認されている細胞の動きおよび環境の変化に対する細胞の振る舞いの変化を理解したいと考えている。

2. 既存研究²⁾

ここでは、既存研究²⁾で提案されたアクチンの重合と脱重合の数理解モデルを紹介する。このモデルの特徴は、アクチンの濃度が空間的に変化すること及びアクチンフィラメントと細胞膜の相互作用を考えていることである。ランダムウォークする粒子をアクチンとみなす。他のアクチンと重合したアクチンはFアクチン、重合していないアクチンはGアクチンと呼ばれる。アクチンフィラメントは二重らせん構造をしており、重合・脱重合の速度が高い方が+端、もう一方が-端と呼ばれる。重合は+端でのみ、脱重合は-端でのみ発生すると仮定している。また細胞膜は板状であると仮定し、z軸方向のみにランダムウォークする。以下では、具体的なモデル方程式²⁾について説明する。

Fig.1のように+端にある程度近づいたGアクチンが確率 P で重合する。Gアクチンの速度 $\mathbf{v}_i$ とFアクチンの速度 $\mathbf{v}_j$ は、それぞれ次の式で決定する。

$$\gamma \mathbf{v}_i = - \sum_k \nabla_i U_{ik}^{excl} - \nabla_i U_i^m + \xi \quad (1)$$

$$\gamma \mathbf{v}_j = - \sum_k \nabla_j U_{jk}^{excl} - \nabla_j U_j^m + \xi - \nabla_j U_j \quad (2)$$

ここで、 γ は摩擦係数である。

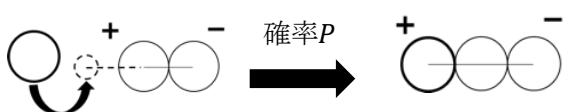


Fig.1 Gアクチンの重合

式(1,2)の右辺第1項にある U_{ik}^{excl} と第2項にある U_i^m はそれぞれ

$$U_{ik}^{excl}(d_{ik}) = \begin{cases} U_{LJ}(d_{ik}) & \text{for } d_{ik} \leq d_c \\ U_{LJ}(d_c) & \text{for } d_{ik} > d_c \end{cases} \quad (3)$$

$$U_i^m = \begin{cases} U_{LJ}(|z_i - z_m|) & \text{for } |z_i - z_m| \leq d_c \\ U_{LJ}(d_c) & \text{for } |z_i - z_m| > d_c \end{cases} \quad (4)$$

と定義され、アクチン同士、アクチンと壁との相互作用を表している。ここで、 d_{ik} は i, k 番目のアクチン間の距離、 σ はアクチンの直径 $[m]$ 、 z_i はアクチンのz座標、 z_m は細胞膜のz座標、 $d_c = \sqrt[6]{2}\sigma$ である。 $U_{LJ}(d_{ik})$ はレナード=ジョーンズポテンシャルである。

$$U_{LJ}(d_{ik}) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{d_{ik}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{d_{ik}} \right)^6 \right] \quad (5)$$

式(1,2)の右辺第3項の ξ は乱数で、この項により、他のアクチンや壁との相互作用がなければ、アクチンがランダムウォークすることになる。

式(2)の右辺第4項の U_j は次式で与えられる。

$$U_j = \sum_{j'} U_{jj'}^{length} + U_j^{angle} \quad (6)$$

式(6)の右辺第1項は

$$U_{jj'}^{length} = \frac{K_t}{2} (l_{jj'} - l_{jj'}^{eq})^2 \quad (7)$$

でFアクチンが隣り合うFアクチンとの距離を一定に保つことを表し、右辺第2項は

$$U_j^{angle} = K_{be} [1 - \cos(\theta_j - \theta_j^{eq})] \quad (8)$$

でアクチンフィラメントが曲がらないことを表している。ここで、 K_{be} 、 K_t はばね定数、 θ_j は隣接する3つのアクチンがなす角度、 θ_j^{eq} は定常状態における角度、 $l_{jj'}$ は隣接する2つのアクチン間のばねの長さ、 $l_{jj'}^{eq}$ は自然長を表している。

細胞膜のz軸方向の速度 v_{mem} は、次式で与える。

$$\gamma_{mem} v_{mem} = - \sum_k \frac{dU_k^m}{dz} - F - F_b + \xi_{mem} \quad (9)$$

式(9)の右辺第1項の U_k^m は式(4)で与えられ、GアクチンとFアクチンの両方から力がかかっていることを表す。ここで、 γ_{mem} は摩擦係数、 F_b は静水圧、 ξ_{mem} は乱数である。

3. シミュレーション結果

次に、既存研究²⁾で提案されたモデル方程式(1)-(9)を数値計算した結果を紹介する。Gアクチンの粒子数は20、直径は $\sigma = 5.4 \times 10^{-9}$ とした。Gアクチンのランダムウォークの歩幅の最大値 $w[m]$ を変化させ、それぞれの場合について一定時間内にアクチンによる分子間力によって細胞膜がどれだけ移動するのかを計測した。またこのシミュレーションにおいては細胞膜の動きのみに着目した為、Gアクチンが細胞膜に及ぼす分子間力、アクチンのランダムウォークのみを考慮した。

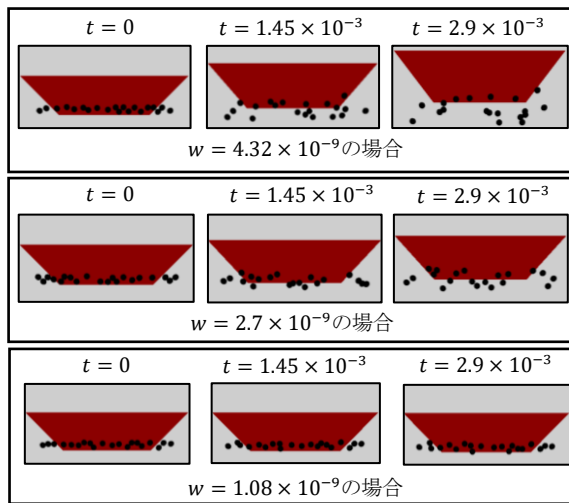


Fig.2 シミュレーション結果

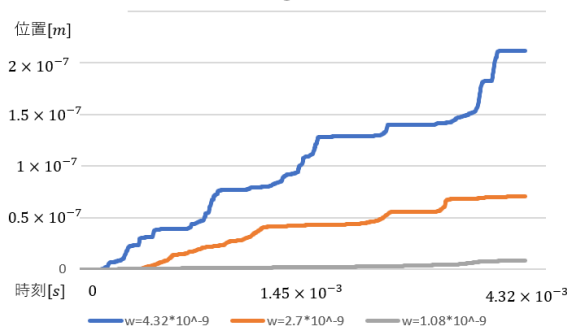


Fig.3 細胞膜の位置の時間変化

Fig.2 と Fig.3 はシミュレーションの結果である。Fig.2 の黒い粒子はGアクチンを、赤い面は細胞膜を表している。Fig.2 の上から $w = 4.32 \times 10^{-9}, 2.7 \times 10^{-9}, 1.08 \times 10^{-9}$ の場合を表しており、それぞれ時刻[s]が $t = 0, 1.45 \times 10^{-3}, 2.9 \times 10^{-3}$ における結果を示している。Fig.3 は縦軸を細胞膜の位置[m]、横軸を時刻[s]としてプロットしたグラフである。青色の線が $w = 4.32 \times 10^{-9}$ 、オレンジ色の線が $w = 2.7 \times 10^{-9}$ 、灰色の線が $w = 1.08 \times 10^{-9}$ とした計算結果を示している。

4. まとめ

Fig.2 と Fig.3 からアクチンのランダムウォークの歩幅 w が大きくなるにしたがって、細胞膜の突出が顕著になることが分かった。ポスターでは、ここで紹介した既存研究の数理モデルに arp2/3 複合体などのたんぱく質の影響を取り入れた場合、細胞膜の突出にどのような変化を及ぼすのかを紹介する予定である。

5. 参考文献

- 1) D. Pantaloni, C. Le Clainche, M.-F. Carlier, SCIENCE 292, (2001) 1502-1506.
- 2) Yasuhiro Inoue, Takeji Deji and Taiji Adachi, “Brownian dynamics simulation study on force-velocity relation in actin-based membrane protrusion”, Comp. Part. Mech. (2015) 2:329-337.
- 3) Yoshitaka Shimada, Taiji Adachi, Yasuhiro Inoue and Masaki Hojo, “Coarse-grained Modeling and Simulation of Actin Filament Behavior Based on Brownian Dynamics Method”, MCB, vol.6, no.3, (2009) pp.161-173.