

分子動力学計算によるアクチン細胞骨格の力学的特性の解明

松下慎二^{1,2}, 安達泰治^{1,2}, 井上康博^{1,2}, 北條正樹¹, 曾我部正博^{3,4}

1 京都大・院, 2 理研, 3 名古屋大・医, 4 JST・SORST

shinji.matsushita.@t03.mbox.media.kyoto-u.ac.jp

概要: アクチン細胞骨格は、動的なシステムとして、細胞運動、細胞形態の維持などの基本的な細胞機能を担っている。その構成要素であるアクチンフィラメントの分子レベルにおける構造変化は、これら細胞活動において重要な役割を果たしており、力学因子作用下における分子挙動を理解することが非常に重要となっている。本研究では、スーパーコンピュータを援用した分子動力学シミュレーションを適用し、巨大分子であるアクチンフィラメントの引張作用下における分子挙動を観察し、張力がアクチンフィラメントの力学的特性に及ぼす影響について検討する。

1 はじめに

細胞骨格の一種であるアクチン細胞骨格は、動的なシステムとして、細胞運動、細胞分裂、および細胞形態の維持などの基本的な細胞機能を担っている。さらに、細胞が力学的刺激を感知する際、同構造が、その感知機構の構成要素として役割を果たしている^[1]。アクチン細胞骨格の構成要素であるアクチンフィラメントは、張力、せん断力等の力学的因子の影響を受け、その二重らせん構造は変化する。この分子レベルにおける構造変化は、上述した細胞活動において重要な役割を果たしており、力学的因子作用下における分子挙動をミクロな観点から根本的に理解することが望まれている^[2,3]。

近年、計算能力の革新的な発達に伴い、アクチンフィラメントのような巨大分子に対しても、分子動力学計算を用いて、その立体構造変化を解析することが可能になってきた。本研究では、分子動力学計算を用いて、アクチンフィラメントに張力を作用させ、張力作用下、および無負荷状態における構造ゆらぎと引張剛性の関係について検討する。

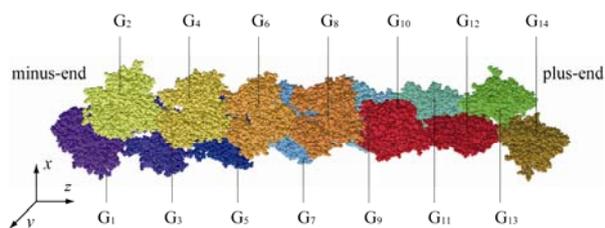


図 1 アクチンフィラメントのシミュレーションモデル

2 分子動力学シミュレーション

2.1 シミュレーションモデル

アクチンフィラメント構造は、Protein Data Bankに登録されている 1 MVW データを用いた。まず、同構造から、Fig. 1 に示す、G アクチン 14 個から構成されるアクチンフィラメントを取り出した。次に、同構造周囲の直方体領域 ($X: 117 \text{ \AA}$, $Y: 118 \text{ \AA}$, $Z: 473 \text{ \AA}$) に水分子、および、 0.03 M の Na^+ , Cl^- イオンを配置し、初期のシミュレーションモデルとした。系全体の原子数は約 50 万である。

2.2 無負荷状態のシミュレーション

前節で構築したシミュレーションモデルに対して、分子動力学計算を行う。ここでは、汎用分子動力学計算ソフト、NAMD2.6 (Univ. of Illinois) を用いた。まず、13.0 ns 間の構造緩和シミュレーションを行った。この時、境界条件を全方向周期境界とし、圧力 1.0 atm, 温度 310 K の NPT アンサンブルを用いた。時間刻み幅は、2 fs/step とした。緩和されたモデルを張力 $P = 0$ [pN] の無負荷状態のシミュレーションモデルとした。本モデルに対して、同条件の下 7.0 ns 間の無負荷状態のシミュレーションを行った。

2.3 張力作用下シミュレーション

張力 $P = 0$ [pN] のアクチンフィラメントモデルに張力 $P = 200$ [pN] を作用した。8.0 ns 間の構造緩和シミュレーションを行ったモデルを張力 $P = 200$ [pN] のシミュレーションモデルとした。本モデルに対して、同条件の下 7.0 ns 間の張力作用下シミュレーションを行った。

本計算は、理化学研究所の BlueGene/L を 128 CPU 使用して行った。なお、1.0 ns のシミュレーションに実時間で約 60 時間要した。

3 結果・考察

3.1 フィラメント長さ $L(t)$ の時間変化

張力作用下、および無負荷状態のシミュレーションにおけるフィラメント長さ $L(t)$ の時間変化を図 2 に示す。ただし、黒色線は無負荷状態における時間変化を、灰色線は張力作用下における時間変化を表す。張力を作用することにより、約 0.2% のひずみが観測された。また、分子構造の熱振動に伴い、フィラメント長さ $L(t)$ が変動する様子が確認された。

3.2 引張剛性 $K_{ext}(t)$ の時間変化

前節で確認されたアクチンフィラメントの構造ゆらぎに基づいて、その剛性を評価する。フィラメント長さ $L(t)$ の平均二乗変位 $\langle \Delta L^2(t) \rangle$ と引張剛性 $K_{ext}(t)$ は、エネルギー等分配則により、

$$K_{ext}(t) = \frac{k_B T}{\langle \Delta L^2(t) \rangle_{\Delta T}} \quad (1)$$

と関係付けられる。ここで、 k_B はボルツマン数、 T は絶対温度、 $\langle \rangle_{\Delta T}$ は、時刻 t における時間幅 ΔT の時間平均を表す。時間幅 $\Delta T = 0.5, 1.0, 2.0$ [ns] に対する、時刻 t における引張剛性 $K_{ext}(t)$ を図 3 に示す。ただし、直線、破線、点線は、それぞれ時間幅 $\Delta T = 0.5, 1.0, 2.0$ [ns] に対する変化を表す。フィラメント構造の変化に対応して、剛性値も時間変化の様子が確認された。また、得られた剛性は、実験値と比較して、同じオーダを示した^[4]。

図 4 には、各時間幅 ΔT に対して、剛性 $K_{ext}(t)$ をヒストグラム表示し、各時間幅 ΔT に対する剛性の平均値をプロットした。図 4 より、張力の作用により、引張剛性は、約 1.2 倍に増大することが示唆された。張力の作用がフィラメントの分子構造に変化をもたらし、分子構造内部のエネルギー状態が変化したことが一因であると考えられる。

今後、より厳密にアクチンフィラメントの力学特性を解析するためには、より長時間のシミュレーションを実行、解析する必要がある。次世代スーパーコンピュータでは、アクチン二重らせん構造 1 周期長さ程度 (水分子を合わせて数百万原子) でマイクロ秒以上にわたるフィラメント構造変化を解析することが期待でき、分子の“動き”が重要となる細胞力覚などのアクチン分子が有する機械的機能解明へ大きな貢献が期待できる。

4 まとめ

本研究では、分子動力学シミュレーションを用いて、張力作用下、および無負荷状態におけるア

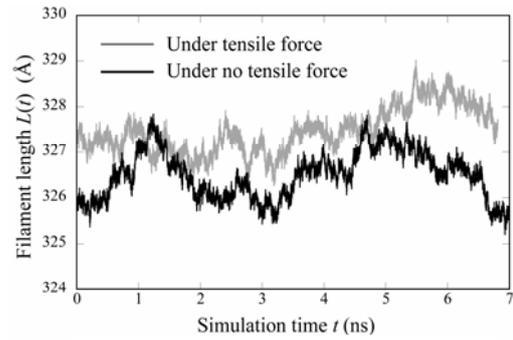


図 2 フィラメント長さの時間変化

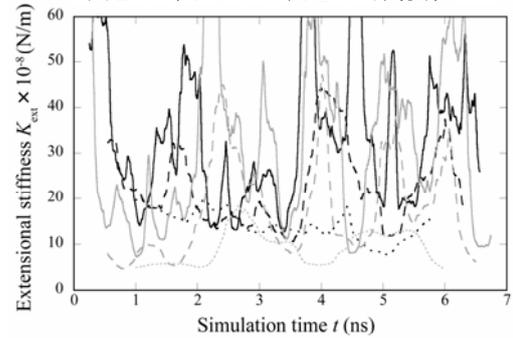


図 3 引張剛性 $K_{ext}(t)$ の時間変化

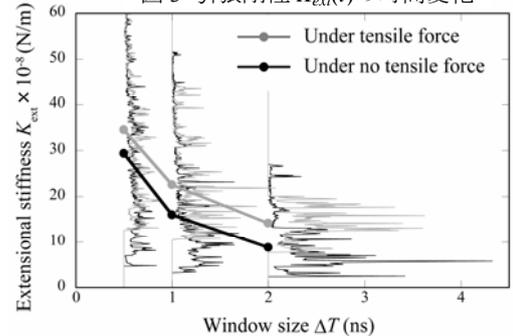


図 4 引張剛性 $K_{ext}(t)$ の度数分布

クチンフィラメントの分子構造のゆらぎを解析し、同構造の剛性を検討した。その結果、張力を作用することで、フィラメントの構造が変化し、アクチンフィラメントの引張剛性は増大することが示唆された。このようにアクチンフィラメント分子構造、および力学特性の経時的変化を観察、解析することで、細胞中で生じる力・ひずみによるアクチン分子の立体構造変化の解明へと発展が期待される。

参考文献

- [1] Paavilainen, V. O., Bertling, E., Falck, S., Lappalainen, P., Trends in Cell Biology, 14, 386-394, (2004).
- [2] Pollard, T. D., Borisy, G. G., Cell Press, 112, 453-465, (2003).
- [3] Neidlinger-Wike, C., Grood, E. S., Wang, J. C., Brand, R. A. and Claes, L., Journal of Orthopaedic Research, 19, 286-293, (2001).
- [4] Kojima, H., Ishijima, A., Yanagida, T., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12962-12966A, (1994).