

A Computational Model of Cell Migration of Fish Keratocytes

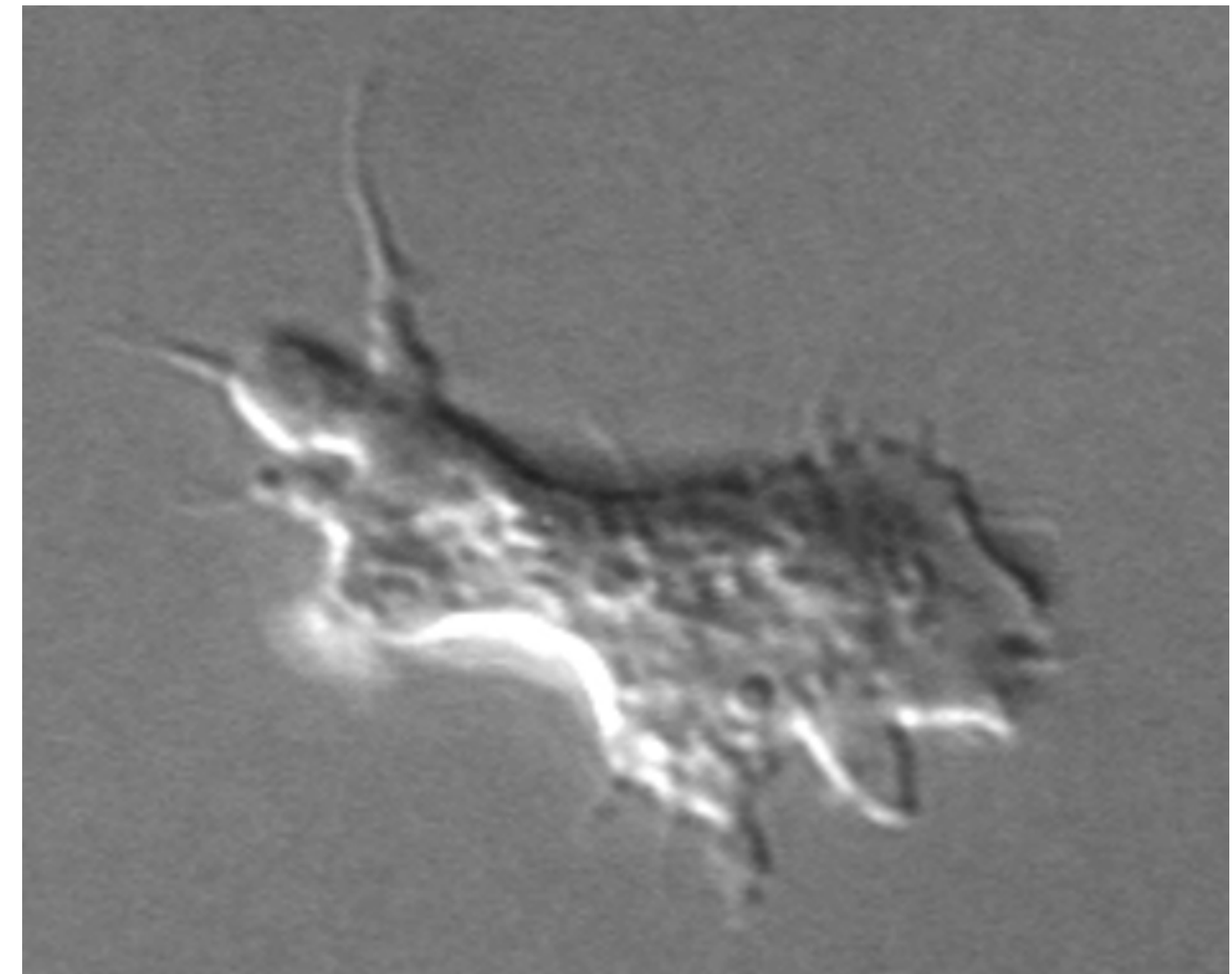
創成科学研究科
生体情報システム研究室
M2 徳永 優

はじめに

オオアメーバ
(一般的な遊走細胞)

アメーバ運動により移動

細胞前端の伸長と後端の収縮
というミクロな変形の連続



鞭毛や繊毛などの
運動器官なし

はじめに

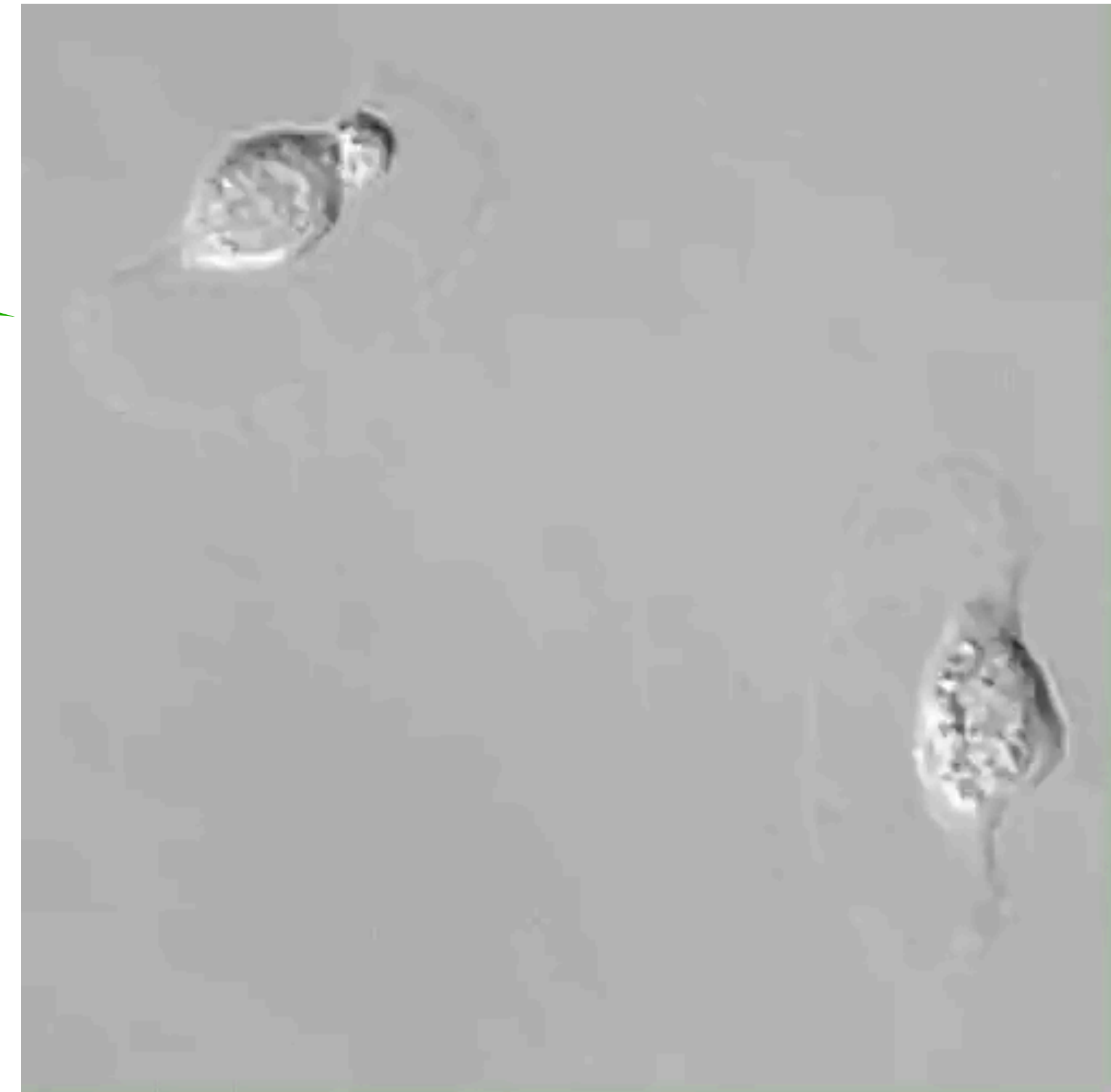
ケラトサイト=多くの魚類
に存在する表皮細胞の一種

皮膚が創傷を受けると創傷箇所へ移動
し保護

アメーバ運動により移動

通常時：円状

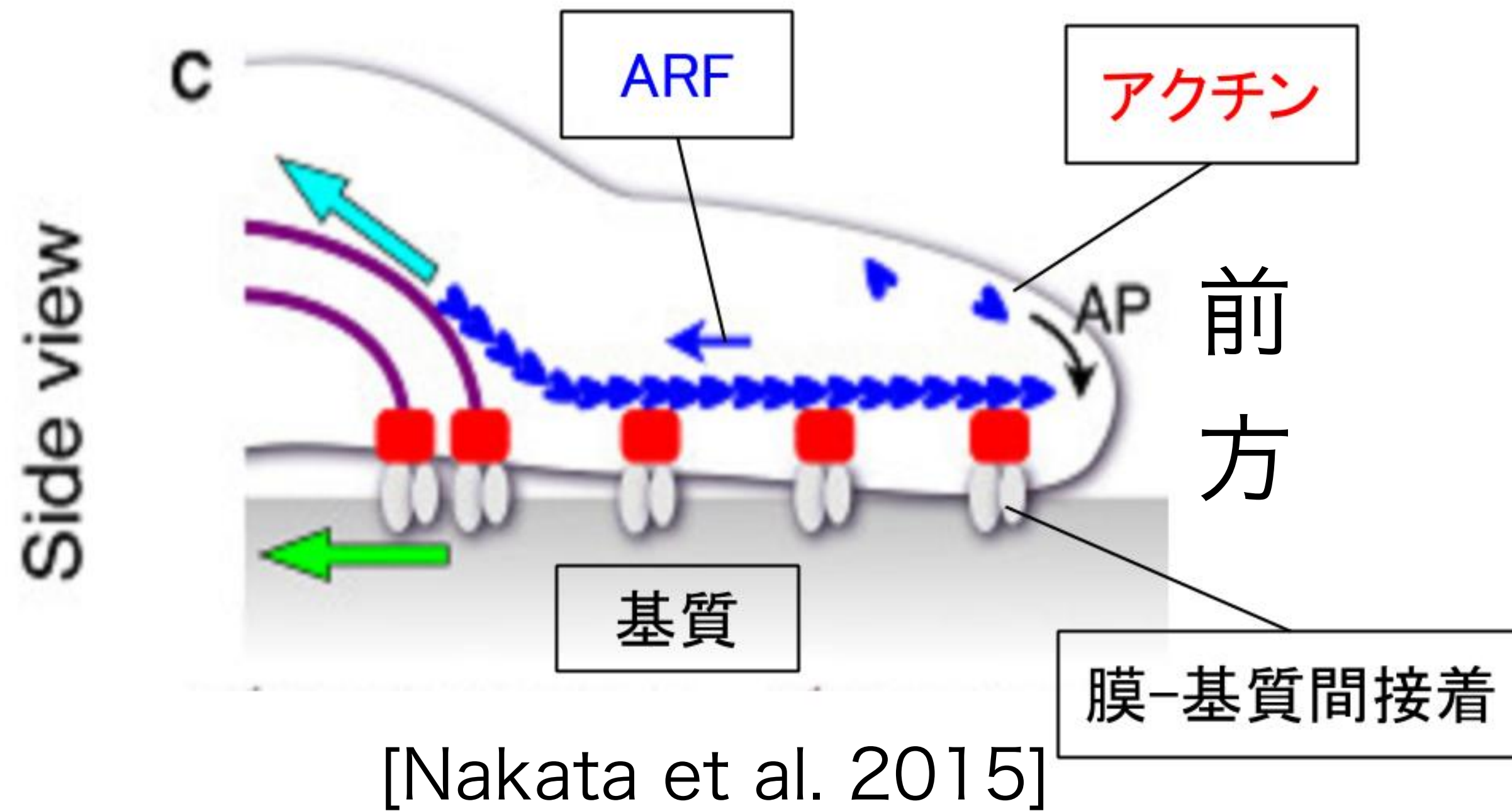
遊走時：半月状



taken by T. Nakata

アメーバ運動の分子メカニズム

アクチン分子の重合

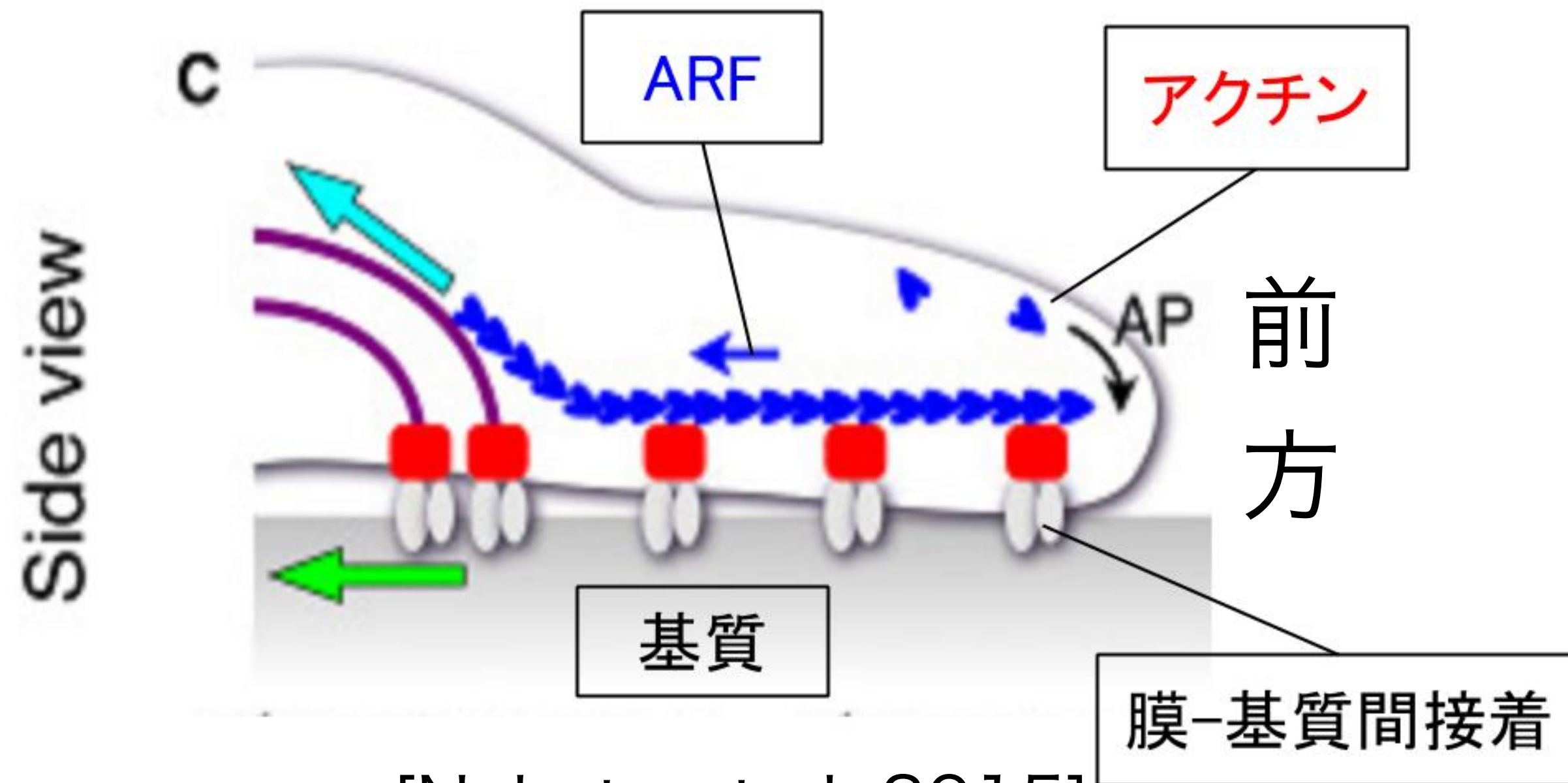


細胞前方でアクチン分子が次々連なり（重合）

細胞前端が押されて伸長

[Lee et al. 1993]

アクチン分子の脱重合



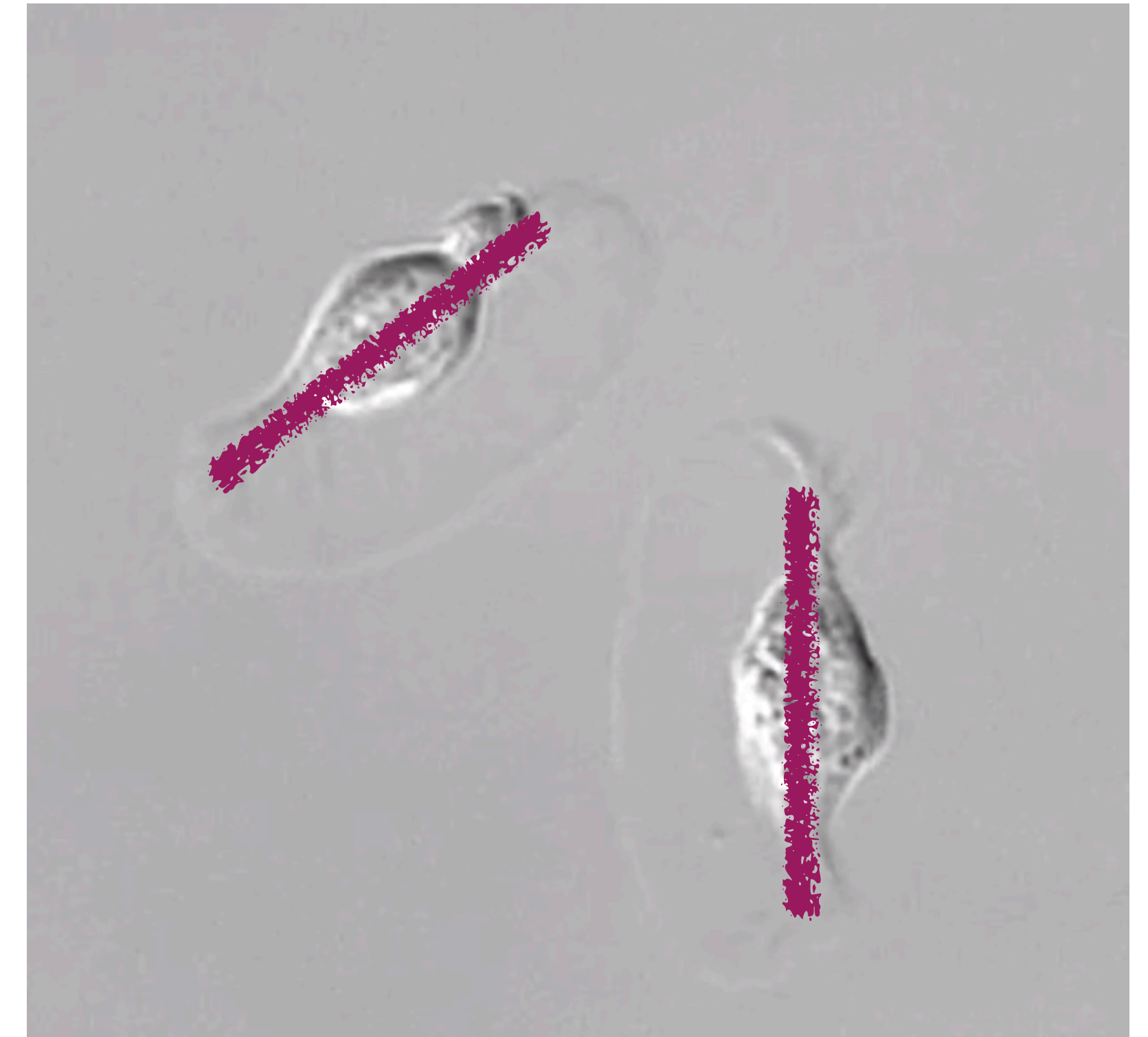
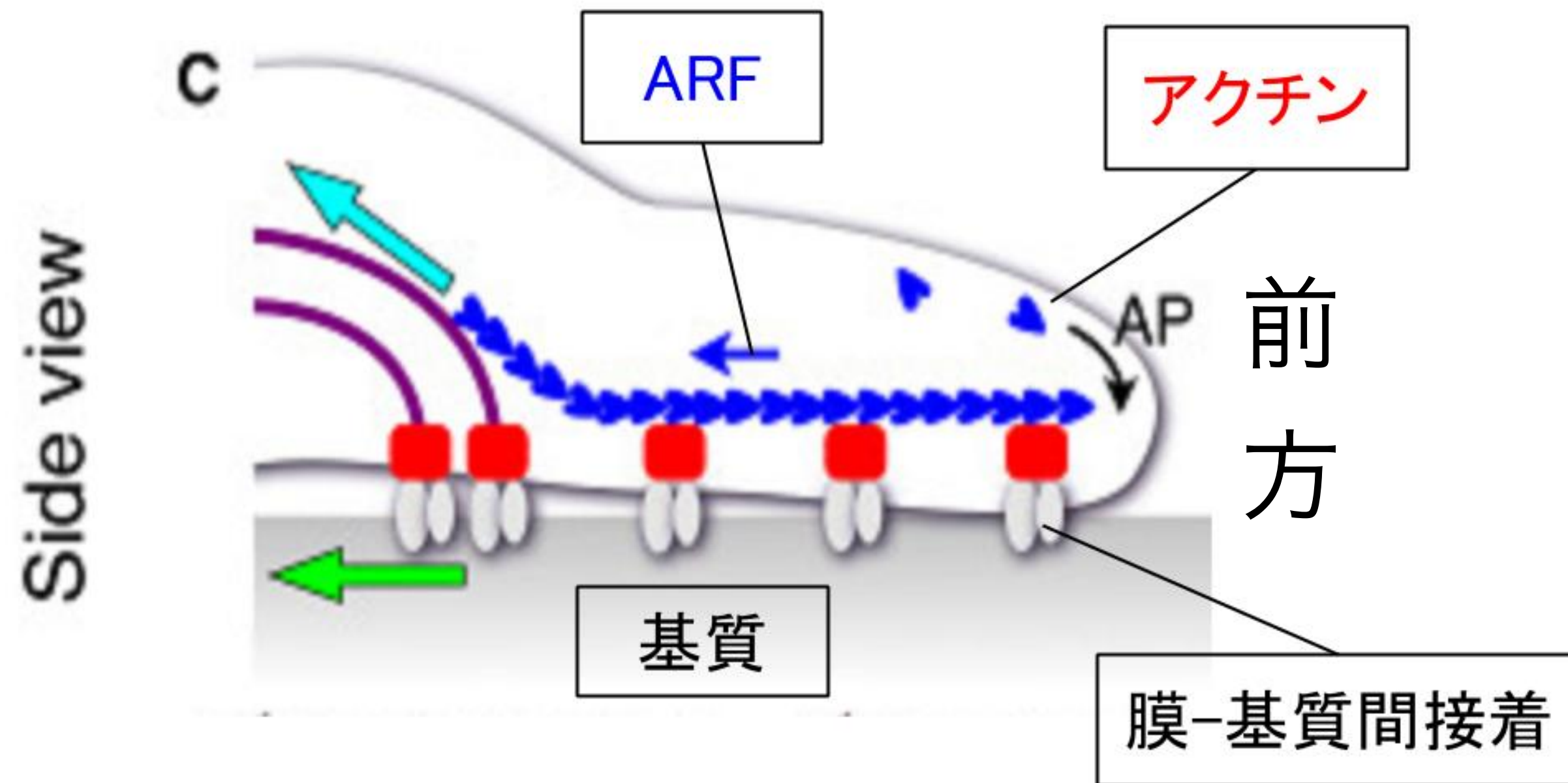
[Nakata et al. 2015]



重合する端とは逆の端ではアクチン分子が解離していきその一部が細胞後部へ向かう

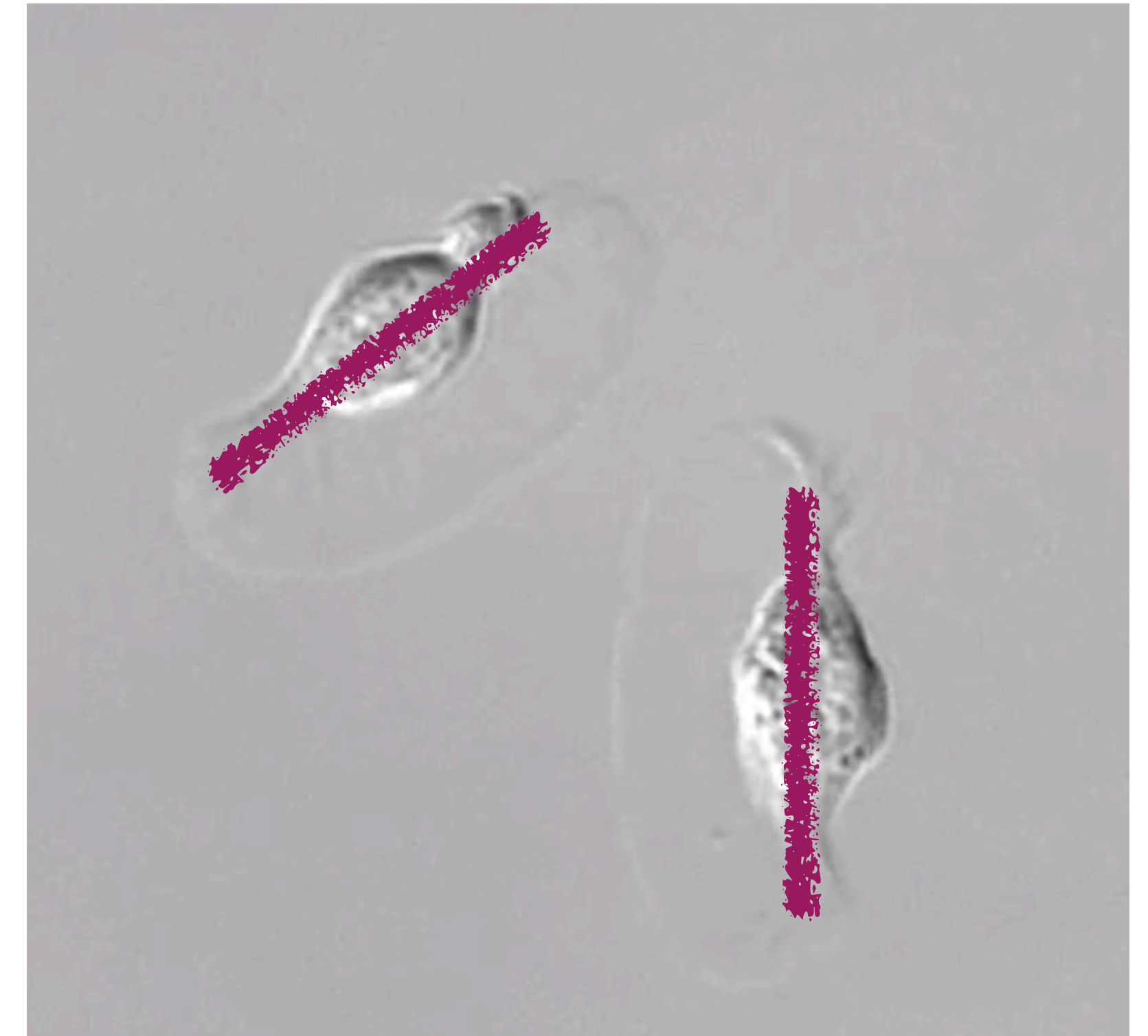
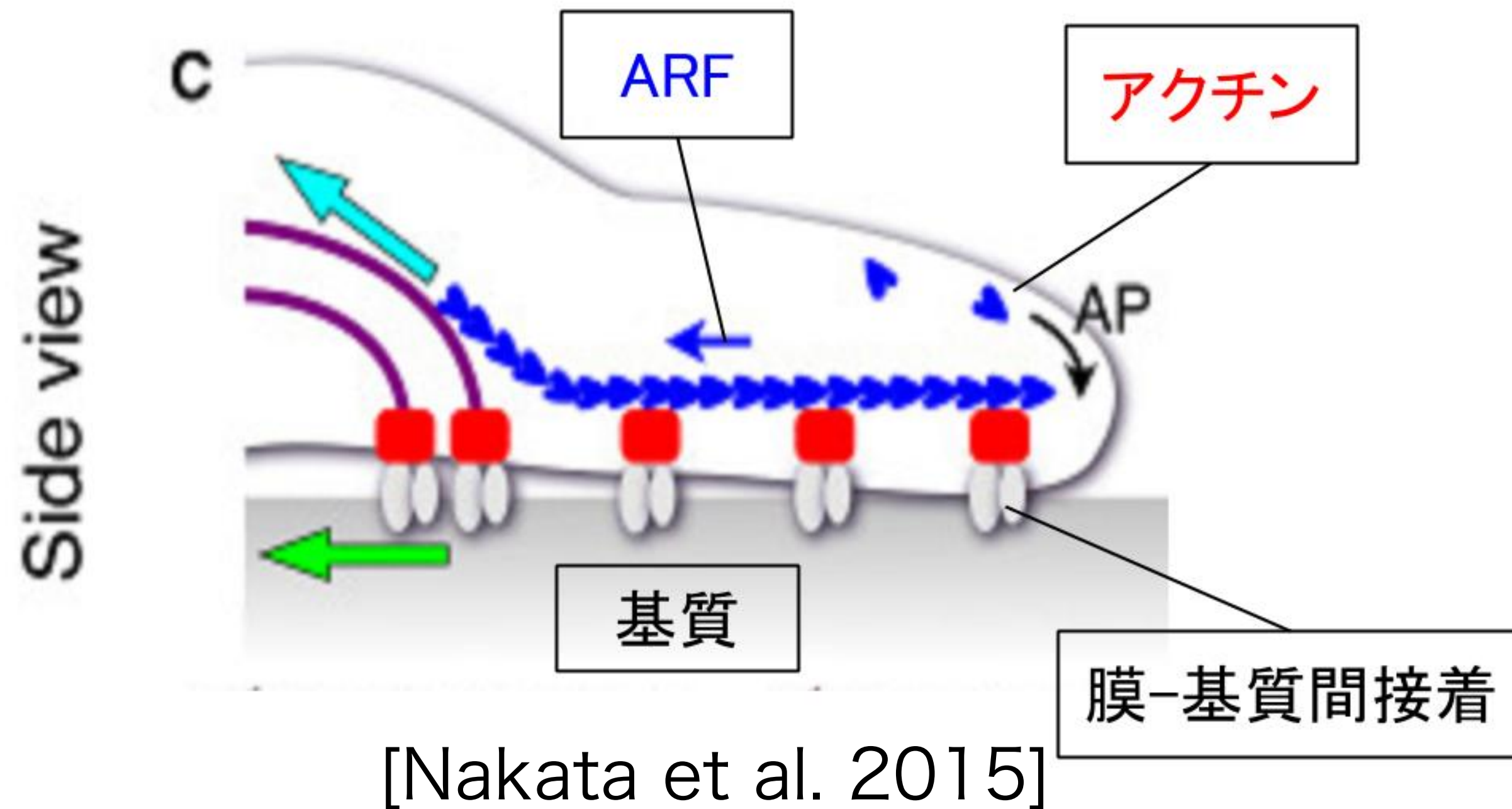
[Lee et al. 1993]

ストレスファイバの生成



細胞後部でミオシン分子とアクチン分子が会合して束になり、ストレスファイバを形成

Actin Retrograde Flow (ARF)

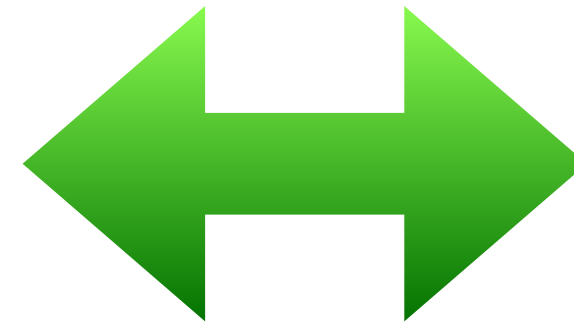


ストレスファイバの収縮によりアクチン分子
が細胞後方へ引きつけられる (ARF)

[Lee et al. 1993]

目的

形態



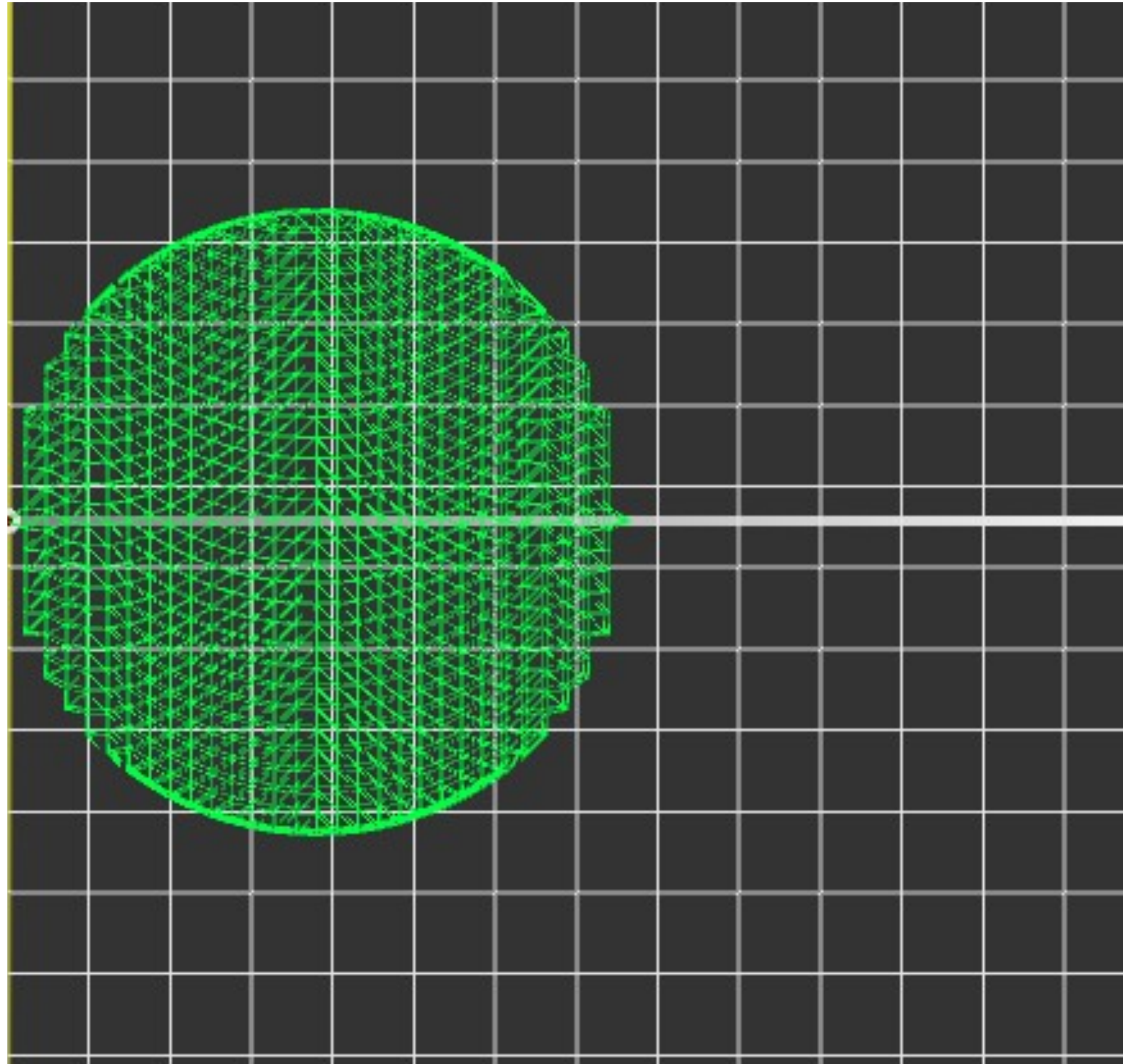
運動機能

目的

アクチン分子と細胞膜をモデル化した物理シミュレーション
実験により, ケラトサイトの遊走時の半月状形態を形成, 維持
するメカニズムを解明

実験手法

初期配置



- ・膜分子は円柱表面上に等間隔で配置
- ・膜分子は単純な粒子点とみなす
- ・総膜分子数は1,618個
- ・隣同士の膜分子と相互作用

細胞膜シミュレーション

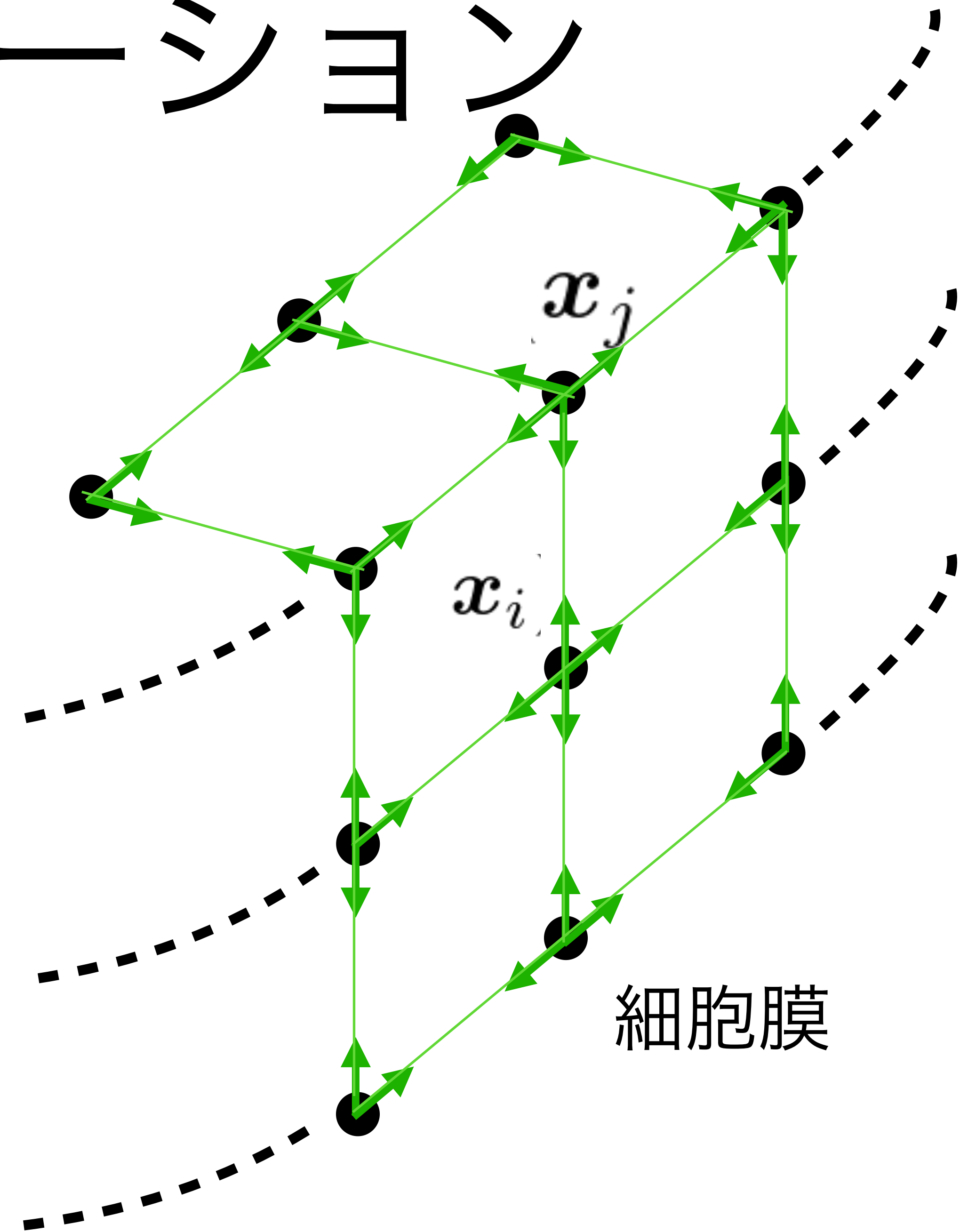
$$m \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \boxed{\mathbf{F}_i^m} + \mathbf{F}_i^a - \eta \frac{d\mathbf{x}_i}{dt}$$

$$\mathbf{F}_i^m = \sum_{\{\forall j | \|\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i\| < D_1\}} -k((\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i) - l_{ij})$$

二分子間の初期距離

弾性力の強度を示すパラメータ

膜分子の位置



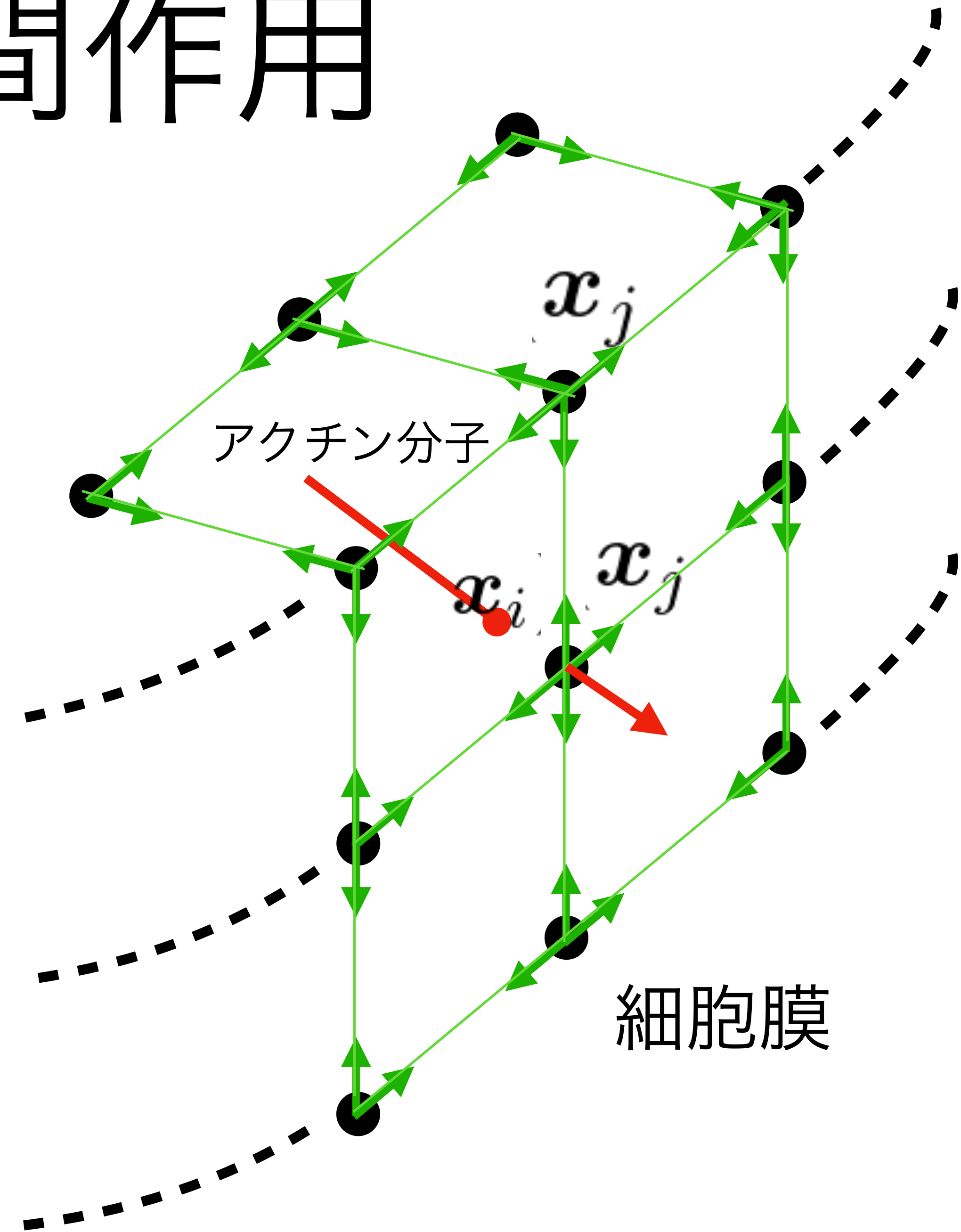
膜-アクチン間作用

$$m \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i^m + \boxed{\mathbf{F}_i^a} - \eta \frac{d\mathbf{x}_i}{dt}$$

反発力の強度を示すパラメータ

$$\boxed{\mathbf{F}^a = \sum_{\{\forall i | \|\mathbf{x}_j - \mathbf{B}_i\| < D_2\}} \frac{s}{\|\mathbf{x}_j - \mathbf{B}_i\|} \frac{\mathbf{x}_j - \mathbf{B}_i}{\|\mathbf{x}_j - \mathbf{B}_i\|}}$$

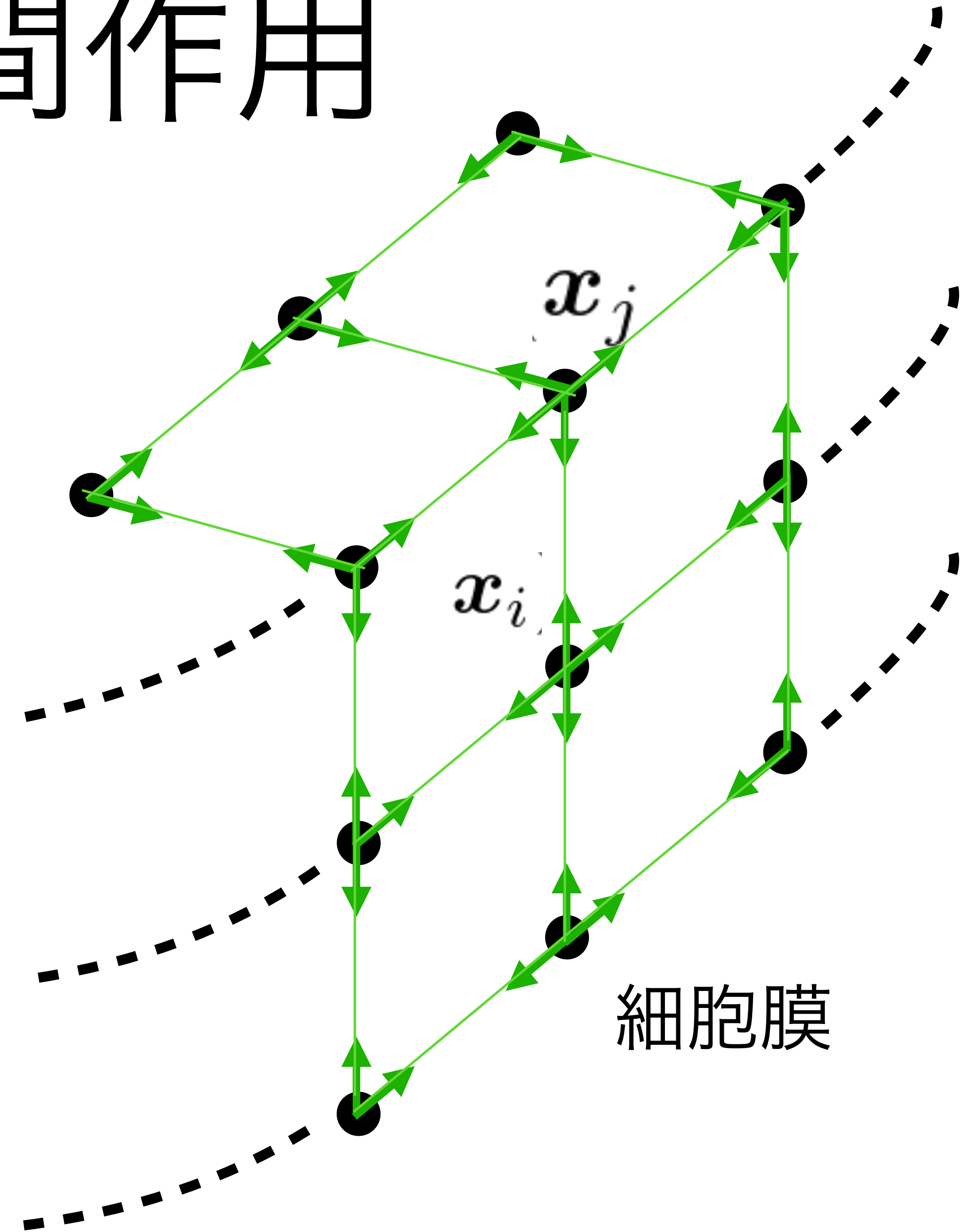
アクチン分子の先端の位置



膜-アクチン間作用

$$m \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i^m + \mathbf{F}_i^a - \eta \frac{d\mathbf{x}_i}{dt}$$

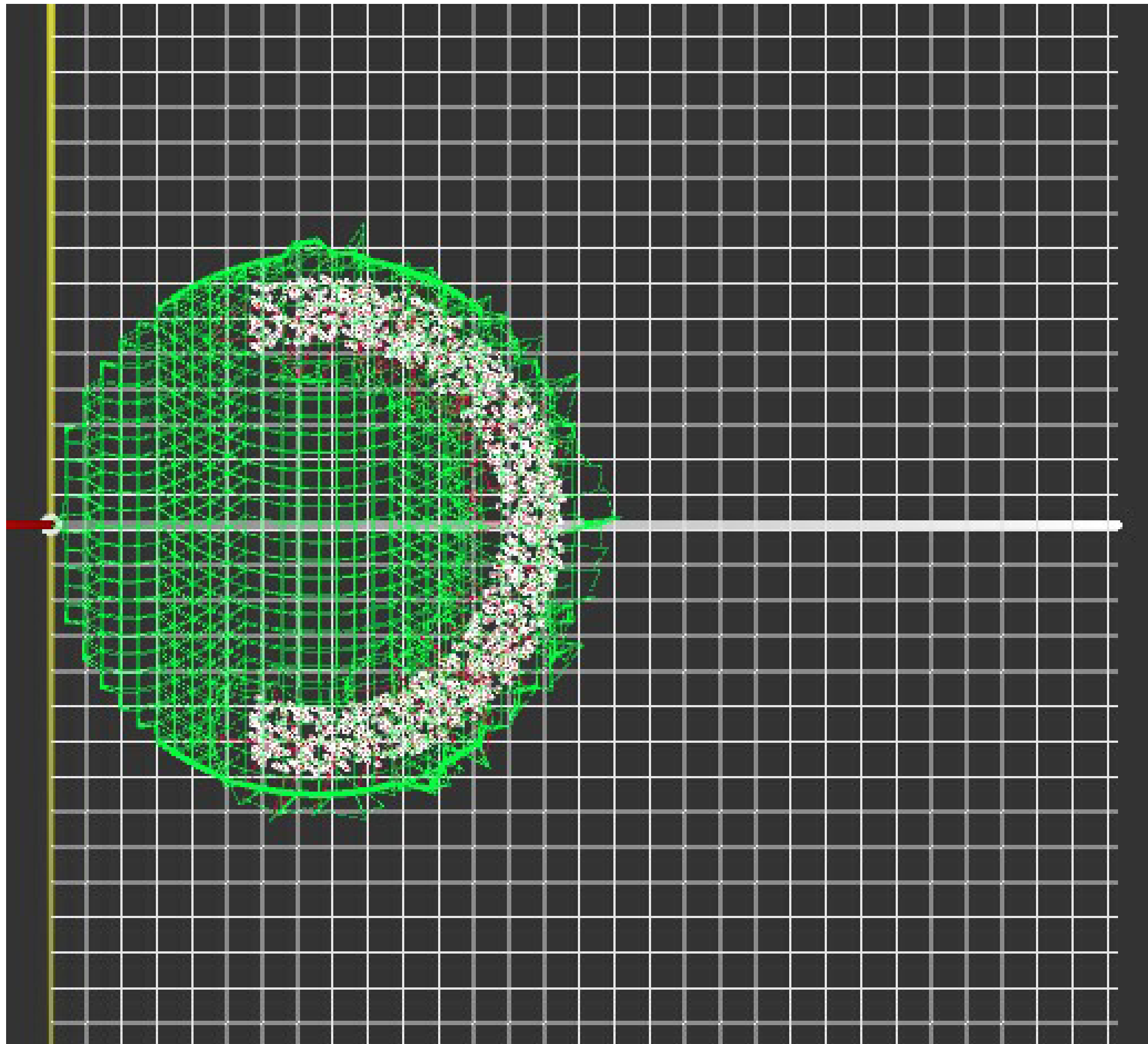
粘性抵抗力



初期配置

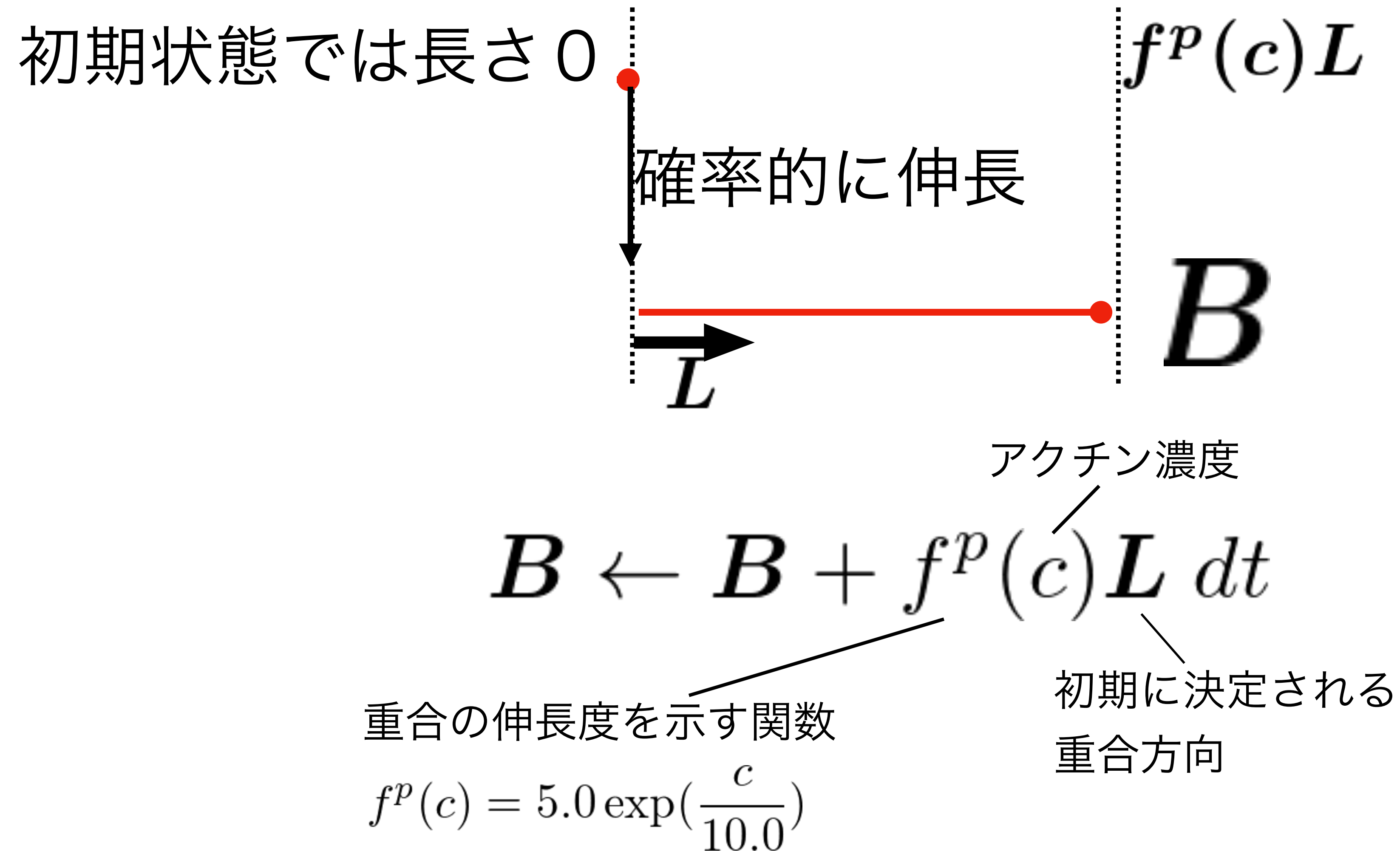
細胞遊走開始時にアクチン分子の
分布は進行方向へ偏る

[A. J. Ridley et al. 2003]



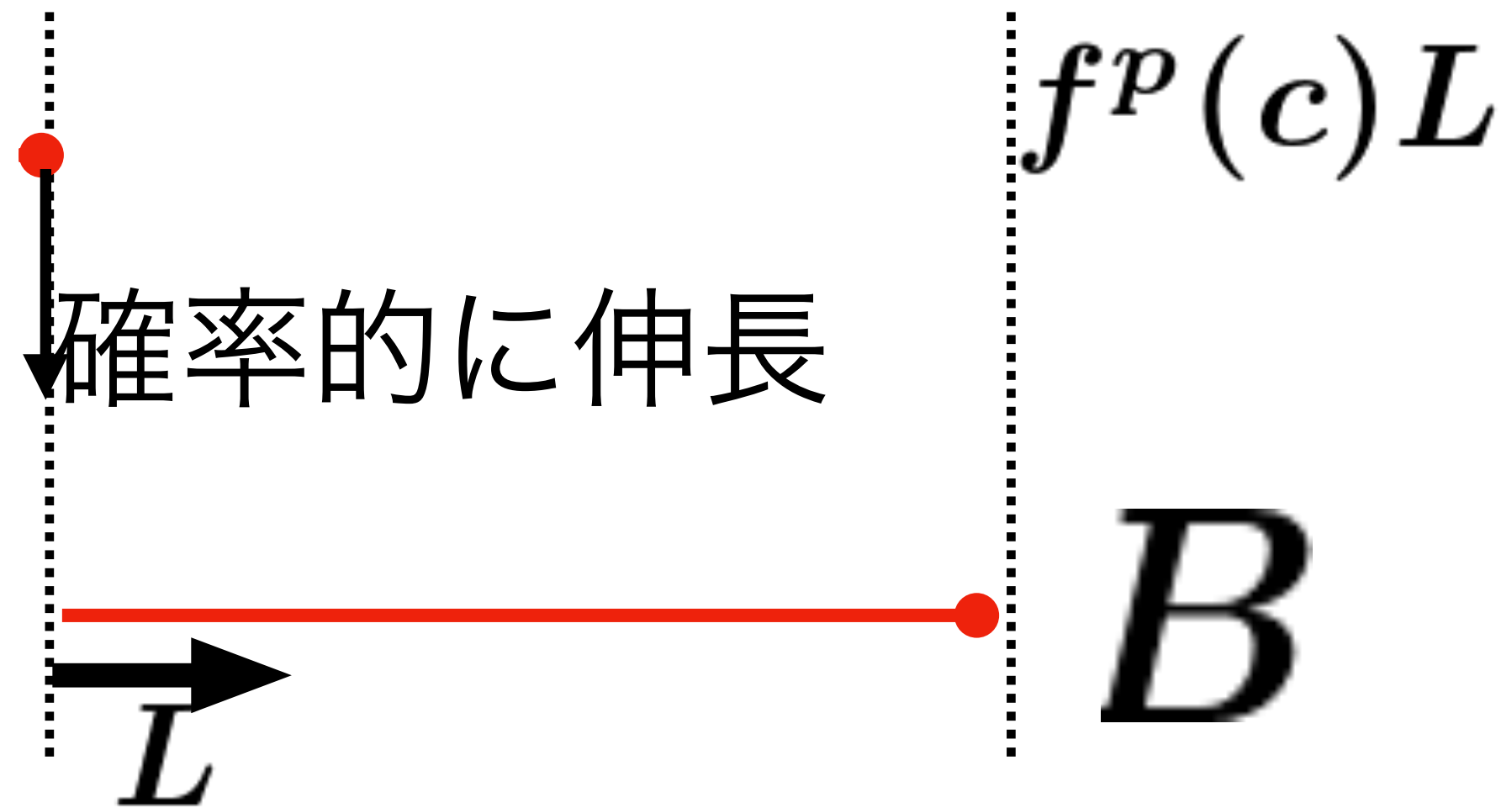
- ・アクチン分子はU字型領域に一様に配置
- ・総アクチン分子数は1,000個
- ・各アクチン分子の重合方向は初期配置時にランダムに決定

アクチン重合シミュレーション



アクチン重合シミュレーション

初期状態では長さ 0



アクチン濃度

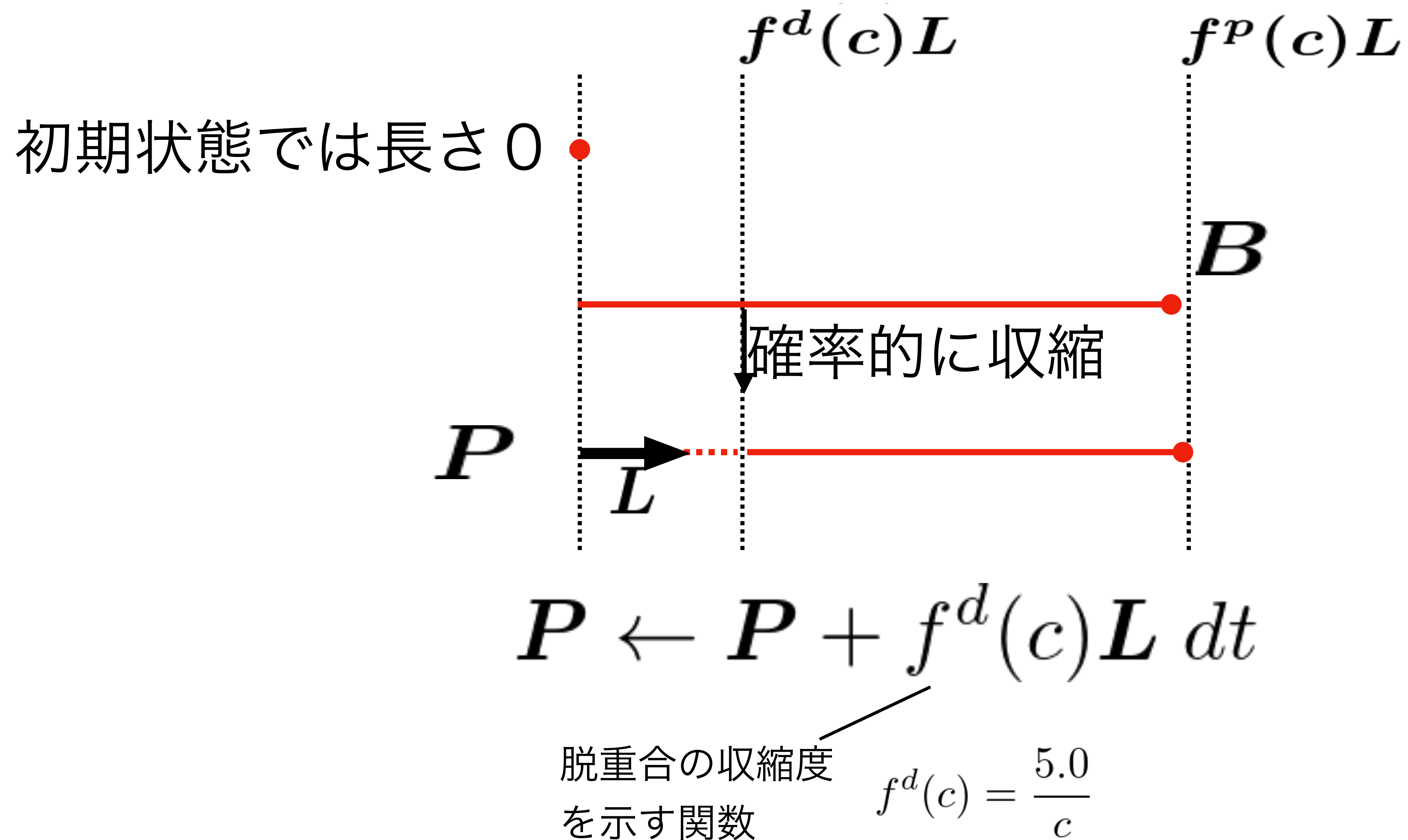
$$B \leftarrow B + f^P(c)L dt$$

重合の伸長度を示す関数

$$f^P(c) = 5.0 \exp\left(\frac{c}{10.0}\right)$$

初期に決定される
重合方向

アクチン脱重合シミュレーション

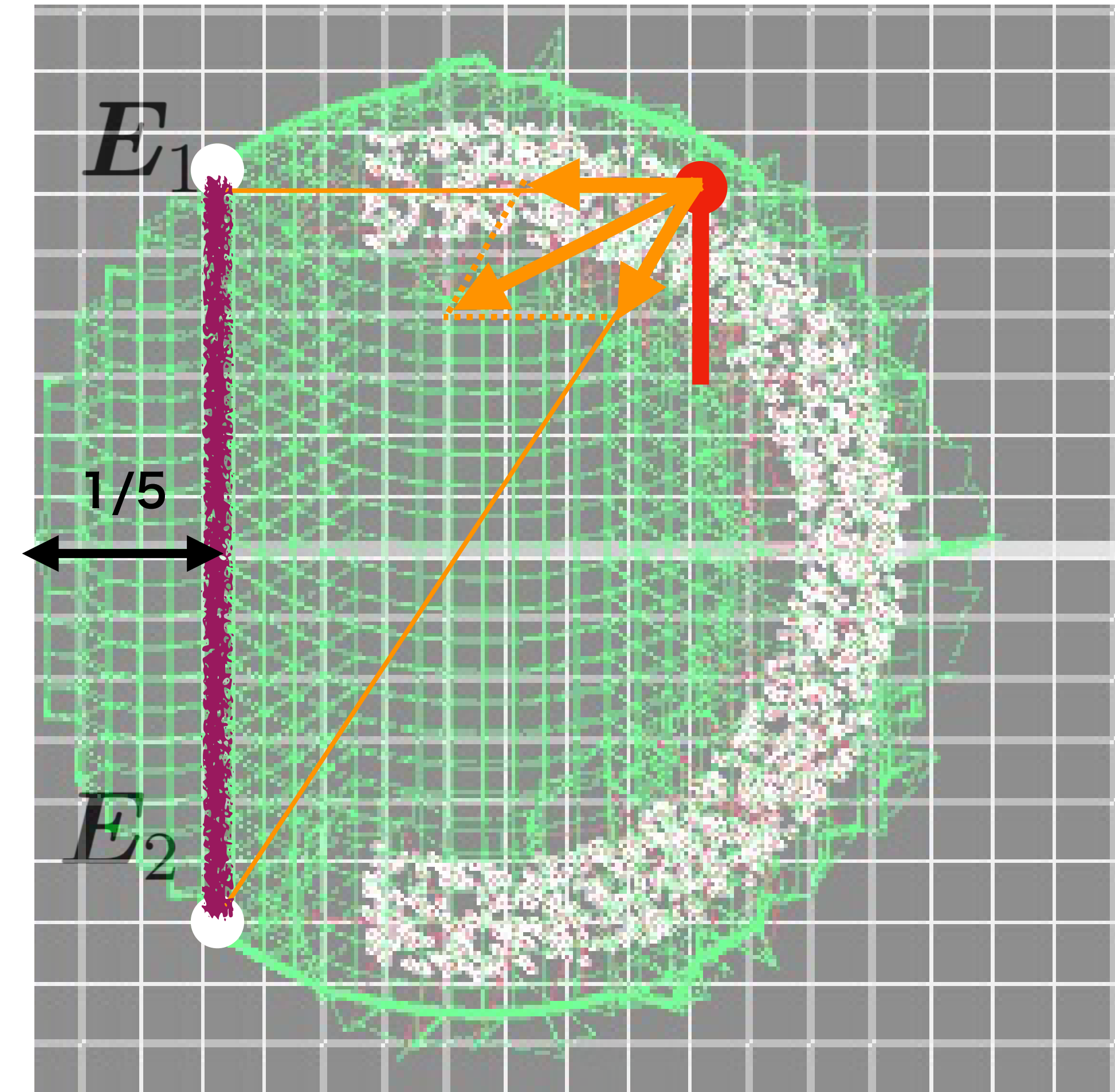


ARFシミュレーション

アクチン分子の先端の更新式

$$\mathbf{B}_i \leftarrow \mathbf{B}_i - \gamma \left(\frac{\mathbf{B}_i - \mathbf{E}_1}{\|\mathbf{B}_i - \mathbf{E}_1\|^w} + \frac{\mathbf{B}_i - \mathbf{E}_2}{\|\mathbf{B}_i - \mathbf{E}_2\|^w} \right) dt$$

ストレスファイバ方向へのアクチンの移動をストレスファイバ両端2点からの引きつけで表現

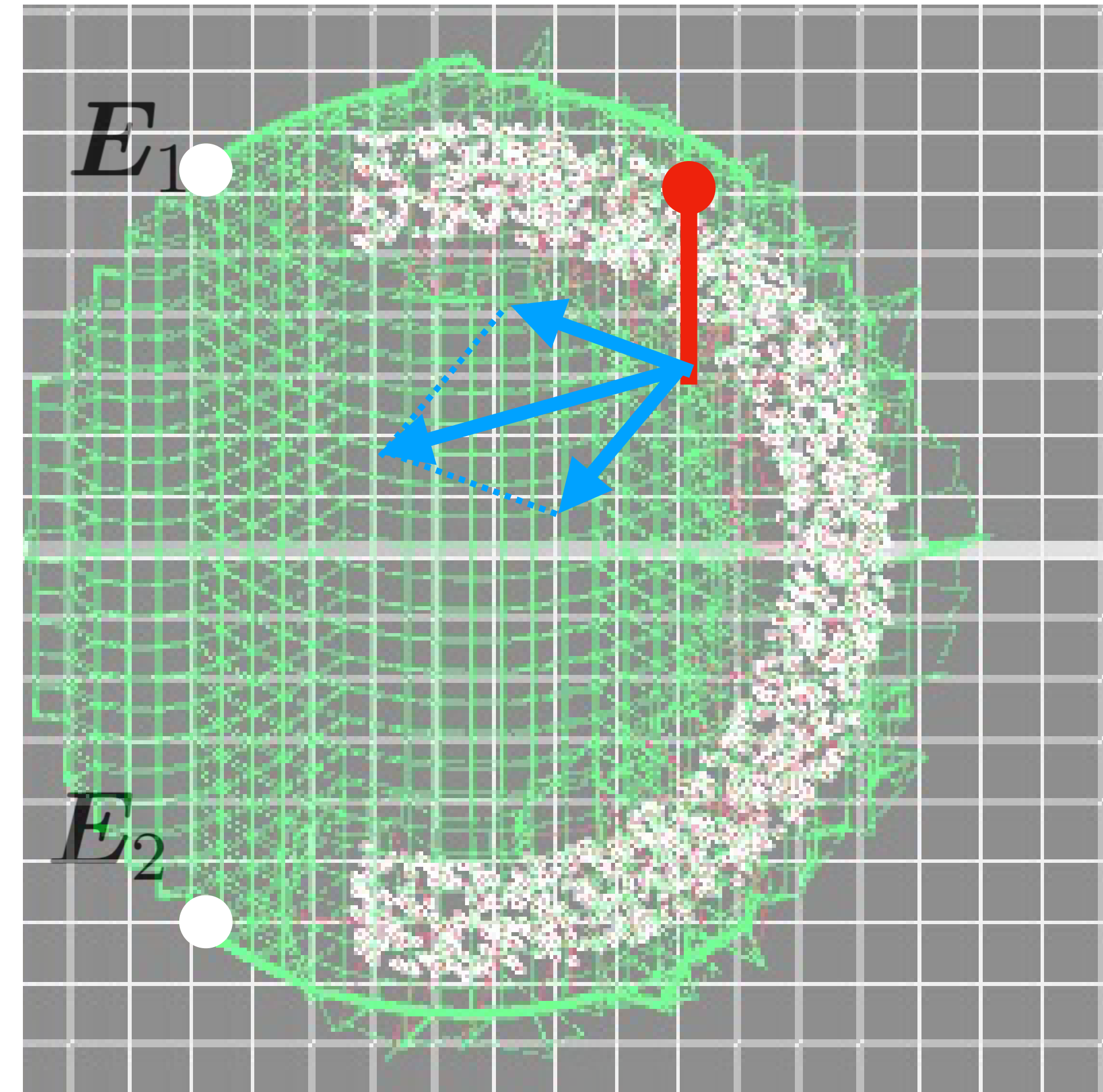


ARFシミュレーション

アクチン分子の後端の更新式

$$\mathbf{P}_i \leftarrow \mathbf{P}_i - \delta \left(\frac{\mathbf{P}_i - \mathbf{E}_1}{\|\mathbf{P}_i - \mathbf{E}_1\|^w} + \frac{\mathbf{P}_i - \mathbf{E}_2}{\|\mathbf{P}_i - \mathbf{E}_2\|^w} \right) dt$$

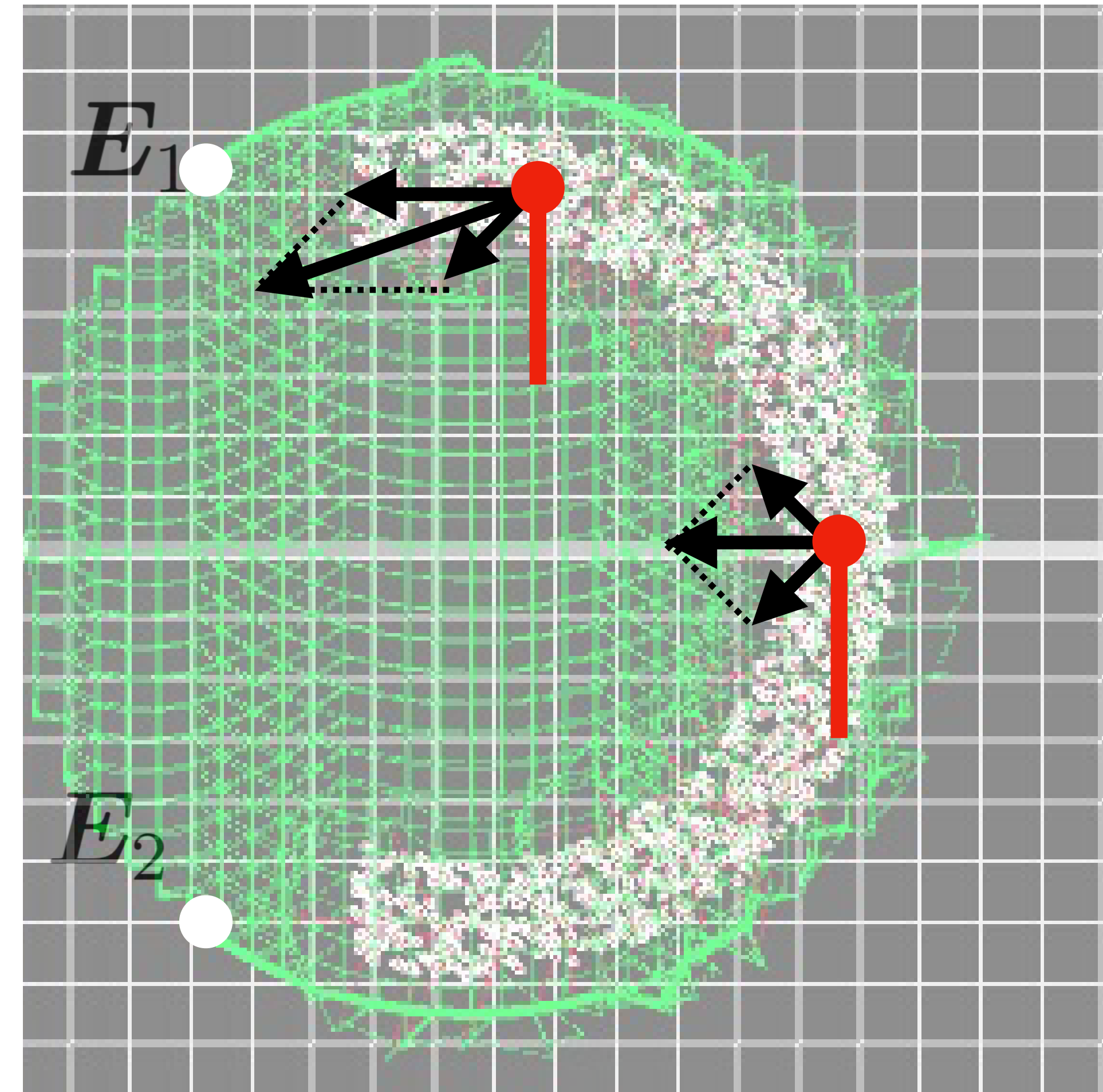
ストレスファイバを2点で表現し、その方向への合力で移動



ARFによる牽引効果

$$\begin{cases} B_i \leftarrow B_i - \gamma \left(\frac{B_i - E_1}{\|B_i - E_1\|^w} + \frac{B_i - E_2}{\|B_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \\ P_i \leftarrow P_i - \delta \left(\frac{P_i - E_1}{\|P_i - E_1\|^w} + \frac{P_i - E_2}{\|P_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \end{cases}$$

$w = 2$: SFに近いアクチン分子ほど強く引く (距離依存ARF)

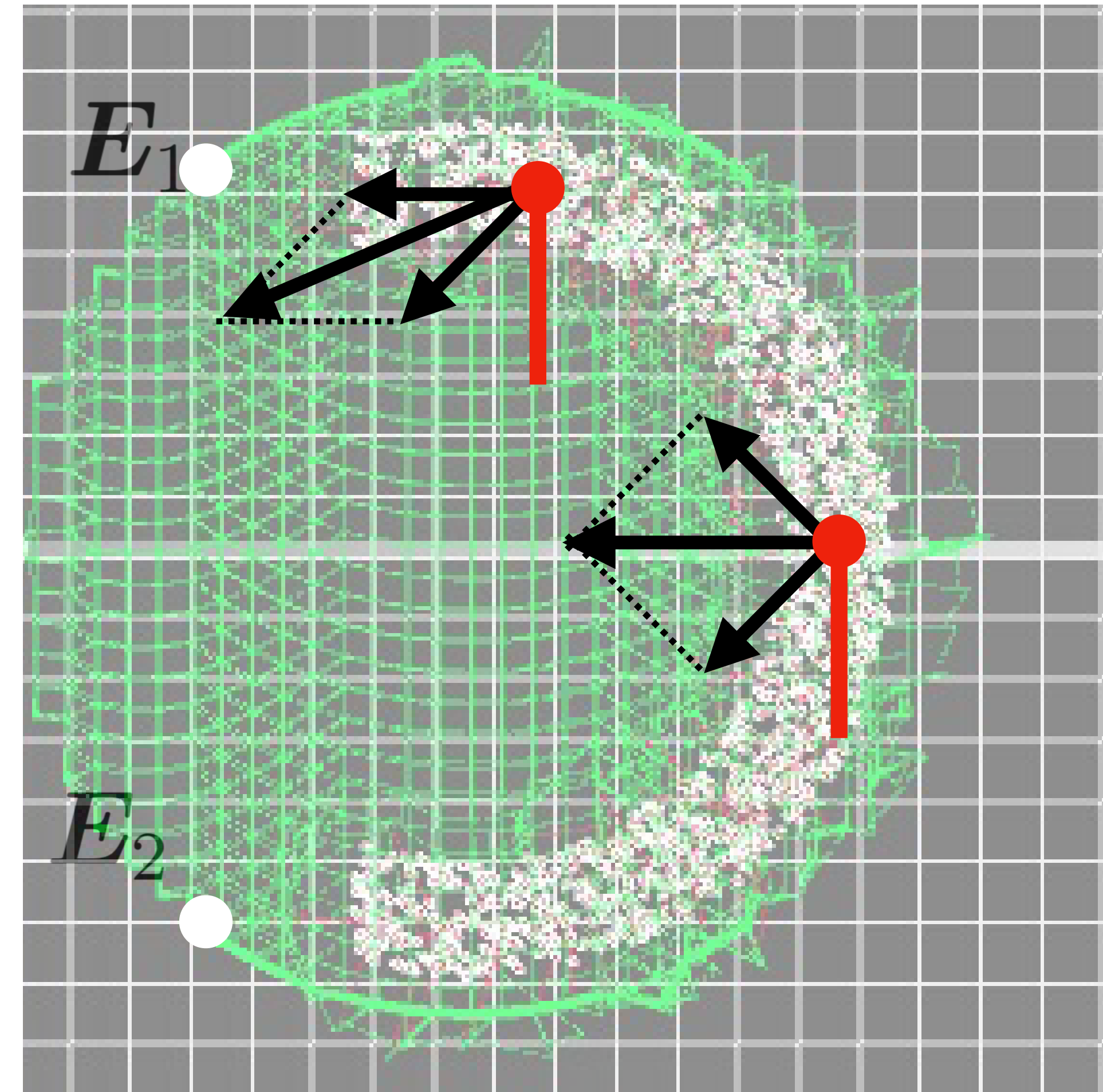


ARFによる牽引効果

$$\begin{cases} B_i \leftarrow B_i - \gamma \left(\frac{B_i - E_1}{\|B_i - E_1\|^w} + \frac{B_i - E_2}{\|B_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \\ P_i \leftarrow P_i - \delta \left(\frac{P_i - E_1}{\|P_i - E_1\|^w} + \frac{P_i - E_2}{\|P_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \end{cases}$$

$w = 2$: SFに近いアクチン分子ほど強く引く (距離依存ARF)

$w = 1$: 各アクチン分子を一様に引く (距離非依存ARF)

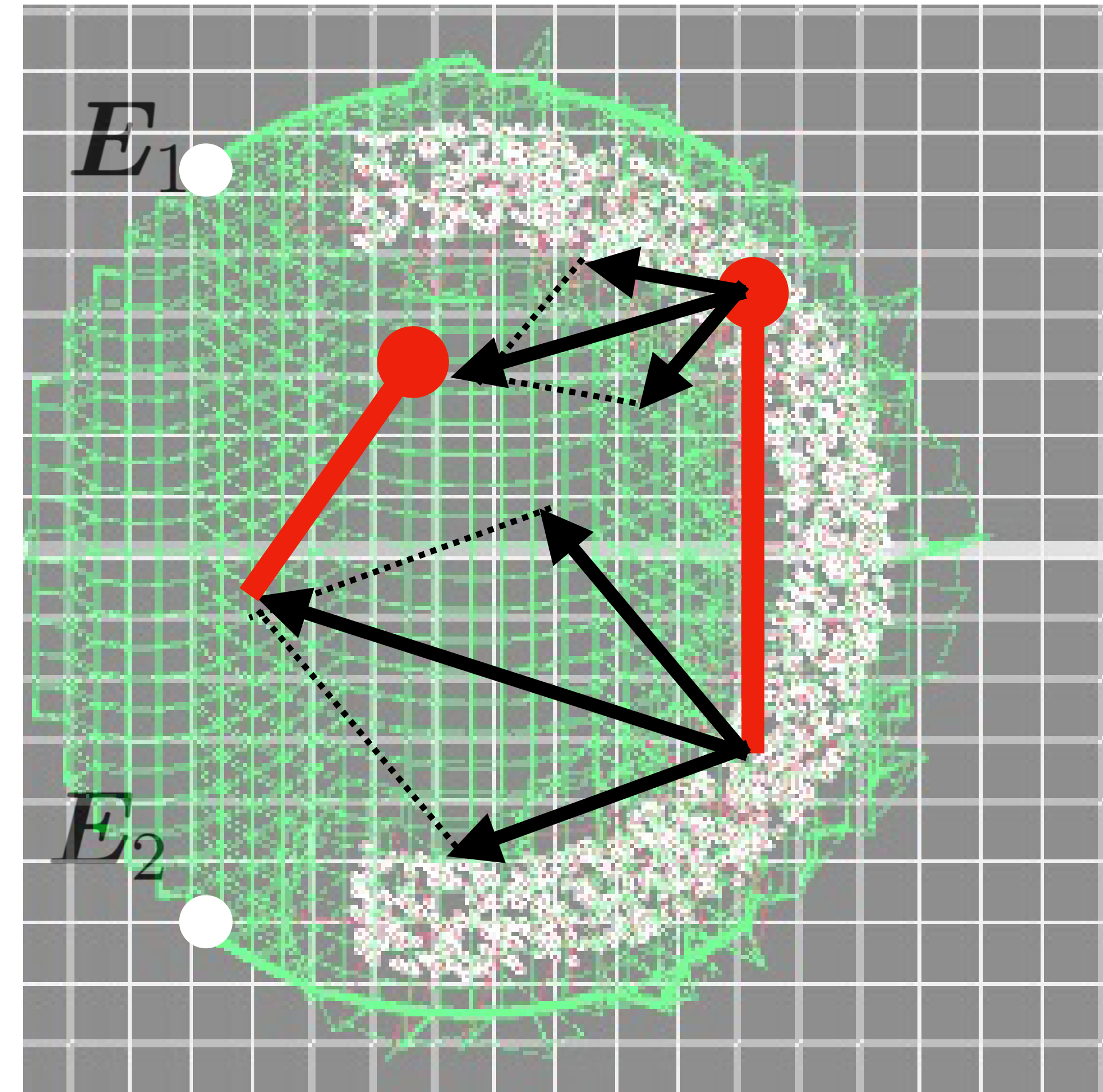


ARFによる配向効果

$$\begin{cases} B_i \leftarrow B_i - \gamma \left(\frac{B_i - E_1}{\|B_i - E_1\|^w} + \frac{B_i - E_2}{\|B_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \\ P_i \leftarrow P_i - \delta \left(\frac{P_i - E_1}{\|P_i - E_1\|^w} + \frac{P_i - E_2}{\|P_i - E_2\|^w} \right) \cdot dt \end{cases}$$

$\gamma < \delta$ のとき、後端を強く引いて配向

$\gamma = \delta$ のとき、配向効果なし

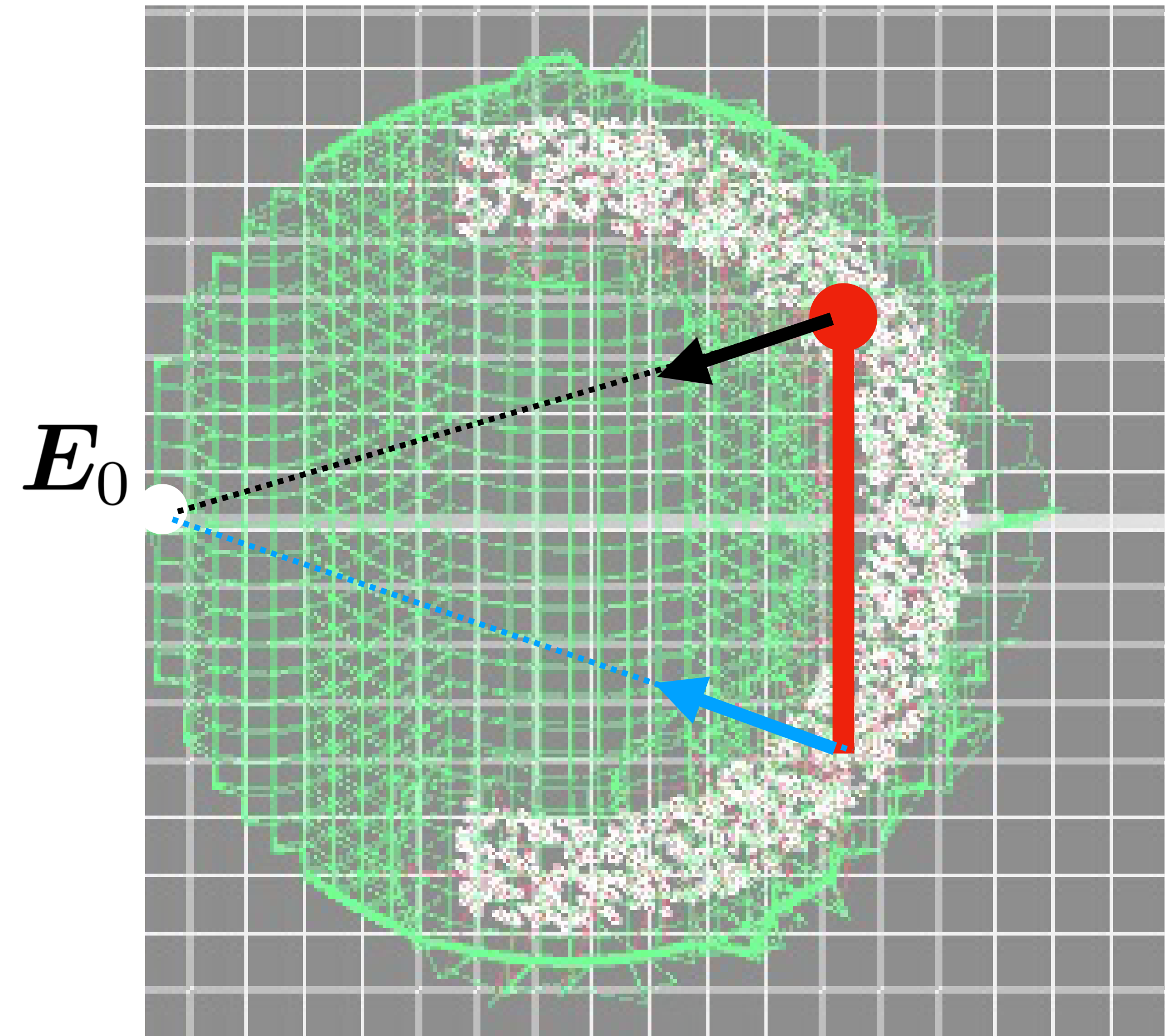


ストレスファイバが1つの場合

$$\begin{cases} B_i \leftarrow B_i - \alpha \frac{B_i - E_0}{\|B_i - E_0\|^w} \cdot dt \\ P_i \leftarrow P_i - \beta \frac{P_i - E_0}{\|P_i - E_0\|^w} \cdot dt \end{cases}$$

$\alpha < \beta$ で配向効果を表現

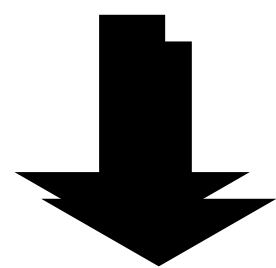
アクチン分子を細胞膜の最後部
へ引きつけると仮定



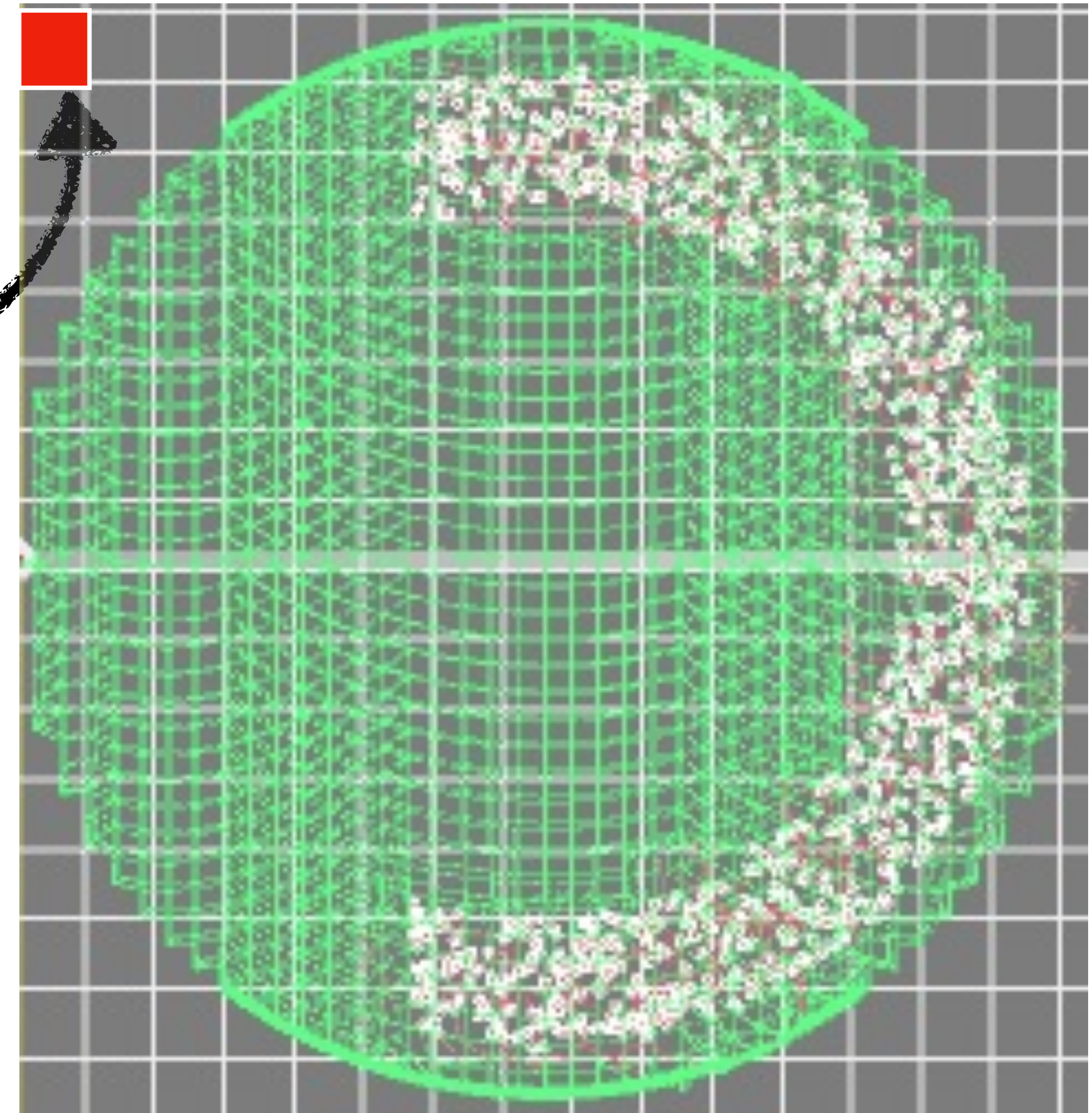
消滅と再発生

アクチン密度が高い領域ほど
アクチン重合は活発 [Yumura et al.1998]

格子状に分割されたエリアごとにア
クチンの密度を計算し、その値がし
きい値以下ならば消滅



新たな重合方向を決定された後に
細胞膜の近くに再発生

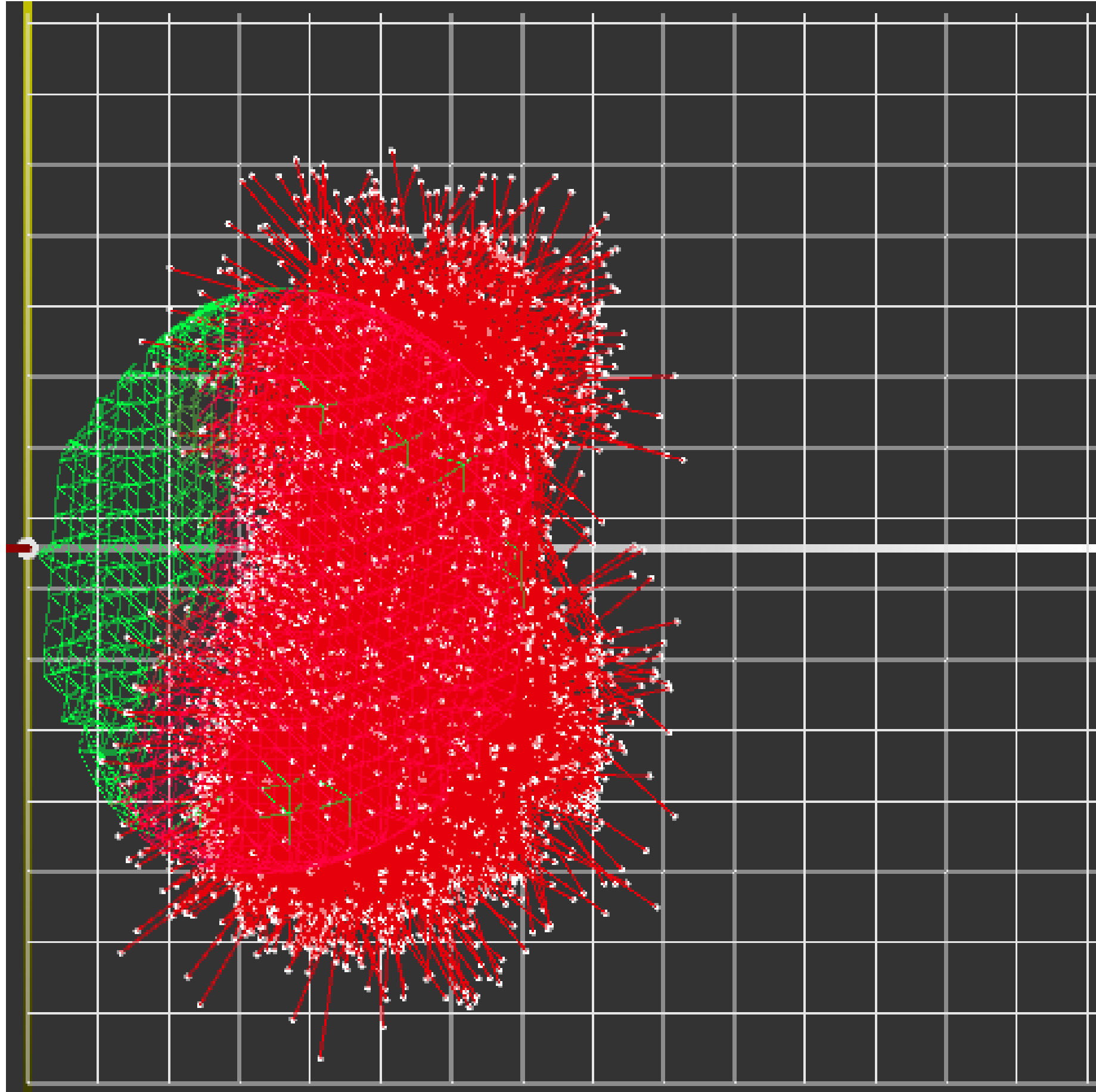


シミュレーション結果

結果

ARF条件

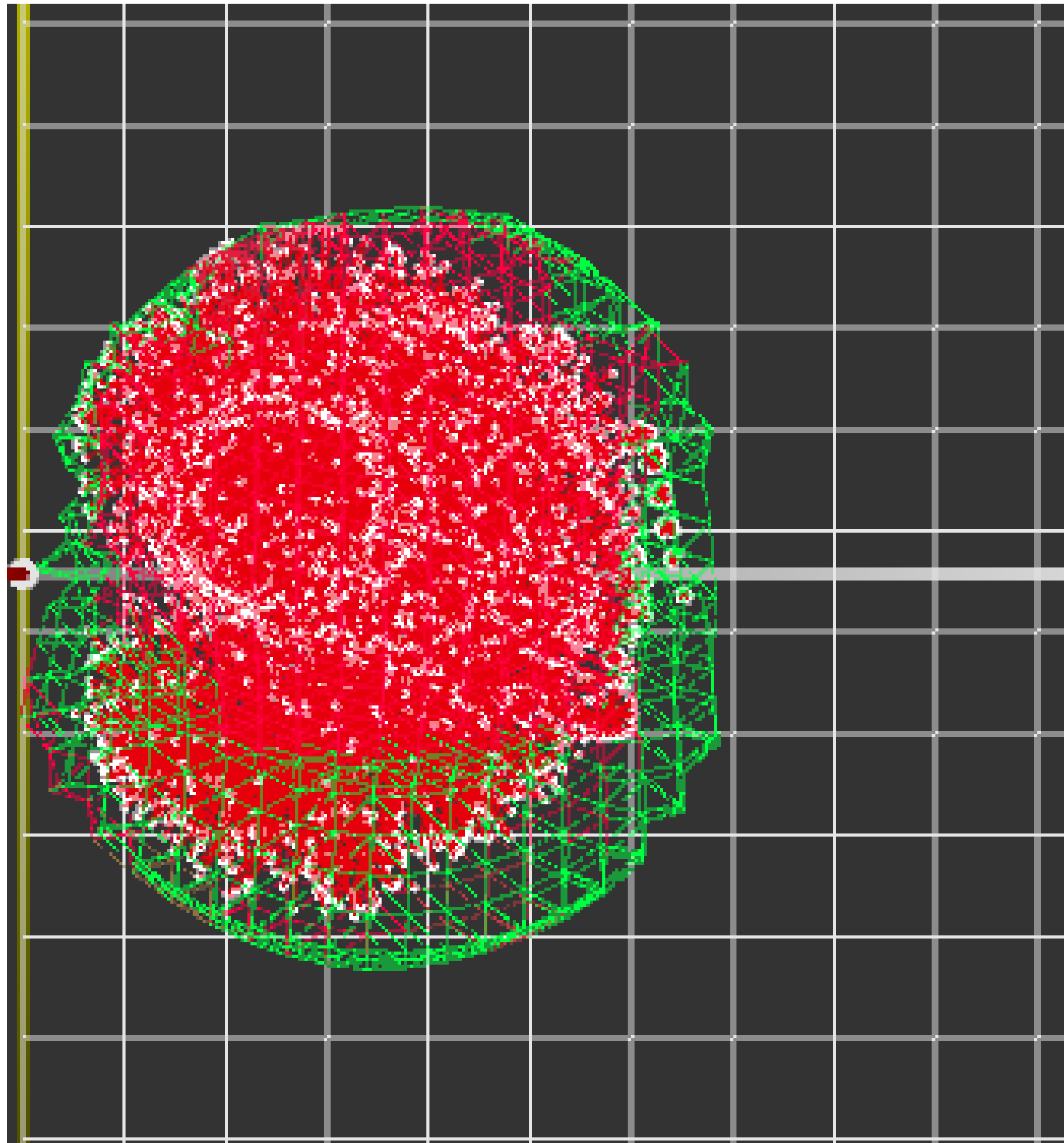
- ・ARFなし（アクチン分子の重合のみ）



ARF なし

アクチン分子は広がり続け細胞は破裂

結果



ARF条件

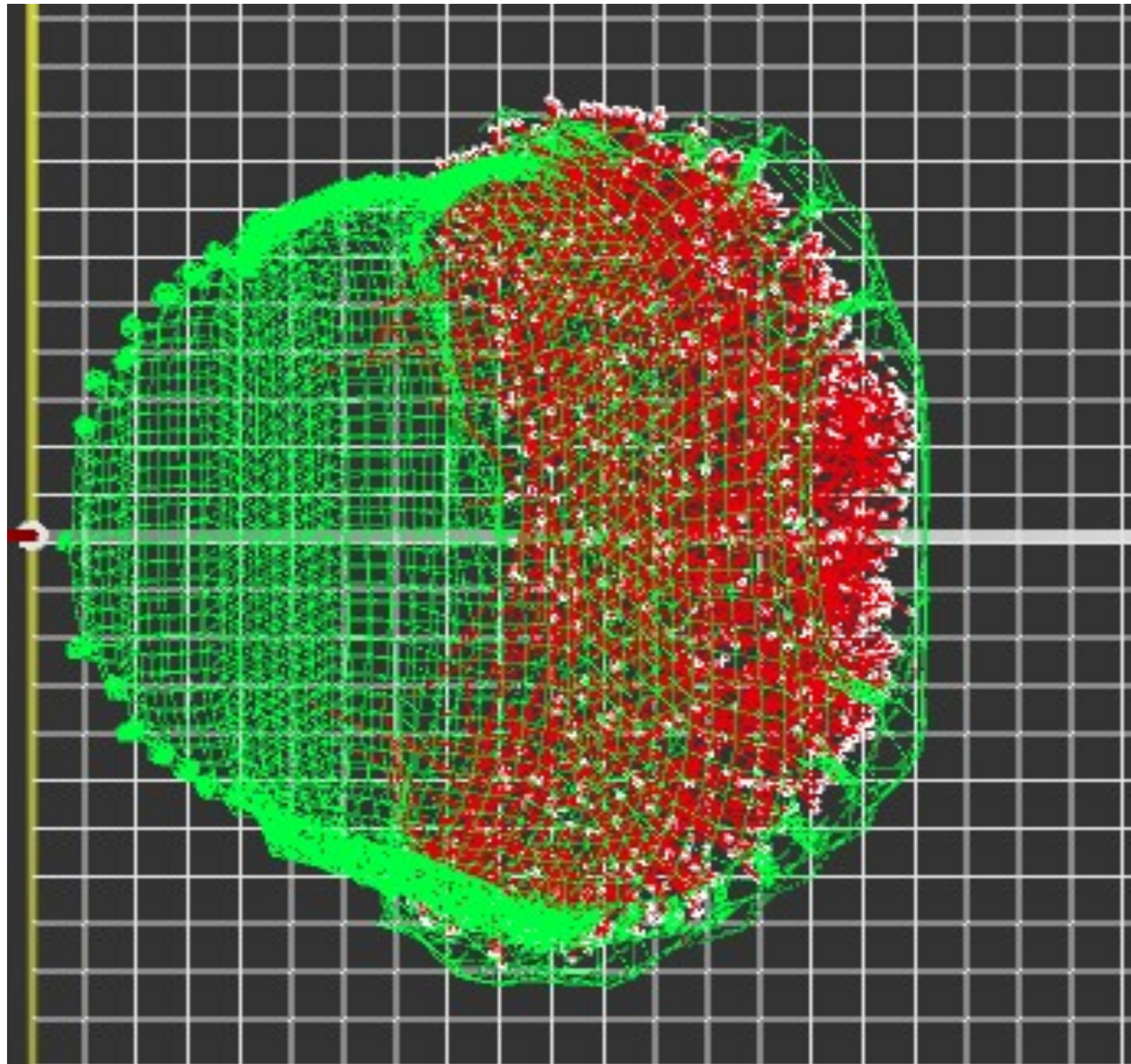
SF：1点の場合

配向効果あり

距離非依存型ARF

ARFの効果を導入するとアクチン分子の発散を抑制⇒ **ARFは細胞形状維持に重要**

結果



ARF条件

SF：2点の場合

配向効果あり

距離非依存型ARF

ARFあり（SF方向への牽引）の場合、アクチン分子は実際の半月状に近い形に凝集
⇒ **先端が膜側を向くことで細胞前方を押し出すことができ、推進可能な形になっている**

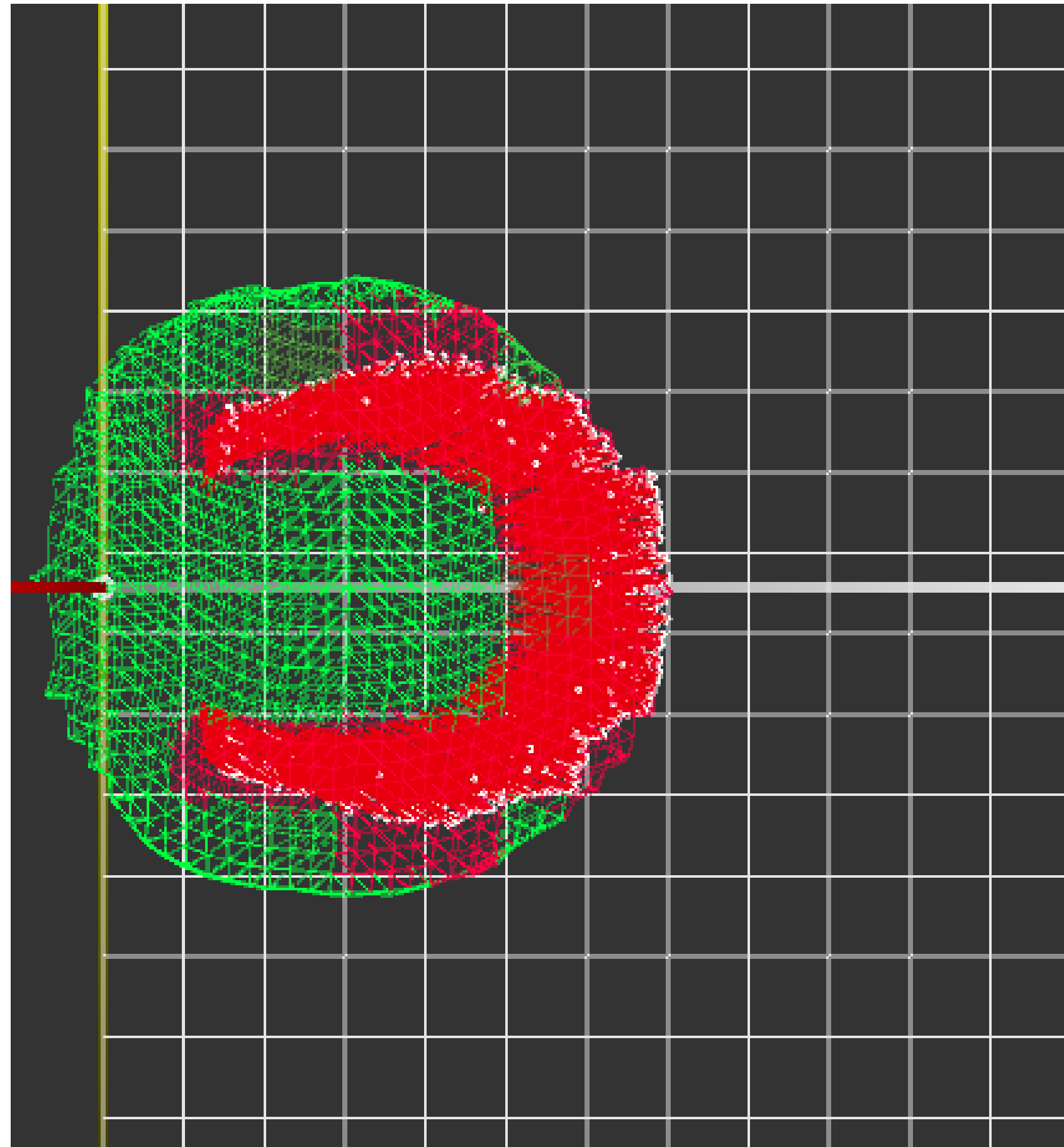
結果

ARF条件

SF：2点の場合

配向効果あり

距離依存型ARF



距離依存型ARFの場合

距離依存型ARFの場合、半月状の形状から
遠ざかり縦長く凝集⇒ **全アクチンを一様に
牽引することが半月状形成に寄与**

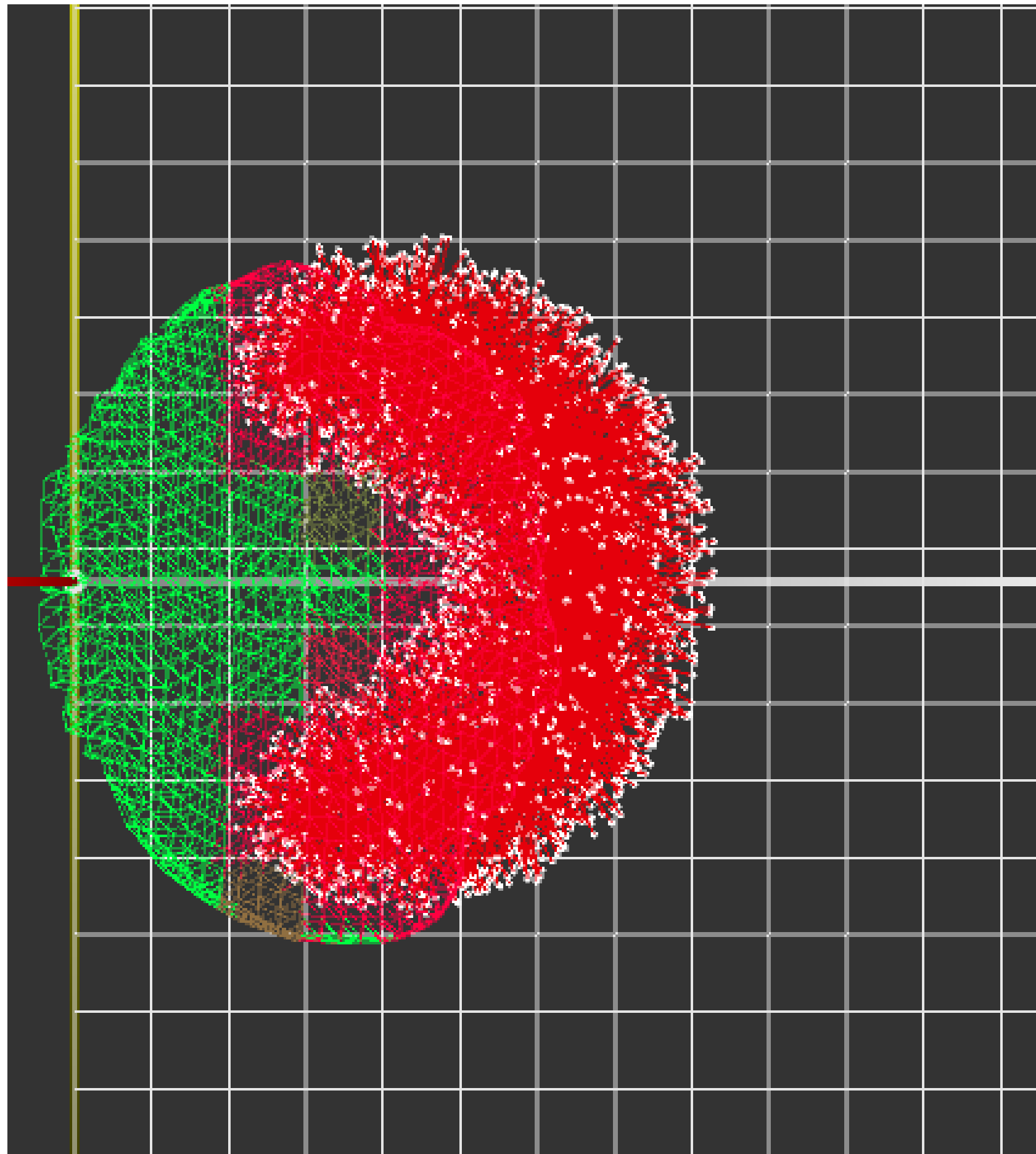
結果

ARF条件

SF：2点の場合

配向効果なし

距離非依存型ARF



配向効果無しARFの場合

配向効果が無しの場合、アクチンの先端が
全方向に向くため凝集領域が徐々に拡大⇒
**配向効果はアクチン分子を細胞膜側へ向け、
形態の維持に寄与**

まとめ

まとめ

ケラトサイトの遊走時の半月状形態がどのように形成,
維持されているのかをARFを様々な条件下でシミュレー
ションした場合の細胞の形状変化を観察することで検討

結果

- ・距離非依存型ARFが細胞の膨張を防ぐ(形状維持)
- ・配向効果でアクチン分子の先端を細胞膜側へ向ける
- ・SFへ引きつけられることでアクチン分子が半月状を形成, 推進方向へ揃える