

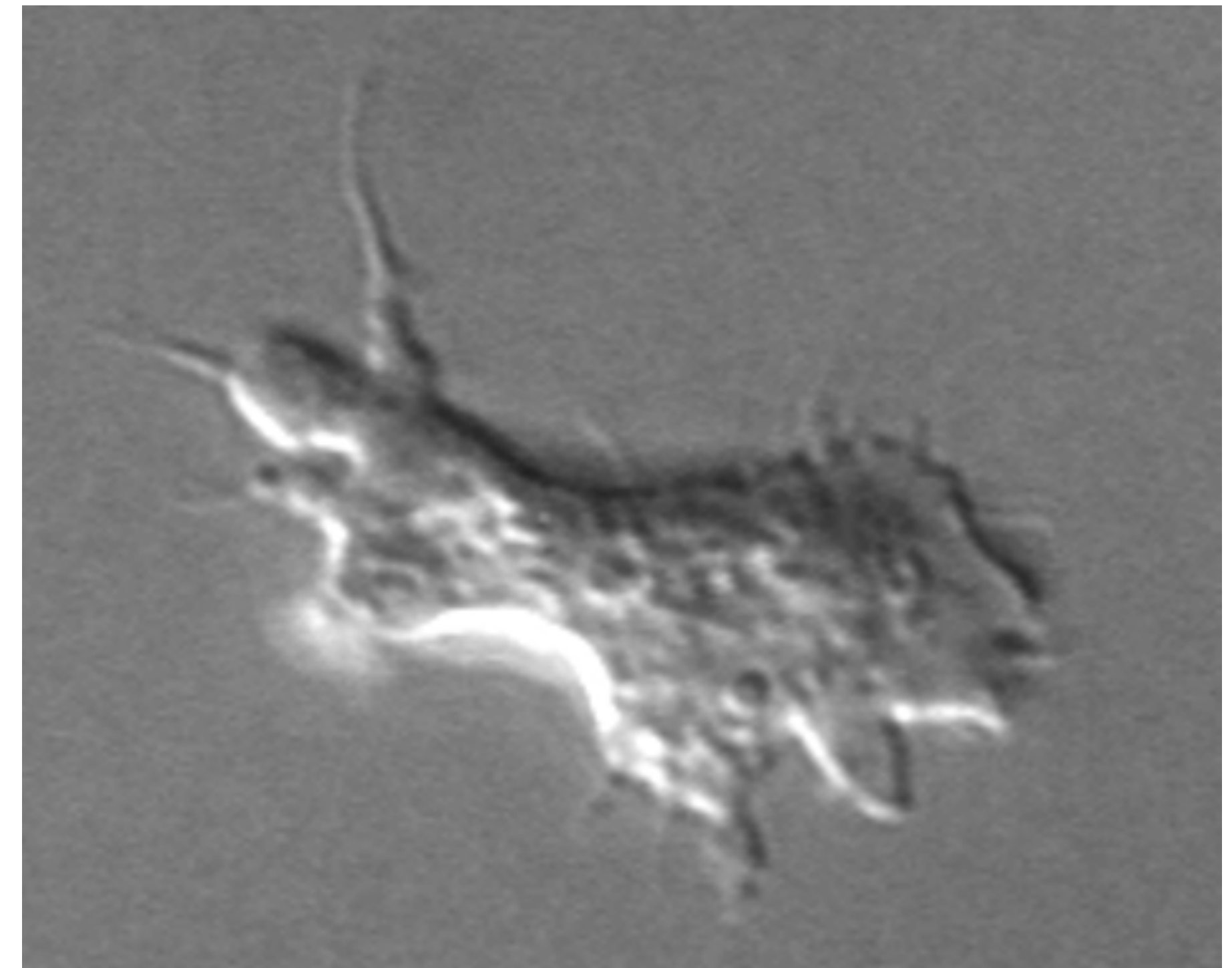
# A Computational Model of Cell Migration of Fish Keratocytes

山口大学大学院  
創成科学研究科  
徳永 優

# はじめに

## 細胞性粘菌アメーバ

- 土壌表層に広く分布する微生物
- アメーバ運動により移動
- 前端的伸長および後端的収縮によるミクロな形状変化な連続

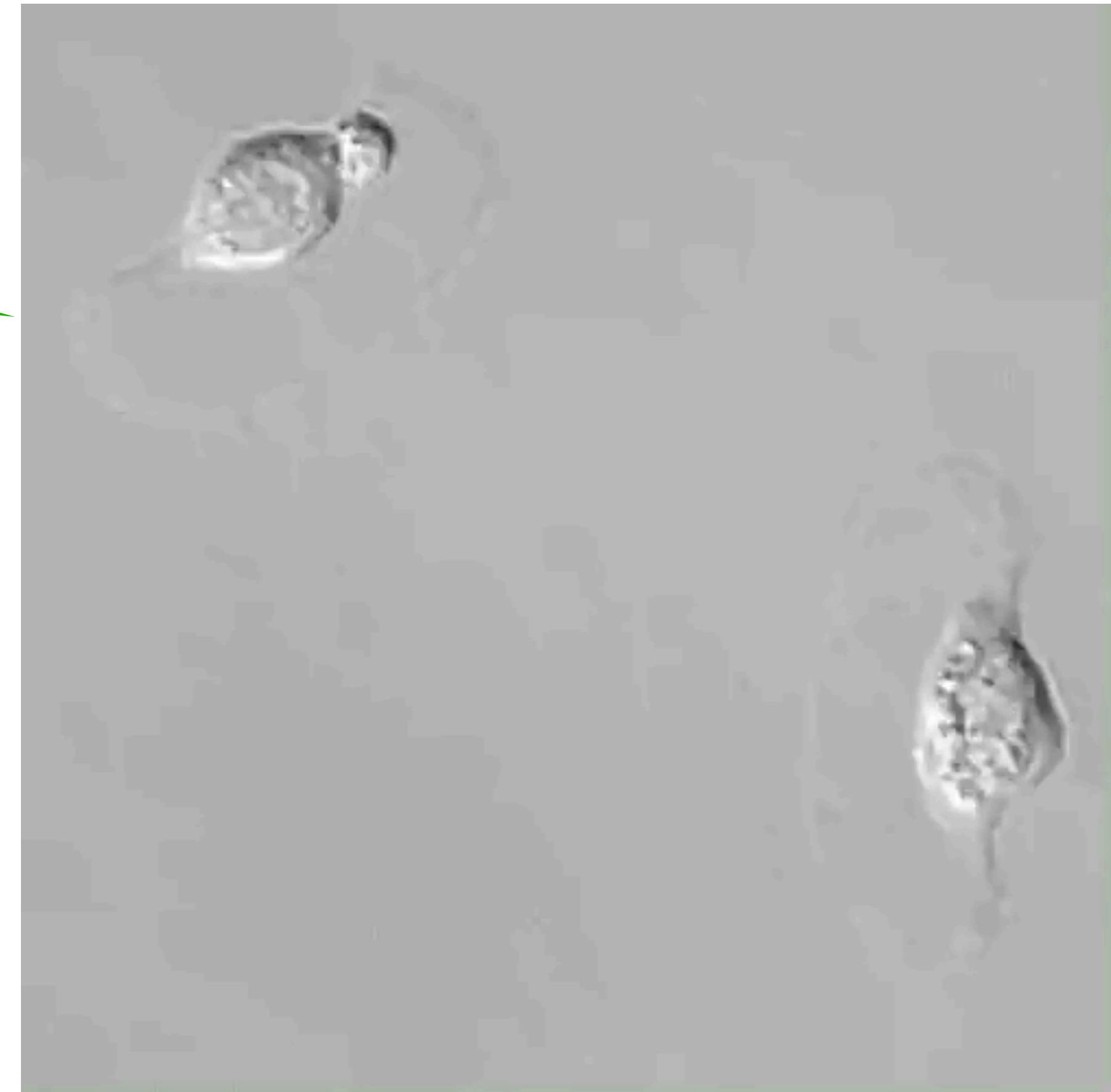


鞭毛や繊毛などの  
運動器官なし

# はじめに

ケラトサイト=魚類に存在する表皮細胞の一種

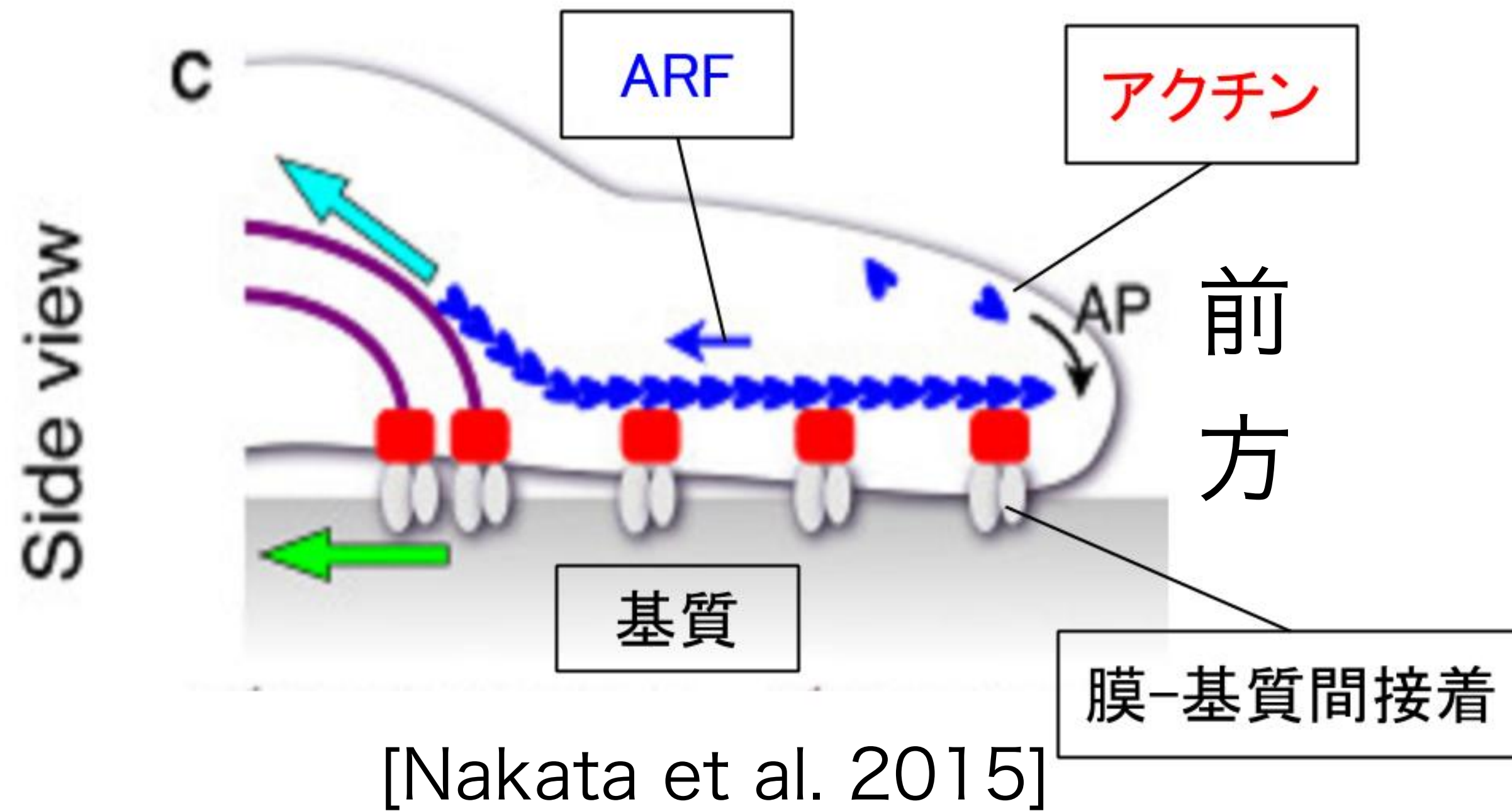
- 魚の鱗上に存在する表皮細胞
- 皮膚が創傷を受けると創傷箇所へ移動
- 特徴的なアメーバ運動
  - 通常時：立方体
  - 遊走時：半月状



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



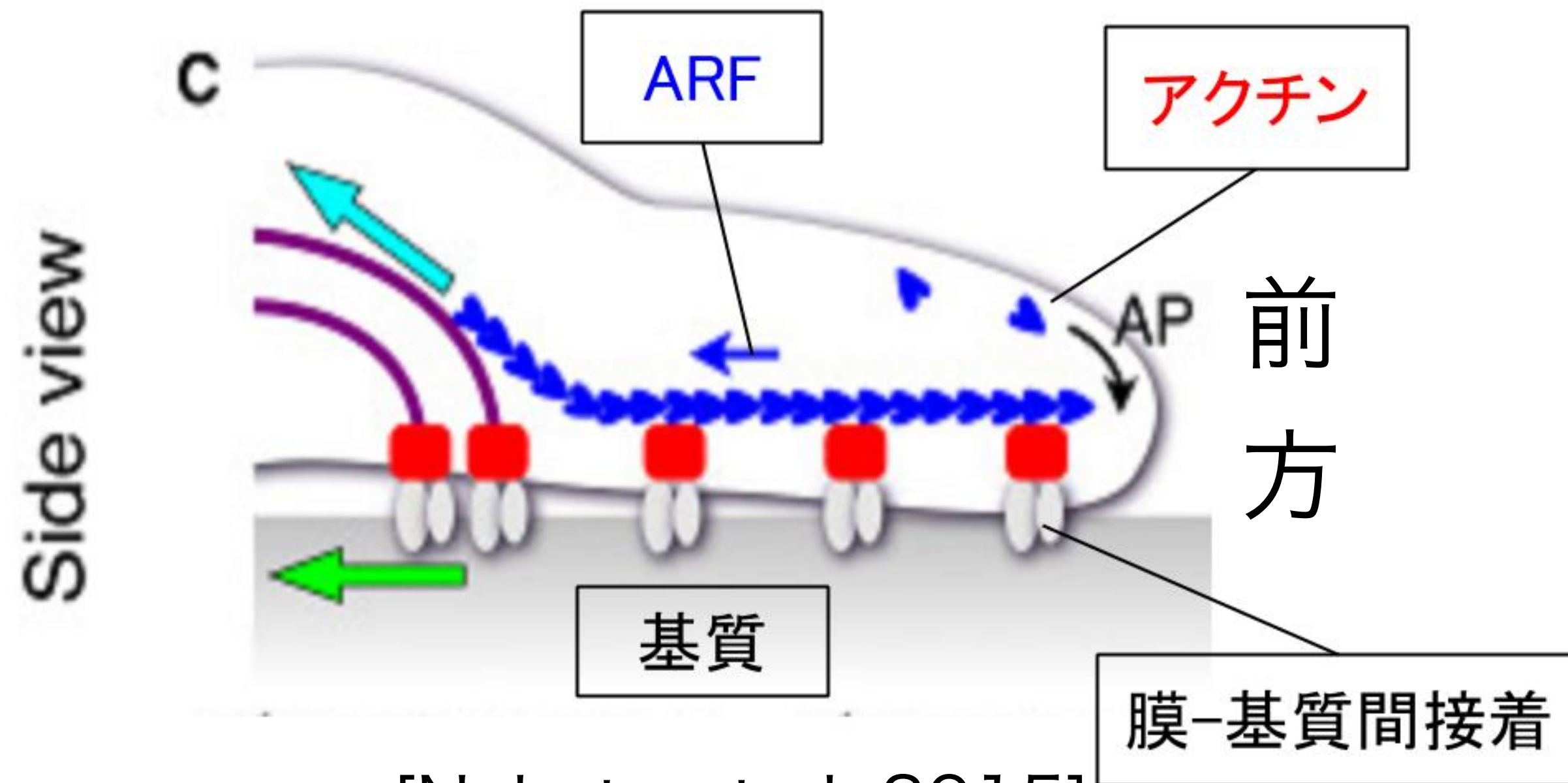
細胞前方でアクチン分子が次々連なり（重合）

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



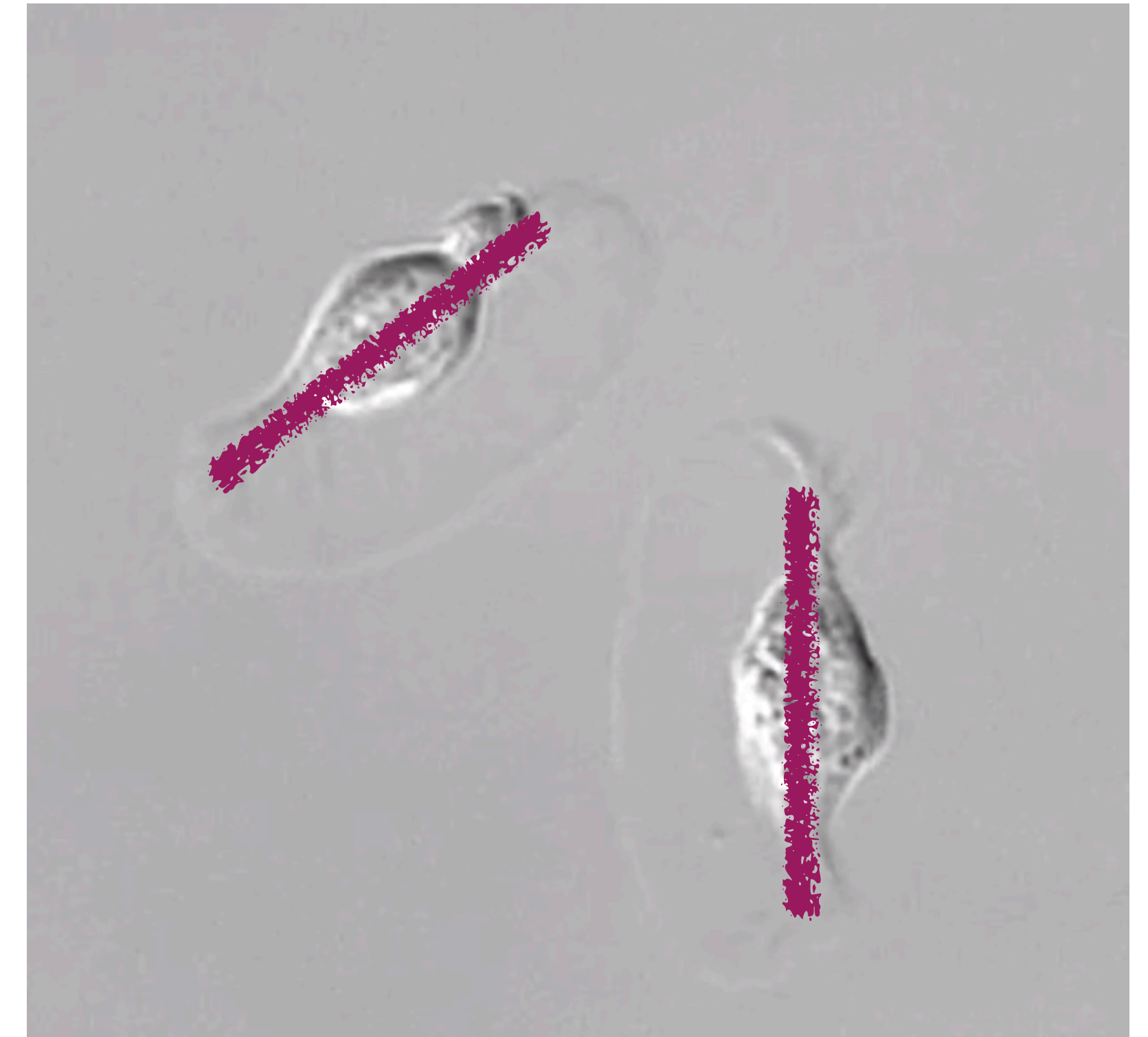
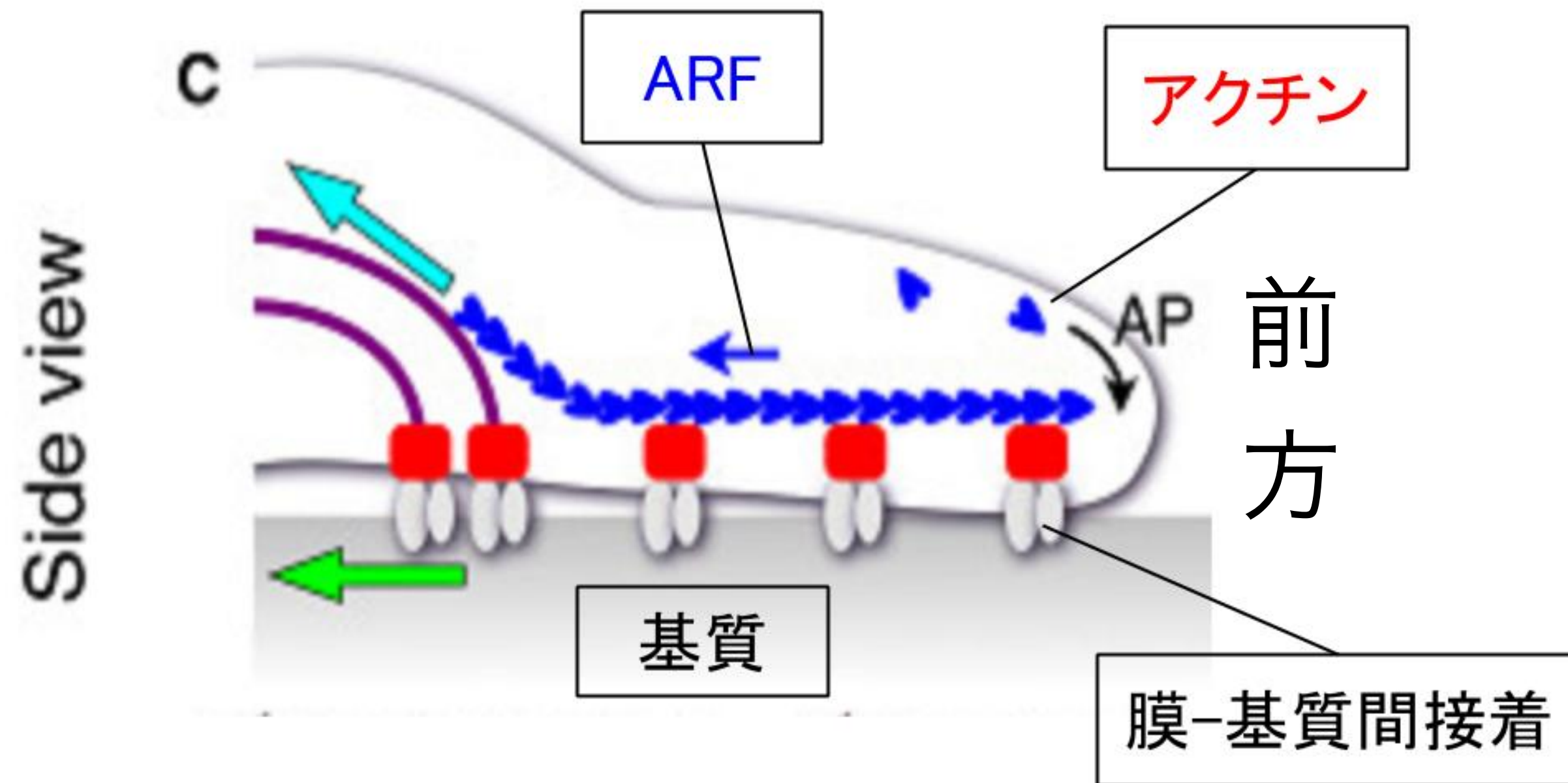
[Nakata et al. 2015]



重合する端とは逆の端ではアクチン分子が  
解離し，細胞後部へ向かう

[Lee et al. 1993]

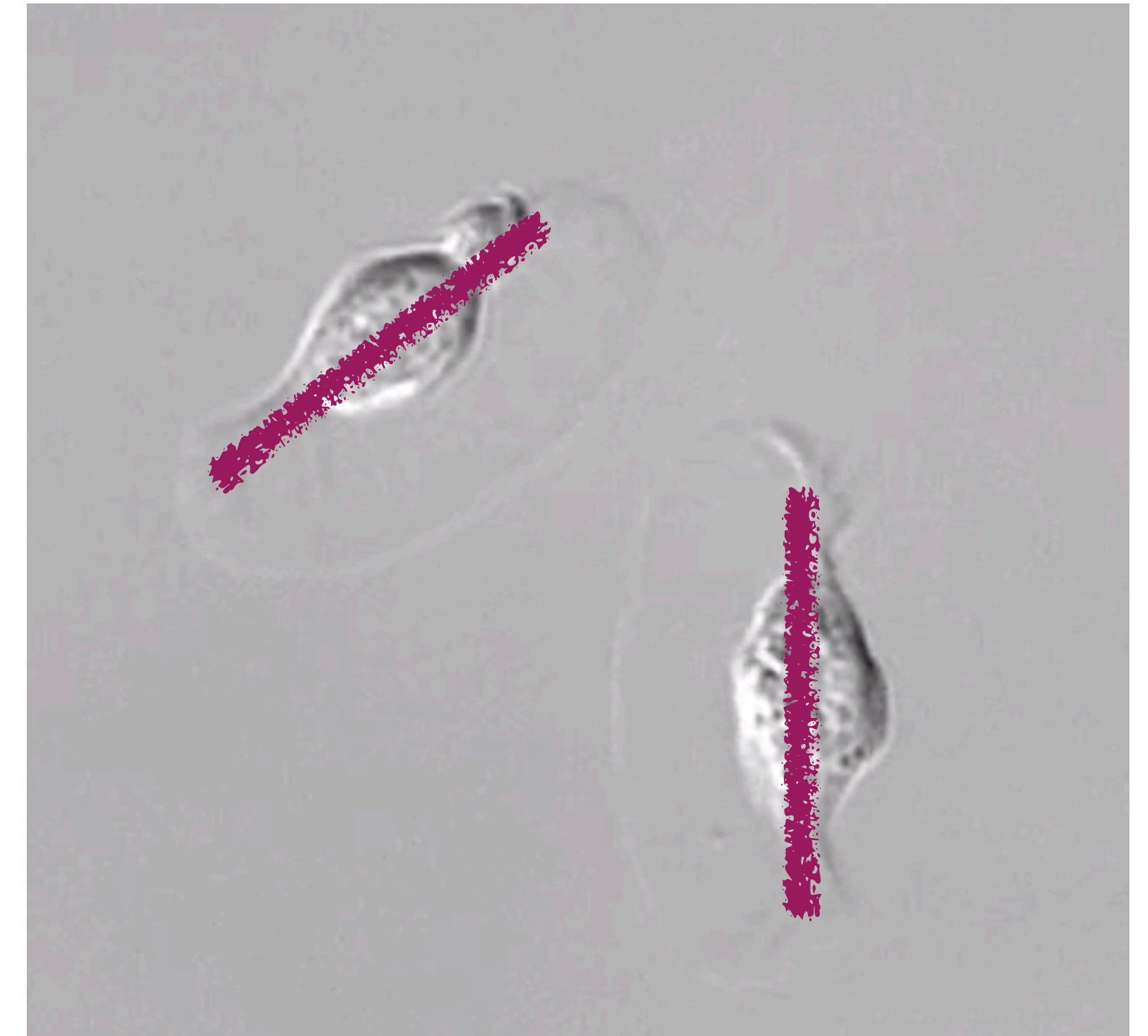
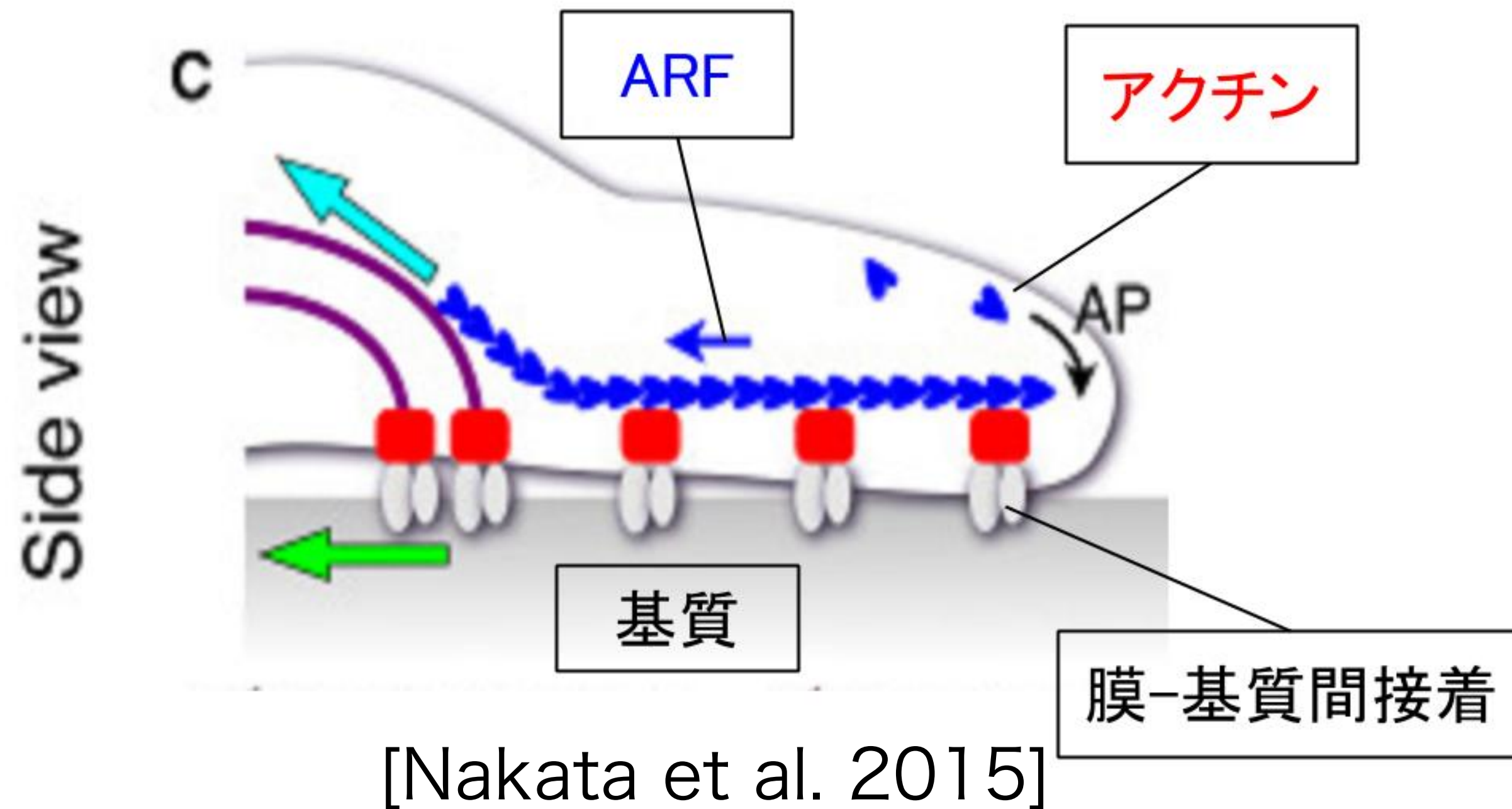
# ストレスファイバの生成



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)



ミオシン分子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]



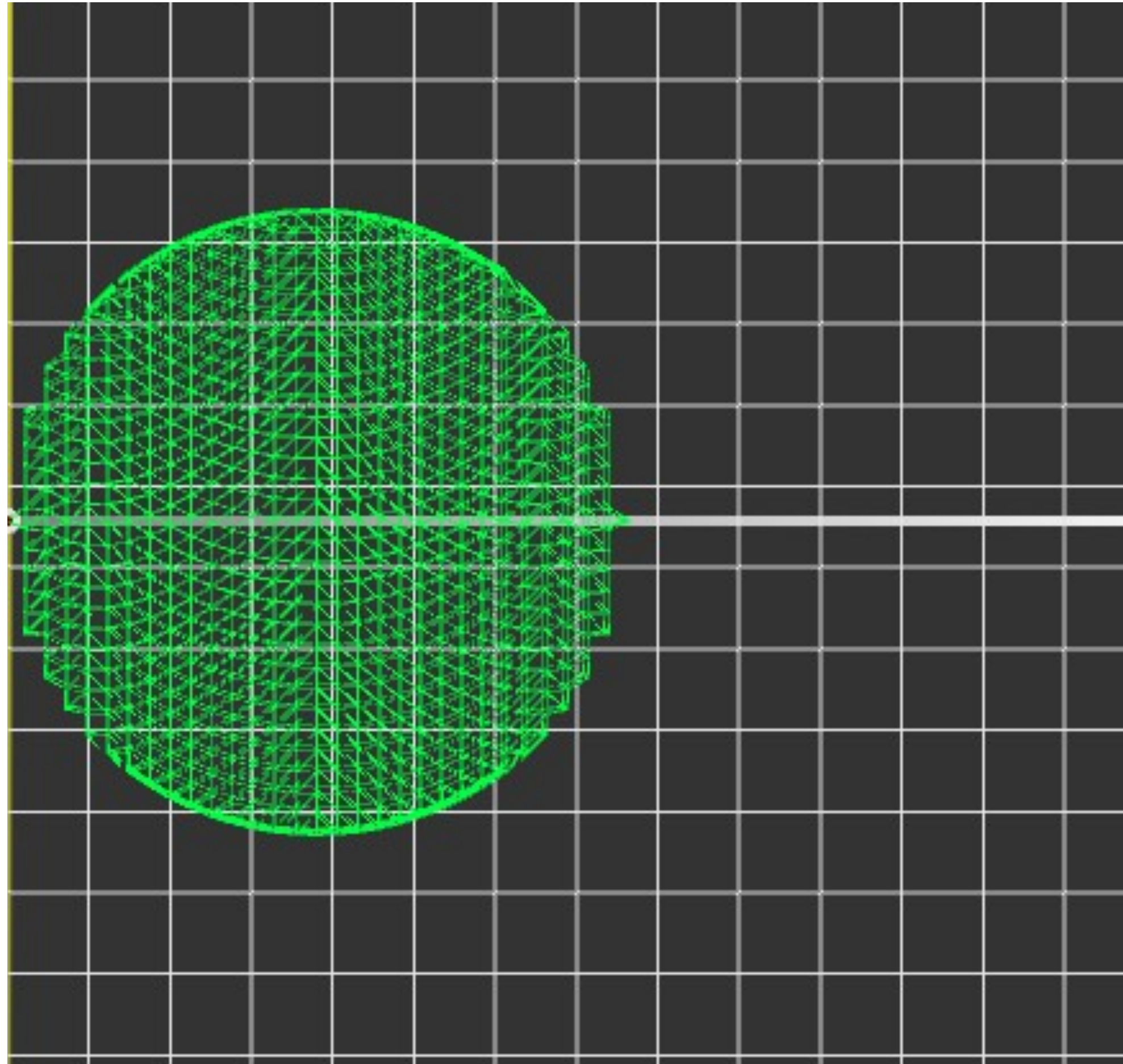
# 目的

## 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, ケラトサイトが遊走時に半月状形態を形成・維持  
するメカニズムを解明

# 実験手法

# 初期配置



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



# 細胞膜シミュレーション

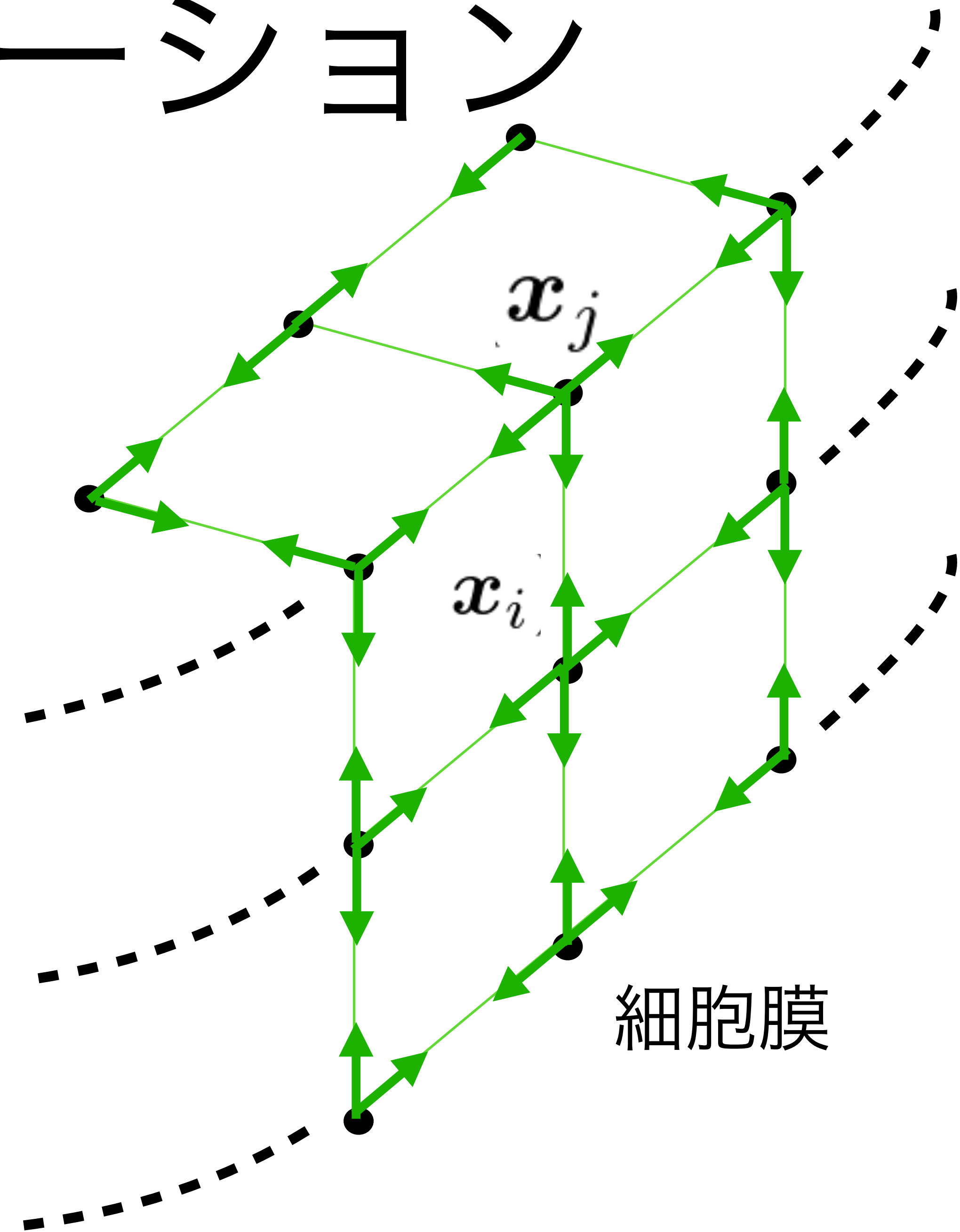
$$m \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i^m + \mathbf{F}_i^a - \eta \frac{d\mathbf{x}_i}{dt}$$

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

二分子間の初期距離

バネ定数

膜分子の位置



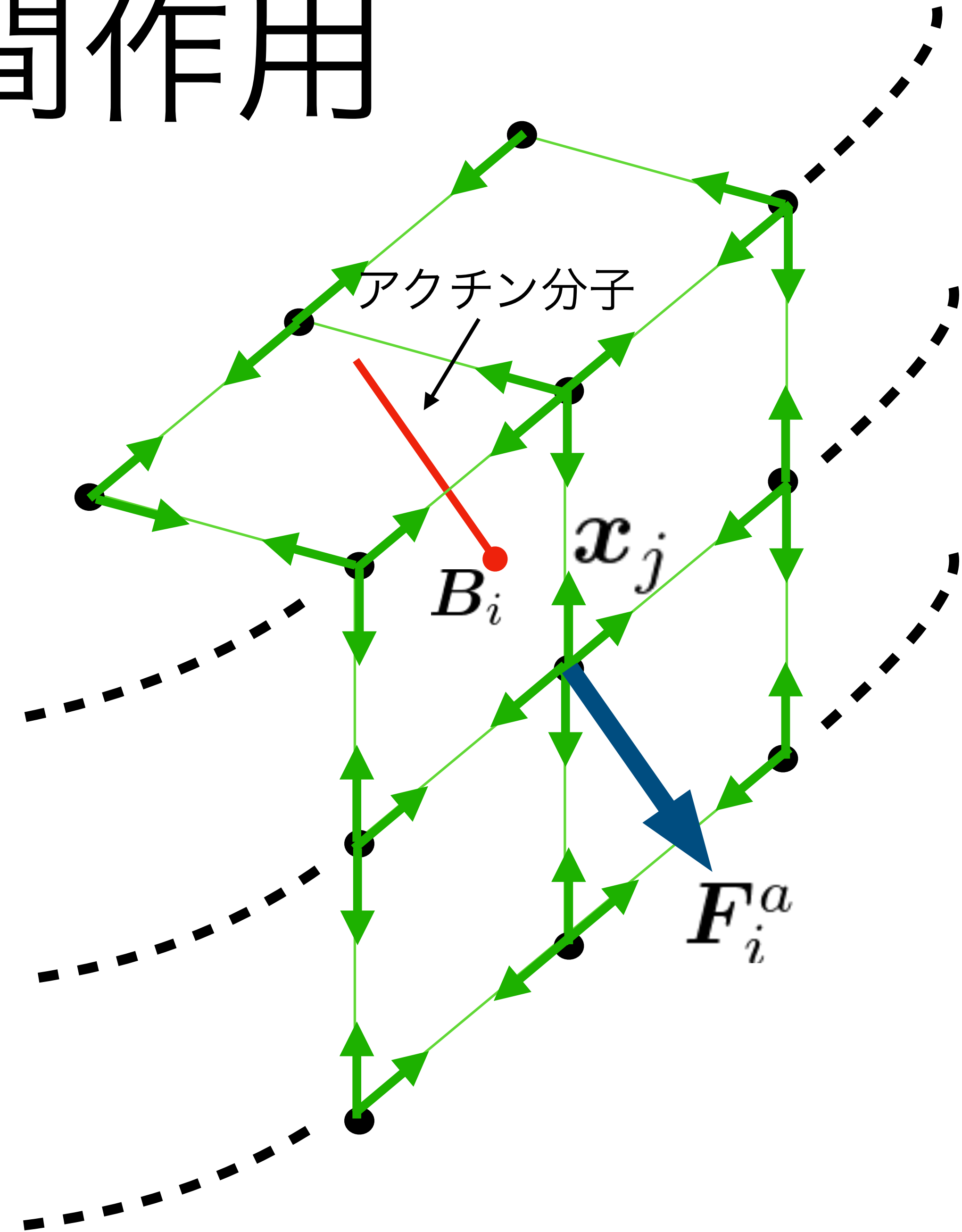
# 膜-アクチン間作用

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

反発力の強度を示すパラメータ

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

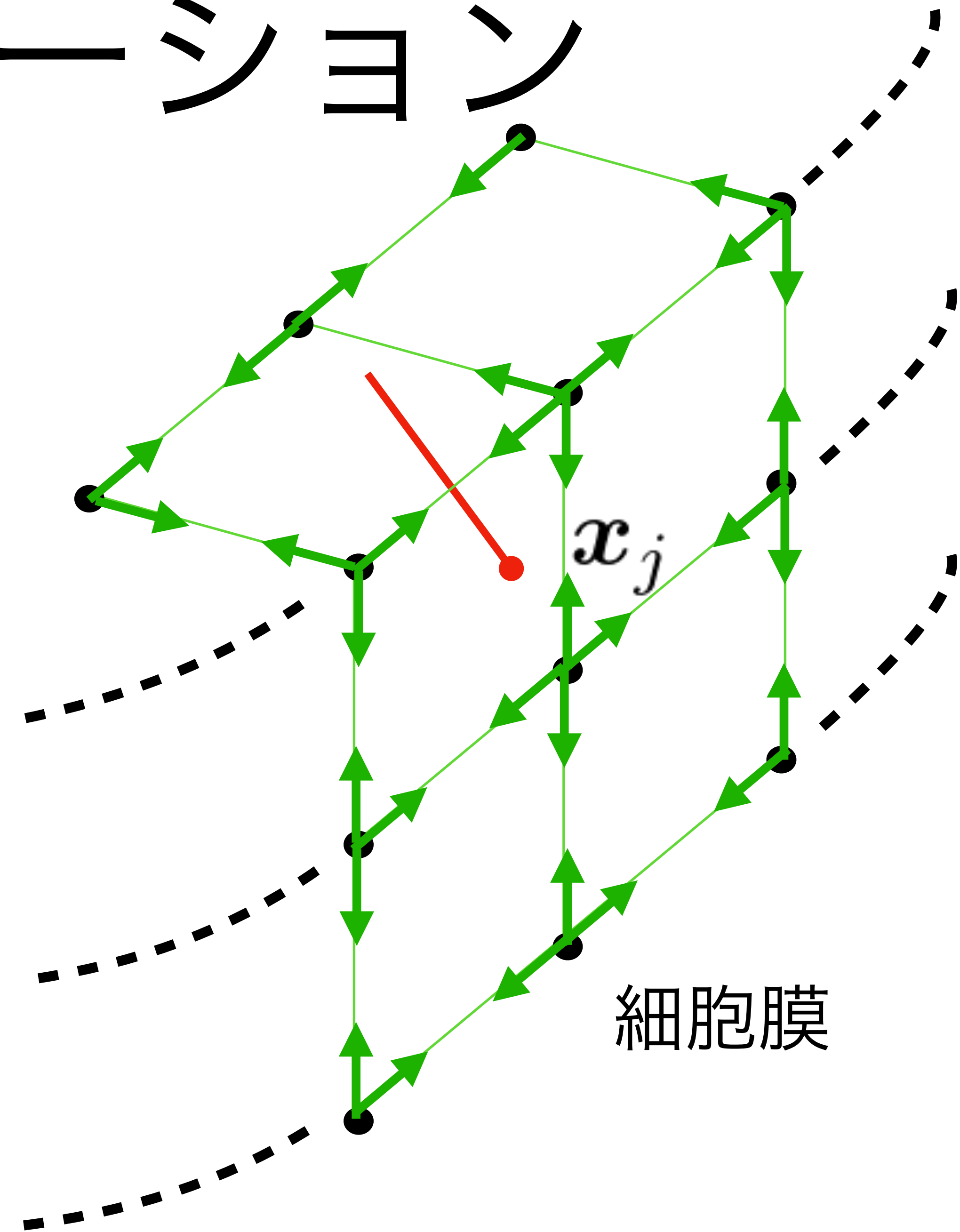
アクチン分子の先端の位置



# 細胞膜シミュレーション

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

粘性抵抗力

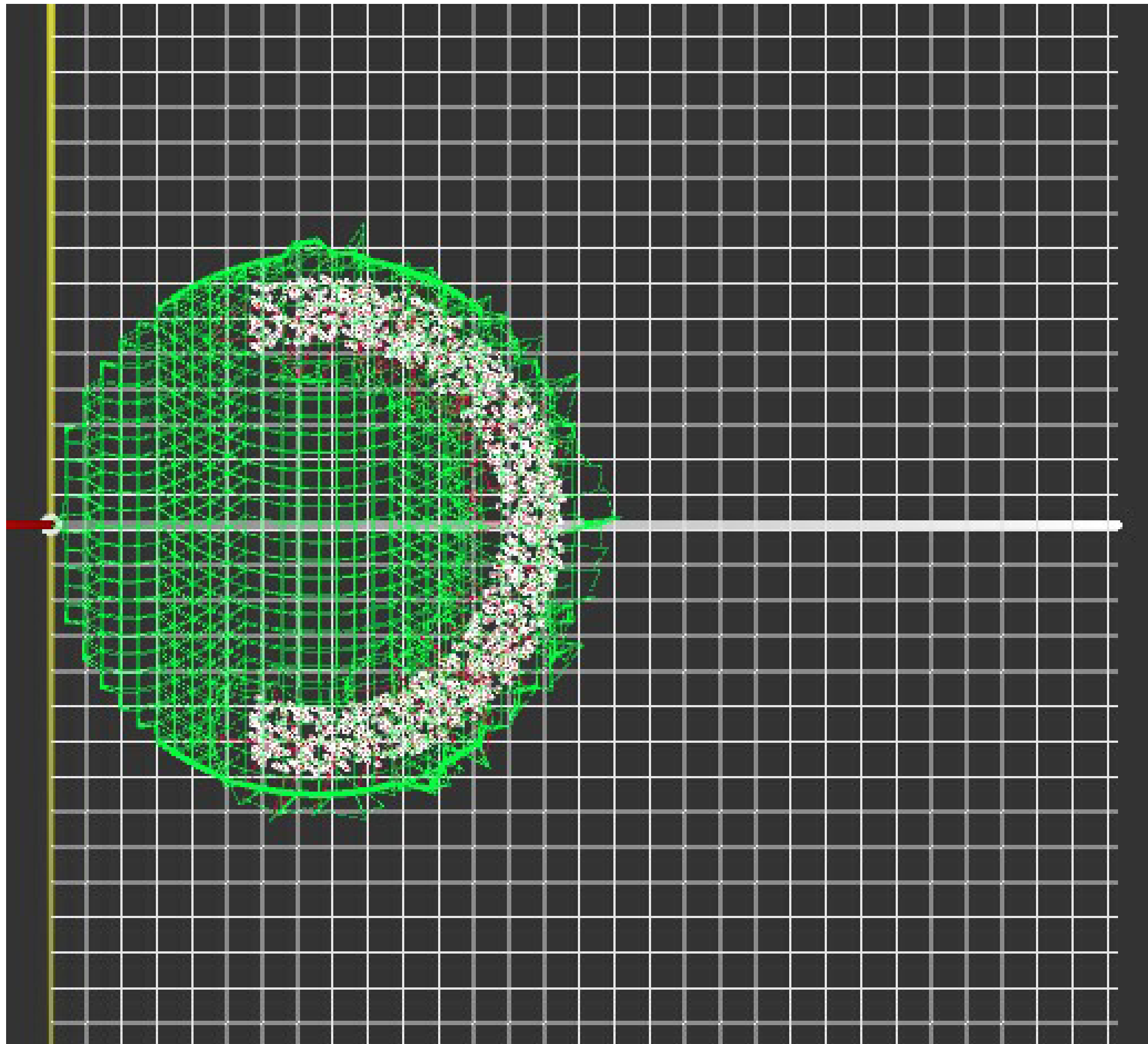




# アクチン分子の初期配置

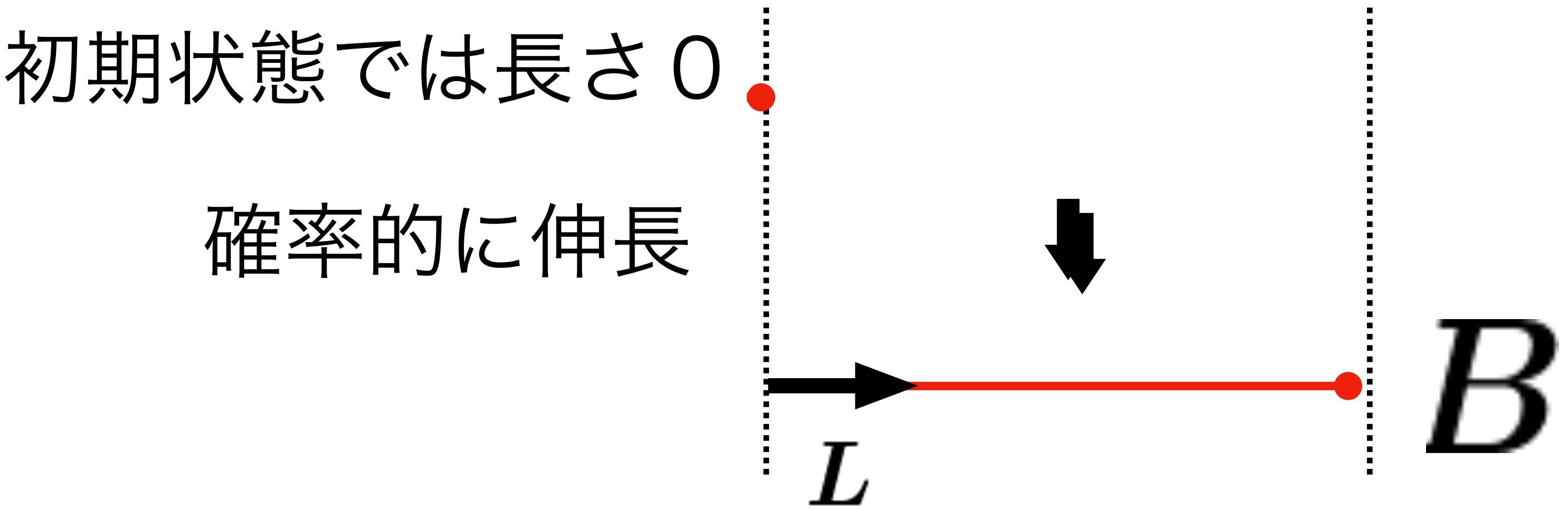
細胞遊走開始時にアクチン分子の  
分布は進行方向へ偏る

[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



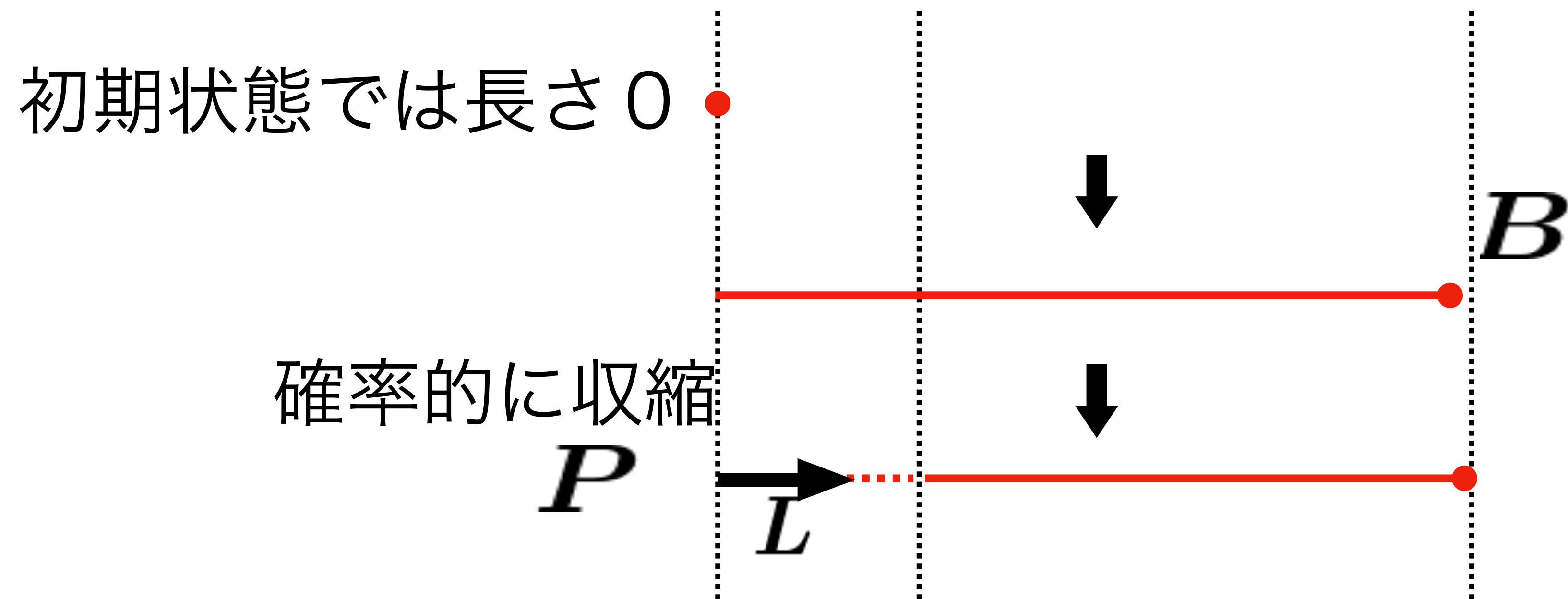
アクチン濃度

$$B \leftarrow B + \underbrace{f^p(c)}_{\text{重合の伸長度を示す関数}} \underbrace{L}_{\text{初期に決定される重合方向}} dt$$

$f^p(c) = 5.0 \exp(\frac{c}{10.0})$

Lは重ねる  
別空間  
式の説明はアンダーバー

# アクチン脱重合シミュレーション



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

脱重合の収縮度  
を示す関数

$$f^d(c) = \frac{5.0}{c}$$

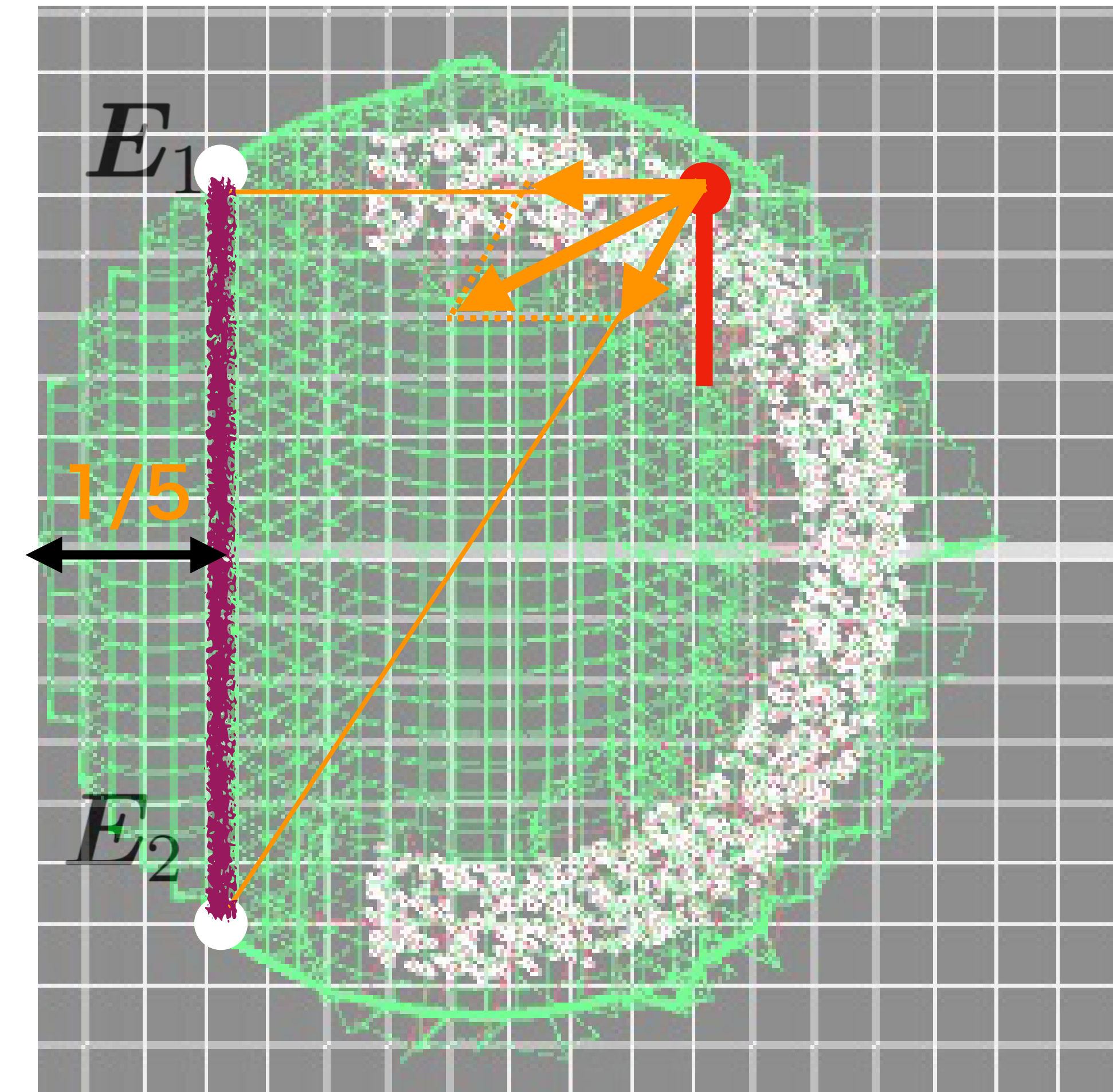


# ARFシミュレーション

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 点からの引き付けで表現

アクチン分子の先端の位置更新式

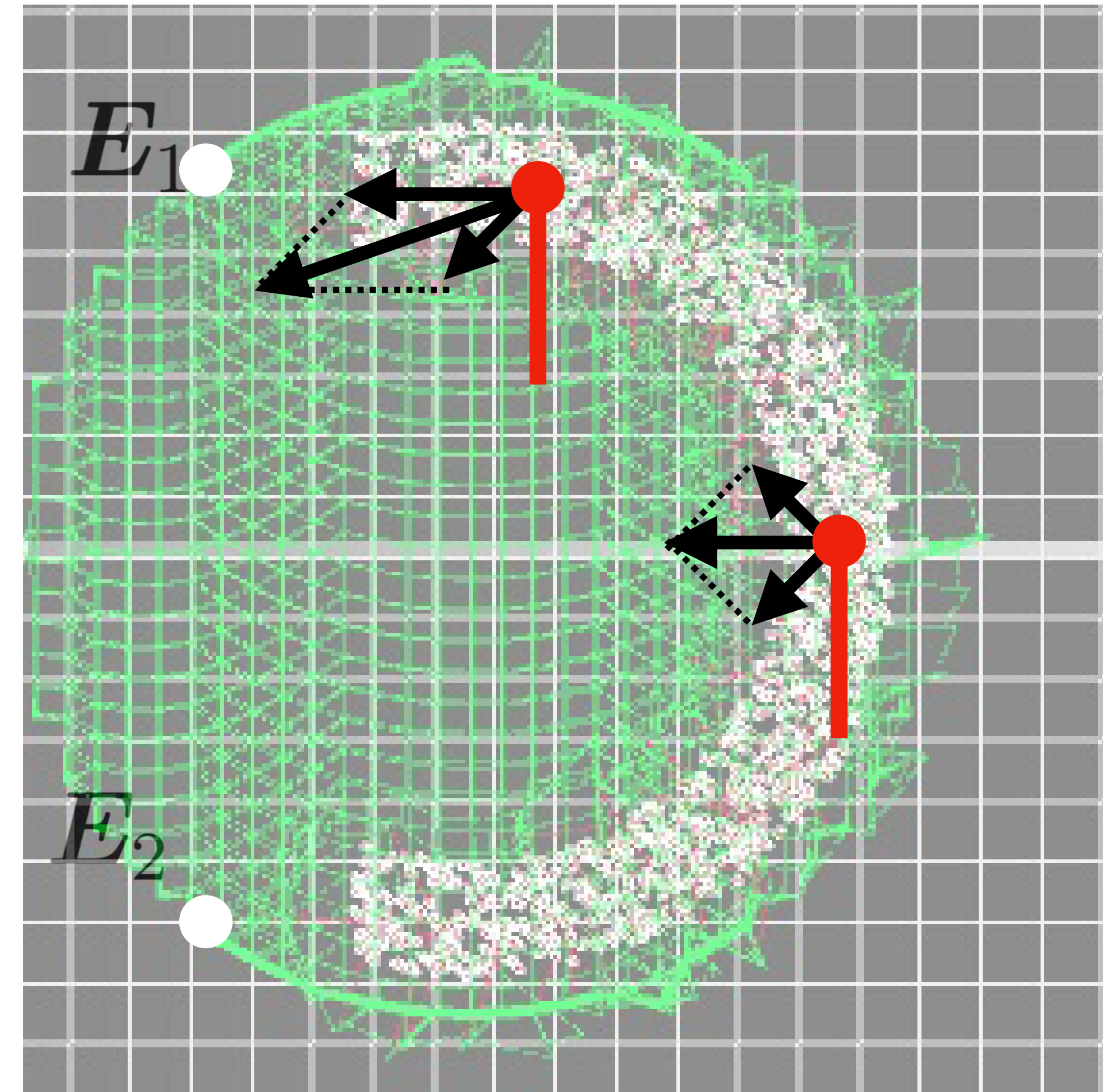
$$B_i \leftarrow B_i - \gamma \left( \boxed{\frac{B_i - E_1}{\|B_i - E_1\|^w}} + \boxed{\frac{B_i - E_2}{\|B_i - E_2\|^w}} \right) dt$$



# ARFによる牽引効果

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

$w = 2$  : SFに近いアクチン分子ほど強く引く (距離依存ARF)

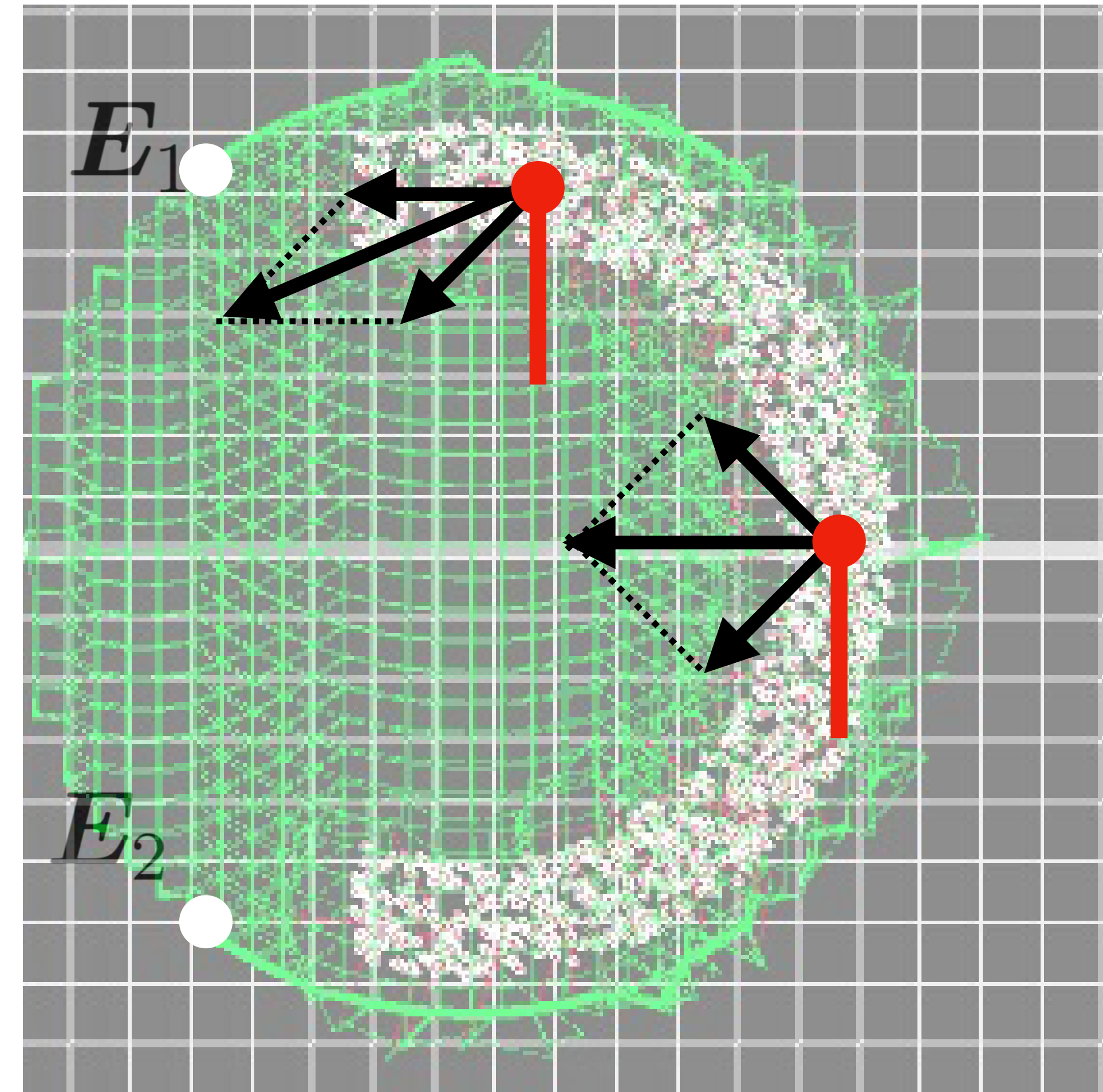


# ARFによる牽引効果

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

$w = 2$  : 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

先端位置

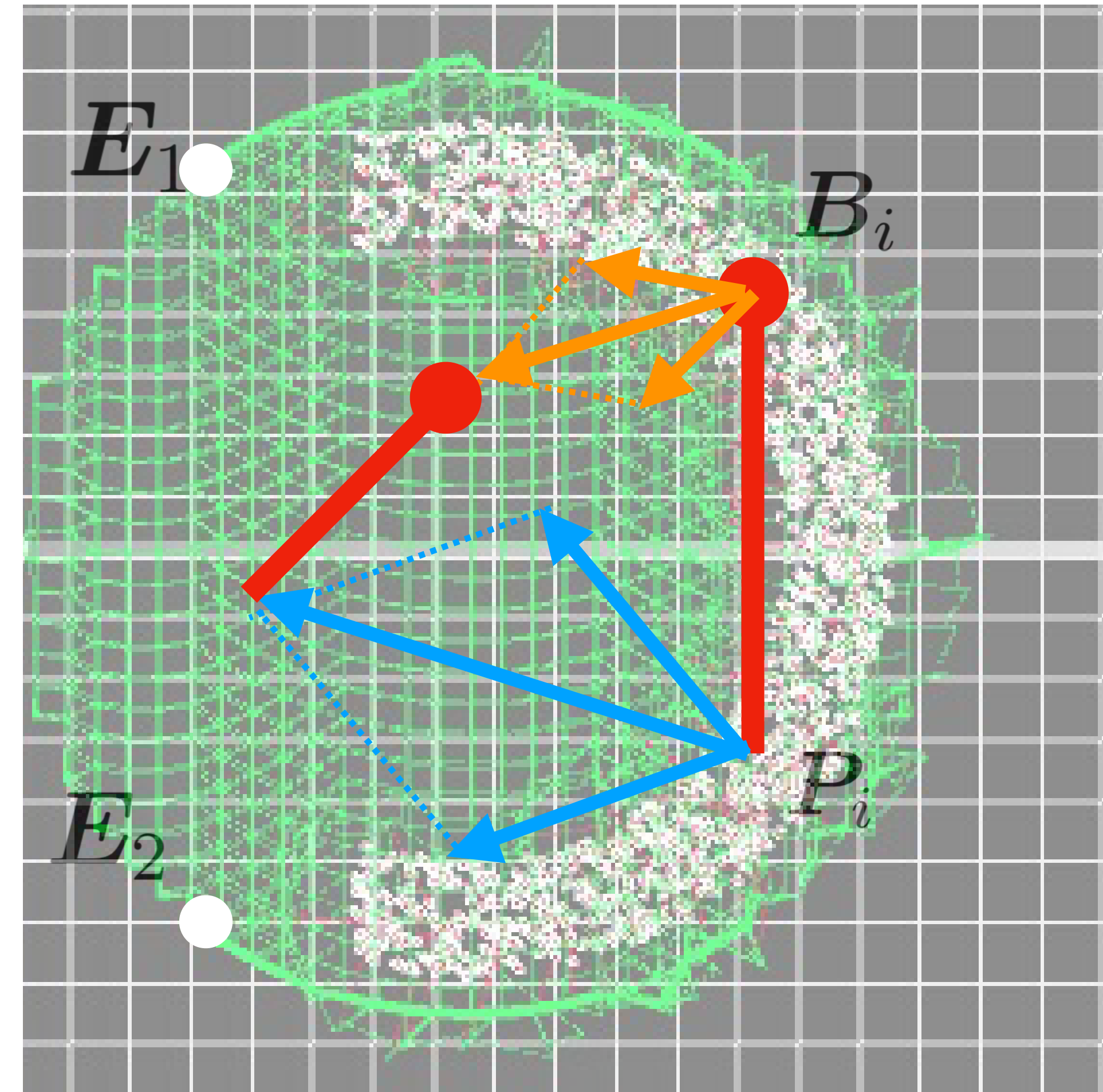
$$B_i \leftarrow B_i - \gamma \left( \frac{B_i - E_1}{\|B_i - E_1\|^w} + \frac{B_i - E_2}{\|B_i - E_2\|^w} \right) dt$$

後端位置

$$P_i \leftarrow P_i - \delta \left( \frac{P_i - E_1}{\|P_i - E_1\|^w} + \frac{P_i - E_2}{\|P_i - E_2\|^w} \right) dt$$

$\gamma < \delta$  のとき、後端を強く引いて配向

$\gamma = \delta$  のとき、配向効果なし

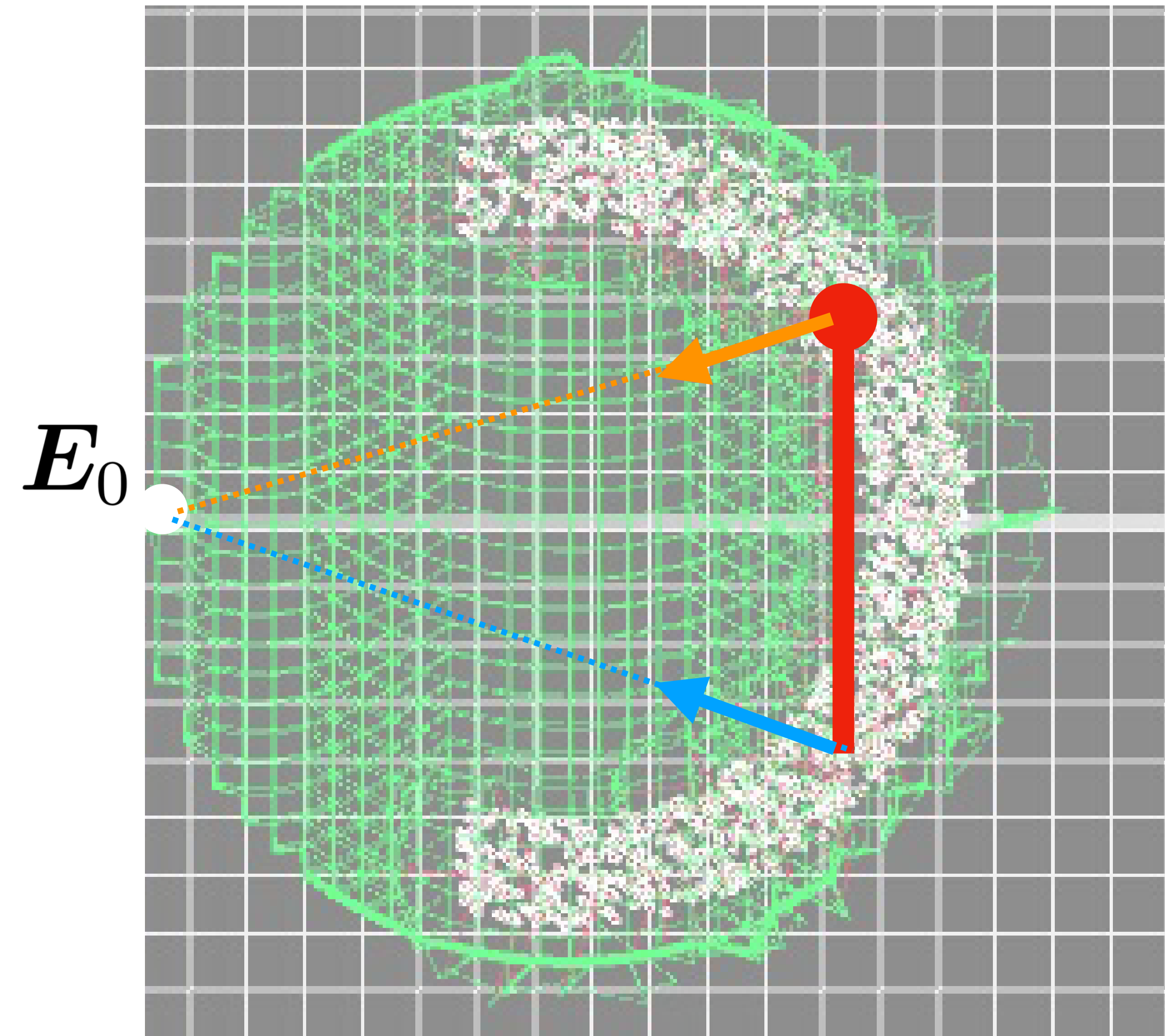


# ストレスファイバが1つの場合

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

$\alpha < \beta$  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



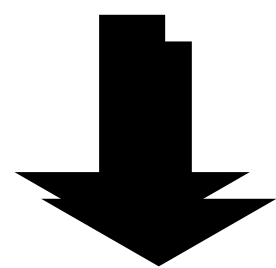


# 消滅と再発生

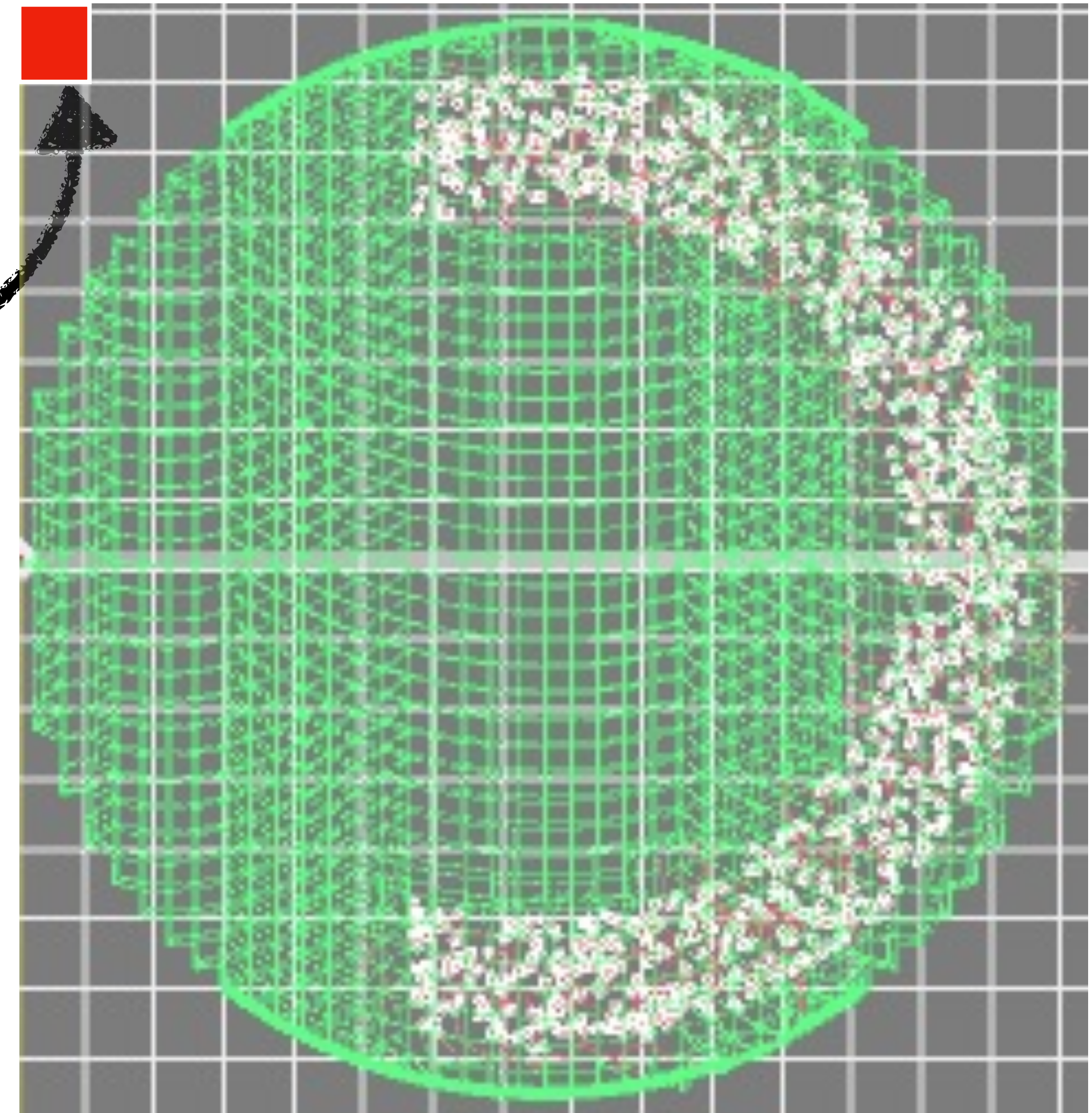
アクチン密度が高い領域ほど  
アクチン重合は活発

[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



細胞膜の内側へ再発生させ新たな  
重合方向をランダムに決定





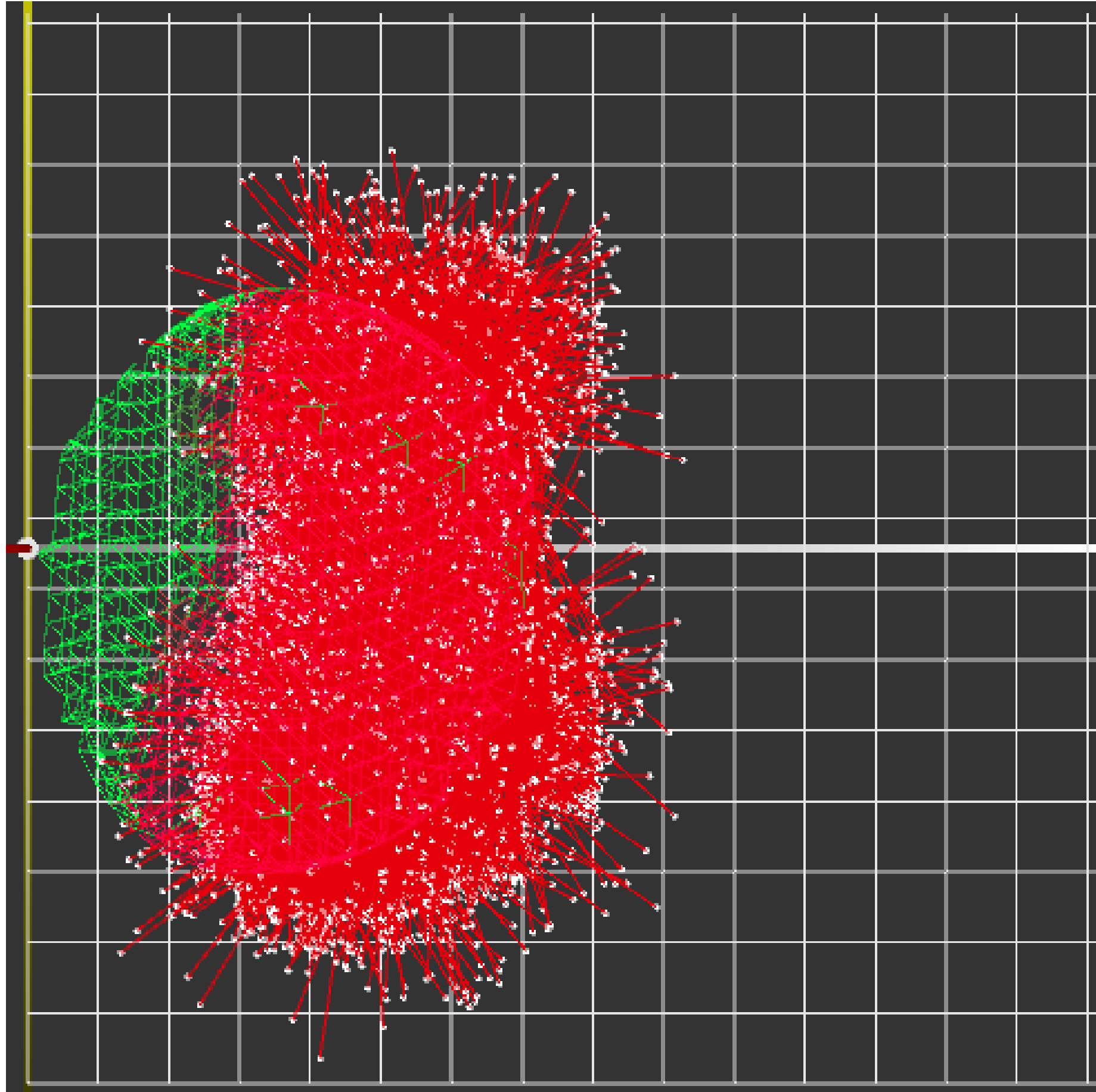
シミュレーション結果



# 結果

ARF条件

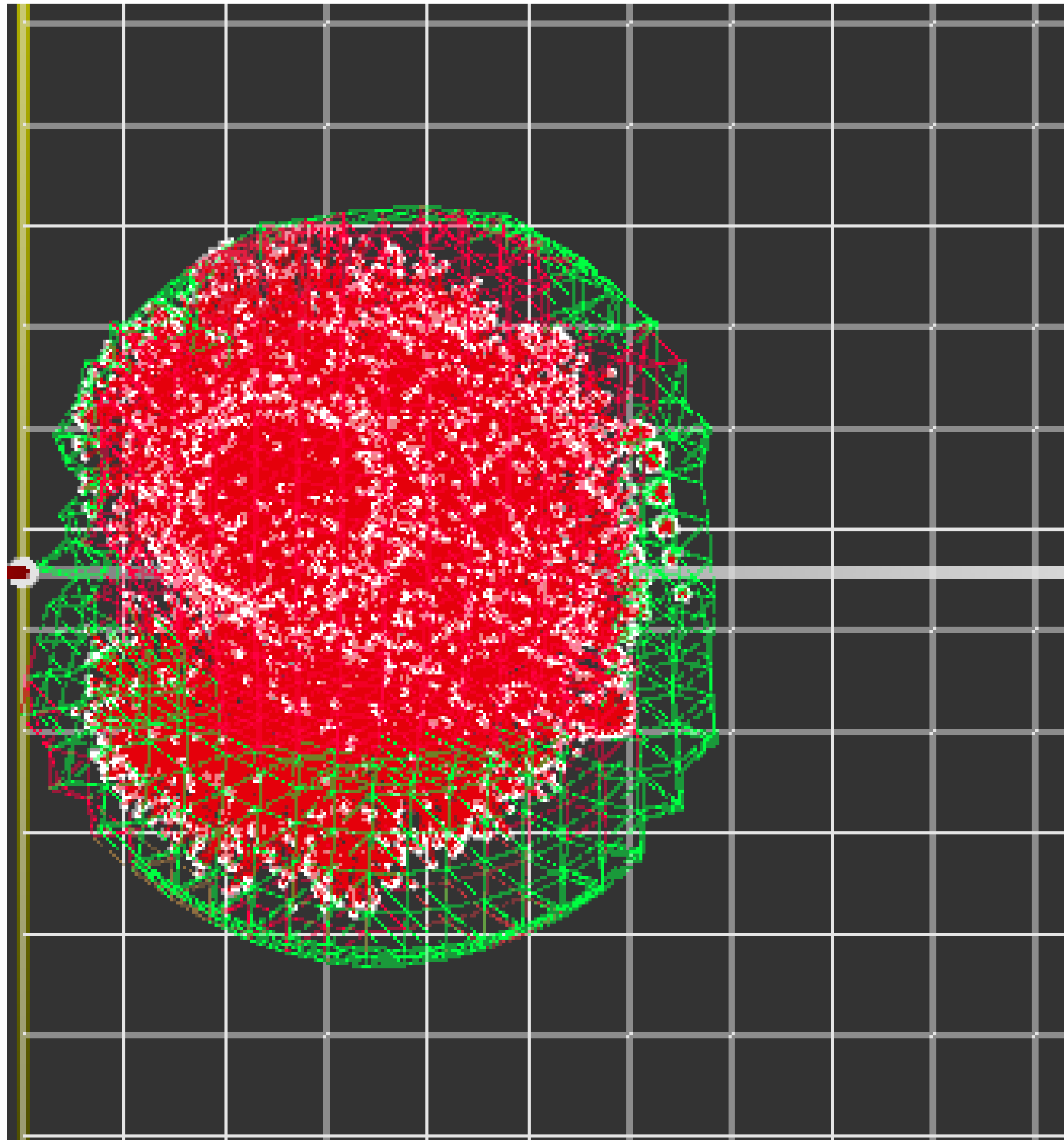
- ・ARFなし（アクチン分子の重合のみ）



ARF なし

アクチン分子は広がり続け細胞は破裂

# 結果

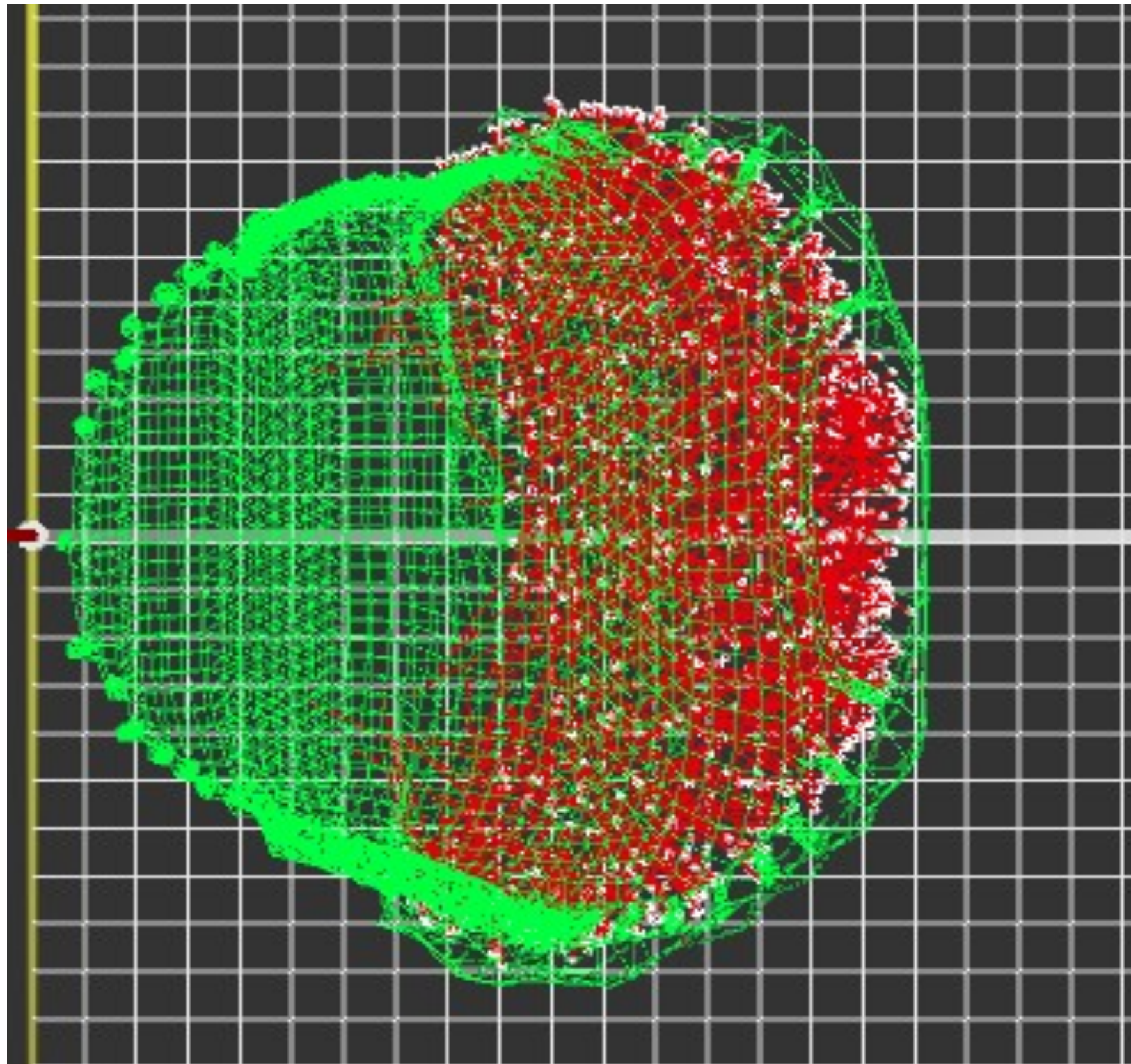


## ARF条件

- ・SFを1点と仮定
- ・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による牽引効果は細胞形状維持に重要**

# 結果



ARF条件

- SFを2点と仮定
- 牽引効果：
  - 配向効果あり
  - 距離非依存型

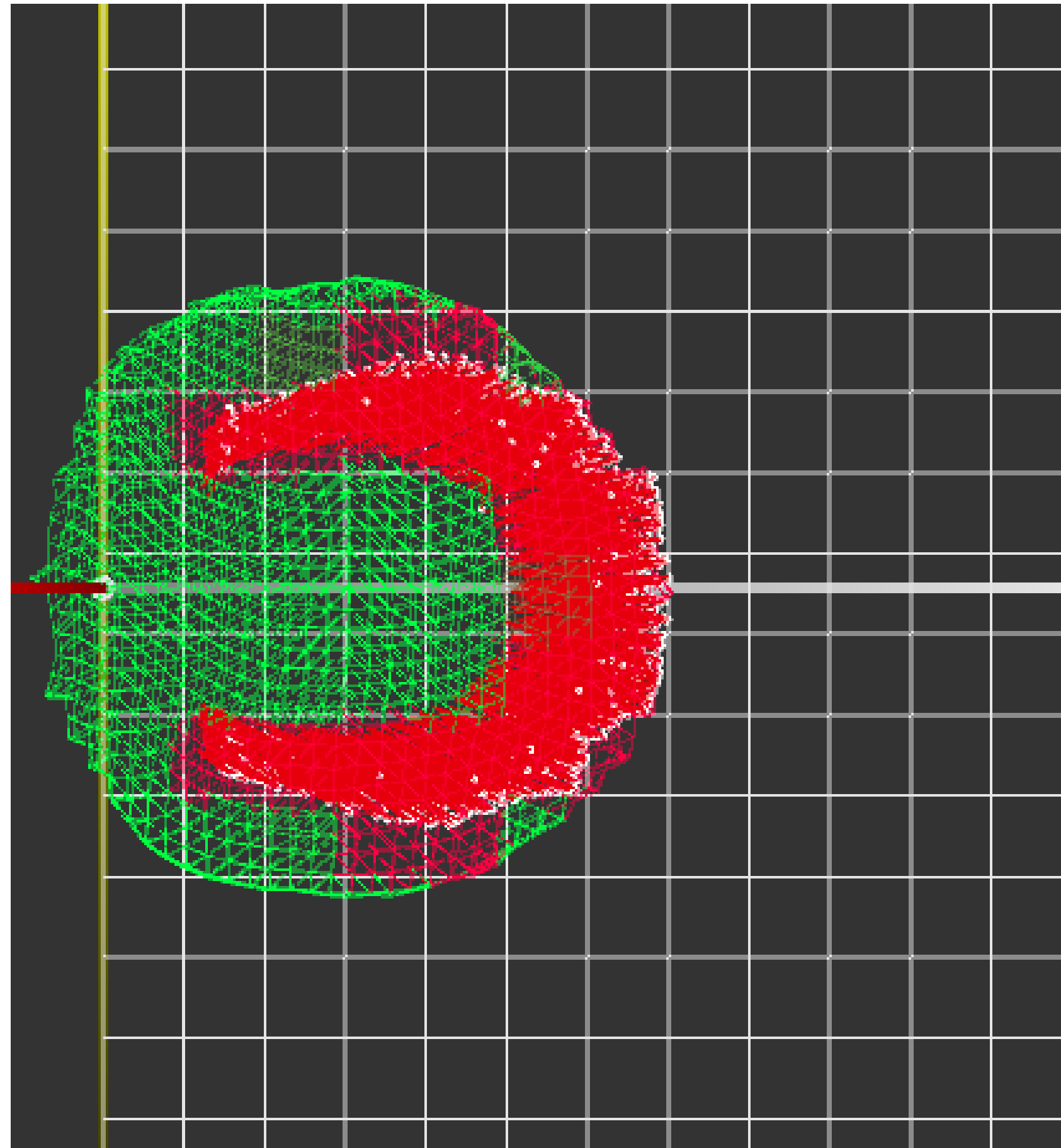
アクチン分子は実際の半月状に近い形に凝集⇒ **配向効果により先端が膜側を向くことで細胞前方を押しことができ、推進可能な形になっている**



# 結果

## ARF条件

- SFを2点と仮定
- 牽引効果：
  - 配向効果あり
  - **距離依存型**



距離依存型ARFの場合

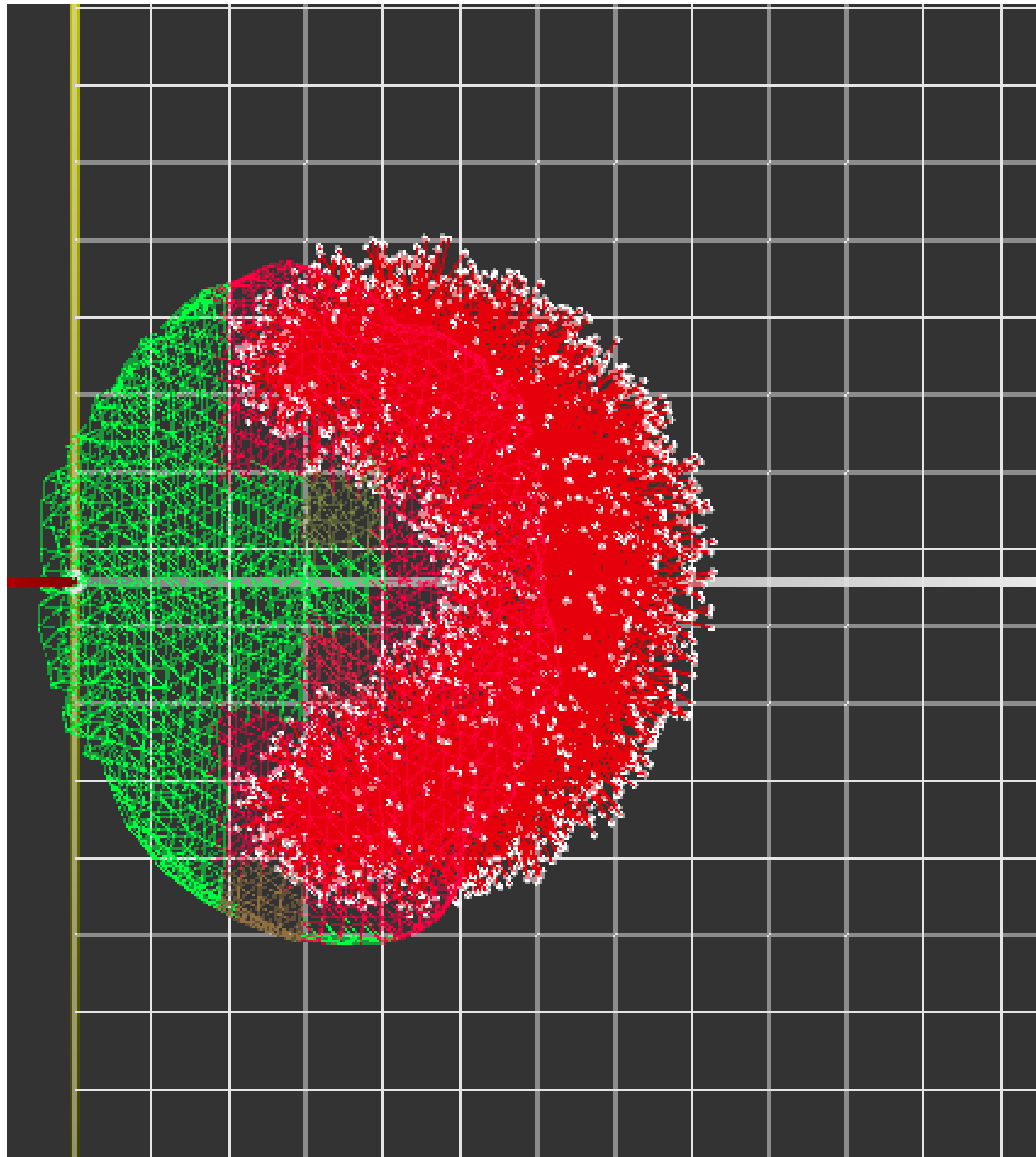
SFに近いアクチン分子が大きく移動し凝集  
⇒ **全アクチンを一様に牽引(距離非依存)することが半月状形成に寄与**



# 結果

## ARF条件

- SFを2点と仮定
- 牽引効果：
  - **配向効果なし**
  - 距離非依存型



配向効果無しARF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(進行方向決定)**

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シミュレーション実験により検討

## 結果

- ・牽引効果が細胞の膨張を防ぐ**(膨張抑制)**
- ・ARFの配向効果がアクチン先端を細胞膜側へ向け，**(形状維持)**
- ・細長いSFへ一様に引きつけられることでアクチン分子が**半月状を形成し**，重合方向が揃う**(推進方向決定)**