

## 神経細胞内分子モータにおけるシグナル伝達： 数学モデルに基づくシミュレーション

劉 健勤<sup>†</sup> 中野 賢<sup>††</sup>

神経内シグナル伝達においてシナプス伝達効率が長時間に渡って上昇する LTP (Long Term Potentiation) (長期増強) と呼ばれる現象には、ミオシン V 分子モータと AMPA 受容体の GluR1 サブユニットが深く関与していると言われている。本研究では、LTP に関与するシグナル伝達ネットワークのロバスト性を定量的に理解することを目的として、ミオシン V 分子モータと AMPA 受容体の相互作用、および、LTP への影響をモデル化し、コンピュータシミュレーションを行った。その結果、LTP に関与するシグナル伝達ネットワークは、環境中のノイズや揺らぎに対してロバストであることが分かった。本稿では、我々が構築した計算モデル、および、シミュレーションの結果について報告する。

### Mathematical Modeling and Computer Simulation of Molecular Motors in Neuronal Signal Transduction

Jian-Qin Liu<sup>†</sup> Tadashi Nakano<sup>††</sup>

Myosin V molecular motors and GluR1 in AMPA receptors are known to play a key role in LTP (Long Term Potentiation) – long-lasting improvement in synaptic communication in neuronal signal transduction. To quantitatively understand the robustness (or the stability) of the neuronal signal transduction network involving Myosin V molecular motors and GluR1 in AMPA receptors together previously known to contribute to LTP, we developed a computational model of the signal transduction network and performed computer simulations. The simulation results demonstrate that the signal transduction network is highly robust against thermal noise or fluctuations in the environment. In this paper, we present the computational model used in our study and simulation results obtained from the model.

#### 1. はじめに

シナプス可塑性（神経細胞間のシグナル伝達効率が変化する性質）は、記憶の形成に欠かせないメカニズムであると言われている。このメカニズムに関して、文献[1, 2]では、ミオシン V 分子モータが AMPA 受容体を細胞膜へ輸送することにより、細胞膜を介したシナプス伝達効率が上昇し、LTP (Long Term Potentiation) (長期増強)、つまり、記憶の維持・形成に貢献すると報告されている。本稿では、LTP におけるミオシン V 分子モータと AMPA 受容体の関係を定量的に理解するために構築した計算モデル、及び、シミュレーションの結果について報告する。

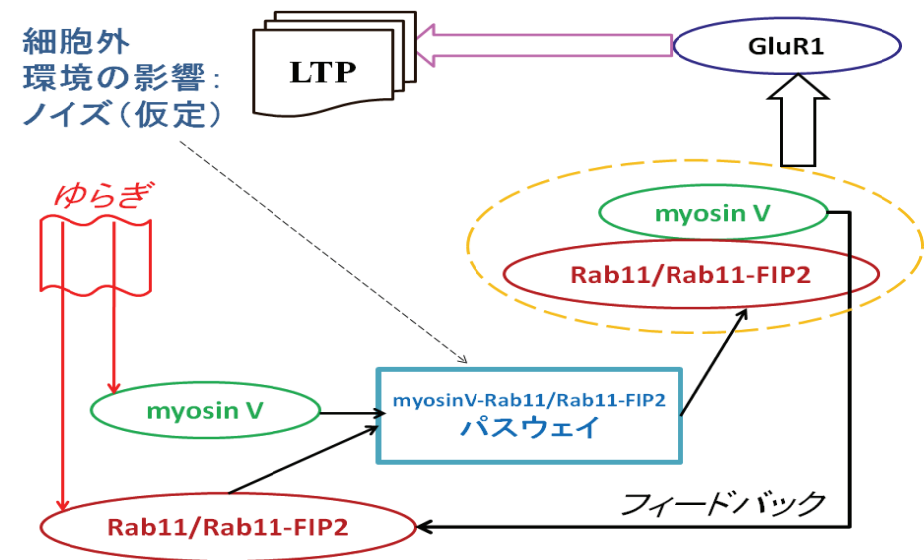


図 1. シグナル伝達ネットワーク

<sup>†</sup> 独立行政法人 情報通信研究機構 神戸研究所 未来 ICT 研究センター  
Kobe Advanced ICT Center, National Institute of Information and Communications Technology  
<sup>††</sup> 大阪大学大学院工学研究科グローバル若手フロンティア研究拠点  
Frontier Research Base for Global Young Researchers, Graduate School of Engineering, Osaka University

## 2. シミュレーションモデルの概要

本研究では、LTP におけるミオシン V 分子モータと AMPA 受容体 (GluR1 サブユニット) の関係を定量的に理解することを目的として、シナプス後神経細胞におけるカルシウムイオンの流入から LTP に至るまでの一連のシグナル伝達をモデル化した [3]。以下に我々がモデル化したシグナル伝達ネットワークの概要を示す。

1. 樹状突起棘 (スパイン) において、NMDA 受容体を介して流入した  $Ca^{2+}$  がミオシン V 分子モータを活性化する。
2.  $Ca^{2+}$  によって活性化されたミオシン V 分子モータは、アクチンフィラメントに沿って樹状突起幹 (シャフト) に移動する。
3. 樹状突起幹において、ミオシン V 分子モータは AMPA 受容体を含むリサイクリングエンドソーム上の Rab11/Rab11-FIP2 と結合する。
4. ミオシン V 分子モータがアクチンフィラメントに沿って樹状突起を移動することで AMPA 受容体を細胞膜付近へ輸送する。
5. ミオシン V 分子モータによって輸送された AMPA 受容体の作用により、シナプス伝達効率が上昇する (LTP)。

また、図 1 に示した通り、シグナル伝達ネットワークのロバスト性を検証するために揺らぎを導入している。(なお、図 1 では上記プロセスの 3~5 のみを記載している。)

## 3. シミュレーションの結果

数値シミュレーションには、Cell Illustrator Professional Version 3 を利用した。シミュレーションにおいては、揺らぎが存在する環境下においても LTP に作用する GluR1 が安定的に産生されるなど (図 2)、神経細胞内シグナル伝達ネットワークのロバスト性を確認できた。また、ミオシン V 分子モータと Rab11/Rab11-FIP2 間のフィードバックがこのロバスト性の向上に大きく貢献していることも推測されている。今後は、神経細胞内シグナルネットワークがもつロバスト性と LTP の関係について更に検討を重ねる予定である。

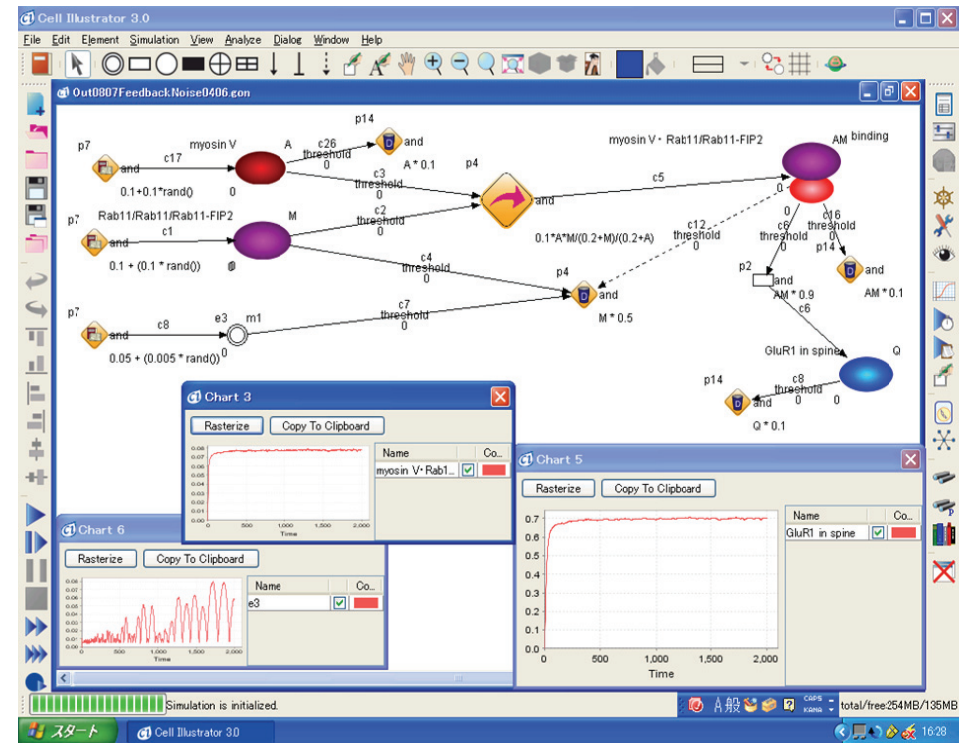


図 2. 揺らぎに対するロバスト性：入力ノイズ (左下) を与えた場合においても GluR1 が安定的に産生される (左下)。

## 参考文献

- 1) Z. Wang, JG. Edwards, N. Riley, DW. Provance, R. Karcher, X. Li, IG. Davison, M. Ikebe, JA. Mercer, JA. Kauer and MD. Ehler, "Myosin Vb Mobilizes Recycling Endosomes and AMPA Receptors for Postsynaptic Plasticity," *Cell*, Vol. 135, pp. 535-548, 2008.
- 2) Y. Goda, "Along Memory Lane, Nature, Volume 456, pp. 590-591, 2008.
- 3) JQ. Liu and T. Nakano, "Quantitative Analysis of the Feedback of the Robust Signaling Pathway Network of Myosin V Molecular Motors on GluR1 of AMPA in Neurons: A Networking Approach for Controlling Nanobiomachines," in *Proc. Fourth International ICST Conference on Nano-Networks*, Oct. 2008.