

細胞内現象の時空間ダイナミクス  
2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

上田 昌宏

大阪大学 大学院生命機能研究科  
教授

細胞におけるゆらぎの階層性と情報統合ダイナミクス

## § 1. 研究成果の概要

細胞を構成する生体分子は熱ゆらぎによる無秩序な攪乱の中で動作するため、個々の分子の運動や反応、分子構造の変化は確率的な性質を持つ。こうした確率的に作動する生体分子を要素として情報処理機能や運動機能などを有する階層システムが自律的に組織化される。ここでは、分子レベルのマイクロなゆらぎ(分子の反応、運動、構造変化の確率性)から細胞レベルのマクロなゆらぎを生成する **ゆらぎの階層性** の問題がある。すなわち、分子の確率性に由来するゆらぎが、上位階層へどのように伝搬されて、細胞スケールの構造や機能が動的に生成・消滅するのか、という問いである。本研究プロジェクトでは、ゆらぎの階層性という概念に基づき、微小空間における少数分子の確率的ゆらぎが細胞レベルの機能発現につながるという階層縦断的な時空間ダイナミクスを解明することを目指す。具体的には、真核細胞の走化性情報処理システムを構成する Ras GTPase とイノシトールリン脂質代謝系(興奮系)を対象として、細胞の動的な情報処理機能・運動調節機能が自発的に生成される興奮系の時空間ダイナミクスを解明する。そのために、次の3つの研究項目を設定した。

**[研究項目 1] 興奮系ダイナミクスを捉える1分子・超解像イメージング解析法の開発**

**[研究項目 2] 興奮系によるシグナル統合ダイナミクスの解明**

**[研究項目 3] 1分子粒度細胞シミュレーションの開発と数理モデルの検証**

これにより、1分子・超解像顕微鏡法等による分子特性のイメージング解析と理論・数理モデル構築を組み合わせた方法論を開発し、分子レベルのマイクロなゆらぎを陽に取り入れた1分子粒度の細胞シミュレーションによって興奮系の時空間ダイナミクスを計算機内に再現する。本年度は、本研究プロジェクトの初年度にあたるため、各研究項目において次年度以降に本格的に研究開発を実施するための準備を行った。研究項目1においては、既存装置の開発経験に基づき、既存技術で十分に対応できる点と新規開発に伴って想定される問題点について整理し、開発する新規装置の設計準備を行った。研究項目2においては、Ras 興奮系の時空間ダイナミクスを制御する因子を同定するためのスクリーニング系を開発し、時空間ダイナミクスの変化を指標としたクラスタリング解析を用いることで Ras の自発的な興奮に働く因子の同定が可能となった。研究項目3においては、1分子計測データがすでに得られている膜貫通型蛋白質分子に焦点を当てて1分子粒度シミュレーション系を構築した。細胞膜の微小環境場の heterogeneity を取り入れたシミュレーションの開発を進め、実験との比較により微小環境場のモデル(Field model)を構築した。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 上田グループ

① 研究代表者: 上田 昌宏 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

② 研究項目

・[研究項目 1] 興奮系ダイナミクスを捉える1分子・超解像イメージング解析法の開発

[研究項目 1-1] 1分子・超解像イメージング解析法の開発

[研究項目 1-2] 1分子統計解析法の開発

・[研究項目 2] 興奮系によるシグナル統合ダイナミクスの解明

[研究項目 2-1] 自発シグナル生成の時空間ダイナミクス解析

[研究項目 2-2] シグナル統合を担う Ras 調節因子の同定と細胞行動決定の仕組み

・[研究項目 3] 1分子粒度細胞シミュレーションの開発と数理モデルの検証

[研究項目 3-1] 1分子粒度細胞シミュレーションの開発

[研究項目 3-2] 数理モデルの検証

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Kawase, N., Sugihara, A., Kajiwara, K., Hiroshima, M., Akamatsu, K., Nada, S., Matsumoto, K., Ueda, M. and Okada M., “SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells”, *J. Biol. Chem.*, 298, 101630, (2022). DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101630
- 2) Kawakami, K., Yanagawa, M., Hiratsuka, S., Yoshida, M., Ono, Y., Hiroshima, M., Ueda, M., Aoki, J., Sako, Y. and Inoue A., “Heterotrimeric Gq act as a switch for GRK5/6 selectivity underlying  $\beta$ -arrestin transducer bias”, *Nature Communications* 13, Article number: 487 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-28056-7