



Title	Computational Study of Cellular Actin-Myosin Interactions Using Agent-based Models
Author(s)	丁, 詩航
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/101703">https://doi.org/10.18910/101703</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name      ( Shihang Ding )	
Title	Computational Study of Cellular Actin-Myosin Interactions Using Agent-based Models (エージェントベースモデルを用いた細胞内アクチン-ミオシン相互作用の数値解析的研究)
Abstract of Thesis  <p>Actin-myosin interactions play central roles in cellular force generation, which is intimately associated with multiple cell processes, including cell migration, morphogenesis, and cytokinesis. It has been widely reported that the conventional myosin II monomers can form thick filaments to achieve sustained force generation. However, this thick filament structure varies substantially depending on myosin isoforms and other conditions including ionic concentration and the pH value. The influence of thick filament structures on generating contractile force is still elusive. Meanwhile, unlike the striated muscle cells, myosin thick filaments are more randomly distributed and their contributions to the cell mechanical adaptation still require a compelling explanation. In this study, an agent-based computational model, incorporating cytoskeletal elements of filamentous actins (F-actins), myosin thick filaments, and actin cross-linking proteins (ACPs), is invoked to investigate the impacts of actin-myosin interactions on cellular force generation systematically and quantitatively. We first applied it to a general disorganized actomyosin structure and determined that the density of thick filaments and their spatial distribution have an inextricable influence on the contractile force. Additionally, we demonstrated that the increase of the total myosin monomers in a thick filament and the existence of a central bare zone are indispensable for enhancing cell force generation. Furthermore, our simulation has revealed that actin-myosin interactions are the linchpin of cell mechanical adaptation, which is consistent with our pre-conducted in vitro stretch experiment of the ventral stress fiber. The buckling of the actomyosin bundle after compression is mainly related to the unbinding events of myosin and ACPs. The following recovery can be ascribed to the actin-rebinding of myosin and its walking rate along the F-actin. Striking, initial mechanical properties of actomyosin bundles such as the bending stiffness of F-actin and the bundle thickness cannot alter this mechanical adaptation significantly. Based on these findings, our study can provide insights into a comprehensive understanding of how myosin thick filament structure and its dynamic interactions with actin contribute to cell force generation and its mechanical adaptation.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Shihang Ding )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	出 口 真 次
	副 査	教 授	青 井 伸 也
	副 査	教 授	和 田 成 生
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究科機能創成専攻生体工学領域の博士後期課程に在籍するShihang Ding は、細胞内タンパク質の生物物理学的相互作用に関する数値解析研究に取り組み、その成果を学位論文として取りまとめた。本研究は、細胞の力学的機能を担うアクトミオシン系において、非筋II型ミオシンの構造特性が細胞内の力の発生機構に与える影響を解析することを目的としたものである。II型ミオシンは細胞内における主要な力発生因子であり、そのフィラメント構造は筋肉細胞のみならず、本研究で主な対象とする非筋細胞においても多様な形態をとる。しかし、これらの構造的な違いが力発生にどのような影響を及ぼすかについては、従来の研究では網羅的に調べられていなかった。これに対し、本研究ではエージェントベースモデルを用いたシミュレーションを実施し、ミオシンIIフィラメントの数、空間配置、さらには各フィラメントの構造的特徴がアクトミオシンネットワークにおける力発生特性をどのように規定するかを詳細に検討した。具体的には、ミオシンフィラメントの協調的相互作用が総合的な力の発生を增強する一方で、個々のミオシン分子あたりの力発生効率には限界があることを明らかにした。また、ミオシンの分布やフィラメントの幾何学的特性が力発生の空間的な不均一性を規定することも示し、さらに、ストレスファイバーや細胞収縮といった生理的現象への示唆を与える知見を得た。これらの成果は、細胞生物学や計算バイオメカニクス分野において重要な貢献を成すものである。本研究は学際的なアプローチを採用し、従来の実験的手法では捉えきれない細胞内の現象を解明しようとする点で独創性が認められる。さらに、細胞の力学応答を理解するための理論的枠組みとしても有用であり、今後の実験的研究との相乗的發展が期待される。以上の理由により、本論文は博士（工学）の学位に相応しい研究成果を含む価値のあるものと認める。</p>			