

協調性を伴う心筋収縮モデルの常微分方程式による近似解法

66813 堀本 龍平

指導教員 杉浦 清了 教授

To improve the predictability of the currently used cardiac muscle contraction models, the mechanisms of cooperativity has been introduced and its validity was confirmed by the Monte Carlo simulation. However, to adopt this concept in the large-scale heart simulation, it is necessary to formulate it in the form of ordinary differential equations. For this purpose, we have attempted to approximate the transition rate constants obtained by the Monte Carlo simulation as the function of crossbridge states, but, so far, the results were not satisfactory. In this study, I have changed the approximation strategy in two ways, i.e., calculation of average rate constants and functional forms of rate constants. The new strategy allowed us to reproduce the force change in response to a wide range of Ca history.

Key words: co-operativity, Rice model, Monte Carlo Simulation

1. 緒言

現在、提唱されている心筋収縮モデルのほとんどがカルシウムの結合の有無とクロスブリッジの結合と解離を組み合わせた状態間の遷移を定式化したものである。当研究室で現在採用しているモデル⁽¹⁾も基本的にこの形式を取っているが、図1左に示すようにこのようなモデルから得られるカルシウム濃度と力の関係は黒線のような結果であり、急勾配で立ち上がる実際の実験データ(赤線)とは異なっている。カルシウム濃度を動的に与えた生理的収縮に対応するシミュレーション(図1右)においても、速やかに変化する力の変化を再現できていない。

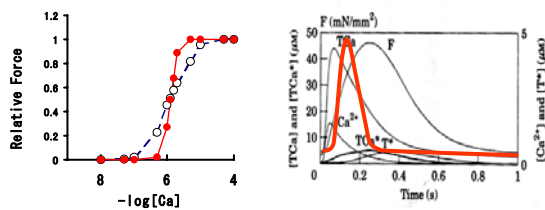


Fig.1 Result of Negroni's model (1)

そこで、サルコメア内での協調性(cooperativity)が必要になると考えられている。協調性とはあるユニットにクロスブリッジが形成されると隣のトロポニンもクロスブリッジの形成がより容易な状態になるというものである。Riceらによって提唱された協調性を取り入れた筋収縮のモデルを図2に示す。図3はRiceモデルをもとにして個々のユ

ニットの状態をモンテカルロシミュレーションにより計算して得られた結果である。左は定常状態におけるカルシウム濃度による力の変化。右はカルシウムの動的変化による力の時間履歴を協調性のパラメータ γ を変えて計算したものである。いずれの場合においても、Riceの論文⁽²⁾の値 $\gamma = 40$ において、実験結果を上手く再現できている。

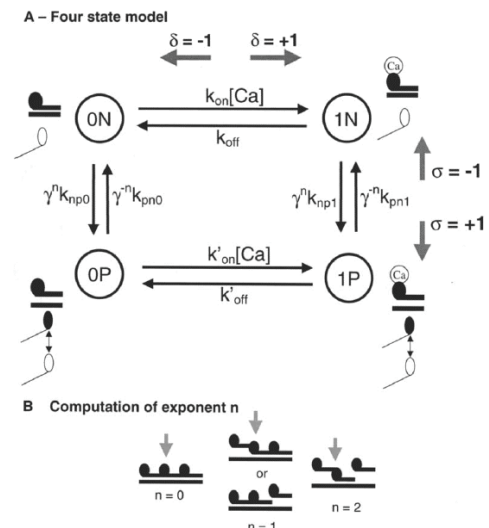


Fig.2 A. Four state model by Rice's et al. B. Computation of exponent n (2)

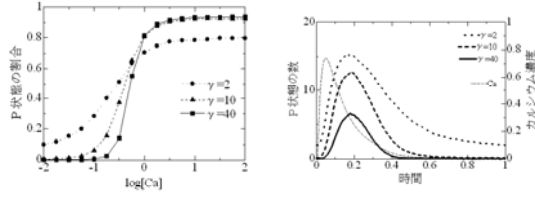


Fig.3 Result of isometric contraction left: steady state, right: transient

しかし、モンテカルロシミュレーションは膨大なサンプルの平均をとらなければならない、莫大な時間がかかる。そのため有限要素モデルに応用するには、短時間でモンテカルロシミュレーションと同様の結果を算出できる常微分方程式で表現することが必要になる。先行研究⁽³⁾では、Rice モデルの特性から $N \rightleftharpoons P$ 間の遷移が状態 $0P+1P$ の濃度の関数になっていると仮定し、常微分方程式化が行なわれた。しかし、図 4 のようにモンテカルロ法の結果を再現仕切れなかった。

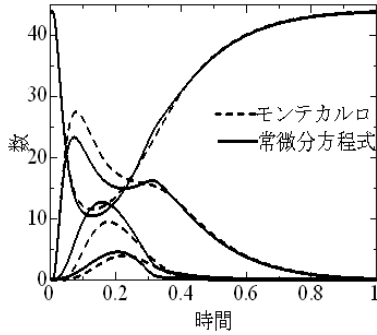


Fig.4 Result of Monte Carlo Simulation and Ordinary Differential Equation

本研究の目的は、大規模心臓シミュレーションへの応用を可能するためモンテカルロ法の結果を常微分方程式で再現する手法の改善である。

2. Rice モデルの常微分方程式化

2.1 常微分方程式化について

常微分方程式は 4 状態 $[0P], [1P], [1N], [1P]$ の間の遷移を以下のように記述する。

$$\begin{aligned}
 w_1 &= k_{on} [Ca][0N] - k_{off} [1N] \\
 w_2 &= \gamma^{n_{24}} k_{np1} [1N] - \gamma^{-n_{42}} k_{pn1} [1P] \\
 w_3 &= k'_{off} [1P] - k'_{on} [Ca][0P] \\
 w_4 &= \gamma^{-n_{31}} k_{pn0} [0P] - \gamma^{n_{13}} k_{np0} [0N]
 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned}
 \frac{d[0N]}{dt} &= w_4 - w_1 \\
 \frac{d[1N]}{dt} &= w_1 - w_2 \\
 \frac{d[0P]}{dt} &= w_3 - w_4 \\
 \frac{d[1P]}{dt} &= w_2 - w_3
 \end{aligned} \quad (2)$$

ここで n_{ij} を状態 $([0P]+[1P], [1N]+[1P])$ の関数として表現することを試みる。

2.2 協調性制御関数 n の近似精度の改良

協調性制御関数 n の近似精度を上げるために 2 つの改良を行なった。

2.2.1 改良 1 (図 5)

従来は各モンテカルロステップで遷移率 K_{AB} (A, B には $[0N], [1N], [0P], [1P]$ が対応) を求め、同一の P 状態数に対してそれを平均化する方法 (式 3) を使用していたが、最初にすべての量の適当な時間区分での平均をとり、平均量より遷移率を決め、同時刻区分における P 状態数と遷移率の関係を調べる方法 (式 4) に改善した。なお i はモンテカルロ法のステップを現すインデックス、 N_{AB} は Δt の間に A から B に遷移した粒子の個数とする。

$$K_{AB}([P]) \equiv \left\langle \frac{N_{AB}(i)}{\Delta t [A](i)} \right\rangle_{[0P]+[1P]=[P]} \quad (3)$$

$$K_{AB}(t) \equiv \frac{\langle N_{AB} \rangle_{\tau \in [t-T_0/2, t+T_0/2]}}{\Delta t \langle [A] \rangle_{\tau \in [t-T_0/2, t+T_0/2]}}$$

$$[P](t) \equiv \langle [0P] \rangle_{\tau \in [t-T_0/2, t+T_0/2]} + \langle [1P] \rangle_{\tau \in [t-T_0/2, t+T_0/2]} \quad (4)$$

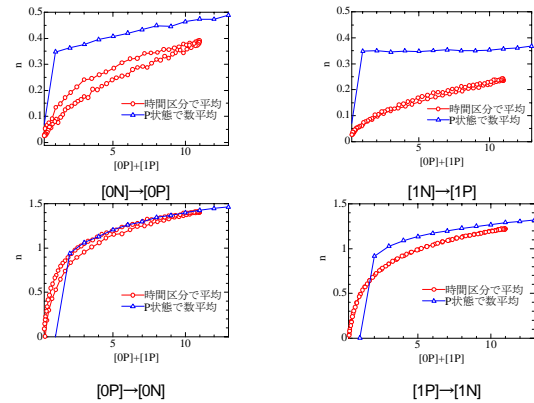


Fig.5 New “ n - $[0P]+[1P]$ ” (Red line) and Old “ n - $[0P]+[1P]$ ” (Blue line)

2.2.2 改良 2

従来 $N \rightleftharpoons P$ 間の遷移が状態 $0P+1P$ の濃度の1変数関数として近似していたものを、近似精度を上げるため、 $0P+1P$ の濃度と $1N+1P$ の濃度の2変数関数として近似した。

2.3 協調性制御関数 n のフィッティング

モンテカルロシミュレーションによって得た $1N \rightleftharpoons 1P$ と $0N \rightleftharpoons 0P$ の n を、 $x=(0P+1P)$ 、 $y=(1N+1P)$ の濃度に応じてプロットし(図6)、有限の格子点を用いてフィッティングした(図7)。格子点はグラフの原点近傍での急激な立ち上がりを再現するために、原点近傍で多くの点を与えた。

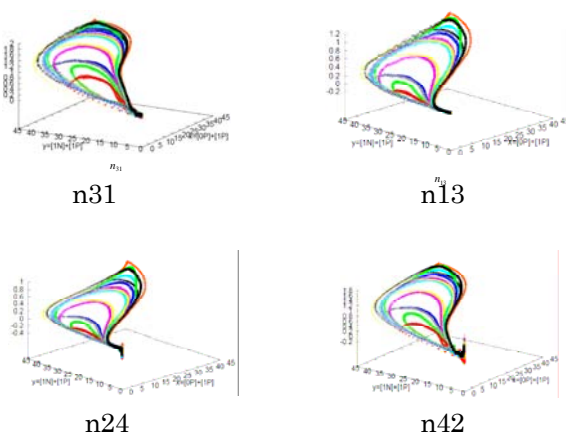


Fig.6 n_{ij} vs. $[0P+1P]$ and $[1N+1P]$

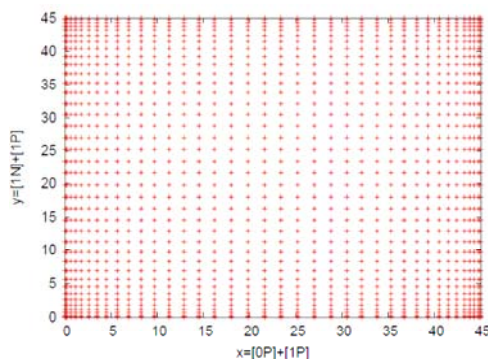


Fig.7 Alignment of lattice point

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (f(x_i, y_i) - f_i)^2 + \frac{1}{2} \varepsilon (\mathbf{q} \cdot \mathbf{A} \mathbf{q}) \quad (5)$$

$$f(x_i, y_i) = q(l, m)(1-t)(1-s) + q(l+1, m)t(1-s) + q(l, m+1)(1-t)s + q(l+1, m+1)ts \quad (6)$$

以上のように E を定義し、この E を最小にするような格子点上の近似値 $q(l, m)$ を求めた。式5の前半の項は協調性制御関数 f と近似点 $f(x_i, y_i)$ との誤差の総和を表しており、後半の項が $q(l, m)$ を全体的に滑らかにするための安定化項である。また、パラメーター ε の大小により、安定化項の作用の大きさ、つまり近似関数の滑らかさを変化させることができる。ただし、

$$x = [0P] + [1P]$$

$$y = [1N] + [1P]$$

f_i : モンテカルロ法による 遷移確率 n のサンプル点

$f(x_i, y_i)$: 格子点上の値による f_i の近似値

\mathbf{q} : 格子点上の値 $q(l, m)$ のベクトル

\mathbf{A} : ラプラスオペレーター (正定値対称行列)

ε : 定数

N : サンプル点の個数 16000 個

とした。

まず、 E を格子点上の近似値 $q(k, r)$ で微分する。

$$\frac{\partial E}{\partial q(k, r)} = \sum_{i=1}^N (f(x_i, y_i) - f_i) \frac{\partial f(x_i, y_i)}{\partial q(k, r)} + \varepsilon [\mathbf{A} \mathbf{q}]_{(k, r)} \quad (7)$$

後半の項については、

$$(\nabla \mathbf{q} \cdot \nabla \mathbf{q}) = -(\mathbf{q} \cdot \nabla^2 \mathbf{q}) \quad (8)$$

が成り立つことを利用し、

$$\mathbf{A} = \frac{1}{2} (\mathbf{B} + \mathbf{B}^T) \quad (9)$$

$$[\mathbf{B} \mathbf{q}]_{(k, r)} = -\frac{\partial^2 q}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 q}{\partial y^2} \quad (10)$$

と定義し、差分法を利用し計算した。以上より、

$$\frac{\partial E}{\partial q(k, r)} = 0 \quad (11)$$

を解くことにより以下のように行列式に還元できる。

$$\mathbf{C} \mathbf{q} = \mathbf{b} \quad (12)$$

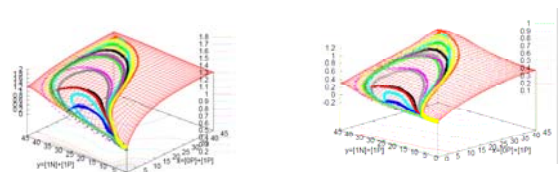
ただし、

\mathbf{C} : それぞれの $q(l, m)$ に対応する係数行列

\mathbf{q} : $q(l, m)$ ベクトル

\mathbf{b} : 定数項ベクトル

とする。上式を解くことにより、格子点上の近似値 $q(l, m)$ の値が求まる。



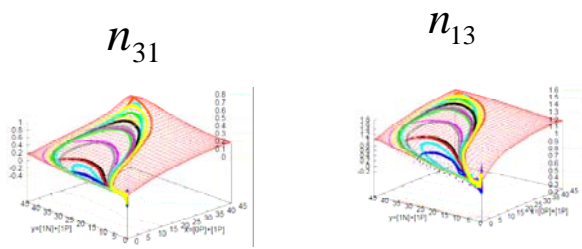


Fig.8 Comparison between n and its approximated value on each lattice point

3. 結果、考察

格子点上の近似値を決定する際に使用した Ca 履歴(図 9)でモンテカルロ法の結果と常微分方程式の結果を比較したものがそれぞれ図 10,11 である。全体的によく一致している。

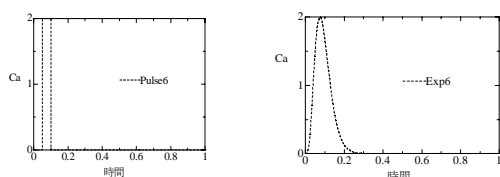


Fig.9 History of [Ca] (L: Pulse1 R: Exp)

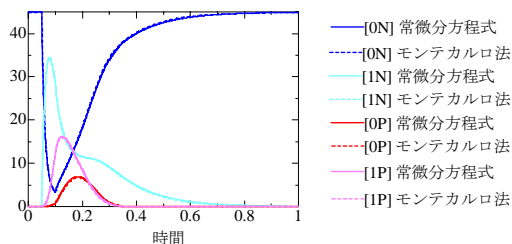


Fig.10 Results of Ordinary Differential Equation and Monte Carlo Simulation (Pulse1)

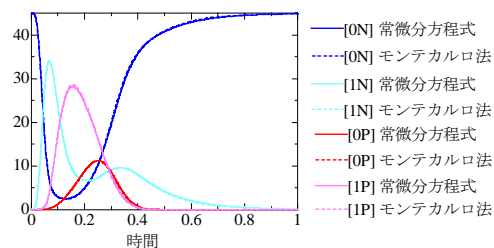


Fig.11 Results of Ordinary Differential Equation and Monte Carlo Simulation (Exp)

また、格子点上の近似値を決定する際には使用しなかった Ca 履歴(図 12)で比較した結果が図 13 である。一部ずれはあるが、全体的に上手く再現できた。

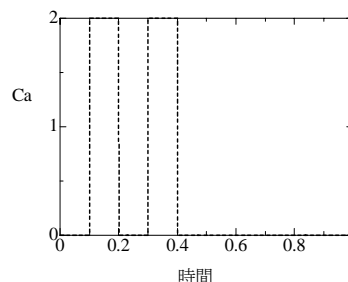


Fig.12 History of [Ca] (Pulse2)

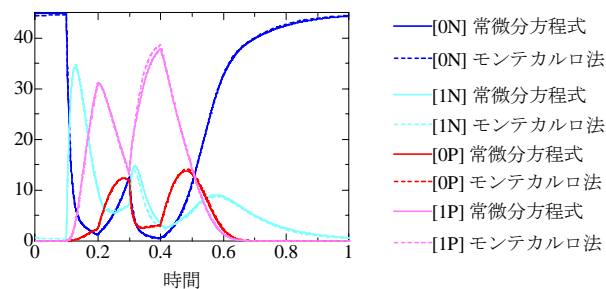


Fig.13 Results of Ordinary Differential Equation and Monte Carlo Simulation (Pulse2)

今後は Noble,Nattel 等の生理的 Ca 履歴において、モンテカルロ法の結果を常微分方程式で再現を確認し、さらに全心臓モデルへの適用が目標である。

文 献

- 1) Jorge A. Negroni and Elena C. Lascano: "A Cardiac Muscle Model Relating Sarcomere Dynamics to Calcium Kinetics," *J Mol Cell Cardiol* 28, 915-929 (1996).
- 2) John Jeremy Rice, Gustavo Stolovitzky, Yuhai Tu, and Pieter P. de Tombe: "Ising Model of Cardiac Thin Filament Activation with Nearest-Neighbor Cooperative Interactions," *Biophysical Journal* Volume 84 February 2003 897-909 (2003).
- 3) 棒田和宏 : 協調性を伴う心筋収縮モデルの開発, (2007)