

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K05562
研究課題名(和文) F1-ATPase の回転機構に関わる基本相互作用の解明：非平衡統計力学の応用

研究課題名(英文) Unravelling fundamental interactions underlying the rotation mechanism of F1-ATPase

研究代表者
佐々木 一夫 (SASAKI, Kazuo)
東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：50205837
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：タンパク質回転モーターであるF1-ATPaseの回転軸に微小な磁性体を結合することにより、磁場を使って回転軸を強制的に回転することができる。このような実験から得られる回転角の時間経過のデータを統計的に解析して、回転を生み出す相互作用関数(力の源)を推定するためのアルゴリズムを提案した。類似の先行研究では、推定できない角度領域が存在したが、新アルゴリズムではF1-ATPaseの理論モデルの解析において、全ての角度で相互作用を推定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちの体の中でエネルギーを蓄える普遍的な分子であるATPの合成に関わるタンパク質F1-ATPaseは、回転の力学的エネルギーを化学エネルギー変換することでATPを合成する。本研究成果により、F1-ATPaseが高いエネルギー変換効率で効率的に働く仕組みを解明するために必要な物理学的情報を、実験データから獲得するための道が開かれた。

研究成果の概要(英文)：The rotor of a protein motor F1-ATPase can be forcefully rotated by manipulating a magnetic field if a magnetic nanoparticle is attached to the rotor. An algorithm is proposed that can infer the fundamental interaction producing the rotational motion of this motor, by statistically analyzing a time course of the rotation angle of the rotor obtained experimentally. A similar algorithm proposed earlier failed to infer the interaction in certain ranges of rotation angle. In contrast, our algorithm successfully inferred it in the whole range of the angle in the analysis of time courses produced by computers based on a theoretical model of F1-ATPase.

研究分野：統計物理学

キーワード：F1-ATPase 化学状態 相互作用ポテンシャル ポアソン過程 統計解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) タンパク質回転分子モーター F_1 -ATPase は、生体内で ATP の合成に関わる重要な働きをする。 F_1 -ATPase は回転子と固定子から構成され、固定子上で ATP を加水分解して回転子を回転する。また、その回転方向と逆向きに外部トルクを加えて回転子を強制的に回転すると ATP が合成される。このように、 F_1 -ATPase は化学エネルギーを力学的エネルギーに変換し、逆に力学的エネルギーを化学エネルギーにも変換する装置である。そのエネルギー変換効率は 100%に近い [1]。高い変換効率を生む動作の仕組みを解明するためには、回転子と固定子の相互作用の詳細を知ることが不可欠である。また、化学反応の進行に伴って相互作用の切り換え(化学状態の遷移)が起きることがエネルギー変換機構の本質であり、いつどこで遷移が起きるのかを知る必要もある。

(2) 回転子の回転角の時間依存性(軌跡)の実験データから、回転子・固定子相互作用が固定子の回転角度にどのように依存するかを推定する統計的方法を鳥谷部ら [2] が提案した。彼らは、回転子に外部トルクが作用していない状況で、 F_1 -ATPase が自発的に回転する運動に対してこの方法を適用したが、各化学状態に対して限られた角度範囲でしかポテンシャルを得ることができなかった。 F_1 -ATPase の高いエネルギー変換効率の仕組みを理解するためには、あらゆる化学状態における、全ての回転角での相互作用を知らなければならない。

(3) F_1 -ATPase の回転子に一定の外部トルクを作用させると、回転拡散が増大することが、研究代表者らによって明らかにされ [3]、この現象を解析することで数回転子・固定子相互作用や化学状態の遷移についての知見が得られる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、 F_1 -ATPase の回転機構に関わる基本相互作用の解明を目指して、以下の理論的研究を遂行する。

(1) 磁気ピンセットにより回転子をゆっくりと(準静的に)強制回転させる実験 [4] を想定して、鳥谷部らの統計的方法を拡張して相互作用ポテンシャルと化学遷移の回転角依存性を推定する。この状況では、(先行研究で解析した)自発回転の場合と異なり、全ての角度領域で推定ができると期待される。

(2) 回転子に一定の外部トルクを作用させた状況で観測される回転拡散の増大の物理的機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 回転子を磁気ピンセットで強制回転する状況を簡単なモデルで表現して、このモデルに対してランジュヴァン方程式に基づくシミュレーションを実行して、回転子の回転軌跡のデータを作成する。鳥谷部らの統計的方法を拡張して相互作用ポテンシャルと化学遷移の回転角依存性を推定するアルゴリズムを開発する。

(2) F_1 -ATPase の理論モデルの数値的解析により発見された拡散増大の物理的機構を解明するために、物理的本質を失わないようにしてモデルを単純化する。単純化したモデルの拡散係数を解析的に調べることで拡散増大の起源を探る。

4. 研究成果

(1) F_1 -ATPase の理論モデルとして、3つの化学状態(状態 $s = 0, 1, 2$)を経て回転子が1回転するモデルを構築した。状態 s における相互作用ポテンシャルの回転角依存性として $V_s(\theta) = K[1 - \cos(\theta - 2\pi s/3)]$ を仮定し、ATP 分解方向の状態間遷移率 $W_{s \rightarrow s+1}(\theta)$ として、ある区間を除いてゼロとなる周期関数(周期 2π)を導入した。また ATP 合成方向の遷移率 $W_{s \rightarrow s-1}(\theta)$ は局所詳細釣り合いの条件から決まる。モデルに含まれるパラメータの値を調整することで、ATP 分解方向の自発回転の実験で得られる回転速度の ATP 濃度依存性のデータを再現できた。さらに、磁気ピンセットによる強制回転を表す相互作用をモデルに取り入れた。

(2) 磁気ピンセットによる回転子の強制回転の軌跡から相互作用と化学遷移の回転角依存性を推定するために、先行研究の統計的手法 [2] に、二点の改良を加えた。先行研究では相互作用ポテンシャルを推定する際に回転角の平衡分布関数を利用しているが、強制回転の場合にはこの推定法が使えないので、ブラウン運動による回転角の変位の遷移確率を用いるようにした。

化学遷移の遷移率の推定に関して、先行研究では回転角に依存しない遷移率を仮定しているが、角度依存性をも推定できるようにした。

改良したアルゴリズムを用いて、上述の理論モデルで作成した軌跡のデータを解析した。まず、自発回転の軌跡を用いて3つの化学状態($s = 0, 1, 2$)のそれぞれについて相互作用ポテンシャルを推定した結果を図 1(a) に示す。黒の実線はモデルで設定したポテンシャルで、カラーの記号は改良した統計的手法による推定結果である。各化学状態において、正しく推定できている角

度領域とそうでない領域がある．これに対して，図 1(b) は適度な速度で回転子を強制回転した場合の推定結果であり，全ての角度において正しく推定できることを示している．図 1(c) は強制回転のデータから状態間遷移率の角度依存性を推定した結果である．ポテンシャルの場合ほど正確な推定はできていないが，新しいアルゴリズムにより，かなりの精度の推定できることが確認できた．

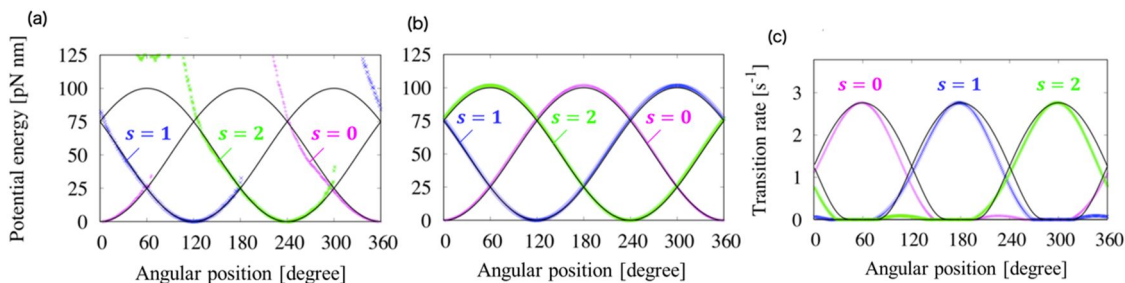


図 1．相互作用ポテンシャル $V_s(\theta)$ と状態間遷移率 $V_{s \rightarrow s+1}(\theta)$ の推定結果．

(3) F_1 -ATPase の回転を記述する理論モデルを用いて，回転子の回転拡散係数を厳密に計算するためには，フォッカー・プランク方程式に関連した微分方程式を解く必要がある．この微分方程式を数値的に解くことで，拡散増大現象が発見された [3]．この微分方程式が解析的に解けるように，相互作用ポテンシャルとして区分的線形関数を使い，状態間遷移が局所的に起きるようなモデルを提案した．この単純化によって元のモデルの本質的な特徴は失われない．

解析的に得られた拡散係数の表式の分析から，拡散増大の物理的起源について，以下の知見が得られた．回転子の運動は，回転子がポテンシャル勾配中をブラウン運動によりある角度だけ回転して，ポテンシャルの最小点に到達する，

ポテンシャルの最小点にある時間滞りしてから，次の化学状態へ遷移する，という 2 つ過程の繰り返しの結果生じる．どちらの過程も確率的に起きる．拡散係数の表式は，後者の過程がポアソン過程で近似できることを示唆している．また，前者の過程をガウス過程で近似すると，これらの過程の繰り返し（拡張ポアソン過程）による拡散係数を容易に計算できる．その結果（拡散係数 D ）をポアソン過程の待ち時間 τ の関数として示したのが図 2 である．ガウス過程の平均継続時間 τ_s に比べてその揺らぎ σ_s が小さい場合には，拡散係数の増大が見られることがわかる．また，ポアソン過程の待ち時間とガウス過程の継続時間がほぼ等しいとき ($\tau \sim \tau_s$) に拡散増大が起きることもわかる．直感的な議論により，2 つの過程の時間スケールが同じ程度になると運動が最も不確定になるため拡散係数が大きくなる，ということもいえる．

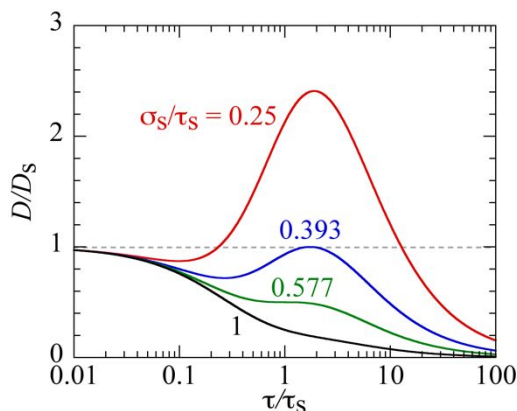


図 2．拡張ポアソン過程における拡散係数の待ち時間依存性．

この成果は Physical Review E に掲載され [5]，Editors' Suggestion に選ばれた．

(4) 物理的本質を抽出した上述のモデルにおいて，拡散係数の解析解から示唆された，ポテンシャルの最小点で遷移を待つ過程がポアソン過程で近似できる，ということの理由を探る解析を行った．回転子の回転角がポテンシャルの最小点に初めて到達してから，次に遷移が起きるまでの時間（first-passage time）の分布関数を，後退フォッカー・プランク方程式を用いて厳密に求めることに成功した．得られた分布関数はポアソン過程から期待される指数分布には一致しないが，数値的には非常に似通った関数であることが判明した．

引用文献

- [1] S. Toyabe et al., Thermodynamic efficiency and mechanochemical coupling of F_1 -ATPase, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **108**, 17951 (2011).
- [2] S. Toyabe et al., Recovery of state-specific potential of molecular motor from single-molecule trajectory, EPL, **97**, 40004 (2012).
- [3] R. Shinagawa and K. Sasaki, Enhanced diffusion of molecular motors in the presence of adenosine triphosphate and external force, J. Phys. Soc. Jpn. **85**, 064004 (2016).
- [4] E. Saita et al., Simple mechanism whereby the F_1 -ATPase motor rotates with near-perfect chemomechanical energy conversion, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **112**, 9626 (2015).
- [5] R. Kanada, R. Shinagawa, K. Sasaki, Diffusion enhancement of Brownian motors revealed by a solvable model, Phy. Rev. E **98**, 062110 (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazuo Sasaki, Motoshi Kaya, and Hideo Higuchi	4. 巻 115
2. 論文標題 A Unified Walking Model for Dimeric Motor Proteins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1981-1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2018.09.32	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryo Kanada, Ryota Shinagawa, and Kazuo Sasaki	4. 巻 98
2. 論文標題 Diffusion enhancement of Brownian motors revealed by a solvable model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 62110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.98.062110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Reika Ito and Takashi Yoshidome	4. 巻 87
2. 論文標題 An Automatic Classification of Molecular Dynamics Simulation Data into States, and Its Application to the Construction of a Markov State Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 114802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.87.114802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Shinagawa and Kazuo Sasaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Enhanced Diffusion in a Model of Molecular Motors with Potential Switching	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fluctuation and Noise Letters	6. 最初と最後の頁 1940005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0219477519400054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ryota Shinagawa and Kazuo Sasaki
2. 発表標題 Enhanced diffusion in a model of molecular motors with potential switching
3. 学会等名 UPoN 2018, 80th International Conference on Unsolved Problems on Noise (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤雄一, 佐々木一夫, 樋口秀男
2. 発表標題 広い負荷領域の測定から明らかになったキネシン1分子のステップ運動
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 品川遼太, 佐々木一夫
2. 発表標題 微小管の滑り運動における進行方向の長時間シミュレーション
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥谷康平, 佐々木一夫
2. 発表標題 アクチンの滑り運動に関する理論モデルの厳密解
3. 学会等名 生物物理学会東北支部会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥谷康平, 佐々木一夫
2. 発表標題 強制回転状態にある分子モーターのトラジェクトリを用いた動作機構の推定法
3. 学会等名 生物物理学会東北支部会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 品川遼太, 佐々木一夫
2. 発表標題 分子モーターに駆動された微小管の二体衝突のシミュレーション
3. 学会等名 2019年 生体運動研究合同班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木一夫, 金田亮, 品川遼太
2. 発表標題 拡張ポアソン歩行と拡散増大
3. 学会等名 日本物理学会第74回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 品川遼太, 佐々木一夫
2. 発表標題 有限な長さを持つ自己駆動系による微小管集団運動のシミュレーション
3. 学会等名 日本物理学会第74回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Shinagawa and Kazuo Sasaki
2. 発表標題 Enhanced diffusion of chemically driven molecular motors
3. 学会等名 SigmaPhi 2017 (International Conference on Statistical Physics of European Physical Society) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 品川遼太, 佐々木一夫
2. 発表標題 拡散係数の増大を用いた F1-ATPase の遷移率の解析
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 支倉雄一, 佐々木一夫
2. 発表標題 強制回転による分子モーターの動作機構の究明
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuo Sasaki, Ryo Kanada, Ryota Shinagawa, and Kohei Toya
2. 発表標題 Some Exact Results on Diffusion Coefficients for Models Associated with Motor Proteins
3. 学会等名 XXVI Sitges Conference on Statistical Mechanics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Shinagawa and Kazuo Sasaki
2. 発表標題 Model of collective motion of filaments crawling on a surface
3. 学会等名 27th International Conference on Statistical Physics of the International Union for Pure and Applied Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木一夫, 金田亮, 品川遼太
2. 発表標題 ラチェット系における拡散増大の first-passage time 解析
3. 学会等名 日本物理学会 2019 年秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木瞭, 品川遼太, 稗田康洋, 佐々木一夫, 丹羽伸介, 林久美子
2. 発表標題 KIF1A/UNC-104 によるシナプス小胞前駆体輸送の数理モデル
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木瞭, 品川遼太, 稗田康洋, 佐々木一夫, 丹羽伸介, 林久美子
2. 発表標題 KIF1A/UNC-104 によるシナプス小胞前駆体輸送の数理モデル
3. 学会等名 日本生物物理学会東北支部会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	吉留 崇 (YOSHIDOME Takashi) (90456830)	東北大学・工学研究科・助教 (11301)	