

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2009

課題番号：18066005

研究課題名（和文） 生体分子の柔らかいダイナミクスと反応

研究課題名（英文） Flexible dynamics and reactions in biomolecules

研究代表者

笹井 理生（SASAI MASAKI）

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：30178628

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生物物理、化学物理、自己組織化、生体分子、蛋白質

1. 研究計画の概要

蛋白質による高効率化学反応制御の基本原理の解明を目指す。複合電子系としての酵素による反応、および、それを引き金として生じる蛋白質の大規模構造変化による情報伝達、エネルギー変換を理解するためには、蛋白質および蛋白質の周囲の水分子の動きを的確に捉え、電子論的な分析と実験との橋渡しをする動力学の概念と理論的方法を見出すことが必須である。この研究では、蛋白質フォールディングの研究で開発されたエネルギーランドスケープ理論、および蛋白質立体構造予測のために開発されたフラグメントアセンブリ法を蛋白質の情報伝達、エネルギー変換反応に適用し、蛋白質の大規模構造変化に伴う柔らかいダイナミクスを解明し、新しい分子理論を展開する。とりわけ、アクトミオシンなどの分子モーターの動作機構、RAS 蛋白質、カルモジュリンなどにおけるアロステリック協同性を分析して蛋白質の大きな構造変化が化学反応を制御する機構を理解する。また、エネルギーランドスケープ理論をもとに、蛋白質のフォールディング過程の考察に基づく新規の立体構造予測法を開発する。

2. 研究の進捗状況

蛋白質フォールディングの研究で開発されたエネルギーランドスケープ理論を蛋白質の情報伝達、エネルギー変換反応に適用し、蛋白質の大規模構造変化に伴う柔らかいダイナミクスを解明して新しい分子理論を展開するための研究を遂行した。とりわけ、フォールディングシミュレーションによる構造予測法の開発、多次元空間表現による蛋白質

フォールディング機構の解析、シグナル伝達蛋白質のアロステリック構造転移の機構、アクトミオシンなどの分子モーターの動作機構を中心にして、蛋白質の大きな構造変化が化学反応を制御する機構の分析を行った。さらに、高次の分子系における柔らかいダイナミクスの反応過程として、蛋白質相互作用によって引き起こされる振動リズムの引きこみ現象、細胞内の蛋白質分布と細胞運動のダイナミックな連関、細胞内を拡散する転写因子蛋白質が遺伝子スイッチを制御する場合に制御の正確さが保たれる機構の分析の研究を行った。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

（理由）

局所的な配列フラグメントのとりやすい構造を統合的に集めて全体構造を予測するフラグメントアセンブリ法と、蛋白質鎖のフォールディングシミュレーションを実行して構造を予測する物理的方法を組み合わせた新しい予測法を開発し、その有効性を示すことができた。

2次元、3次元などの多次元空間による表現が蛋白質フォールディング過程についての多くの知見を与えることを示した。特に、複数のフォールディング経路が競合して、わずかな配列の変異で経路の変更が起こるケースについて、明瞭な分析が行えることを示した。

アロステリック転移を表現する統計力学モデルを開発し、その分配関数を厳密に表現して転移の自由エネルギー面を計算する方法を展開した。転移の自由エネルギー障壁は

活性化構造が部分的に現れることによるエントロピー効果によって低減することを示すことに成功した。

アクトミオシン系についてのシミュレーションを行った結果、アクチンとミオシンの間の静電相互作用がミオシンの運動の一方向性を決めるために、非常に重要であることを明らかにすることができた。

転写因子の DNA への結合、蛋白質相互作用ネットワークなどの生化学反応の確率的シミュレーションを実行し、生命機能における確率揺らぎの役割を具体的に分析した。

4. 今後の研究の推進方策

次の諸課題の研究を推進し、柔らかなダイナミクスに基づく化学反応理論を展開する。

(1) 生成した構造を評価するスコア関数の開発、エネルギー最小構造を効率よく探索する新規アルゴリズム開発などにより、立体構造予測法をさらに洗練させる。

(2) フォールディングの多次元表現を多様な蛋白質に適用し、その一般性を確認する。

(3) アロステリック転移の新理論をシグナル伝達蛋白質、分子モーターに適用して、その有効性を示す。

(4) アクトミオシン系の動作機構について、さらに大規模なシミュレーションを行い、包括的な描像を得ることを目指す。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

K. Itoh and M. Sasai, Cooperativity, connectivity, and folding pathways of multidomain proteins, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 105, 13865–13870, 2008 査読有

T. N. Sasaki, H. Cetin, and M. Sasai, A coarse-grained Langevin molecular dynamics approach to de novo protein structure prediction, Biochem. Biophys. Research Comm. 369, 500-506, 2008 査読有

Y. Okabe, Y. Yagi, and M. Sasai, Effects of the DNA state fluctuation on single-cell dynamics of self-regulating gene, J. Chem. Phys. 127, 105107-1-8, 2007 査読有

M. Yoda, K. Eguchi, T. P. Terada, and M. Sasai, Monomer-shuffling and allosteric transition in circadian oscillation of KaiC phosphorylation, PLoS ONE 2, e408-1-8, 2007 査読有

T. Hotta, and M. Sasai, Fluctuating hydration structure around nanometer-size hydrophobic solutes II -Caging and drying around single-wall carbon nanotubes-, J. Phys. Chem. C 111, 2861-2871, 2007 査読有

M. Yoda, T. Ushikubo, W. Inoue, and M. Sasai, Roles of noise in single and coupled multiple genetic oscillators, J. Chem. Phys. 126, 115101-1-11, 2007 査読有

T. Ushikubo, W. Inoue, M. Yoda, and M. Sasai, Testing the transition state theory in stochastic dynamics of a genetic switch, Chem. Phys. Lett. 430, 139-143, 2006 査読有

K. Itoh and M. Sasai, Flexibly varying folding mechanism of a nearly symmetrical protein: B domain of protein A, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 7298-7303, 2006 査読有

[学会発表](計4件)

M. Sasai, Energy landscape theory of protein allostery, Korea-Japan seminars on biomolecular sciences - Experiments and simulations, Seoul, Korea, Feb.27– Mar.2 (2009).

M. Sasai, Consistency among local and global structures in protein folding and structure prediction, The 8th KIAS - Yonsei Conference on Protein Structure and Function, Yonsei University, Seoul, Korea, Oct.9– 11 (2008).

M. Sasai, Noise and coherent dynamics in biomolecular networks, Noise in complex systems: From molecular dynamics to stochastic modeling WORKSHOP 2008, KAIST Daejeon, Korea, Oct. 6-9, 2008

M. Sasai, Energy landscape perspective of protein functioning, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing, Sep.22-26 (2007).

[図書](計1件)

笹井理生, 蛋白質の柔らかなダイナミクス (培風館 2008) 192pages.