

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20244068

研究課題名(和文) 分子モーターの機能ファネル理論

研究課題名(英文) Functional Funnel of Molecular Motors

研究代表者

笹井 理生 (SASAI MASAKI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：30178628

研究分野：理論生物物理学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：分子モーター、粗視化モデル、アロステリック変形

## 1. 研究計画の概要

ミオシンなどの分子モーターは、負荷の強弱に柔軟にตอบสนองして常温で効率よく動作する、人間のつくるエンジンを超えた能力を持つ優れたモーターである。本研究は、次の目的・内容を持つ。

- (1) 蛋白質が大きく柔らかく動く姿を捉える新しい粗視化モデル、およびアロステリック変形の基礎理論を展開して、強い熱揺らぎに曝されているにもかかわらず高機能を発揮する、分子モーターの物理的原理を明らかにする。
- (2) 生理的に重要なミリ秒以上にわたる過程に焦点をあてた計算機シミュレーションを実行する。
- (3) 分子モーターの動作を説明する機能ファネル仮説を提唱して、これを批判的に検証する。

## 2. 研究の進捗状況

- (1) アクチンフィラメント上のミオシン II の運動シミュレーションを行った。アクチンとミオシン間の静電相互作用と立体的な斥力効果が組み合わさって、ミオシンはアクチンフィラメント上を一方向へ滑ることができることをシミュレーションで示すことに成功し、機能ファネル理論の概念を提唱した。また、アミノ酸の置換による運動の様子の変化など、1分子計測によって確認できると思われる現象についての検証可能な予測を行った。
- (2) アロステリック変形を解析する計算科学的方法の開発を行い、部分構造のアミノ酸残基間の多体相互作用を考慮した新しい粗視化モデルを開発した。アデニレートキナーゼを対象にして、アロステリック変形に

おける協同性の起源、クラッキング機構の果たす役割など、アロステリック変形についての多くの新しい知見が得られた。

- (3) アロステリック変形を解析する統計力学理論の開発を行い、NtrC, Ras, カルモジュリンなどの複数の蛋白質に適用し、構造の大きな特徴的な揺らぎの存在を示して、機能ファネル理論の有効性を確認した。
- (4) 分子モーターの構造変形を分析するための立体構造予測理論を開発し、その予測能力を批判的に検証した。
- (5) 蛋白質複合体の一連の構造変化が、ATP加水分解を伴った非平衡の駆動力により、一方向へ進む過程を分析した。
- (6) アクチンの重合による分子モーターとしての動作とその制御について、細胞運動のダイナミクスを例にとりて分析した。
- (7) 複数ドメインを持つ蛋白質の大規模変形について統計力学理論を展開し、構造変形における協同性の効果を明らかにして、機能ファネル理論の基礎を検討した。

## 3. 現在までの達成度

本研究はおおむね順調に進展している。特筆すべきは、ミオシン II の力の発生過程について、統計物理的にも構造生物学的にも合理的な結果を得て、ミオシン II がアクチンフィラメント上を滑る機構について、初めて検証可能な定量的な仮説を提案したことである。このように、本研究の大きな目標を達成することができたが、さらに研究の目標であるミオシン V、ミオシン VI への研究の展開は、ミオシン VI について進みつつあるが、やや遅れている。一方、本研究の目標の大きな柱の一つとして、分子モーター解析のためのアロステリック変形の理論の開発があるが、その

目標に向けては大きな進展が得られた。以上を総合して、本研究はおおむね順調と考えられる。

#### 4. 今後の研究の推進方策

今後は、次の方向に研究を推進してゆきたい。

- (1) ミオシン II の運動機構について、大規模変形の効果を適切に取り入れたモデルに拡張し、偏ったブラウン運動仮説とレバーアーム仮説の比較検討についてさらに貢献する。
- (2) これまで開発してきた方法をミオシン VI に適用し、その有効性を検証する。
- (3) アロステリック変形の計算科学的方法と統計力学理論を総合的に発達させ、系統的な知見としてまとめる。

#### 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 11 件)

- ① K. Itoh and M. Sasai,  
Statistical mechanics of protein allostery: Free energy surface and conformational transitions,  
J. Chem. Phys. 査読有 134 (2011) 125102\_1-18.
- ② M. Takano, T. P. Terada, and M. Sasai,  
Unidirectional Brownian motion observed in an *in silico* single molecule experiment of an actomyosin motor,  
Proc. Natl. Acad. Sci. 査読有 USA, 107 (2010) 7769-7774.
- ③ K. Itoh and M. Sasai,  
Entropic mechanism of large fluctuation in allosteric transition,  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有 107 (2010) 7775-7780.
- ④ K. Itoh and M. Sasai,  
Cooperativity, connectivity, and folding pathways of multidomain proteins,  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有 105 (2008) 3865-13870.

[学会発表] (計 48 件)

- ① M. Sasai, Statistical mechanics of protein allostery: roles of back-bone and side-chain fluctuations,  
10th KIAS Conference on Protein Structure and Function, 2010 年 10 月 1 日,  
Korea Institute for Advanced Study, Seoul, Korea
- ② M. Sasai, Synchronization and Noise in a Protein-Based Circadian Oscillator,  
Biological Networks - Principles and

Dynamics, 2010 年 7 月 29 日,  
Kavli Institute for Theoretical Physics  
China, Beijing, China

- ③ M. Sasai, Unidirectional Brownian motion observed in an *in silico* single molecule experiment of an actomyosin motor, Single molecule experiments and theories, International Workshop on Single Molecule Dynamics and Spectroscopy, 2009 年 10 月 7 日,  
Chung-Ang University, Seoul, Korea

[図書] (計 3 件)

- ① 笹井理生, 伊藤一仁, 佐々木尚, 共立出版,  
超多自由度系の新しい科学 (2010) 181-216 ページ
- ② 笹井理生, 共立出版, 超多自由度系の新しい科学 (2010) 9-18 ページ
- ③ 笹井理生, 蛋白質の柔らかなダイナミクス  
培風館, (2008) 192 ページ