

## 3-5 客員部門

### 笹井理生（客員教授）

- 1) 専門領域：理論および計算生物物理学
- 2) 研究課題：
  - a) 蛋白質の構造・運動・機能に関する理論的研究
  - b) 生体分子ネットワーク理論
  - c) 真核細胞のアメーバ様運動のモデル
- 3) 研究活動の概略と主な成果：
  - a) 蛋白質の構造・運動・機能について、新しい統計力学モデルと粗視化分子動力学モデルを開発し、エネルギーランドスケープ描像によって多くの実験を統一的に説明できることを示して、構造変化における揺らぎの効果とエントロピー効果の重要性を明らかにした。とりわけ、(i) 蛋白質フォールディングに伴う大規模構造変化の統計力学モデルをアロステリック転移の分析のために拡張し、NtrC, Ras, カルモジュリン, CheY などのアロステリック蛋白質を例にとりて構造転移とその揺らぎの機構を解析し、構造転移経路の数が大きいことによる転移速度の増大効果を示した。さらに、リガンド結合前に結合後の構造をとる前駆揺らぎを可能とする機構として、エントロピー効果の重要性を指摘した。(ii) より直接に立体構造を扱う方法として、アロステリック転移の多体粗視化モデル（カメレオンモデル）を開発し、アデニレートキナーゼなどのモデル蛋白質の分子動力学計算を行って、構造揺らぎとそれに伴うエントロピーの効果の重要性を示して新しい方法の有効性を議論した。(iii) また、ミオシン II のレバーアーム運動と非等方ブラウン運動の両者を許容する粗視化モデルを用いて分子動力学シミュレーションを実行し、アクトミオシン系の力発生における2つの機構の関係について解析した。ヌクレオチドを結合したミオシンとアクチンフィラメントの間の静電相互作用によって滑り運動が駆動されること、滑り運動とともにアクチン-ミオシン間の結合が強まり、ヌクレオチドを放出してクレフトを閉じたミオシンとアクチンとの疎水的なパッキングを経て rigor 状態へ向かうことなど、力発生のシナリオを提案し、長年の論争解決に向けて、原子レベルの詳細に基づくエネルギーランドスケープ描像による理解の道筋を示すことができた。
  - b) 遺伝子スイッチの機構、遺伝子スイッチのつくるネットワークの確率的挙動、蛋白質相互作用ネットワークの挙動を分析して、生体分子のつくるネットワークがシステムとして機能する様子を理論的に解析した。(i) そのうち、DNA の構造変化のモンテカルロシミュレーションでは、インシュレーター対の相互作用によってエンハンサーが DNA のループに閉じ込められるときの転写頻度の低下について、ループの立体構造の観点からその機構を議論した。(ii) また、Nanog, Oct4, Sox2 などの ES 細胞のコア遺伝子のつくるネットワークの遺伝子発現を表す確率過程シミュレーションを実行し、ES 細胞の多能性状態のなかにサブ状態が複数存在すること、そのサブ状態間の遷移に伴って ES 細胞は大きな揺らぎを示すこと、サブ状態を経て多能性を失い分化する転移が生じることなどの仮説を提案した。(iii) さらに、遺伝子スイッチの確率過程を経路積分法に

よって分析し、DNAの状態変化の時定数と遺伝子産物の個数変化の時定数の大小関係によってノイズ発生機構が変化する様子を分析した。(iv) また、シアノバクテリアの概日周期の *in vitro* 再構成系のシミュレーションを行った。シアノバクテリアの蛋白質 KaiA, KaiB, KaiC の相互作用によって *in vitro* で振動リズムが発生するが、その際、KaiC による ATP 加水分解反応が KaiC の構造変化を促すフィードバック機構が存在し、KaiA, KaiB との相互作用を変調して安定した周期的振動を生み出す積極的な役割を果たしているという仮説を提案して、このシステムの温度補償性の起源を分析した。

c) 真核細胞のアメーバ運動による化学走向性のシミュレーションを行った。通常、細胞の運動前面における受容体からのシグナルのカスケードとアクチン繊維ネットワークの形成がモデル化されることが多いが、本研究では、細胞後部におけるアクチン繊維形成を阻害する因子の蓄積に着目し、これらの因子の揺らぎが細胞の形と運動の揺らぎとなって現れる細胞スケールのフィードバック機構を分析した。さらに、このフィードバック機構により、複雑な環境下での高効率の細胞運動が実現するという予測を提示した。また、化学勾配のない環境でアメーバ様細胞が示す super-diffusive 運動が、上記のフィードバック機構により定量的に説明可能であることを示した。

#### 4) 学術論文

**N. Tokuda, M. Sasai and G. Chikenji**, “Roles of DNA looping in enhancer-blocking activity” *Biophys. J.* **100**, 126-134 (2011).

**T. Nagai, T. P. Terada and M. Sasai**, “Synchronizaion of circadian oscillation of phosphorylation level of KaiC *in vitro*” *Biophys. J.* **98**, 2469-2477 (2010).

**K. Itoh and M. Sasai**, “Entropic mechanism of large fluctuation in allosteric transition” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 7775-7780 (2010).

**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. USA*, **107**, 7769-7774 (2010).

#### 5) 著書, 総説

笹井理生, 伊藤一仁, 佐々木尚, “タンパク質の論理” 超多自由度系の新しい科学, (計算科学講座第10巻) (共立出版, 笹井理生編) p.181-216 (2010).

笹井理生, 計算科学の考え方, 超多自由度系の新しい科学, (計算科学講座第10巻) (共立出版, 笹井理生編) p.9-18 (2010).

#### 6) 国際会議発表リスト

**J. Lee, M. Sasai, C. Seok, J. Lee**, “De novo protein structure prediction using fragment based potential and conformational space annealing” The 54<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society, San Francisco (USA), February 2010.

**K. Itoh and M. Sasai**, “Entropic mechanism of large fluctuation in allosteric transition” Gordon Research Conference on Protein Folding Dynamics, Ventura, (USA), January 2010.

7) 招待講演

**K. Itoh and M. Sasai**, “Statistical mechanics of protein allostery: roles of back-bone and side-chain fluctuations” The 10<sup>th</sup> KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), Sep. 2010.

**S. I. Nishimura, M. Ueda and M. Sasai**, “Anomalous Dynamics of Eukaryotic Cell Locomotion, Emergent behaviour of biomolecular ensembles and networks” Beijing (China), Aug. 2010.

**S. I. Nishimura, M. Ueda and M. Sasai**, “Anomalous Dynamics of Eukaryotic Cell Locomotion” Dynamic Days Asia Pacific 6, Sydney (Australia), July 2010.

**M. Sasai**, “Synchronization and Noise in a Protein-Based Circadian Oscillator” Biological Networks -Principles and Dynamics, Beijing (China), July 2010.

**M. Sasai**, “Stochastic gene expression in the early Drosophila embryo” Characterizing Landscapes: From Biomolecules to Cellular Networks, Telluride (USA), June 2010.

**M. Sasai**, “Molecular Mechanism of A Protein-Based Circadian Clock” Fifty Years of Biophysics Research at Nagoya University, Nagoya (Japan), March 2010.

**K. Itoh, M. Takano, T. P. Terada and M. Sasai**, “Harnessing the thermal noise with molecular machines” International Symposium on “Molecular Theory for Real Systems”, Kyoto (Japan) January 2010.

11) 外部獲得資金

科研費基盤研究 (A), 平成20-23年度, 「分子モーターの機能ファネル理論」, 笹井理生 (代表) (2008年-2011年).