

生命環境研究領域

(客員)

笹井理生 (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) 核内ゲノム3次元構造のダイナミクス

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、(i) 開発を続けてきた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) の改良を行い、モデル蛋白質としてアデニレートキナーゼに応用した。アデニレートキナーゼの構造揺らぎがフォールディング/アンフォールディング過程と類似していることを示し、構造転移の遷移状態についての新しい物理的描像を提案した。また、この方法を DHFR に適用し、基質の化学反応と蛋白質の構造変化とくにループ領域の構造乱れが共役して起こる様子を記述した。(ii) アクトミオシンの粗視化モデルを開発し、ATP 加水分解の各ステップおよびミオシンの構造変化の各ステップにおいて自由エネルギーランドスケープを計算し、ミオシンの並進運動、及びレバーアーム運動と化学反応の関係を解析し、レバーアーム模型と偏りのあるブラウン運動模型の2つを統一して考える描像の構築に向けて、シミュレーションを行った。
- b) 生体分子ネットワーク理論について、(i) 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。とくに、その効果を個数と DNA 状態変化の両方を表現する空間中の渦として可視化し、ノイズの物理的起原を明確にした。(ii) 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持つことを数値的に示した。分化に伴う細胞状態間の遷移過程を表すエピジェネティックランドスケープを定量的に計算し、ランドスケープの構造と、ランドスケープの持つ非平衡速度流の構造が分化プロセスに大きな影響を与えることを示した。
- c) 間期の1倍体出芽酵母の核内にある16本すべての染色体の動きを解析する、分子動力学計算法を開発し、改良を行った。テロメアの核膜へのアンカーを壊す変異体では、

染色体はより自由に運動すると考えられるが、そのときの各遺伝子部位の離合・集散と遺伝子発現レベルの変動の関係についての解析を行った。

4) 学術論文

**N. Tokuda, T. P. Terada, and M. Sasai**, "Dynamical modeling of 3D genome organization in interphase budding yeast" **102**, 296-304 (2012).

**Nishimura, S. I. Ueda, M. and M. Sasai**, "Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion" *Phys. Rev. E*, **85**, 041909\_1-8 (2012).

5) 著書、総説

笹井理生、寺田智樹、生体分子のつくるシステム「ゲノム系計算科学（計算科学講座第7巻）」、共立出版、美宅成樹編、173-219 ページ（2013）

6) 国際会議発表リスト

**M. Sasai**, "Non-adiabatic switching in eukaryotic gene regulation" The Gordon Research Conference on Stochastic Physics in Biology, Ventura (USA), January 2013.

**N. Tokuda, M. Sasai**, "Effects of fluctuation of chromosome conformation and spatial arrangement of genes on the pattern of gene expression" Biophysical Society 57th Annual Meeting, Philadelphia (USA), February 2013.

7) 招待講演

**M. Sasai**, "Slow dynamics of chromatin and non-adiabatic gene switches" Characterizing Landscapes: From Biomolecules to Cellular Networks Schedules, Telluride (USA) June 2012.

笹井理生 「Kai 蛋白質振動系における理論的課題」日本蛋白質科学会年会、名古屋、2012年6月.

笹井理生 "Consistency principle of protein conformation and its extension" 第50回生物物理学会年会、名古屋、2012年9月.

**M. Sasai**, "Structure of free energy surfaces of protein folding and function" Workshop on Molecular Functional Dynamics: Fundamental to Life Activity, Okazaki(Japan), October 2012

**M. Sasai**, "Revisiting the consistency principle of protein conformational change" 12th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul(Korea) October 2012.

**M. Sasai**, "Heterogeneous dynamics and fluctuations in biomolecular networks" RIKEN Quantitative Biology Center Inaugural Symposium "Towards Whole-Cell Modeling", Kobe (Japan), November 2012.

9) 他大学での非常勤講師、客員教授

KIAS Scholar, Korea Institute for Advanced Study, Seoul, Korea

11) 外部獲得資金

科研費基盤研究(A)、「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）.

科研費挑戦的萌芽研究、平成 23-25 年度、「E S 細胞における動的遷移と統計物理」、笹井理生（代表）（2011年-2013年）.