

アクチン・ミオシン系の滑り運動の分子機構の研究

寺 田 智 樹*

A Study on the Molecular Mechanism of the Sliding Motion of Actin-Myosin System

Tomoki P. TERADA

When myosin head is brought close to actin filament in single molecule experiment, myosin head keeps weakly bound to actin filament and moves for a distance corresponding to two or three actin subunits in a stepwise manner. This motion is strongly biased toward forward direction with only 10% backward stepping. The widely accepted lever-arm model is unable to explain this biased stochastic motion, whereas ratchet model also fails to account for such long-distance motion at equilibrium. We have been simulating the motion of myosin after its weak binding to actin filament using molecular dynamics with a coarse-grained model of proteins, which have succeeded in the modeling of the weakly bound state of myosin-actin complex. However, the origin of the strong bias remains unknown. In the present study, we have examined the effect of the attachment of large material to the myosin tail on the motion of myosin head along actin filament, which mimics the experimental setup. The results showed that the strong force exerted at the beginning of the structural change of myosin gives rise to the inertial force of the large material, which result in the strong bias toward forward direction. Although quantitative assessment of this effect is still difficult, this inertial motion may contribute to the observed bias of the myosin motion.

1. イントロダクション

1.1. レバーアーム模型に反した一分子測定による観測事実

標準的な分子生物学の教科書¹⁾によると、筋肉が収縮する過程を微視的にみれば、ミオシンフィラメントから飛び出したミオシン頭部がアクチンフィラメントとの結合・解離を繰り返しており、そのサイクルはATPの加水分解とカップルしている。この途中でミオシンがアクチンと強く結合している間に起こるミオシンの構造変化が必ず決まった方向へと起こるために、ミオシンフィラメントがアクチンフィラメントに対して一方向的に滑り運動を起こす。このとき、アクチンフィラメント上の特定の位置にしっかりと固定されたミオシン頭部に対して、ミオシンの尾部がミオシンフィラメントを動かすレバーのような役割を果たすことから、この考え方はレバーア-

ーム模型と呼ばれている²⁾ (図1(a)).

これに対して、1999年の大阪大学の柳田らのグループによる一分子測定から、以下のような現象が明らかとなった³⁾. ATP存在下で、ミオシン頭部をウィスカーと呼ばれる長い針の先端に固定して、これらの全体を動かし

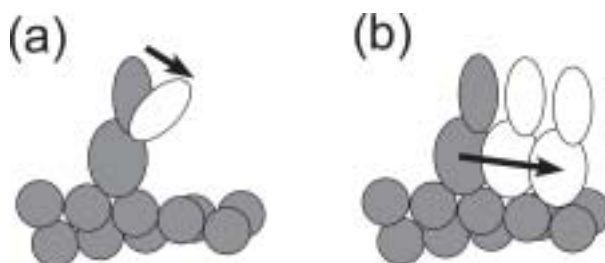


図1. (a) レバーアーム模型. ミオシンはアクチンフィラメント上の特定の位置に強く結合したまま、決まった方向への構造変化を起こす. (b) 一分子実験の結果. ミオシンはアクチンフィラメントと弱い結合を保ったまま、アクチンフィラメントに沿って決まった方向に動く. その距離はアクチンサブユニット数個分にもおよぶ.

2009年1月30日 受理

*豊田理化学研究所研究嘱託
(名古屋大学大学院工学研究科)

ながら基盤上に固定されたアクチンフィラメントに近づけると、ミオシン頭部はアクチンサブユニットの大きさである 5.5 nm を単位とする、複数回 (2~3 回程度) のステップに分かれた運動を起こす。このステップの方向は 9 割が前向き、1 割が後ろ向きであり、確率的であるとともに一方向へ向かうバイアスを持っている。このステップサイズがアクチンのサブユニットの大きさと一致していることは、ミオシン頭部がアクチンフィラメントとの弱い結合を保ったままで、アクチンサブユニット数個分の距離を一方向的に動いていることを示唆している (図 1(b))。

1.2. ラチェット模型による記述の限界

ラチェット模型では、一次元上でブラウン運動をする多数の粒子に対して、周期的で非対称な鋸歯型ポテンシャルがかかっている状況を考える⁴⁾ (図 2)。例として、ある時刻において、鋸歯型ポテンシャルの谷底のうちのひとつにすべての粒子が存在しているとき、熱揺らぎと比べて十分強いポテンシャルがかかっているならば、粒子の存在位置の分布は変化しない (図 2(a))。しかし、粒子の上で起こる化学反応により粒子の状態が変化して粒子の受けるポテンシャルが弱まると、その間は自由なブラウン運動が起こる (図 2(b))。その後、粒子がポテンシャルの数周期分の距離にわたって拡散した時点で、粒子の状態が元に戻って再びポテンシャルが強まると、粒子の多くは鋸

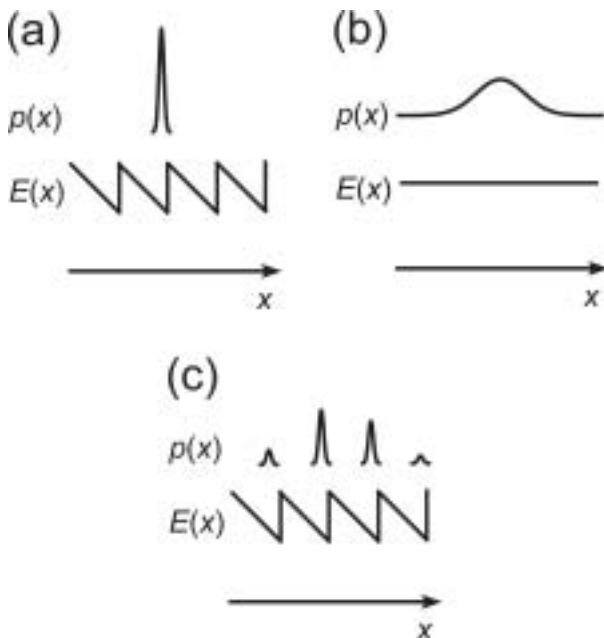


図 2. ラチェット模型. (a) 鋸歯型ポテンシャルが熱揺らぎと比べて十分強くかかっているときには、粒子はポテンシャルの谷底にある. (b) 粒子の状態が変わり、ポテンシャルを感じなくなると、粒子はブラウン運動により等方的に拡散する. (c) 再び粒子の状態が元に戻ると、粒子はポテンシャルを受けて、ポテンシャルの傾きに従って谷底に移動する. ポテンシャルの形状が非対称であれば、粒子の平均位置は一方向的に移動する.

歯型ポテンシャルの傾きの方向に動かされ、すべての粒子の平均位置は移動する (図 2(c)). このようなポテンシャルのオン・オフを多数回繰り返せば、バイアスのかかったブラウン運動が観測されることになる。

上述の一分子測定における確率的な一方向性も、このラチェット模型により説明できるようにも思われるが、実はそうではない。ラチェット模型では、ポテンシャルの切り替えによってミオシンがいったんエネルギーの高い状態に押し上げられ、そこから新しい位置に向かって運動することによって一方向的な移動が起こるため、系が持続的に非平衡状態におかれることによって一方向の流れが生まれることになる。これに対して現実のミオシンとアクチンからなる系においては、タンパク質の温度が緩和する時間スケールはピコ秒以下であるのに対して、運動の時間スケールはミリ秒以上である。すなわち、一分子実験で観測されたミオシンの運動は平衡条件下における運動であり、外部から系全体に作用するポテンシャルは存在しないのである。

1.3. ミオシンのバイアスのかかった運動の理解へ向けたこれまでの試み

それでは、一分子実験におけるミオシンのバイアスのかかった運動を、どのように理解していけばよいだろうか？ ミオシンおよびアクチンフィラメントを含む巨大な系の全体に対して、ミリ秒以上の時間スケールのシミュレーションを行うことは、現状の計算機能力では極めて困難であるばかりか、現実と同じ複雑さを持ったシミュレーションからは、注目する現象を生み出すうえで本質的に重要な要素を知ることは難しい。そこでわれわれは、現実の系が持つ性質の一部分だけを保持した粗視化モデルによるシミュレーションを行い、バイアスのかかったブラウン運動がどのような性質を入れたときに起こるのかを調べることにより、バイアスのかかったブラウン運動に必要な要素を探ってきた。これまでのところ、レバーアーム模型とは異なり、ミオシンがアクチンとの間で弱い結合状態を保ったまま、アクチンサブユニット数個分の範囲を動き回るような状況を再現することには成功しているが、ミオシンの運動には明確なバイアスは見られなかった。

1.4. ミオシンの運動の制限とバイアス

本研究では、ミオシンの運動に影響を与えうる新たな要素として、ミオシン尾部の固定に着目する。一分子実験においては、ミオシンの尾部はウィスカーと呼ばれる酸化亜鉛でできた棒状の結晶の先端に取り付けられている⁵⁾。ウィスカーの曲がりやすい方向がミオシンの運動方向となるように実験状況が選ばれていることから、これまでは尾部はアクチンフィラメントに垂直な平面内では一つの点に向かって拘束力がかかっている一方、アクチンフィラメントに平行な方向には自由に動くことができ

ると仮定してシミュレーションを行ってきた。しかし、ウィスカーの大きさは少なくともマイクロメートルのオーダーであり、10 nm 程度の大きさのミオシンと比べて非常に大きい。このような巨大な物体がミオシン尾部についていることは、ミオシンの運動に大きな影響を与える可能性がある。そこで本研究では、ミオシン尾部に取り付けられたウィスカーのモデルとして、ミオシン尾部の一つの質点についてだけ、ランジュバン方程式における質量と粘性係数を大きくして分子動力学シミュレーションを行うことにより、これらの変化がミオシンの運動にどのように影響を与えるかを調べた。

2. 計算方法

2.1. Off-Lattice Go-like モデル

タンパク質の構造を粗視化して、アミノ酸残基を C_α 原子の位置にある一つの質点であらわす、いわゆる Off-Lattice モデルを採用する。この粗視化によって失われた原子レベルの詳細は、残基間の相互作用の中に実効的に繰りこんで表現するが、タンパク質内部の相互作用とタンパク質間の相互作用では性質が異なっているため、別のポテンシャル関数を定義して用いる。

タンパク質分子内で働く残基間相互作用としては、与えられた標的構造に対して定義される Go-like ポテンシャル⁵⁶⁾を用いる。Go-like ポテンシャルは、タンパク質の自由エネルギー最小構造である天然構造においては、局所的に定義される相互作用のそれぞれが最安定となっているという自然界の設計原理を表現したモデルであり⁷⁾、各残基間の距離と角度が標的構造における値(添え字 0 で表す)で最安定となる関数である。角度ポテンシャルは、連続する三つの残基の座標を用いて

$$\cos \theta_i \equiv \frac{(\vec{r}_i - \vec{r}_{i+1}) \cdot (\vec{r}_{i+2} - \vec{r}_{i+1})}{|\vec{r}_i - \vec{r}_{i+1}| |\vec{r}_{i+2} - \vec{r}_{i+1}|}$$

で定義される角度 θ_i に対して

$$E_\theta = \sum_{i=1}^{N-2} K_\theta (\theta_i - \theta_i^0)^2$$

で定義される。また、二面角ポテンシャルは、連続する四つの残基の座標を用いて

$$\cos \phi_i \equiv \frac{\{(\vec{r}_i - \vec{r}_{i+1}) \times (\vec{r}_{i+2} - \vec{r}_{i+1})\} \cdot \{(\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_{i+2}) \times (\vec{r}_{i+3} - \vec{r}_{i+2})\}}{|\{(\vec{r}_i - \vec{r}_{i+1}) \times (\vec{r}_{i+2} - \vec{r}_{i+1})\}| |\{(\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_{i+2}) \times (\vec{r}_{i+3} - \vec{r}_{i+2})\}|}$$

によって定義される二面角 ϕ_i に対して

$$E_\phi = \sum_{i=1}^{N-3} [K_\phi^1 \{1 + \cos(\phi_i - \phi_i^0)\} + K_\phi^3 \{1 + \cos 3(\phi_i - \phi_i^0)\}]$$

で定義される。 ϕ_i は、最安定値の前後約 120 度において準安定となる。以上の二種類のポテンシャルは、タンパ

ク質主鎖に沿った局所的な相互作用を表現している。

一方、主鎖に沿って連続していない残基の間には、接触ポテンシャルが働く。主鎖に沿って四残基以上離れた残基対のうち、標的構造中で 7 Å 以内にある native contact とそれ以外の nonnative contact のそれぞれについて、残基対の間の距離を $R_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ とすると、接触ポテンシャルは Lennard-Jones 型の距離依存性を持つ相互作用

$$E_{\text{native}} = \sum_{\text{native contacts}} 0.3 \times \varepsilon_{MJ}(a(i), a(j)) \left\{ 5 \left[\frac{R_{ij}^0}{R_{ij}} \right]^{12} - 6 \left[\frac{R_{ij}^0}{R_{ij}} \right]^{10} \right\}$$

および

$$E_{\text{nonnative}} = \sum_{\text{nonnative contacts}} 0.08 \times \varepsilon_{MJ}(a(i), a(j)) \left\{ 5 \left[\frac{R^0}{R_{ij}} \right]^{12} - 6 \left[\frac{R^0}{R_{ij}} \right]^{10} \right\}$$

で定義される。極小値は残基対のそれぞれのアミノ酸の種類 $a(i)$ および $a(j)$ に応じて異なる Miyazawa-Jernigan ポテンシャル⁸⁾ $\varepsilon_{MJ}(a(i), a(j))$ に比例する。Native contact の規格化因子は、分子動力学計算に伴う構造変化が局所的な安定構造にトラップされないという条件から、0.3 という値を用いている。また nonnative contact の規格化因子は native contact よりは弱くとり、0.08 としている。Go-like ポテンシャルの接触ポテンシャルは、native contact では nonnative contact と比べて原子間のパッキングが密に形成されることを表現している⁷⁹⁾。

2.2. タンパク質分子間で働く残基間相互作用

タンパク質分子間で働く残基間相互作用としては、接触ポテンシャルのみを考える。タンパク質分子間の相互作用は、タンパク質分子内と比べて密なパッキングが少なく、また水分子を介した相互作用があるため、タンパク質内部とは異なる統計的な分布を持つ。Papoian らの統計的ポテンシャル¹⁰⁾は、タンパク質分子間の残基間相互作用について、残基対のそれぞれのアミノ酸の種類 $a(i)$ および $a(j)$ ごとに、直接接触してできるコンタクトと水分子を介したコンタクトのそれぞれの安定性を与えるので、本研究においては 7.0 Å と 10.0 Å でそれらの値のエネルギーを持つものと仮定する。二つの値がともに負である場合には、8.5 Å にエネルギーが 0 の bump があるものとして、7.0 Å と 8.5 Å の間と 8.5 Å と 10.0 Å の間をそれぞれ正弦関数で内挿する。これ以外の場合は、7.0 Å と 10.0 Å の間を正弦関数で内挿する。また 7.0 Å より内側は放物線で近似し、10.0 Å より外側は指数関数的に減衰するものとする。全体にかかる規格化因子として、native contact では 0.12, nonnative contact では 0.08 をかけている。

2.3. 運動方程式の積分と計算条件

ミオシンおよびアクチンの各アミノ酸残基をあらわす質点の運動について、ポテンシャル力の合計 $F_i(t)$ に加えて、溶媒 (水) 中における熱揺動力 $\Gamma_i(t)$ と粘性抵抗 $-\zeta \frac{d\vec{r}_i(t)}{dt}$ を考慮したランジュバン方程式

$$m \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = -\zeta \frac{d\vec{r}_i(t)}{dt} + \Gamma_i(t) + F_i(t)$$

を速度ベレル法¹²⁾により積分することにより、分子動力学計算を行った⁵⁾⁶⁾。ただし、熱揺動力 $\Gamma_i(t)$ は温度 T を 300 K とし、幅 $\sigma = \sqrt{2\zeta kT/\Delta t}$ の Gauss 型の確率分布にしたがう。連続した残基間の距離は RATTLE 法¹³⁾により拘束した。

次に、計算に必要な二つの入力構造について述べる。どちらもアクチンフィラメントに多数のミオシンが結合した電子顕微鏡構造 (PDB コード 1M8Q) から、一つのミオシンとその周辺のアクチンサブユニット 7 個を抜きだしたものをとる。分子動力学計算の初期構造には、さらにミオシンの結合位置をアクチンフィラメントの軸の周りに 1/13 回転だけずらし (この回転方向のずれは、弱い結合状態においてミオシンがアクチンフィラメント上の広い範囲を動き回るために必要な条件である)、ミオシンの構造をホモロジーモデリング¹⁴⁾によりパワーストローク前の状態に変形したものをを用いた。また、Go-like モデルの標的構造には、ミオシンの構造をパワーストローク後の状態に変形したものをを用いた。初期構造はミオシンがアクチンと結合を始める前にとる構造であり、標的構造はミオシンがアクチン上に強く結合したあとにとる構造である。

アクチンとの結合がミオシンの構造変化のきっかけとなることが知られているため、本研究では、ミオシンがアクチンへの結合後に初期構造から標的構造へ向かって変形していく様子のシミュレーションを行った。100 万ステップにわたる分子動力学計算を行ったが、1 ステップはおよそ 10 フェムト秒に対応するので、100 万ステップはおよそ 10 ナノ秒程度というごく短い時間に対応する。それにもかかわらず、短時間のシミュレーションで効率的に構造空間を探索できるように、摩擦係数などを実際より三桁小さくしていること、原子レベルの詳細が失われているためにポテンシャルエネルギーのでこぼこが少なくなることにより、ミリ秒以上かけて起こる構造変形が計算機上で実現できている。

2.4. ミオシン尾部に対する固定

一分子実験でミオシンを固定するために取り付けられたウィスカーを計算機上で表現するために、ミオシンの尾部領域を、アクチンフィラメントに平行な「カーテンレール」上に固定する (図 3)。ただし、アクチンフィラ

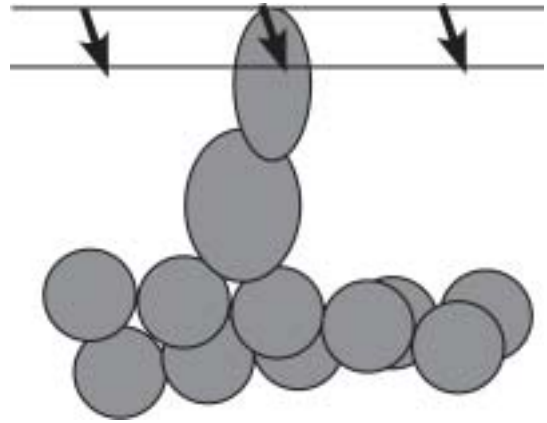


図 3. ミオシン尾部の「カーテンレール」上への固定。上側の二つの楕円がミオシンの頭部と尾部を、下側の円筒はアクチンフィラメントをあらわしている。ミオシン尾部の先端部分は、アクチンフィラメントの軸に垂直な平面内で一つの点にバネ状の相互作用により固定されているが、アクチンフィラメントの軸方向には自由に動くことができる。またこの固定されている先端部分は、向きが固定されている。これらの固定は、一分子実験においてミオシン尾部をウィスカーの先端に固定している状況を模している。

メントの中心軸方向、すなわち滑り運動が起こる方向には束縛は与えない。さらに、本研究では、尾部に大きな物体が取り付けられている様子を表すために、ミオシンの C 末端の一つの残基だけを、質量と粘性係数の大きさを大きくして、この変化に伴う運動の変化について調べることにした。これについては以下で詳しく述べる。

3. 結果と考察

3.1. バイアスのかかったブラウン運動

質量と粘性係数をそれぞれ 10 倍にした分子動力学計算の結果として得られたミオシンの運動のトラジェクトリの例を図 4 に示す。計算開始直後にミオシンが初期構造 (図 4(a)) から大きく構造変化を起こしたあと (図 4(b)), アクチンフィラメントとの間の弱い結合を保ったまま、ミオシン尾部に引っ張られる形で一方向的な運動をしていることがわかる (図 4(c) および(d))。

同じ条件でランダムな熱揺動力の異なる 10 回の計算を繰り返したさいの、ミオシンの重心のアクチンフィラメントに沿った位置の時間変化を図 5 に示す。乱数の選択による偶然ではなく、前方に向かってバイアスが生じていることがわかる (図 5(a))。また、11 nm よりも先ではほとんど等速直線運動に近い運動となっているのは、計算時間の節約のために途中で切断してあるアクチンフィラメントがなくなり、そこから先はミオシン単体での慣性による運動になっているためである (図 5(b))。このことは、アクチンフィラメントと弱い結合を保っている状態においても、ミオシン単体での慣性がバイアスに寄与している可能性を示している。また、5.5 nm あたりでミ

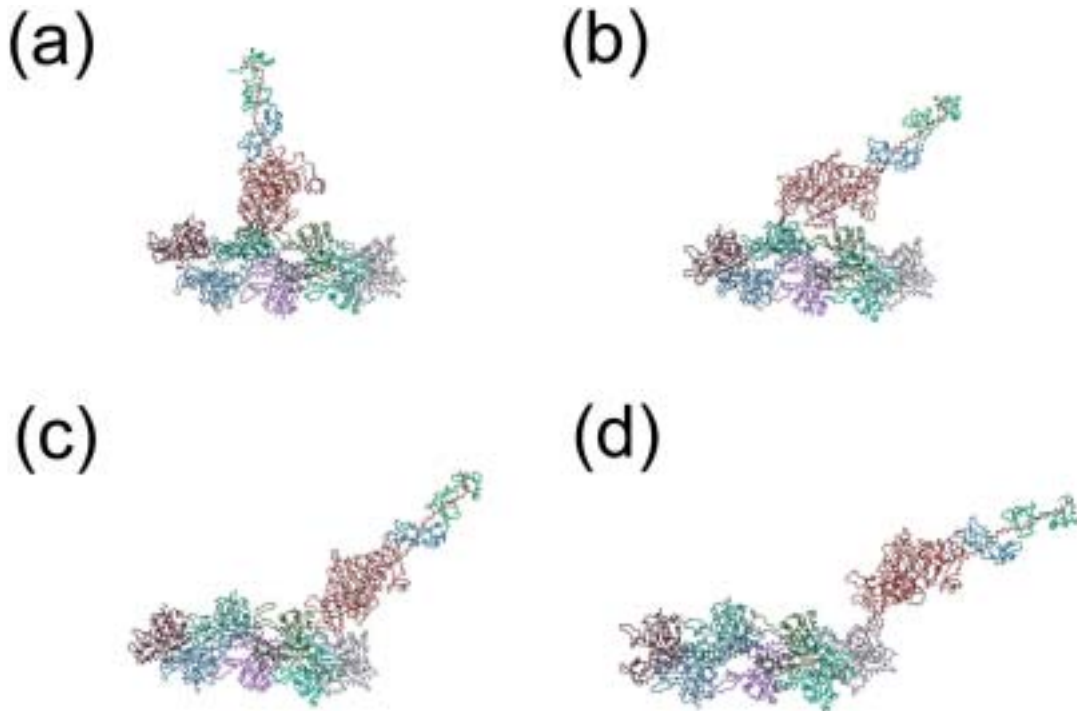


図 4. 質量と粘性係数をともに 10 倍にした分子動力学計算によって得られたトラジェクトリの一例. (a) 0 ステップ目, すなわち初期構造においては, ミオシン尾部が上を向いた構造となっている. (b) 7 万ステップ目において, レバーアーム模型で予想されている構造変化がほぼ完了している. (c) 25 万ステップ目において, ほぼアクチンサブユニット 1 個分だけ前方に進んでいる. (d) 43 万ステップ目において, ほぼアクチンサブユニット 2 個分だけ前方に進んでいる. このあとは, ミオシンがアクチンサブユニットから離れて, さらに前方に進んでいく. 初めにミオシンの尾部が前方向に動いたあと, ミオシン頭部も全体として前方向に運動することがわかる.

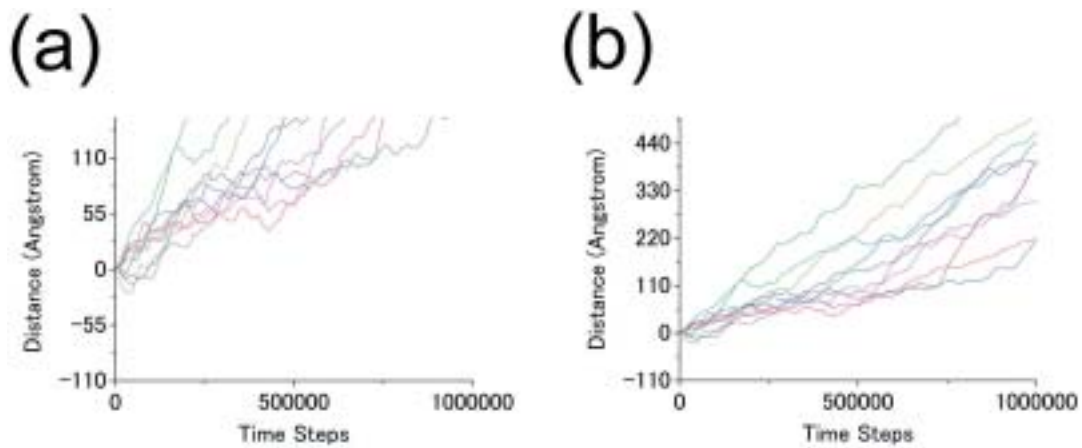


図 5. 質量と粘性係数をともに 10 倍にした分子動力学計算によって得られた, 乱数の異なる 10 本のトラジェクトリ. 横軸は時間ステップ数, 縦軸はミオシン頭部の重心のアクチンフィラメントに沿った移動距離を示している. (b) は (a) のより広範囲のプロット. 11 nm 付近からミオシンの運動が直線的になるのは, 計算時間の節約のためにアクチンフィラメントが途中でなくなってしまう, 純粋に慣性だけによる運動になってしまうためである.

ミオシンがやや安定にトラップされているのは, アクチンフィラメントの表面がくぼんでおり, ミオシンとアクチンフィラメントの間のコンタクトが多く形成されるためと考えられる.

次に, 質量と粘性係数を他の倍率で変化させたときの, ミオシンの重心のアクチンフィラメントに沿った位置の

時間変化を図 6 に示す. 1 倍ではバイアスは生じていない (図 6(a)). 3 倍では弱いバイアスが生じている (図 6(b)). 逆に 100 倍と大きくしたときにはバイアスが生じているが, 10 倍のときと大きな違いはない (図 6(c) および(d)).

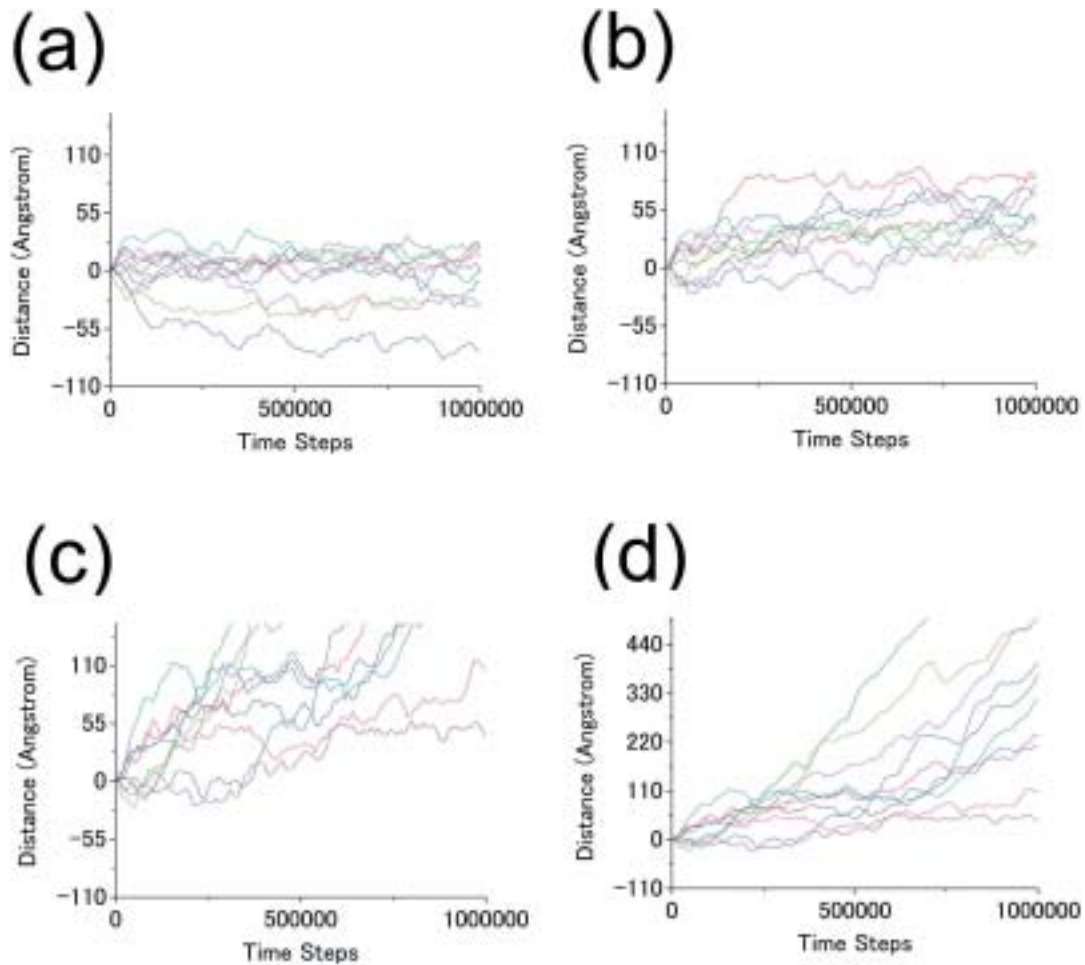


図 6. 質量と粘性係数の倍率を変えた計算における, 乱数の異なる 10 本のトラジェクトリの結果. 横軸と縦軸は図 5 と同様である. (a) 1 倍 (b) 3 倍 (c) 100 倍 (d) 100 倍でより広範囲についてのプロット.

3.2. バイアスが生まれるメカニズム

本研究においてバイアスのかかった運動が生まれるメカニズムは, 以下のようなものであると考えられる (図 7). まず初めに, ミオシンのアクチンへの結合にともない, ミオシンの構造変化が起こる (図 7(a)上). ミオシンとアクチンの間はレバーアーム模型で仮定されるほど強く結合しているわけではないが, それでもミオシン尾部の大きな物体は前方向に力を受けて動き始める. そのあとは, ミオシンはアクチンフィラメントと弱い結合を保ったまま, 一方向的な運動をする (図 7(b)上). アクチンフィラメントはサブユニット二個分進んだところでなくなってしまいが, それにもかかわらず前方向に進み続けることは, この運動がアクチン・ミオシン間の相互作用ではなく, ミオシン単体のもつ慣性によって引き起こされていることを示している. 特に, 大きな物体のついた尾部が前方にあることが多いため, 主に大きな物体のもつ慣性により, 同じ方向への運動が長時間持続して, 一方向的な運動が生まれていると考えられる.

構造変化が起こるときには分子内のポテンシャルエネ

ルギーが高い状態にあり, ラチェットモデルでポテンシャルを強くした直後のように, 非平衡状態にある (図 7(a)下). しかし, ミオシンの構造変化が終わったあとになっても, 大きな物体に働く慣性のために, 熱平衡の条件下でもバイアスを持った運動が維持される (図 7(b)下).

3.3. 生体内における関連した運動

本研究で大きな物体の運動への影響に着目したのは, もともとは一分子実験の状況を念頭においていたためであるが, 実際の生体内においても同様に, 慣性による運動が起こっている可能性がある. ミオシンの尾部は他の多数のミオシンと重合して, 巨大なミオシンフィラメントを形成している. 筋肉が収縮するさいには, 多数のミオシンの頭部がアクチンフィラメントと相互作用を繰り返す, ミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの相対的な滑り運動が起こる. 本研究の結果から類推すれば, 一回の相互作用ごとに運動が止まってしまうのではなく, 慣性で動き続けている可能性がある. また, ミオシンファミリーの他のものや, キネシンやダイニンのような微小管の上を運動する分子モーターは, 細胞内輸送の

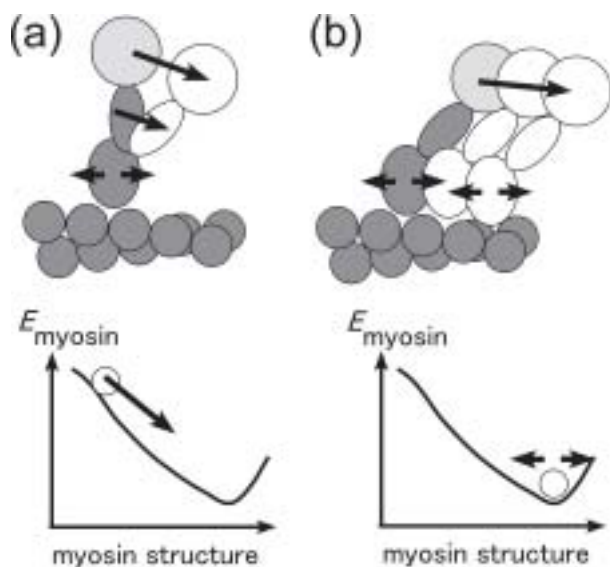


図7. 本研究で新たに観測された、慣性に基づく運動のメカニズム。(a) ミオシンがアクチンフィラメントに弱く結合した時点でミオシンは構造変化を開始する(上図)。この時点ではミオシンの構造はエネルギーの高い構造にあり、非平衡状態にある(下図)。このとき、尾部にとりつけられた大きな物体は、大きな力を受けて一方向的に動き始める。(b) 構造変化が終わった後は、ミオシンはエネルギーの低い構造にあり、等方的な熱揺らぎを受けるが(下図)、尾部に取り付けられた大きな物体は最初に受けた大きな力による慣性を保ったまま、一方向的な運動を持続する(上図)。

役割を担っており、尾部に「カーゴ」と呼ばれる、輸送する物質を包み込む直径 100 ナノメートル程度の小胞を持っている。これらのタンパク質においても、構造変化が慣性を生み出し、少ないエネルギー入力で大きな距離にわたる運動を可能にしているのかもしれない。

4. おわりに

本研究の結果から、ミオシンの尾部に質量と粘性係数の大きな物体が存在すると、熱平衡状態に達したあとも、慣性のために前向きにバイアスのかかった運動が持続する可能性が明らかとなった。しかし、現実においてこの効果がどれだけ大きく作用しているかについては、注意が必要である。

まず、このシミュレーションにおいては、現実的に実行可能な長さのシミュレーションで構造変化を実現するため、現実の水と比べて3桁小さい粘性係数を用いるとともに、タンパク質の構造が粗視化されているためエネルギー面が実際よりなめらかとなっている。シミュレーション開始後の短い時間のうちに構造変化が非常にスムーズに起こって大きな物体が大きな力で動かされるという傾向は、これらの効果により強められているであ

ろう。実際の原子レベルの詳細も含めたエネルギー面にはより大きなでこぼこがあるため、このシミュレーションほど大きくは勢いがつかないものと考えられる。

また、現在の計算で用いている(一般的にも広く用いられている形の)ランジュバン方程式において、各アミノ酸残基に働く熱揺動力は互いに独立である。現実には周囲の水の流れのために近くの残基が動く方向につられて動くことも起こりうるが、この効果が無視されているために、タンパク質全体としての拡散が現実よりも抑えられていることになる。したがって、このような流体力学的相互作用も考慮したモデルを用いることにより、タンパク質の一部分だけ見たときの構造揺らぎの大きさと分子全体としての拡散の大きさが矛盾なく記述できるモデルを構築することも今後の課題である。

本研究は名古屋大学大学院工学研究科の笹井理生教授との共同研究であり、本研究の一部は豊田理化学研究所による研究費の援助を得て行われた。ここに記して心より感謝する。

引用文献

- 1) B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and P. Walter, "Molecular Biology of the Cell", 5th ed. (Garland Science, New York, 2007), 1017.
- 2) M. A. Geeves and K.C. Holmes, *Annu. Rev. Biochem.* **68** (1999) 687.
- 3) K. Kitamura, M. Tokunaga, A. H. Iwane and T. Yanagida, *Nature*, **397** (1999) 129.
- 4) R. D. Astumian, *Science*, **276** (1997) 917.
- 5) C. Clementi, H. Nymeyer and J.N. Onuchic, *J. Mol. Biol.*, **298** (2000) 937.
- 6) N. Koga and S. Takada, *J. Mol. Biol.*, **313** (2001) 171.
- 7) N. Go, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **12** (1983) 183.
- 8) S. Miyazawa and R. L. Jernigan, *J. Mol. Biol.*, **256** (1996) 623.
- 9) J. N. Onuchic, Z. Luthey-Schulten, and P. G. Wolynes, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **48** (1997) 545.
- 10) G. A. Papoian, J. Ulander and P. G. Wolynes, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 9170.
- 11) A. Sali and T. L. Blundell, *J. Mol. Biol.* **234** (1993) 779.
- 12) W. C. Swope, H. C. Andersen, P. H. Berens and K. R. Wilson, *J. Chem. Phys.* **76** (1982) 637.
- 13) H. C. Andersen, *J. Comput. Phys.*, **52** (1983) 24.