

少数分子反応ネットワーク理論の構築

神戸大学 システム情報学研究科 計算科学専攻 富樫 祐一, 顧 傑, 大仲 修平

研究の目的

細胞では、分子数が1個から数万個と多種多様な成分が階層的に関与しあっている。分子が数～数十個程度になると「数」の離散性が顕著となり、フィードバック回路等の動作不安定が誘発される。一方、こうした少数分子の離散性が、システムの可塑性・適応性をもたらす重要な役割を果たす可能性も示されている。

本研究では、少数分子性・階層性に着目し、1分子計測データなどから、背後に存在する階層をつなぐ高次反応ネットワークおよび分子の少数性・離散性を抽出・評価しつつ、生命システムの特質である高い動作安定性(頑健性)と適度な動作不安定性(可塑性・適応性)の両立のメカニズムを定量的に予測・検証することが可能な、新しい理論と汎用な解析基盤技術を開発する。

主な研究内容と結果

現在、①少数分子反応系の振舞い、特に、成分の生成消滅や分子内部のダイナミクスに依存した化学・力学複合的ネットワーク構造の変化に関する理論の構築と、②1分子時系列データ等からその背後に存在する反応・状態遷移ネットワークを抽出するための理論・手法の構築との両面から、研究を進めている。当グループでは、①のうち、分子内ダイナミクスと分子間相互作用のモデリング手法開発と、これらを考慮した反応拡散過程のシミュレーションに、大規模計算機システムを利用している。平成24年度は、主に、今後の研究の前提となる、タンパク分子機械の粗視化モデルの検討・改良のために用いた。

これまで、タンパク等の生体高分子の粗視化モデルは、多くの場合、平衡状態(基準構造)近傍での振舞いに基づいて評価されてきた。しかしながら、近年、これらのモデルは、外力存在下での分子動力学計算(Steered MD)など、平衡から離れた状態でのシミュレーションにも多用されている。我々は、広く用いられている粗視化モデルであるMARTINIモデル、郷モデルについて、外力に対する構造応答を全原子モデルと比較することにより、平衡から離れた状態での振舞いの妥当性を検討した。

その結果、基準となる構造に強く依存する郷モデルはもとより、より詳細なモデルであるMARTINIモデルにおいても、全原子モデルと比較して数分の1程度の弱い外力で2次構造が破壊される場合があることが示された。この違いは、水素結合力の過小評価によるものであると考えられる。この結果を基に、今後、モデルの改良を進め、少数個の分子・サブユニット間の相互作用・協調動作のモデリング、さらには、細胞のような化学・力学複合的ネットワークの振舞いを予言できる理論の構築を目指していく。