

生体分子間相互作用ならびに局在の時空間挙動に関する粒子シミュレーションアプローチ
Particle simulation approach for subcellular dynamics and localization of biological molecules

我妻竜三¹, 北川哲次², 小林弘³, 小長谷明彦^{1,2}, 山本知幸⁴

Ryuzo Azuma¹, Tetsuji Kitagawa², Hiroshi Kobayashi³, Konagaya Akihiko^{1,2}, Tomoyuki Yamamoto⁴

(¹理研 GSC, ²東工大情報理工, ³千葉大薬学研究院, ⁴北陸先端科技院大知識科学)

(¹RIKEN, ²Tokyo Inst. Tech., ³Chiba Univ., ⁴JAIST)

e-mail: azuma@gsc.riken.jp

生体分子のダイナミクスならびに相互作用のシミュレーションを行うための、粒子フレームワークに基づいた一般的な方法論を提案する。最近の可視化技術の進歩により、タンパク質等の生体分子が細胞以下レベルの時空間スケールで実際にどのように動き、相互作用を行っているかの観察が行われるようになった。このような中、細胞内局在を対象とした研究は拡大の一途を辿っている。典型的なケースとして、単一粒子トラッキング (SPT) および単一フルオロフォアビデオイメージ (SFVI) 法などが開発され、細胞膜上の受容体の軌跡の観察[1,2]および核内の mRNA の運動の研究[3,4]などに応用されている。また、これらの技術によって、細胞膜上のマイクロドメイン構造のサイズを測定する研究も行われている[5,6]。分子局在の可視化についてはこれら SPT/SFVI の場合のように、定量的なデータを提供する一方、依然として多くの実験観察は定性的データの議論にとどまる傾向にある。さらに、これらの実験で対象となる長さそして時間スケールは典型的なマイクロおよびマクロレベルシミュレーション(すなわち、分子動力学および速度論)で行うことが可能なスケールのほぼ中間に位置している。それ故に、我々の目的はこのような特徴を持った生物実験データを定量的に統合し、解析するための「メゾ」スケールシミュレーションツールを提供することである。

我々のシミュレーション方法においては分子レベルのダイナミクスは 3 次元空間内の粒子ブラウン運動と複合体の産生をともなう相互作用で構成される[7]。生成物質分子への基質分子の変換、これらの複合体の解離、そして結合はエネルギー状態の変化を考慮したモンテカルロアルゴリズムに

基づいて一定の割合で受け入れられる。アルゴリズムの妥当性については、酵素反応のシミュレーションについて生成物量のアンサンブル平均を熱力学および速度論理論から得られる予測値と比較することにより確認した。また局在のケーススタディとして細胞膜上のクラスター形成プロセスのシミュレーションを行っている。このシミュレーションによってコレステロールリッチな界面活性剤抵抗性膜 (DRM) もしくは「ラフ

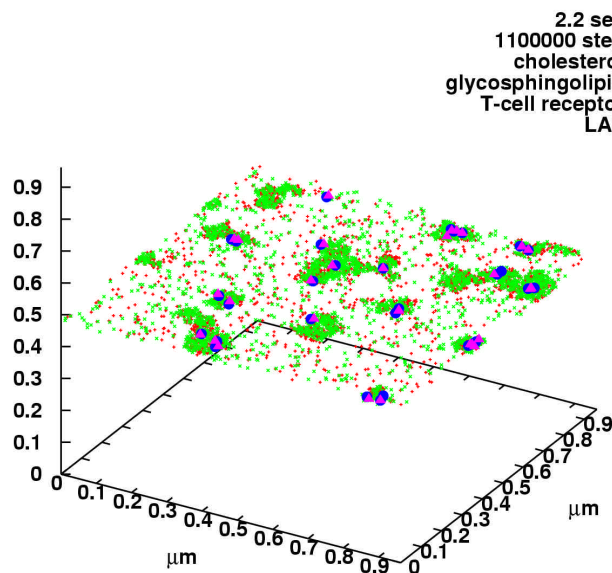


図 1 細胞膜表面のクラスタリングシミュレーション

トと名づけられたドメインと関連付けられる分離したクラスタリングパターンが得られた (図 1)。これらのドメインの形成の結果、明らかに「ホップ拡散」と関連付けることのできる特徴的な分子の拡散運動がもたらされる (図 2)。膜蛋白質はこれらのドメイン内に捕らえられた結果、蛋白質複合体 (Lセプタ、アダプタ複合体) 生成が促進される。複合体はクラスタリングドメインから容易に脱出することができない。このため、これらの複合体の「包囲された拡散」(corralled diffusion) 運動を観察することができる。この複合体コンパートメント化は逆にクラスタリングドメインを安定化させているようである。

このように、我々は粒子シミュレーションによって生体分子のダイナミクスを準微視的に表現しこれによって生物実験データと整合性のある結果を再現することに成功した。したがって、我々のメソスケールアプローチは今後細胞内局在解析に有効な手段となりうることを期待される。

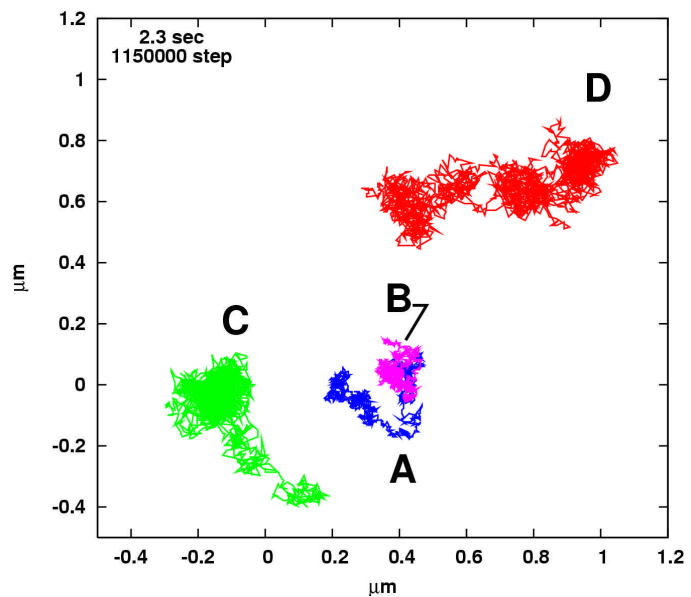


図 2 各分子の軌跡 (A) TCR (B) LAT (C) glycosphingolipid (D) cholesterol

Reference

- [1] Daumas F, Destainville N, Millot C, Lopez, A, Dean, D., and Salome L (2003) *Biophys J*, 84, 356-66
- [2] Ritchie K and Kusumi A (2003) *Methods Enzymol*, 360, 618-34
- [3] Shav-Tal Y, Darzacq X, Shenoy SM, Fusco D, Janicki SM, Spector DL, and Singer RH (2004) *Science*, 304, 1797-800
- [4] Fusco D, Accornero N, Lavoie B, Shenoy SM, Blanchard JM, Singer RH, and Bertrand E (2003) *Curr Biol*, 13, 161-7
- [5] Murase K, Fujiwara T, Umemura Y, Suzuki K, Iino R, Yamashita H, Saito M, Murakoshi, H., Ritchie, K., and Kusumi, A (2004) *Biophys J*, 86, 4075-4093
- [6] Kusumi A, Ike H, Nakada C, Murase K, and Fujiwara T, A (2005) *Sem_in Immunol*, 17, 3-21
- [7] Azuma R, Kitagawa T, Kobayashi H, and Konagaya A (2006) in *Proc of first international multi-symposium on computer and computational sciences (IMSCCS|06)*, pp. 150-157.