

# 生物分子モーターにおける渋滞について

東京大学 工学系研究科 西成 活裕

## 1 はじめに

渋滞は車や人だけでなく様々な現象で見られる。本研究では生体内での交通とその渋滞として、分子モーター「キネシン」の振る舞いについて考えてゆこう。生体内でのミトコンドリアや小胞などの輸送は分子モーターにより能動的に行なわれていることが近年分かってきた。それは微小管と呼ばれる道の上をキネシンやダイニンが加水分解のエネルギーで自ら方向性を持って動いてゆくものであり、決して拡散過程によって広がってゆくものではない。この能動輸送のメカニズムは大変興味深く、これまで様々な研究がなされてきた [1]。また、分子モーターの不調により輸送が滞ると、それが様々な病気を引き起こすことも明らかになってきた。例えば、ある種の神経疾患やアルツハイマー病などである [2]。したがって分子モーターの挙動を理解することは大変重要であり、これまで主に 1 分子がどのように前進するかの実験的研究が行なわれてきた [3, 4, 5]。分子モーターの中で人体のキネシンは 40 種類以上あり、その生化学的メカニズムも様々な異なり、すべてが解明されているわけではない。特に多分子が微小管上を動く際の集団現象には様々な未解決問題がある。今回は、比較的新しい単頭キネシンである KIF1A に焦点を当ててそのモデルを作成し、実験との比較や集団現象を考察する。

これまでのキネシンのモデルはいくつか提案されてきているが、それらはすべて ASEP (非対称単純排除過程)[6] にラングミュアー運動を取り入れただけの単純なものであり [7, 8, 9, 10]、決して現実の生物の動きと比べられるものではない。特に加水分解を全く考慮しておらず、実験との比較なども不可能である。分子モーターは実際酵素であり、その運動は生化学的サイクルによって決まっている。そして、単頭キネシンはブラウニアンラチェット機構で動くと言われており、これらを考慮したモデルが必要である。そこで、加水分解等を考慮したモデルを近年筆者らは提案した [11]。そして、モデルにあるパラメーターを全て実験より曖昧なく見積もることができることを示し、またキネシンの渋滞の様子を実験とシミュレーションにより調べた。ここでは、そのモデルとパラメータ推定方法の詳細、また数値シミュレーション結果と実験の総合比較をおこなう。

## 2 単頭キネシン KIF1A のモデル

微小管はプロトフィラメントの束からなり、その 1 本のプロトフィラメントは  $\alpha\beta$  チュブリンといわれる単位タンパクが格子状に重合して出来ている。そしてキネシンはその上をマイナス端からプラス端の極性の方向に能動的に動いてゆく。まず、1 本のプロトフィラメントを  $L$  サイトの 1 次元格子でモデル化する。その 1 格子はチュブリン 1 つ分に相当し、その長さは 8 nm である。キネシンは加水分解サイクルの間に生化学的に 4 つの状態をとる。それはキネシン単独状態 (K)、ATP 結合状態 (KT)、加水分解後の ADP とリン酸が結合した状態 (KDP)、そしてリン酸を放

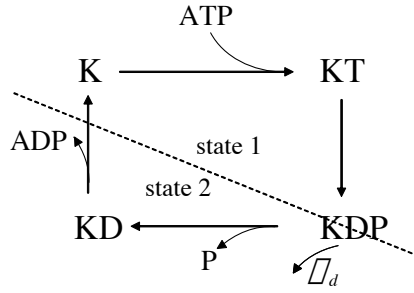


図 1: A biochemical cycle of a single KIF1A motor. They are divided into two mechanical states as shown by the broken lines.

出したADP結合状態 (KD) である (図 1)。ここで、キネシンのメカニカルな状態に注目すると、K と KT 状態は微小管に固定されており、全く動かないが、KD の状態では微小管上をブラウン運動できる。したがって、メカニカルな視点からはキネシンは微小管上で固定状態 (これを状態 1 とする) か、ブラウン運動状態 (これを状態 2 とする) の 2 つの状態に区別される。そして、重要な点は、キネシンは状態 1 から状態 2 への遷移、つまりリン酸を放出する際にその反作用で微小管から離れやすくなるという性質があるということである [12]。この微小管からの離脱はこのとき以外には起こりにくい。そして逆に微小管への付着はサイトが空いていればいつでも可能である。したがって、以上からキネシンの運動は 3 状態確率 C A モデルによってモデル化するのが妥当であろう。それは、あるサイトに何もいない (0)、状態 1 のキネシン (1)、状態 2 のキネシン (2) である。

時間はランダム更新とし、時間間隔を  $dt$  とおくと時間発展ルールとその確率については以下のようになる。

$$\text{付着: } 0 \rightarrow 1 \text{ with } \omega_a dt \quad (1)$$

$$\text{離脱: } 1 \rightarrow 0 \text{ with } \omega_d dt \quad (2)$$

$$\text{加水分解: } 1 \rightarrow 2 \text{ with } \omega_h dt \quad (3)$$

$$\text{ラチェット: } \begin{cases} 2 \rightarrow 1 \text{ with } \omega_s dt \\ 20 \rightarrow 01 \text{ with } \omega_f dt \end{cases} \quad (4)$$

$$\text{ブラウン運動: } \begin{cases} 20 \rightarrow 02 \text{ with } \omega_b dt \\ 02 \rightarrow 20 \text{ with } \omega_b dt \end{cases} \quad (5)$$

微小管の両端はたんぱく質の構造がバルク部分と異なっていることが知られており、その離脱確率などはバルクのものとは異なる。したがってバルクの付着率  $\omega_a$  の代わりに左端で  $\alpha$ 、右端で  $\delta$  とする。同様にバルク離脱率  $\omega_d$  の代わりに左端で  $\gamma_1$ 、右端で  $\beta_1$  とする。そして、ブラウン運動レート  $\omega_b$  についても、左端では  $\gamma_2$ 、右端では  $\beta_2$  とおく。ここで添え字 1, 2 はその状態のキネシンを意味しており、離脱は状態 1 のみ、ブラウン運動は状態 2 のみで起こる。また付着後は必ず状態 1 になっているので添え字は省略する。ここで、重要なことは  $\omega_f$  と  $\omega_s$  の比がブラウンラチェットから決まる、ということである。レート  $\omega_f$  で前進し、 $\omega_s$  がラチェット機構が働かず

にその場にとどまる割合を表している [11]。以上のルールを、平均場近似したマスター方程式で書き下しておこう。時刻  $t$  において、サイト  $i$  に状態 1 および 2 のキネシンを見出す確率をそれぞれ  $r_i$ 、 $h_i$  とおくと、以下のように表される。

$$\frac{dr_i}{dt} = \omega_a(1 - r_i - h_i) - \omega_h r_i - \omega_d r_i + \omega_s h_i + \omega_f h_{i-1}(1 - r_i - h_i), \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dh_i}{dt} = & -\omega_s h_i + \omega_h r_i - \omega_f h_i(1 - r_{i+1} - h_{i+1}) \\ & -\omega_b h_i(2 - r_{i+1} - h_{i+1} - r_{i-1} - h_{i-1}) + \omega_b(h_{i-1} + h_{i+1})(1 - r_i - h_i). \end{aligned} \quad (7)$$

### 3 パラメーターの決定とシミュレーション、および実験

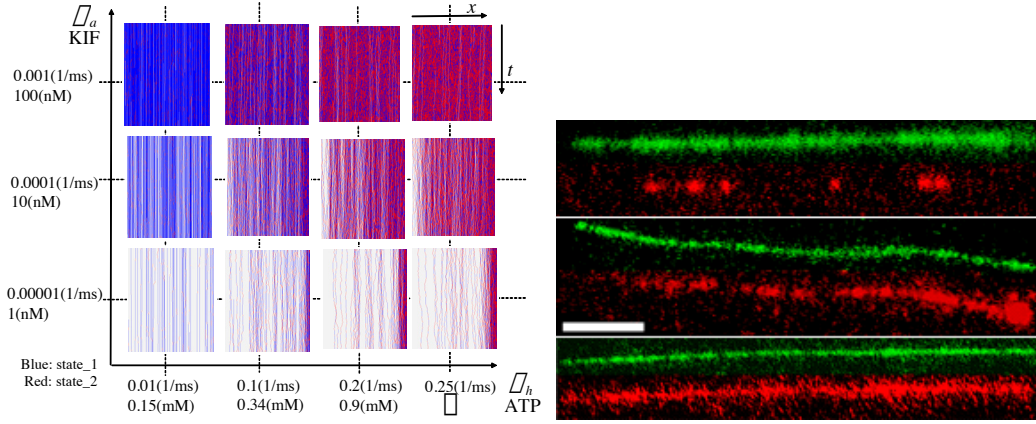
このモデルに含まれるパラメーターはすべてこれまでの実験結果から見積もることができる。これはこのモデルの大きな特徴であり、曖昧な fitting parameters は無いため、実験と直接結果を比較することが出来る。まず、ラチェットの実験結果より  $\omega_f/\omega_s \simeq 3/8$  が分かっており、さらに 1 分子実験での A D P リリースレートから  $\omega_s + \omega_f \simeq 0.2 \text{ ms}^{-1}$ 、がいえる。そこでまず  $\omega_s \simeq 0.145 \text{ ms}^{-1}$  and  $\omega_f \simeq 0.055 \text{ ms}^{-1}$  とレートを見積もる事ができる。また離脱レートは  $\omega_d \simeq 0.0001 \text{ ms}^{-1}$  となり、これはキネシン濃度によらない。また付着率は、キネシン濃度を  $C$  モルをすると、 $\omega_a = 10^7 C/\text{M}\cdot\text{s}$  と表すことができる。典型的な生体内でのキネシン濃度  $C$  は 10 から 1000 nM であるため、 $\omega_a$  の許容範囲は  $0.0001 \text{ ms}^{-1} \leq \omega_a \leq 0.01 \text{ ms}^{-1}$  と見積もれる。また、ミカエリス = メンテンの酵素反応式より、A T P 濃度を  $T$  とすると  $\omega_h^{-1} \simeq (4 + 0.9/T)\text{ms}$  となる。したがって、 $\omega_h$  の範囲も  $0 \leq \omega_h \leq 0.25 \text{ ms}^{-1}$  となる。最後に  $\omega_b^{-1}$  であるが、これも実験より  $\omega_b \simeq 1.125 \text{ ms}^{-1}$  となる。

つぎにシミュレーション結果であるが、境界のレート変化による相図を調べるのが A S E P の場合一般的であるが、今回の系ではこの境界のレートは実験的にもコントロールできるものではない。コントロール可能なものは  $\omega_a, \omega_h$  であるため、これを 2 次元的に変化させて図を描いたものが (図 2) の左である。これより、ある条件では固定されたドメインウォールを観測することができ、その位置は A T P 濃度とキネシン濃度に依存することが分かる。A S E P の場合、ドメインウォールはランダムウォークすることが示されるが、この場合には一定の位置にとどまるところが興味深い。

最後に実験によりこのようなドメインウォールが見えるかどうか確認する。図 2 の右がその結果で、赤い部分がキネシン、緑が微小管である。これにより、適当な条件のもとではキネシンのドメインウォールが確かに実験的にも確認できた。

### 参考文献

- [1] M. Schliwa (ed.), *Molecular Motors*, (Wiley-VCH, 2002).
- [2] N. Hirokawa and R. Takemura, *Trends in Biochem. Sci.* **28**, 558 (2003).
- [3] Y. Okada and N. Hirokawa, *Science* **283**, 1152 (1999).
- [4] Y. Okada and N. Hirokawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 640 (2000).



⊠ 2: (Left) Diagram of the model in the  $\omega_h - \omega_a$  plane, with the corresponding values for ATP and KIF1A concentrations given in brackets. These quantities are controllable in experiment. The boundary rates are  $\alpha = \omega_a, \beta_{1,2} = \omega_d, \gamma_{1,2} = \delta = 0$ . We see the formation of the immobile shock, whose position depends on both ATP and KIF1A concentrations. (Right) Formation of comet-like accumulation of kinesin at the end of MT. Fluorescently labeled KIF1A (red) was introduced to MT (green). Arrows are the minus end and triangles are the plus end of MT. As predicted theoretically, domain wall is formed on MT under high concentration of KIF1A.

- [5] Y. Okada, H. Higuchi, and N. Hirokawa, *Nature*, **424**, 574 (2003).
- [6] G.M. Schütz, in C. Domb and J.L. Lebowitz (eds.), *Phase Transitions and Critical Phenomena*, Vol. 19 (Academic Press, 2001).
- [7] A. Parmeggiani, T. Franosch, and E. Frey, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 086601 (2003).
- [8] M.R. Evans, R. Juhasz, and L. Santen, *Phys. Rev. E* **68**, 026117 (2003).
- [9] V. Popkov, A. Rakos, R.D. Williams, A.B. Kolomeisky, and G.M. Schütz, *Phys. Rev. E* **67**, 066117 (2003).
- [10] R. Lipowsky, S. Klumpp, and T. M. Nieuwenhuizen, *Phys. Rev. Lett.* **87**, 108101 (2001).
- [11] K. Nishinari, Y. Okada, A. Schadschneider and D. Chowdhury, *Phys. Rev. Lett.* **95**, 118101 (2005).
- [12] R. Nitta, M. Kikkawa, Y. Okada, and N. Hirokawa, *Science* **305**, 678 (2004).