



Collectivity at Different Space and Time Scales in Multiscale Protein Dynamics

松永, 康佑

(Degree)

博士 (理学)

(Date of Degree)

2007-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3920

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003920>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 2 8 7 】

氏 名・（本 籍） 松永 康佑 （ 栃木県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（理学）

学 位 記 番 号 博い第326号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成19年3月25日

【 学位論文題目 】

Collectivity at Different Space and Time Scales in Multiscale
Protein Dynamics

（タンパク質の階層的ダイナミクスにおける多様な時空間
スケールでの協同現象）

審 査 委 員

主 査 教 授 郡司 幸夫
助教授 小松崎 民樹
教 授 向井 正
教 授 田中 成典

近年、タンパク質の協調的運動を捉える手法として広く用いられている主成分解析により捉えられた集団座標上で、幾つかのタンパク質モデルにおいて、互いに異なるタイプの異常拡散運動が階層的な時間スケールに渡って観測されている。タンパク質の機能を「外界からの刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応」として見た場合、機能発現の原理的理解のためには、このように複数の時間スケールを伴った運動がどのように生起して、分子機能の頑健性と関わっているのかを把握することが求められる。これに対し我々は、最近力学系理論の分野で発展が著しい有限サイズリヤプノフ指数を用いた解析手法を提案した。

従来、力学系理論の分野では、系の軌道不安定さ(予測可能時間)、ないしは"複雑さ"を定量化するために最大リヤプノフ指数や Kolmogorov-Sinai (KS) Entropy の 2 つの指標が主に用いられてきた。しかしながら、これら 2 つの指標は、軌道の無限小近傍のみで定義される量であるために、階層的な時間空間スケールを伴った運動に対しては一般に満足のか特徴づけを行うことができない。卑近な例で、気象変動を挙げよう。気象を構成する個々の分子の予測可能時間は非常に短い(およそ 10^{-13} 秒)が、大きな空間スケール(例えば、晴れや曇りといった大まかなスケール)における予測可能時間は数日のオーダーを持ち得る。最大サイズリヤプノフ指数や KS Entropy による解析では、最も短い時間スケールの運動(10^{-13} 秒)だけしか特徴付けることができない。我々が注目しているのは、生体分子系における機能に関わる構造変化や折れ畳みといった大きなスケールにおける揺らぎであるので、最大サイズリヤプノフ指数や KS Entropy による特徴付けは満足に機能しない。これに対して有限サイズリヤプノフ指数は、ある軌道において、その周りに有限の様々な空間スケールを定義し、それぞれの空間スケールにおける軌道の不安定性を評価する。それにより、系がどのような空間スケールにおいて、"規則的"または"不規則"な運動を生じるのかを明らかにすることができる。

注目する空間スケールを無限小にした時には、軌道の不安定さの評価には線形近似が成り立ち、有限サイズリヤプノフ指数は最大リヤプノフ指数と一致する。しかしながら、注目する空間スケールが有限の場合には、線形近似は破綻し、軌道の不安定さはダイナミックスの非線形性に強く依存する。この意味で有限サイズリヤプノフ指数は、最大リヤプノフ指数を包含した概念であり、注目する系に対するより詳細な情報を与える。無限小近傍領域では、軌道不安定性は"距離"の定義に拠らず保存されるが、有限サイズの領域では、不安定性は距離の定義に依存する。これに対し我々はある写像力学系に対し、幾つかの距離の定義を用いて有限サイズリヤプノフ指数を評価し、どのような力学変数を用いて距離を定義すればよいのかを考察した。その結果、大きなスケールにおける"規

則的"運動を捉えるためには、より遅い時間変動をする力学変数を抽出することが重要であることを示した。

解析するタンパク質モデルとして、46 個のアミノ酸残基から成り天然構造として β -barrel 構造をもつモデルを用いた。アミノ酸残基は 3 種の異なる相互作用によって疎水性、親水性、中性の性質が表されており、疎水性残基同士の長距離相互作用によってコンパクトな構造をとるモデルである。このモデルに対し更に、天然構造周りのフラストレーションを下げるために Go-type のポテンシャルを与えた。Go-type ポテンシャルを与えられたモデルでは、 $T=0.5\epsilon/k_B$ 付近において、天然状態・Unfolded 状態間の 2 状態的な転移が観測される。我々はこのモデルに対して、転移温度を横断する様々な温度領域で等温分子動力学計算を行い有限サイズリヤプノフ指数を評価した。

我々は力学系写像による実験で得られた知見をもとに、分子動力学計算で得られた長時間軌道に対して主成分解析を行うことにより、遅い時間スケールの運動と早い時間スケールの力学変数を分解し、それぞれの力学変数から構成される部分空間において距離を定義した。それぞれの部分空間において有限サイズリヤプノフ指数を評価し、遅い時間スケールの力学変数(PC1)において特に予測可能時間が長くなることが判明した。確率モデル(Fractional Brownian Motion)との比較により、転移温度より低温では運動は通常拡散的であるのに対し、高温では"弾道的"な拡散が生じていることが明らかにされた。また、局所化された有限サイズリヤプノフ指数を新たに導入し、転移温度付近においてそれを評価した。その結果、弾道的運動は Unfolded 状態で生じていることが新たに判明した。

弾道的拡散は、生体分子の構造転移現象に対しどのような影響を与えているのだろうか？最近、Stanley ら(Nature,1996)は計算モデルと、様々な動物の狩猟時における移動軌跡を解析することによって、弾道的な運動がランダムに分布するターゲットを見つけるために効率がよい(より少ない移動でターゲットに達することができる)ことを明らかにしている。これは直感的には以下のように説明される。通常拡散においては、前回の移動軌跡によらずに次の移動軌跡が決定されるために、以前自分が移動した場所に戻ってしまう確率(再帰確率)は高いが、弾道的運動においては前回の移動軌跡の記憶の効果により、次の移動軌跡は前回と同じ方向に向く可能性が高いために再帰確率は低い。従って、弾道的運動においては、サーチングの際の無駄(再帰)が低下する。

(氏名： 松永 康佑 NO. 3)

このような弾道的運動が、生体分子の構造転移過程において、安定な構造へ効率よく遷移するための戦略になっている可能性は興味深い。現在までに弾道的な拡散運動を再現するためのモデルは様々なものが提案されているが、代表的なものである一般化ランジュバン方程式によって弾道の拡散を表現しようとすれば、一般的にその定常解はGibbs-Boltzmann 分布を再現することができない。すなわち、一般化ランジュバンモデルでは、タンパク質のフォールディング研究における（タンパク質は自由エネルギー最小構造をとるという）Anfinsen のドグマを満たすことができず、適切ではないだろう。弾道の拡散を表現するためには、Brockmann と Geisel (Phys. Rev. Lett., 2003)により提案されたポテンシャル項と拡散項がカップリングした Fokker Plank 方程式が適切であると思われる。なぜならば、この方程式の定常解は Gibbs-Boltzmann 分布という物理的要請を満たすことができるからである。しかしながら、この方程式において、定常解へ落ち着くまでの過渡的運動はポテンシャルの形状により劇的に異なった挙動を示す。これは、従来のタンパク質構造転移現象の研究においてよく行われている、自由エネルギー曲面の差のみを用いた遷移過程についての議論は、誤った結論を導き出す可能性があることを意味している。

以上、この研究において、我々は力学系理論の分野で発展してきた有限サイズリャプノフ指数解析を主成分解析と組み合わせ、モデルタンパク質へ応用することにより、Unfolded 状態において弾道の拡散運動が生じていることを新たに発見した。また、それがタンパク質のフォールディング過程において、効率のよい戦略になっていること、また従来の自由エネルギー曲面の差のみを用いた議論では誤った結論を導く可能性があることを指摘した。

(別紙1)

論文審査の結果の要旨

氏名	松永 康佑		
論文 題目	Collectivity at Different Space and Time Scales in Multiscale Protein Dynamics		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	邵 司 孝夫
	副 査	助教授	小松崎 良樹
	副 査	教 授	向 井 正
	副 査	教 授	田 中 成 典
	副 査		
要 旨			
物理・化学の立場から見ると、分子機能とは「外界からの刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応」である。しかしながら、熱揺らぎの環境下で、数 $k_B T$ のイベントである分子機能が頑健に発現する動的原理は明らかにされていない。局所平衡が達成される有効時間がたんぱく質の部位に依存して“ヘテロに”分布しており、分子機能発現にはこのような動態構造が関与している可能性が大きい。 たんぱく質は多数の非線形振動子が非線形結合した高次元カオス力学系である。1990年代から現在に掛けて、理論・実験の両面からたんぱく質の分子レベルでの運動様相は分子記憶を伴う異常拡散現象を伴っていることが示唆されてきた。そういったダイナミックスを解析する手法およびその原理を理解する理論的枠組みがこれまでのところほとんど開発されていない。例えば、ダイナミックスの軌道不安定性を評価する指標としてリャプノフ指数が知られているが、これは、無限小の変位がどれくらい早く指数的に“力学成長”するかを示すものである。しかしながら、熱揺らぎに常に晒されているたんぱく質のゆっくりした大振幅運動がつくる動態構造を論じるうえでは（常に無限小の変位は熱運動のため発散するので）使うことができない。実際に、たんぱく質が機能を発現する時間スケールは熱的に揺らぐ環境下において非常に多岐に階層的に渡っており、分子機能が頑健に発現する動的原理は未だ解明されていない。 松永康佑君は無限小変位に対する軌道不安定性を評価するリャプノフ指数を有限時空間スケールに一般化した有限サイズリャプノフ指数と統計学における主成分解析を融合した新しい解析手法を新規に開発し、たんぱく質のフォールディング問題に対する新たなダイナミックス描像を与えることに成功した。同君は開発した解析手法を 46 ビーズ off lattice のたんぱく質モデルのフォールディングダイナミックスに適用し、フォールディング温度において、“天然状態”および“変性状態”の主成分空間における局所有限サイズリャプノフ指数を解析した。その結果、大振幅な主成分空間では両者の振る舞いは大きく異なり、 ①無限小変位における軌道不安定性は系の温度や主成分座標の種類に依らず、ほぼ不変であるため、階層的なたんぱく質ダイナミックスの軌道特性を評価できないこと ②（天然状態を探し当てるための）変性状態のダイナミックスは、粗視化された有限空間スケールにおいては、数学的に探索効率をもっともよいと知られる Levy 飛行的な弾道の拡散運動をしていること ③粗視化された有限空間スケールにおける天然状態では、通常のブラウン運動よりも束縛された拡散運動をしていること などを新規に明らかにした。現在、たんぱく質のフォールディングは、進化の所産として獲得された（とされる）“ファネル型”エネルギー地形上を記憶のない確率過程であると解釈されているが、これらの解釈はすべて集団平均に基づく実験結果を想定して構成されてきたものである。同君の新しい知見はたんぱく質の折り畳みの効率に対する新しいダイナミックスからの			

氏名	松永 康佑
解釈を与えるものであり、“1 分子レベルでたんぱく質の運動を追跡する” 一分子計測研究におけるインパクトは大きく、非常に新規性・独創性に優れている。 このほかに、同君は主成分解析において度々議論されてきたたんぱく質ダイナミックスの低振動モードにおける“協同現象”に対して、同君が開発した方法論が正しい解釈を与えることを明らかにした：近年、Hess (<i>Phys. Rev. E</i> 62, 8438 (2000)) によって高次元ブラウン運動に対する低振動主成分モードにおいても、たんぱく質ダイナミックス同様に協同的な三角関数的な周期挙動が現れることが証明された。すなわち、（少数自由度に投影して観測される）協同現象が高次元ブラウン運動でも観測される“見掛け上の artifact”であるか、もしくは、系固有の動態構造に由来しているのかを、定量的に評価することは極めて重要な問題となる。同君は、有限サイズリャプノフ指数と主成分解析を融合させた方法論は、参照軌道近傍の複数の軌道群の軌道不安定性を評価しているため、高次元ブラウン運動における主成分空間上に出現する“弾道”現象は記憶を一切必要としないブラウン的運動であること、ならびに、46 ビーズたんぱく質モデルで観測された弾道拡散は系固有の動態構造に由来することを正当に評価できることを具体的に解明した。 現在、観測されているたんぱく質フォールディングのキネティクスのはほとんどは、多様な時間・空間スケールに渡り複雑に絡み合った個々のたんぱく質分子ダイナミックスの集団平均をみている。今後、たんぱく質のみならず、RNA、DNA などの生体分子系の構造転移に関する 1 分子計測の研究が進展し、集団平均に埋もれていた分子個性に由来するダイナミックス研究もますます盛んになってゆくものと期待される。本研究は、統計的アプローチだけでは理解することが困難な生体分子機能と分子レベルで生起するダイナミックスの関係を基礎・応用の両側面から解明・深化するうえで極めて重要な寄与を与えるものと期待される。 松永康佑君は階層的な時空間スケールで生起する複雑なたんぱく質ダイナミックスと生体分子機能の関係性について、力学系理論と統計学を融合した新しい方法論を開発し、たんぱく質フォールディングおよび少数自由度空間に投影して観測される協同現象の一般的性質について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。 よって、学位申請者の松永康佑は、博士（理学）の学位を得る資格があると認める。	