

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03653

研究課題名(和文) 生体分子の動力学計算に対する階層的データマイニングの開拓と薬理の動的機構への応用

研究課題名(英文) Hierarchical data mining toward molecular dynamics of biomolecules and application to pharmacy

研究代表者

戸田 幹人 (Toda, Mikito)

奈良女子大学・その他部局等・継続研究員

研究者番号：70197896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：非定常な時系列に対し、遷移に寄与する自由度・周波数を抽出する手法として wavelet PCA を考案し、非線形力学系の理論モデルに応用して、その有用性を実証した。また、階層性に起因する非平衡性が「詳細釣り合いの破れ」の原因となることを指摘し、DNA結合タンパク質における「アンテナ効果」の実験を良く説明する理論モデルを提唱した。さらに、分子の形のように、生体分子の機能発現に重要な自由度の動的挙動が、振動励起によって制御できる可能性を示して、「動的誘導構造(Dynamically Induced Conformation)」と名付けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体分子の機能発現は、時空間階層性を持つ系の動力学であり、その機構の解明や、新たな機能の設計には、機能発現に寄与する集団自由度の挙動を理解することが必須である。我々が開発した wavelet PCA は、大自由度の大規模時系列データから、集団運動に寄与する自由度・周波数を抽出する方法であり、今後、生体分子の分子動力学データに応用することで大きな成果を挙げる事が期待できる。また、「階層性に起因するラチェット機構」というアイデアは、「動的誘導構造」と合わせて、生体分子の機能発現の研究において、根源的な視点の転換に結びつく。

研究成果の概要(英文)：For data of non-stationary time series, we propose a new method of data analysis "wavelet PCA", and show that it is effective to extract those degrees of freedom and frequency ranges which contribute to the changes of dynamical behavior. It is published in Progress of Theoretical and Experimental Physics Vol.2019 123A03 (2019). We develop a theoretical model to explain the antenna effects in DNA-protein systems, where it contradicts the detailed balance of equilibrium statistical physics. We point out that hierarchical structure in time causes the ratchet effects thus leading to breakdown of the detailed balance. It is published in Scientific Reports 10, 15624 (2020). We also find the dynamically induced conformation, where stability of slow collective degrees of freedom varies depending on energy distribution among fast vibrational degrees of freedom. It is published in Physical Review E 105, 064201 (2022).

研究分野：非線形非平衡統計力学

キーワード：階層性 非平衡 カオス wavelet変換 時系列解析 生体分子 機能発現 ラチェット

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、タンパク質などの生体分子の機能において、「揺らぎ」の重要性が認識されはじめ、機能発現における「揺らぎ」の役割を探る実験や計算手法が整備されはじめている。しかし、これらの研究では主に平衡状態での熱揺らぎが注目され、その理論基盤となるのは平衡系の統計力学である。従って複雑な自由エネルギー地形をどう特徴づけるかに視野が限定されてしまうことが多い。しかし分子機能は、構造変化やエネルギー移動を伴うダイナミックなものであり、実験においても理論(計算)においても、生命現象に肉薄するためには非平衡非線形の領域を調べなければならない。

タンパク質など生体分子は、時間空間において様々な特徴的スケールを持ち、これらの特徴的スケールに対応した階層性と、複数の階層に渡るエネルギー・情報の移動が、分子機能の根幹である。さらに、この階層性は固定されたものではなく、自発的に、あるいは周囲との相互作用の下で、動的に生成と崩壊を繰り返し、それらの諸過程の連携が生命現象を形作る。このように生体分子の機能とは、揺らぐ外界のもとで、刺激に対する応答としての階層的集団運動が、分子自身の非線型動力学により頑健かつ自発的に形成され、それがさらに一連の構造変化・化学反応を動的に誘起することである。

この分子機能の発現において、非平衡性の存在は不可欠である。例えば、生体分子の構造変化におけるエネルギーの集中や、変化後におけるその解放、これらの過程における分子内・分子間のエネルギー伝搬は、分子レベルの非線形非平衡現象であり、マクロな現象論を越える新たなアプローチを必要とする。

### 2. 研究の目的

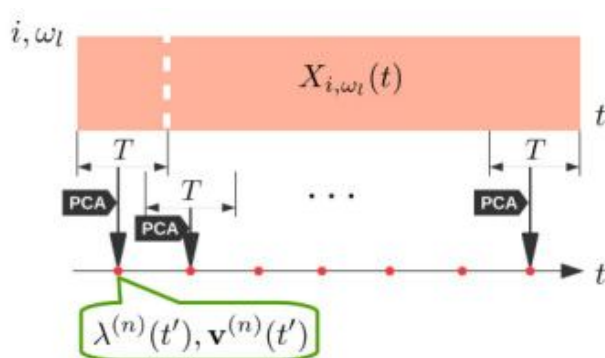
生体分子における機能発現は、時空間階層性を持つ系の動力学である。そこで見られる階層性に起因する新規な現象や、非平衡ダイナミクスの解明を通じて、生体分子の動力学の解明、さらには動力学の設計を含めた研究分野に対して、基礎的な面から貢献する。

### 3. 研究の方法

理論的な非線形力学モデル、現象論的な反応拡散系、生体分子の分子動力学などの計算・実験データを対象とし、wavelet 変換・主成分解析等のデータ解析の手法や新規の数学的アイデアに基づいて、階層的な時空間を持つ系の非平衡動力学、特に機能発現を担う集団的自由度の抽出と、その動的な挙動の解析を行う。

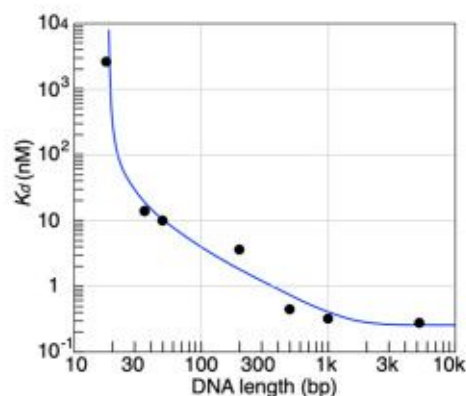
### 4. 研究成果

図1: 非定常な時系列に対し、遷移に寄与する自由度・周波数を抽出する手法である wavelet PCA の模式図。横軸は時間を示し、幅  $T$  の時間領域をずらしながら、主成分解析を行う。異なる時間領域の間の主成分の内積から、時系列の遷移を検出できる。  
Progress of Theoretical and Experimental Physics  
Vol.2019 123A03 (2019)より引用。



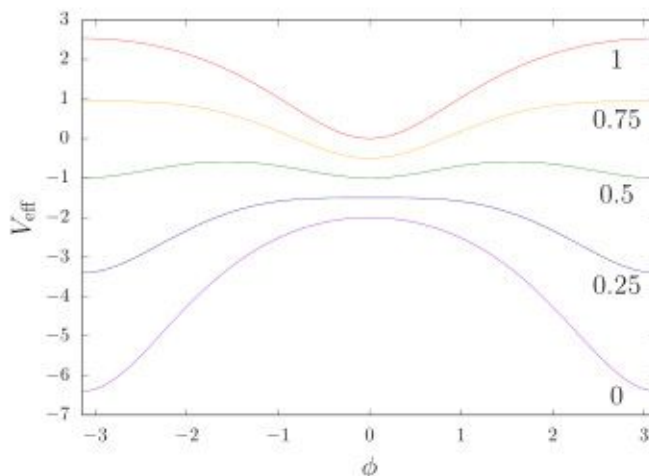
本研究の第1の成果は、非定常な時系列に対し、遷移に寄与する自由度・周波数を抽出する手法として wavelet PCA を考案し、非線形力学系の理論モデルに応用して、その有用性を実証したことである。図1に示すのは、この手法のアイデアの模式図である。まず、多自由度の時系列を wavelet 変換で周波数・時間のデータにし、そのデータに或る有限の時間領域に渡って、主成分解析を適用する。この時間領域をスキャンすることで、各時間領域に渡る主要な運動成分が抽出される。こうして得られる主成分の間の時間変化を見ることによって、どの時間領域で遷移が起こっているのか、その遷移に寄与する自由度・周波数成分は何かを取り出せる。この手法を、非線形力学系に応用して、遷移に寄与する自由度・周波数成分を抽出できることを明らかにした。

図2: DNA結合タンパク質における「アンテナ効果」を示す。図の横軸は、DNA分子の長さを示し、縦軸は、DNA結合タンパク質のDNA特異部位からの解離定数である。解離定数がDNAの長さに依存することが「アンテナ効果」である。点は、嶋本らによって得られた実験値。実線は、本研究で得られた理論値である。実験値と理論値が良く一致している。Scientific Reports 10, 15624 (2020)より引用。



本研究の第2の成果は、DNA結合タンパク質における「アンテナ効果」の実験を良く説明する理論モデルを提唱したことである。「アンテナ効果」は、かねて嶋本らが実験的に見出した現象であり、DNA結合タンパク質のDNA特異部位からの解離定数が、DNA分子の長さに依存する現象である。しかし、この現象は、詳細釣り合いに矛盾するとして、長い間、受け入れられてこなかった。我々は、時空間階層性に起因する非平衡性が「詳細釣り合いの破れ」の原因と考えられることを指摘し、図2に示すように、実験結果を良く説明する反応モデルを構築した。さらに、階層性に起因する非平衡性を取り入れたラチェットモデルを考えた。

図3: ゆっくりした自由度の安定性が、速い振動モードの励起状態によって変化する現象である「動的誘導構造」を示す。横軸は、ゆっくりした自由度。縦軸は、振動モードを平均化して得られる実効ポテンシャル。複数の実線は、振動励起の異なる場合に対応して、ゆっくりした自由度の実効ポテンシャルが異なり、その安定性が変化するを示す。Physical Review E 105, 064201 (2022)より引用。



本研究の第3の成果は、「動的誘導現象」を発見したことである(図3)。分子の形のように、ゆっくりと変化する集団運動の自由度の動力学では、速い自由度の寄与を平均化して、実効的な力学系を構築する方法が一般に用いられる。我々は簡単な分子モデル系において、振動励起状態に依存して、集団運動の安定性が変化する現象を数値的に発見し、平均化法に依る解析でこれを確かめた。この現象は、分子の形のように、生体分子の機能発現に重要となる自由度の動的挙動が、振動励起によって制御できる可能性を示しており、今後、重要かつ有用な知見をもたらすと考えて「動的誘導構造(Dynamically Induced Conformation)」と名付けた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Y.Y.Yamaguchi, T.Yanagita, T.Konishi, M.Toda	4. 巻 105
2. 論文標題 Dynamically induced conformation depending on excited normal modes of fast oscillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 064201-1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.105.064201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nobuo Shimamoto, Mikito Toda, Shigetoshi Nara, Tamiki Komatsuzaki, Kiyoto Kamagata, Takashi Kinebuchi, Jun-ichi Tomizawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Dependence of DNA length on binding affinity between TrpR and trpO of DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15624-1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71598-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Boon Leong Lan, Yew Wai Liew, Mikito Toda, Suraya Hani Kamsani	4. 巻 30
2. 論文標題 Flickering of cardiac state before the onset and termination of atrial fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chaos	6. 最初と最後の頁 053137-1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5130524	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 H. Teramoto, A. Tsuchida, K. Kondo, S. Izumiya, M. Toda, T. Komatsuzaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Application of Singularity Theory to Bifurcation of Band Structures in Crystals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Singularities	6. 最初と最後の頁 289-302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5427/jsing.2020.21p	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 FUJI Kana, TODA Mikito	4. 巻 2019
2. 論文標題 Time series analysis for multi-dimensional dynamical systems combining wavelet transformation and local principal component analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress of Theoretical and Experimental Physics	6. 最初と最後の頁 123A03-1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ptep/ptz129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 戸田幹人、下村真唯、島伸一郎
2. 発表標題 超水滴法を用いた降雨の研究
3. 学会等名 ダイナミカルシステムとその周辺 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M. Toda, M. Yamazaki
2. 発表標題 Synchronization of coupled oscillator models on random networks
3. 学会等名 17th Japan-Slovenia Seminar on Nonlinear Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口義幸, 柳田達雄, 小西哲郎, 戸田幹人
2. 発表標題 速い振動モードによる形状選択: バネ玉系の場合
3. 学会等名 日本物理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田達雄, 山口義幸, 小西哲郎, 戸田幹人
2. 発表標題 振動励起にともなうバネ玉モデルの形状変化の溶媒効果
3. 学会等名 日本物理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎真由美, 戸田幹人
2. 発表標題 複雑ネットワーク上の結合振動子における同期現象の解析; グラフの特性と同期現象の関連性
3. 学会等名 日本物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下村真唯, 島伸一郎, 戸田幹人
2. 発表標題 超水滴法を用いた雨粒の成長過程と大気の運動 - wavelet変換を用いた解析 -
3. 学会等名 日本物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋本伸雄, 戸田幹人, 奈良重俊, 小松崎民樹, 鎌形清人, 杵淵隆, 富澤純一
2. 発表標題 タンパク質・DNA間の結合に新機構を発見: 分子の揺らぎを利用するラチェットの可能性
3. 学会等名 東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎真由美, 戸田幹人
2. 発表標題 複雑ネットワーク上の結合振動子における同期現象の解析
3. 学会等名 日本物理学会秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下村真唯, 島伸一郎, 戸田幹人
2. 発表標題 超水滴法を用いた雨粒の成長過程と大気の運動
3. 学会等名 日本物理学会秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TODA Mikito
2. 発表標題 Time Series Analysis of Dynamical Systems
3. 学会等名 the SIAM conference on applications of Dynamical systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KAMBE Mai, FUJI Kana, TODA Mikito
2. 発表標題 Time Series Analysis using Wavelet for Hamiltonian Dynamical Systems
3. 学会等名 Data Analysis and Machine Learning in Dynamical Systems (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TODA Mikito
2. 発表標題 Time series analysis of Dynamics using wavelet transformation and dimensional reduction
3. 学会等名 International and Interdisciplinary Workshop on Chemical Reaction Dynamics; Mathematics Informatics, and Physics Meet Chemistry (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田幹人
2. 発表標題 多自由度ハミルトン系に対する wavelet local PCA
3. 学会等名 第6回 非線形現象の捉え方 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森藤 紳哉 (Moritoh Shinya)  (30273832)	奈良女子大学・自然科学系・教授  (14602)	
研究分担者	鎌田 真由美 (Kamada Mayumi)  (70749077)	京都大学・医学研究科・准教授  (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------