

機関番号：32689

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21840051

研究課題名（和文）階層性をもつ複雑分子システムの集団運動の機構解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms for collective motions of complex molecular systems with hierarchical structures

研究代表者

柳尾 朋洋 (YANAO TOMOHIRO)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号：40444450

研究成果の概要（和文）：本研究プロジェクトでは、高度な秩序構造を有する複雑分子システムの集団運動と機能発現の仕組みを、非線形力学と幾何学の観点から解き明かす研究を推進した。特に、原子・分子のクラスター（集合体）の構造変化の機構と速度過程を、分子内モード結合とエネルギー移動の観点から明らかにした。さらに、生物のDNAがもつユニークな弾性特性と、DNAの高次構造形成における右・左（キラリティ）の自発的選択のメカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の概要（英文）： This study focused on the mechanisms for large-amplitude collective motions of complex molecular systems with highly-organized hierarchical structures and functions. We found that specific mode coupling and energy transfer among internal (vibrational) modes govern the onset and rates of structural transitions of atomic/molecular clusters. We also scrutinized elastic properties of DNA and clarified the mechanisms for the spontaneous selection of chirality of higher-order structures of DNA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,090,000	327,000	1,417,000
2010年度	990,000	297,000	1,287,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,080,000	624,000	2,704,000

研究分野：非線形力学、統計力学、分子科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：非線形力学、幾何学、クラスター、DNA、集団運動、超球座標、キラリティ

1. 研究開始当初の背景

原子分子集合体や生体高分子のように、高度な秩序構造を有する複雑分子システムの集団運動と機能発現の仕組みを解明するこ

とは、現代科学の重要な目標である。この目標のために、本研究では、非線形力学および微分幾何学に基づく以下の(1)～(3)のような学問的背景を出発点とした。

(1)分子の集団運動の機構を明らかにするためには、まず分子の形の運動を正確に記述する数学的枠組みが必要である。従来の基準振動解析や主成分分析などの分子科学の多くの方法論は、分子の変形と回転の相互作用の効果（ネコの宙返り効果）を近似的に無視しており、分子の大規模な構造変化を扱う上では実は大きな難点を抱えている。そこで、本研究では、1970年代以降 Marsden、Guichardet、岩井、立花、Shapere、Wilczek、Littlejohn 等が発展させてきた幾何学的な力学系理論（ゲージ理論）の枠組みと、1930年代の Eckart の理論に端を発する「超球座標」の枠組みを融合させることで、「超球モード解析(Hyperspherical Mode Analysis)」と呼ぶ分子振動の新たな解析法を開発し、応用した。この手法を用いると、分子内の振動モード間の動的結合やエネルギー移動過程を正確に解析することができ、系の集団運動を実質的に支配する少数の集団変数を抽出することが可能となる。

(2)上記(1)によって分子系の集団運動を支配する少数の集団変数を抽出した後には、これら集団変数の相空間構造を解析することが重要である。そこで、本研究では、カリフォルニア工科大学の Marsden や Koon 等が NASA ジェット推進研究所と共同で開発した「チューブ(tube)動力学」および「ローブ(lobe)動力学」と呼ばれる宇宙機の軌道設計の手法を応用し、分子系がもつ高次元の相空間構造を解析する。この手法は、従来の統計的な反応速度論では説明できない非統計的な分子の反応速度過程を解析する上で強力な手段となる。

(3)上記の手法(1),(2)と平行して、筆者はこれまでに、2重らせん構造を有する DNA の粗視化モデルを構築し、ランジュバン動力学法およびモンテカルロ法と組み合わせることで、DNA がもつユニークな弾性特性を解析してきた。その結果、DNA がタンパク質との複合体（ヌクレオソーム）を形成する際の巻き付き構造の方向性（キラリティ）の選択機構を、DNA の非対称な弾性特性の観点から解析することが可能となった。さらに、この DNA の粗視化モデルを発展させることにより、DNA がクロマチンのようなさらに高次の秩序構造を自律的に形成する機構を解析することが可能になる。

2. 研究の目的

本研究の最大の目的は、高度な秩序構造と機能を有する複雑分子システムの集団運動

の仕組みを、非線形力学および微分幾何学の手法を駆使して解明することにある。この目的の実現のために、本研究では特に以下の2つの具体的目標を掲げた。

(1)まず、上記背景欄(1)に挙げた超球モード解析をいくつかの重要かつ興味深い分子反応に応用して、集団運動の動力学的な機構を明らかにする。特に本研究では、アルゴン原子のクラスターの構造異性化反応に超球モード解析を応用し、系が集団運動を引き起こす動的機構を明らかにする。続いて、各系の集団運動を実質的に支配する少数の集団的モード（集団変数）を特定し、系全体のダイナミクスを集団変数のみの低次元の相空間に縮約する。さらに、この低次元の相空間に対して、背景欄(2)に挙げた宇宙機の軌道設計の手法を適用することで、集団変数の相空間構造を明らかにするとともに、非統計的な反応過程を説明できる新たな反応速度論を構築する。

(2)上記(1)と平行して、本研究では現代科学の最重要課題の一つである DNA の高次秩序構造（クロマチン）形成の動的機構を明らかにする課題に取り組む。全長がメートルのオーダーにもなる真核生物の DNA は、クロマチンと呼ばれる高度に秩序化された階層的な折り畳み構造をとることによって、マイクロメートルサイズの微小な細胞核の中にコンパクトに収められている。このクロマチン構造の力学的・熱力学的性質を明らかにすることは、DNA の複製や転写などの機能発現の仕組みを理解する上でも極めて重要である。本研究では、上記背景欄(3)に述べた予備的研究に基づいて、DNA の粗視化モデルを構築し、DNA の2重らせん構造がもつ右回りの「らせんキラリティ」に由来する DNA の非対称な弾性特性を解析する。さらに、DNA がタンパク質と結合して、クロマチンのような階層的折り畳み構造を形成する際に、DNA の非対称な弾性特性が果たす役割を探求する。

3. 研究の方法

(1)まず、本研究の第1の課題は、前述の超球モード解析(Hyperspherical Mode Analysis)を原子クラスターの構造異性化反応に応用し、その反応機構を明らかにすることである。超球モード解析によれば、一般の N 原子分子の $(3N-6)$ 個の振動(変形)モードは、3つの回転半径モード、3つのひねりモード、 $(3N-12)$ 個のずりモードの3種類に分けられる。一例として、6原子クラスターにおける超球モードの分類を図1に

示した。

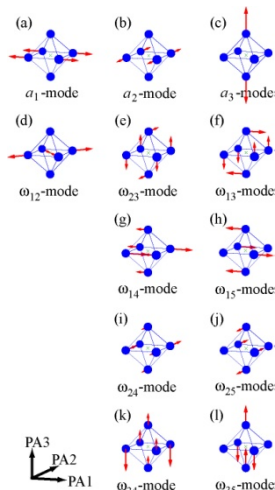


図1：6原子アルゴンクラスターの八面体構造に対して定まる全12個の超球モード。

以上の超球モード解析の手法により、系内のモード間のエネルギー移動過程およびモード同士の動的な結合の機構を正確に解析できるようになる。実際、この超球モード解析を用いて数値解析をした結果、質量分布が大きく変化するような構造変化が系に生じるためには、一般に回転半径モードに多くのエネルギーが流入する必要があることが明らかになった。この事実に基づき、本研究では、回転半径を集団変数として用いた低次元の反応座標系を構築する。さらに本研究では、集団変数としての回転半径モードとそれ以外のひねりモード、ずりモードとの動的結合の機構を詳細に解析し、系の反応速度過程を明らかにする。さらに、系の反応速度過程を集団変数の相空間構造として特徴づけ、この低次元の相空間に対して、背景欄の(2)に挙げた宇宙機の軌道設計の手法を応用することで、非統計的な反応速度過程を説明できる新たな反応速度理論を構築する。

(2) 上記(1)と平行して、本研究では、真核生物のDNAが、高度に秩序化された階層的な折り畳み構造(クロマチン)を形成し、さらにその構造を自ら制御する根本的な機構を探求する。特に本研究では、DNAの2重らせん構造がもつ右回りの「らせんキラリティ」が、DNAの階層的折り畳み構造をデザインする上で、主要な役割を果たしている可能性について深く探求する。この目的のために、本研究では図に示したようなDNAの基本モデルを用いる。このモデルは、2本の弾性体の鎖が仮想的バックボーンの回りに右回りに巻き付き合うことによって構成されるシンプルなものである。本研究ではこのモデルを用いて、DNAの基本的な弾性特性を網羅的に調べるとともに、DNAがタンパク質と結合する際や、DNAが凝集して高次構造を

形成する際の方向性(キラリティ)の選択について数値計算と理論の両面から解析を行う。

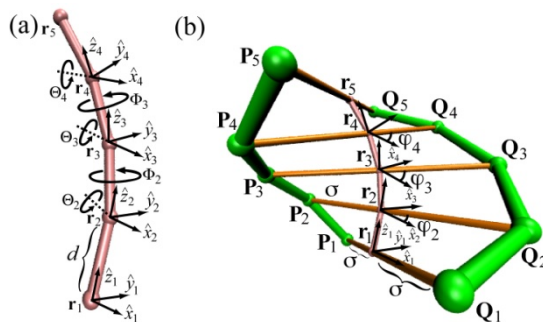


図2：本研究で用いた2重らせんDNAの弾性体モデルの模式図。本モデルは、2本の弾性体の鎖が仮想的バックボーンの回りに右回りに巻き付き合うことによって構成される。

4. 研究成果

本研究の主な成果は次の通りにまとめられる。

(1) まず我々は、アルゴンクラスターに上記方法欄の(1)で述べた超球モード解析を適用し、回転半径モード(反応座標)とその他のモードとの動的結合の機構を詳細に調べた。その結果、系が球対称な質量バランスをもつ構造にあると、回転半径モードと「ひねり」モードとの結合が特に強くなり、これらの2つのモード間で極めて高速にエネルギー再分配が行われることがわかった。その結果として、球対称な質量バランスを有する構造への滞在時間の分布は指数関数型の分布となる。一方、系が非対称な質量バランスを有する構造にあるときには、回転半径モードとその他のモードとの結合は弱く、モード間のエネルギー移動には時間がかかることが分かった。そのために、非対称な質量バランスをもつ構造への滞在時間の分布は指数関数型から著しく外れる。一例として、6原子クラスターの2つの異性体への滞在時間分布を図3に示した。この系では、図3(a)のように球対称な質量バランスをもつ正八面体の異性体への滞在時間の分布は指数関数型となり、一方、図3(b)のように、非対称な質量バランスをもつ異性体への滞在時間の分布は指数関数型から大きく外れていることが分かる。

続いて、以上のような指数関数型および非指数関数型の滞在時間分布を統一的に説明するための簡単なモデルを構築した。このモデルは、反応座標におけるエネルギーの拡散と位相の拡散という2つの拡散描像に基づくものである。もしこれら2つの拡散が速い場合には、滞在時間分布は指数関数型になることが示され、遅い場合には、図3(b)のよう

に滞在時間分布は指数関数型から外れて複数のピークをもった分布となることが説明できる。我々は、これら2種類の拡散の速度を決めることによって、図3(a)(b)の実線のように、2種類の滞在時間分布を統一的に説明することに成功した。本結果は、フラレンなどの高い対称性を有する原子分子集合体の生成・崩壊の機構と速度を探索上で重要であると考えられる。

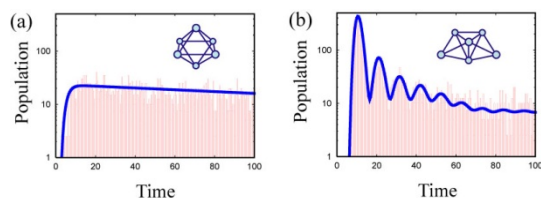


図3：6原子クラスターの2つの異性体への滞在時間の分布（ヒストグラム）。(a)は球対称な異性体への滞在時間分布であり指数関数型となっている。(b)は非対称な異性体への滞在時間分布であり指数関数型から大きく外れている。実線は本研究で提案した反応速度モデルの式。

(2)さらに、上記の方法欄の(2)で述べたDNAのモデルを用いて、DNAの2重らせん構造に由来するユニークな弾性特性とその生物学的意義を探索した。その第1の成果として、DNAは微小な引張りに対しては2重らせんのねじれ数を増加させ、大きな引張りに対しては2重らせんのねじれ数を減少させる傾向があるという、米国グループの実験結果を定性的に説明することに成功した。続いて、同様のモデルを用いて、並置した2本のDNAが実効的な引力によって凝集構造を形成する過程を解析した。その結果、2本のDNAが凝集する際には、ひとりでに「左」回りのよじれ合い構造を形成する傾向があることが明らかになった。この種の「左」回り構造への選択性の起源は、DNAの2重らせん構造に由来する曲げとよじれの非対称なカップリングにあることも明らかになった。さらに、DNAがタンパク質のコアの回りに巻き付いてヌクレオソームと呼ばれる単位構造を形成する際の巻き付き方向の選択性を、同様のモデルを用いて解析した。その結果、DNAが球状のコアの回りに巻き付く際には、やはり自発的に「左」回りに巻き付く傾向があることが明らかになった（図4参照）。この結果は、天然のヌクレオソームにおいてDNAが常に左回りに巻き付くことの起源が、DNAの2重らせん構造に由来する非対称な弾性特性にあることを裏付ける結果と言える。さらに以上の結果は、一般に生体高分子が秩序構造を形成し制御する過程において、右・左（キラリティ）の自発的選択が重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

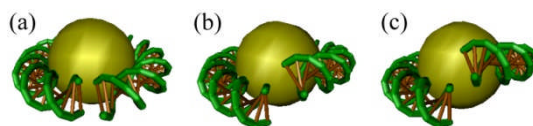


図4：DNAが球状のコアの回りに巻き付く際には、自発的に「左」回りの巻き付きを選択する性質があることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計3件）

[1] T. Yanao, W. S. Koon, and J. E. Marsden, A nonequilibrium rate formula for collective motions of complex molecular systems, AIP Conference Proceedings, 査読無, Vol. 1281, pp.1597-1600 (2010).

[2] T. Yanao, Nonlinear dynamics and geometry of collective motions of complex molecular systems, AIP Conference Proceedings, 査読無, Vol. 1281, pp. 1571-1573 (2010).

[3] T. Yanao, Dynamical mechanisms for collective motions of nanostructures, 数理解析研究所講究録, 査読無, Vol. 1692, pp. 46-56 (2010).

〔学会発表〕（計5件）

[1] 柳尾朋洋, 原子分子集合体の振動回転モード解析と集団運動の発現機構, 力学系研究会, 2010年3月29日, 横浜.

[2] T. Yanao, Dimension reduction and the trigger mechanisms for conformational transitions of complex molecular systems, Workshop on Dynamical systems theory and reaction dynamics toward large systems, 2010年1月6日, Kyoto.

[3] 柳尾朋洋, ナノ秩序構造体の集団運動の力学的機構, 数理解析研究所研究集会, 2009年12月21日, 京都.

[4] 柳尾朋洋, 原子分子集合体の構造変化運動の超球モード解析, 第7回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 2009年12月4日, 京都.

[5] 柳尾朋洋, W. S. Koon, and J. E. Marsden, 高次元分子反応における位相空間構造の縮約と非平衡速度論, 分子科学討論会, 2009年9月24日, 名古屋.

6. 研究組織

(1)研究代表者

柳尾 朋洋 (YANAO TOMOHIRO)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号: 40444450