

平成 30年 1月 9日

情報・知能工学専攻	学籍番号	第 D129301 号	指導教員	石田 好輝
氏名	納本 淳			後藤 仁志

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	生体分子拡散モデルにおけるトレンド除去解析に関する研究
---------	-----------------------------

(要旨 1,200 字程度)

DFA (Detrended Fluctuation Analysis, トレンド除去ゆらぎ解析) は時系列データのトレンドを除去し解析し, そのデータ変動に内在するフラクタル性, 自己相関性, $1/f$ 揺らぎ等確率過程の特徴を得る手法である. 生体现象, 自然現象等のさまざまな解析に適用された. 近年分子科学のタンパク質の研究では, 化学的性質の揺らぎが化学反応を決定する重要な要因に成っていると報告があるが, これまでDFAを分子科学分野で揺らぎの解析に適用する事は稀であった. 分子科学分野において, 特有な揺らぎを発生する生体分子の拡散現象を対象に, DFAの適用の可能性と, それによる新たな知見を探る.

生体システム等ナノスケールの構造体では, 大きな特徴として分子の拡散現象から発する揺らぎが観測される. これは構造体で起きている事に起因するので, これを明らかにする事は, ナノスケールの分子部品群を制御するナノマシン, 人工細胞を組上げる技術確立や生命活動の様々な未解明問題の解明や, 医学や治療法の開発に寄与が期待される. 生体分子の拡散現象は複雑な構造を持つ対象が複雑な障害を受ける過程になり, 大規模で複雑なモデルを検討する事になる. 一方を単純化した研究課題にDFAを適用し, この最適化を探った.

まず, マイクロチップ電気泳動法の分離プロセス模倣の為に, ランジュバン方程式による分子動力学シミュレーションを行った. 外力のある条件でポリマをピラーに衝突させ揺らぎを生じさせている. そのトラジェクトリをDFAで解析し, その揺らぎがポリマ長に深く影響を受ける事を確認した. ポテンシャルエネルギーや質点中心の動きの揺らぎの性質が変わった. この揺らぎの特徴により分離メカニズムを分類できた.

次に, 細胞膜の機能は膜骨格フェンス内でブラウン運動する膜貫通タンパク質の離散集合で発現するとされるが, 二次元格子細胞膜モデル上で一粒子ランダムウォークによる拡散運動のシミュレーションを行った. 一粒子を膜骨格フェンスモデルとアンカード膜タンパク質ピケットモデルの二つのモデルという複雑な動きをする障害が制御し, 二段階拡散運動させ, 揺らぎを発生させるものである. DFAによりこの二つのモデルは, それぞれ異なった時間域で揺らぎを生み, 二段階の拡散過程ではその混合が生じている事を確認した. さらに, その細胞膜内の膜貫通タンパク質の揺らぎは, 細胞が生体システムの最深基盤である事から, より上位組織や器官で観測される, 神経伝達システムや心筋運動で観測される揺らぎに対する根源的要素, すなわち起源であると考えても良いだろう.

今後, 上位下位の生体要素の関連性解明にDFAは有力な解析手段になると考えるが, 細胞膜の時間的特徴と神経ニューロン等上位構造の生体要素が持つ時間的特徴の比較に, より複雑なシミュレーションが想定され, これには二つの研究課題の知見を合わせていきたい. 生体システムから観測される揺らぎの起源を明らかにし, 生命活動のさまざまな未解明問題の解明や, その揺らぎのバランスが崩れる事によって生じるとされるアルツハイマー病の発症, エイズウイルスやBSE

(Bovine Spongiform Encephalopathy, 牛海綿状脳症)等の医学や治療法の開発に寄与する為に, DFAとランダムウォークモデルを進化させて行きたいと考える.

Date of Submission (month day, year) : 1 9, 2018

Department Computer Science and Engineering	Student ID Number D129301	Supervisors Yoshiteru Ishida Hitoshi Goto
Applicant's name Atsushi Okumoto		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Study on Detrended fluctuation analysis in biomolecular diffusion models
-----------------	--

Approx. 800 words

DFA(Detrended Fluctuation Analysis) is a method to obtain characteristics of stochastic processes such as fractal property, autocorrelation, $1/f$ fluctuation inherent in the data variation by removing and analyzing the trend of time series data. It is applied to various analyzes such as biological and natural phenomena. In recent years, there have been reports that fluctuations in chemical properties are important factors for determining chemical reactions in protein science research of molecular science.

However, it was rare to apply DFA to fluctuation analysis in the field of molecular science. In the field of molecular science, we explore the possibility of application of DFA and new findings based on diffusion phenomena of biomolecules that generate unique fluctuations. In nanoscale structures such as biological systems, fluctuations arising from the diffusion phenomenon of molecules are observed as a major feature. Because this is due to what is happening in the structure, to clarify this is expected to contribute to the establishment of technology for assembling nanomachines and artificial cells that control nanoscale molecular components, elucidation of various unresolved problems of life activities, and development of medicine and therapy. In the diffusion phenomenon of biomolecules, objects with complicated structures become processes undergoing complicated obstacles, and large-scale and complicated models will be examined. We applied DFA to a research topic that simplified one of the two and examined the optimization of such a model.

First, in order to mimic the separation process of microchip electrophoresis, molecular dynamics simulation by Langevin equation was performed. The polymer collides with the pillar under conditions of external force to cause fluctuation. We analyzed the trajectory with DFA and confirmed that the fluctuation is deeply affected by the polymer length. The nature of the fluctuation of the potential energy and movement center point changed. The separation mechanism could be classified by the characteristic of this fluctuation.

Next, the function of the cell membrane is expressed by discrete and aggregation of transmembrane proteins that undergo Brownian motion within the membrane cytoskeletal fence, and we performed simulation of diffusion motion by one particle random walk on the two dimensional lattice model of cell membrane. Complex obstacles of the membrane-cytoskeleton fence model and the anchored-membrane protein picket model control one particle and generate two-stage diffusion movement and fluctuation. With DFA, we confirmed that these two models produce fluctuations in different time zones and that mixing occurs in the two-stage diffusion process. Furthermore, since cells are the deepest foundation of biological systems, the fluctuation of the transmembrane protein in the cell membrane may be considered to be the fundamental element to the fluctuation observed in the neurotransmission system and myocardial movement observed in the superior tissues and organs.

From now on, we consider DFA to be a powerful analytical tool for elucidating the relevance of upper and lower bioelements. A more complicated simulation is assumed to compare the temporal features of the cellular membrane temporal features and the neuronal neuron and other bioelements, and for this purpose we would like to combine the knowledge of the two research topics. In order to clarify the origin of the fluctuation observed from the biological system and contribute to elucidation of various unresolved problems of life activities, and the development of medicine and therapy such as the onset of Alzheimer's disease, AIDS virus and BSE(Bovine Spongiform Encephalopathy), which are caused by the imbalance of such fluctuation, we would like to evolve DFA and random walk model.