

# 生体分子メカニズムから学ぶノイズ整流による動作アルゴリズム

田中裕人

本稿では、熱ノイズ中で働くナノマシンの簡易なモデルを設計し、その運動（時間発展）を数理解物理的に計算した1例を紹介する。その簡易モデルは、熱ノイズを整流することで機能し、外部状況に応じて自律的に運動制御（方向スイッチ、速度調節）するマシンとして設計できる。こうした確率的に機能する動作アルゴリズムを理解し応用を考えることは、様々な環境下で自律的に機能制御するマシン設計に有効な示差を含むかもしれない。

## 1 まえがき

ナノスケールの世界では、粘性や熱揺らぎ（熱ノイズ）の効果が大きくなる<sup>[1]</sup>。ナノサイズの生体分子マシンは、溶媒分子の衝突という激しい熱ノイズにさらされながら働いていることになる。大きなノイズの中でも機能できる秘密は何なのか？ 生体分子マシンの機能特性を理解し参考にする<sup>[2]-[4]</sup>、ナノマシン構築や、大きなノイズ中でも的確に働くことができる機械、信号処理技術へのヒントが期待される。こうした期待を実現するためには、ナノスケールでの機能特性を物理的に矛盾のないようにモデル化し機能発現のためのアルゴリズムを理解することが、1つの有効なアプローチとなる。ここでは、タンパク質モータを参考にして、熱ノイズ中で働くナノマシンの簡易な数学的モデルを設計し、その運動（時間発展）を数理解物理的に計算した1例を紹介する。計算結果を要約すると、熱ノイズの大きな世界では熱ノイズを整流することで確率的に機能するマシンが設計でき、そもそも確率的に機能するそのマシンは外部状況（例：リガンド濃度）を確率として解釈しそれに依って自律的にその運動を制御（方向スイッチング、運動速度調節）するようなマシンとなる、そうした数学的モデルを示すことができる。こうした確率的に機能する動作アルゴリズムを理解し応用を考えることは、様々な環境下で自律的に機能制御するようなマシン設計に有効な示差を含むかもしれない。

## 2 モデルデザインとシミュレーション

### 2.1 モデルデザイン

始めに、シミュレーションについて要点を説明する。ここでは、シンプルな数理モデルを使って、熱ノイズ中でレールに沿ったリニア運動を行う機能を持つナノ

サイズ（直径 30 nm）粒子（以下、機能粒子）の場合を考える。機能粒子とレールとの相互作用（ここではその起源については言及しない）により機能粒子に駆動力が働くものとする。この駆動力をポテンシャル力で表すことにより、機能粒子の運動は、ポテンシャル中での粒子運動として描写することが可能になる。機能粒子の運動は粒子の大きさ（熱ノイズ、粘性力）とポテンシャル力により規定され、あらゆる方向に起こり得るが、ここでは、簡単かつ本質を抽出するために、一次元周期ポテンシャル中での粒子運動を考える（図1）。また、計算処理を簡易にするためポテンシャル形状は直線の組み合わせで表現している（図1）。しばしば、タンパク質モータ等の運動粒子を考えるときに使用されるタイプの数理モデルである<sup>[5]</sup>。周期的に配置された電荷や磁荷によって構成されるような周期ポテンシャルに沿って、運動する微小（電荷、磁荷）粒子のようなものに相当する。ただし、この機能粒子はリガンド（シグナル分子、エネルギー供給分子など）との結合乖離を繰り返すことで、異なる状態のポテンシャル（以下、状態ポテンシャル、図1、 $E_n$ ,  $D_n$ ,  $A_n$ ）を繰り返し作り出すものとする。つまり、レール上の電荷や磁荷の配置が同じでも、状態（微小粒子の内部構造など）によって、異なる相互作用ポテンシャルを構成することを考えることになる。この異なる状態間の遷移は、リガンドとの結合乖離を繰り返すことで、エネルギーの消費とカップルしていることを前提としており、熱力学第2法則は満たしていることになる。ここでは、状態遷移（図1、縦方向）のエネルギー消費（下方への遷移）とカップルして、位置変化（運動、図1横方向）を作り出すモデルを考えることになる。カップルするのが必ずしもエネルギー消費と運動である必要はないが、物理法則を満たす条件下での数理物理的モデルを考えるため、ここではエネルギー消費と運動のカップルを考える。こうした熱ノイズ中で働く

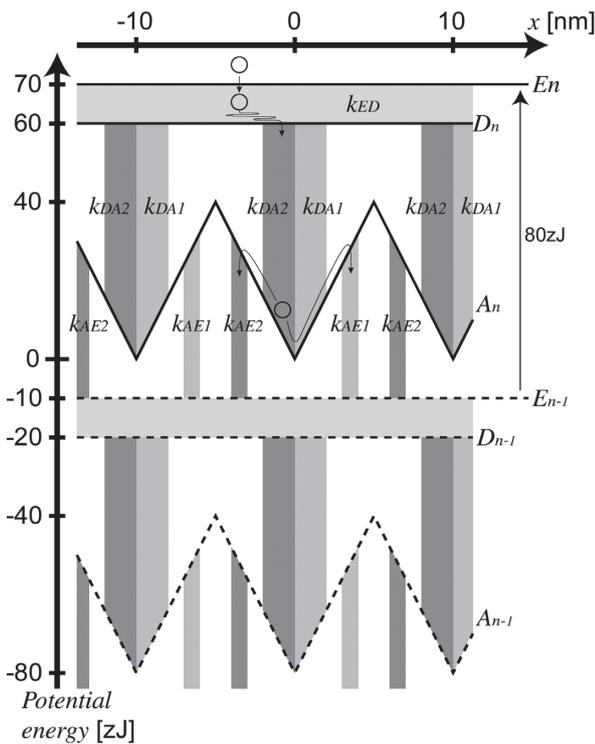


図1 周期ポテンシャル (周期 10nm) を使用したモデル  
 図では、縦・横方向ともに2周期分を示す。白丸は機能粒子 ( $\phi = 30$  nm)、ポテンシャル間の灰色部分は状態間遷移が許容される範囲を表す。横軸はx座標 [nm]、縦軸はポテンシャルエネルギー [zJ] を表す。機能粒子は E: Empty 状態 (無リガンド状態、添え字 n は状態番号) から、D: Detach 状態、A: Attach 状態へ逐次的に状態遷移しながら、x方向の運動を発生する。機能粒子は、図中、 $E_n, D_n, A_n$  (添え字はポテンシャル参照番号を示す) で表される状態ポテンシャル内を熱ノイズにより駆動され移動し、状態ポテンシャル間を遷移許容範囲 (灰色部分) において確率的に遷移する (矢印)。  
 それぞれの状態間遷移速度も周期的とし、その値は、1周期 (0 ~ 10 nm) 内で、  
 $E_n \rightarrow D_n: k_{ED} = 50 \sim 2 \times 10^9$  の間で可変パラメータ (全x範囲)  
 $D_n \rightarrow A_n: k_{DA1} = 1.0 \times 10^8$  ( $x = 0 \sim 2$  nm),  $k_{DA2} = 2.0 \times 10^6$  ( $x = 8 \sim 10$  nm)  
 $A_n \rightarrow E_{n-1}: k_{AE1} = 1.0 \times 10^7$  ( $x = 3 \sim 4$  nm),  $k_{AE2} = 5.0 \times 10^6$  ( $x = 6 \sim 7$  nm)  
 とした。単位は [1/秒]

機能粒子の動き (時間発展) を考える上で、物理的に無理の無い手順で考えることを前提に、ここではランジュバン方程式<sup>[6]</sup>を用いて機能粒子の運動 (状態と位置の時間発展) をシミュレーションする。また、外部環境や機能粒子内部状態の変化をモデル設計に取り入れるため、機能粒子内部状態ごとに異なるポテンシャルを想定した離散状態中でのシミュレーションを行う。ここで設計するモデルはシンプルに考えを進めるため、機能粒子内部状態の違いによる構成される2つの状態ポテンシャル (図1、ポテンシャル (D: Detach state) & (A: Attach state)) と、リガンド (エネルギー供給分子など) の結合乖離を表現するため、リガンド乖離状態の状態ポテンシャル (図1、ポテンシャル (E: Empty state)) を設定基本条件として話を進める。

次に上記シミュレーションの数理物理的説明を簡単

に加えておく。状態の時間発展のみを記述するならば反応速度論を利用したキネティックモデルを考え、微分方程式を用いて表現するのが適している<sup>[7]</sup>。しかし、ここでは状態の時間発展と共に、内部状態によるポテンシャル中での運動の時間発展を考える必要があるため、状態と運動の時間発展を記述する拡張されたキネティックモデルを使用している<sup>[5][8]</sup>。また、タンパク質のような生体分子マシンを観察しているとシグナルが必ずしも常に同じでは無いことが多々あるが<sup>[2]-[4]</sup>、ここでの機能粒子の場合、プラス or マイナス方向への運動という双方向性の運動が確率的に出現することに相当することになる。こうしたシグナル出力が確率的であることを表現するために、状態変化の遷移速度が位置により異なることを設定している。詳細は省略するが、双方向性の運動が発生するように、このモデルでは状態遷移の起こる位置と反応速度を任意に調節してある。図1を使って説明すると、一般的なキネティック遷移過程は縦方向の上から下への移動で表される。追加されたのは機能粒子が1つの内部状態のときに1つの状態ポテンシャルに従って実空間 (図1、x、横方向) における動きが発生する点である。x位置に依存して、状態遷移の遷移速度が設定されている。つまり、機能粒子存在位置に依存して状態遷移速度が変化し、状態遷移を起こした位置に依存して異なるポテンシャル力により駆動されることで、双方向性の駆動を実現している。1つの状態ポテンシャル内での機能粒子の運動は、ランジュバン方程式を使用した微分方程式により記述され、機能粒子のサイズ、温度、溶媒の粘性係数、状態ポテンシャル力で規定されるブラウン運動である<sup>[1]</sup>。その周期ポテンシャルは、機能粒子の内部構造とレール構造との相互作用により系全体で定義されるものであり、図1のような3つの状態ポテンシャルに限定し、話を進める。加えて、図1に示されるように簡単のために、それぞれの状態ポテンシャルはフラット (全体の傾きがゼロ) であることを仮定している。状態ポテンシャル間の遷移は逐次的に起こるとし、シンプルにポテンシャル ( $E_n \rightarrow (D_n), (D_n) \rightarrow (A_n), (A_n) \rightarrow (E_{n-1}) \dots$ ) の遷移速度  $k_{ED}, k_{DA1}, k_{DA2}, k_{AE1}, k_{AE2}$  を設定パラメータとし (図1説明文)、その逆遷移速度を  $k \exp(-\Delta E/k_B T)$  とする ( $k_B$ : ボルツマン定数  $T$ : 絶対温度)<sup>[9]</sup>。ただし、 $\Delta E$  は状態遷移の起こる位置での状態ポテンシャル間のエネルギー差とし、詳細釣り合いを満たしていることになる。機能粒子の運動 (時間発展) をランジュバン方程式と詳細釣り合いを満たした状態遷移で記述することにより、物理的に整合性のあるモデルを実現していることになる。ここで、ポテンシャル間のエネルギー差は、状態間遷移の逆方向を詳細釣り合いに従って規定するためのものであり、こ

こでのモデルでは本質的なものではない。エネルギー差が大きければ逆方向（図1、下から上）の遷移速度が小さくなり、ほぼ一方向への遷移（図1、上から下）を行うことを示すだけのものである。このモデルでは3つの状態ポテンシャルを逐次的に遷移して時間発展していく。それぞれの状態ポテンシャル間には一定のエネルギーを設定しており、上から下、下から上への遷移速度にエネルギー差に依存した速度差が生じる。この速度差がここではエネルギー消費に相当し、このモデルではエネルギー消費（上から下）の方向に自発的に遷移反応が起こることになる。また、このモデルでは簡単にするため、全ての状態ポテンシャルの形状を対称またはフラットにしている。このためポテンシャルの形状による  $x$  方向の一方向性の運動は生じず、限定された位置での状態間遷移過程をエネルギー消費しながら繰り返すことで、運動粒子の位置分布に偏りができ方向性のある運動を生じることになる。状態ポテンシャル ( $En$ ) と、( $Dn$ ) への遷移過程は、このモデルで可変量であるリガンド(シグナル分子、エネルギー供給分子など) 濃度に依存した遷移速度を表現するため加えたものであり、( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) はリガンドの乖離から結合状態への遷移を表しており、どの  $x$  位置でも同じ値であるとしている。( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) の遷移速度は、設定リガンド濃度に従って  $50 \sim 2 \times 10^9$  [1/秒] の間で設定し、それぞれの値で発生運動を計算する。シミュレーション計算は、0.2 nsec の時間間隔で行い、初期状態からの緩和過程を経た後 50 msec 間の  $x$  方向移動距離を計算する。また、状態遷移の反応速度はシミュレーション計算時間間隔 0.2 nsec に応じて確率として解釈し、計算毎に遷移を確率的に試行する確率過程となっている。

### 3 モデルの出力

#### 3.1 シミュレーション計算結果

以下計算結果を紹介する。粒子運動は確率過程で進行するため、個々の運動にはバラツキがある（図2A）。統計処理によりその移動距離の平均を算出し（図2B、平均  $\pm$  標準誤差（青縦線））、以下の話はその平均値についての話である。内部処理はそのまま（内部状態遷移とブラウン運動がそのまま）で、リガンド結合ステップ（遷移ステップ ( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ )）の状態間遷移の速度（遷移確率）を  $50 \sim 2 \times 10^9$  [1/秒] まで変化させ、各々の条件下で機能粒子の運動を計算した結果を図2Bに示す。シミュレーションの計算結果、リガンド結合ステップの反応速度（リガンド濃度）に応じて出力を自律的に変更することが可能となっていることがわかる。ここでは、話を簡単にするために、リガ

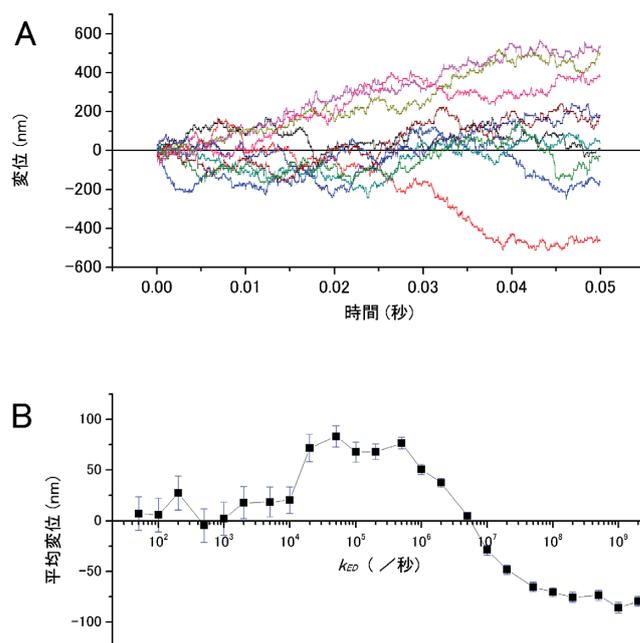


図2 A) ( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) への遷移速度  $k_{ED} = 5.0 \times 10^5$  の場合の、50 ミリ秒間の移動距離。確率過程であるため発生する変位は分布を持つ。線色の違いは、異なるトレースを表す（10 トレース分表示）。B) リガンド濃度依存の遷移速度 ( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) への遷移速度  $k_{ED}$  を変えた場合の発生変位量の平均値プロファイル。横軸：リガンド濃度依存の遷移速度（図1中、( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) への遷移速度 [1/秒]）、縦軸：50 ミリ秒の変位量 [nm]。黒四角は平均変位量、青縦線は標準誤差を示す。

ンド結合による状態遷移（遷移ステップ ( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ )）は全領域で許容し、それ以外の状態ポテンシャル間の遷移を許容する範囲は限定している（図1）。状態ポテンシャル ( $An$ ) 中での機能粒子の運動を考えると、ポテンシャルの谷では無く山の近くで、状態ポテンシャル ( $En-1$ ) への遷移を可能な設定にしている。ここまでの機能粒子の移動はポテンシャル力に逆らって熱ノイズからの揺動により駆動されることになる。つまり、ここでの機能分子の運動は、本質的に方向性がランダムな熱ノイズから状態ポテンシャル形状との相関により、一方向の熱ノイズを選択し、トータルとして一方向の運動を発生していることになっている（熱ノイズの整流）。こうした熱ノイズの整流構造と、リガンドの濃度を遷移速度で表現するという条件下でのシミュレーション結果であるが、リガンドの結合により遷移が進行するステップ（図1 ( $En$ )  $\rightarrow$  ( $Dn$ ) のステップ）の遷移速度（遷移確率）に依存して、粒子の運動速度が変化したり、運動方向が反転することがわかる。つまり、簡易なモデルではあるが、外部環境に応じて自律的に運動速度を調節し、運動方向をスイッチする機構をノイズ整流により実現していることがわかる。

#### 3.2 モデルの特徴

ここで紹介した機能粒子によるノイズ整流の本質は、

### 3 生体機能の利用技術

ポテンシャル駆動によるプラスとマイナスの逆方向の運動から1つの方向を選択する機能を、状態間遷移構造に内包している点である。外部環境の状態を確率として解釈し、内部処理構造（状態間遷移とブラウン運動）により確率処理を変化させ、その出力を状況に合わせて変化させることが可能となる。また、こうしたノイズ整流確率的動作メカニズムの場合、本質的に確率的に駆動されているため、必ず処理結果を出力することになる。まとめると、ノイズ（ここでは、ランダムな方向性の運動）とマシンの内部構造との相互作用により、ノイズから方向性のある運動を整流する。その運動整流プロセスにおいて、外部環境を確率として解釈しその状況に合わせて、出力を自律的に制御（逆方向に変更）する。このようなマシンができあがることになる。

ナノスケールの領域や、生体现象など確率的現象が多々見られる環境下では、ノイズを排除して機能するように設計するだけでなく、このようにノイズを整流することで機能する設計アルゴリズムも有効になってくる可能性が高い。また、こうした制御は、多数のマシンを自律的に制御する際にも効果があるかもしれない。それぞれのマシンが近接場の外部状況に合わせて確率的に機能し、結果的に全体として調和のとれた全体機能を実現することが期待される。

こうしたノイズ整流設計に関しては、もちろんメリット・デメリットが存在する。メリットは、そもそも確率的に機能するように設計されているため、外乱ノイズに強く安定して機能する。また、イレギュラーな出来事にも強い。例えば、ミューテーションが加わってポテンシャルの形が変わったり、ポテンシャル間遷移速度が変異した場合を考える。ここでは、遷移速度が一部変異した場合（図3 A）に関しての計算結果を示す（図3 B）。外部環境（リガンド濃度）に対する応答プロファイルは変化し、自律的な方向転換機能が弱くなる（喪失される）こともある。変異が小さい場合（ $k_{DA2} = 2.0 \times 10^6 \rightarrow 1.0 \times 10^6$ : 図3 B 黒線,  $\rightarrow 3.0 \times 10^6$ : 緑線）の場合、外部環境に応じたスイッチング機能は残存しているが、その速度応答プロファイルが異なる。変異が大きくなった場合（ $k_{DA2} = 2.0 \times 10^6 \rightarrow 5.0 \times 10^6$ : 図3 B 青線）、大きい  $k_{DA2}$  値の領域でスイッチング機能が喪失する場合もある。ちなみに、そのように1つの機能（スイッチング）が喪失した場合でも、機能粒子の別の機能（運動）が停止することは無いことも、特徴の1つと言える。つまり、内部構造を変化（変異）させた場合でも確率的駆動であるため、元の機能を大きく損なうことなく処理可能となる。本来確率的であるため、内部構造の変化（変異）が予想から外れる出力を示すこともしばしば見られる。このこと

は、予想外の出力を発生することが害をなすとの見方もあるが、新しい機能の創発という見方をすると、自発的に機能向上・付加する機構とも見ることが可能となる。こうした新しい機能を有利なものとして進める、設計手法の検討が必要であると考えられる。今後は、この確率駆動タイプの動作機構を、要求する出力に合わせて設計する手法の検討が必要と考えられる。

最後に、そもそもノイズそのものが複雑な挙動を示すものであり、その複雑な挙動の中から必要なものを選択する方が、複雑な挙動そのものを作り出すより簡易である可能性が考えられる。今回（一次元拡散運動）は簡単な一例として、機能粒子が外部環境（この例ではリガンド濃度）に応じて双方向性のノイズの中からトータルとして1つの方向を選択して使用し、シグナル出力（ここでは運動の大きさと方向）を形成するモデル（アルゴリズム）の簡単な例を紹介した。物理的な要請を満たしたモデルであるため、理論的には実際の装置としての作成を期待できることになる。また、

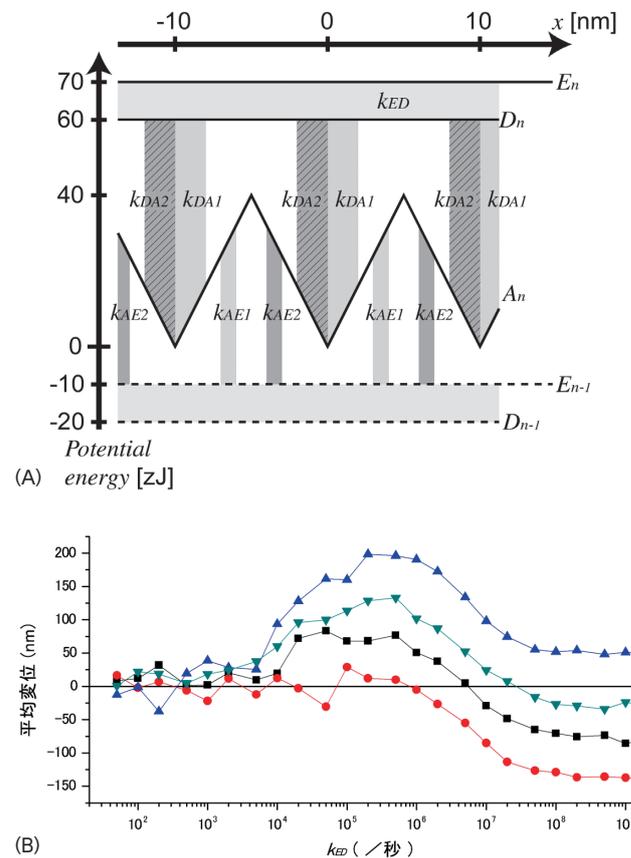


図3 A) 遷移速度が1部変異した状態ポテンシャル図。遷移速度の1部分 ( $k_{DA2}$ , 斜線部) を図1で使用した値、 $2.0 \times 10^6$  [1/秒] から変異を加える (変更する)。B) 50 ミリ秒間の時間発展を計算し、その平均移動距離をプロット。遷移速度  $k_{DA2}$  (斜線部) を変えて (異なる線色)、遷移速度  $k_{ED}$  (リガンド濃度に相当) に対する平均移動距離 (縦軸) の値をプロット。移動距離の  $k_{ED}$  依存性を表す。遷移速度  $k_{DA2}$  (斜線部) の値は、 $2.0 \times 10^6$  (黒線、図2 B と同じ)、 $1.0 \times 10^6$  (赤線)、 $3.0 \times 10^6$  (緑線)、 $5.0 \times 10^6$  (青線) [1/秒]。遷移速度  $k_{DA2}$  (斜線部) に変異 (変更) が加わっても機能していることがわかる。

こうした運動だけでなく、座標として反応座標を適用することで、化学反応等を含めた系にも応用でき、発展が期待される。

## 謝辞

本稿の内容は、情報通信研究機構 バイオ ICT 研究室のメンバとの議論の中で培われたものであり、ここに心より感謝の意を表します。

### 【参考文献】

- 1 米沢富美子, "物理学One Point ブラウン運動," 共立出版, 1993.
- 2 T. Okada, H. Tanaka, A. H. Iwane, K. Kitamura, M. Ikebe, and T. Yanagida, "The diffusive search mechanism of processive myosin class-V motor involves directional steps along actin subunits," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 354, 379-84, 2007.
- 3 H. Tanaka, K. Homma, H. D. White, T. Yanagida, and M. Ikebe, "Smooth muscle myosin phosphorylated at single head shows sustained mechanical activity," *J. Biol. Chem.*, Vol. 283, 15611-15618, 2008.
- 4 T. M. Watanabe, A. H. Iwane, H. Tanaka, M. Ikebe, and T. Yanagida, "Mechanical characterization of one-headed myosin-V using optical tweezers," *PLoS One.*, Vol. 5, e12224, 2010.
- 5 J. Xing, F. Bai, R. Berry, and G. Oster, "Torque-speed relationship of the bacterial flagellar motor," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Vol. 103, 1260-1265, 2006.
- 6 H. Risken, "The Fokker-Planck Equation," Springer-Verlag, New York., 1989.
- 7 M. K. Sato, T. Ishihara, H. Tanaka, A. Ishijima, and Y. Inoue, "Velocity-dependent actomyosin ATPase cycle revealed by in vitro motility assay with kinetic analysis," *Biophys. J.*, Vol. 103, 711-718, 2012.
- 8 J. Xing, H. Wang, and G. Oster, "From Continuum Fokker-Planck Models to Discrete Kinetic Models," *Biophys. J.*, Vol. 89, 1551-1563, 2005.
- 9 関本謙, "ゆらぎのエネルギー論," 岩波書店, 2004.



**田中裕人** (たなか ひろと)

未来 ICT 研究所 バイオ ICT 研究室主任研究員  
博士 (理学)  
生物物理