

平成21年 5月18日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18340124  
 研究課題名（和文） 生体分子機能および化学反応網における選択性と統計性のダイナミックス基盤の創生  
 研究課題名（英文） Establishment of Dynamical Foundations of Selectivity and Stochasticity in Biomolecule Functions and Chemical Reaction Networks”  
 研究代表者  
 小松崎 民樹（KOMATSUZAKI TAMIKI）  
 北海道大学・電子科学研究所・教授  
 研究者番号：30270549

## 研究成果の概要：

相空間構造に立脚して熱的環境において、頑健に存在し得る反応の選択性の起源とその崩壊原理を解明した。また、1分子の挙動の時系列データを通して、背後に存在する自由エネルギー地形および状態遷移ネットワーク構造をできるだけ自然な形で得る汎用なダイナミックス基盤を開発した。この方法論を用いて、将来的には、例えばアルツハイマー病の原因であるアミロイド凝集体の形成機構の解明などへの展開が期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2007年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2008年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：化学物理・生物物理

科研費の分科・細目：数物科学・化学物理・生物物理

キーワード：化学反応動力学、力学系理論、一分子計測、エネルギー地形学

## 1. 研究開始当初の背景

近年の計測技術の飛躍的な進展により、これまで集団平均に埋もれていた生体分子、それらの複合体および機能システムにおけるダイナミックスを1分子レベルで追跡することが可能となり、分子の個別性に由来する構造多型性、経路多重性、分子記憶などの新しい動態現象が実験的に提示されてきた。物理・化学の立場から見ると、生体分子の機能とは「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」であるということが出来る。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原理は明らかに

されていない。構造変化や化学反応を記述するほとんどすべての既存の理論は統計性を予め前提とする理論体系に立脚しているため、熱的な環境下における反応選択性を論じることが不可能である。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、分子機能ダイナミックスを理論的に理解し予測することを可能にするために、

(1) 「入力に対する応答としてどのようなダイナミックスが引き起こされ、どの程度の時間スケールまで緩和せず保持し得、次の応答を誘起するのか」という動的記憶に

対する指導原理を、統計性を予め仮定しない力学系理論などに依拠して解明する。

(2) (1)を実験に照らし合わせて立証することを最終目的とし、「観測される1分子時系列情報からどのように背後に潜む系のエネルギー地形や遷移ネットワークに関する情報を抽出するのか」という1分子観察における最重要課題に解答する新しい統合型ダイナミクス解析基盤を創出する。

### 3. 研究の方法

基礎研究(1)と応用研究(2)の両面から研究を展開する。

(1)基礎研究 化学反応において統計性と選択性の原理およびベイスン間遷移のあいだに記憶が保持されるための相空間構造の普遍的性質を解明し、統計性を予め仮定しない化学反応理論を開発する。具体的には、天体力学分野で開発されてきた正準変換摂動理論を化学反応動力学に応用し、申請者らが開発してきた再交差を与えない相空間上の遷移状態概念を発展させ、強いカオスの海に頑健に存在し得る(すべての反応性軌道が必ず通らなければならない)動的反応経路の分岐、崩壊の指導原理を考察する。

(2)応用研究 背後に存在する生体分子系の準安定状態を1分子時系列情報から規定し、背後に潜む多次元自由エネルギー地形および状態空間上の遷移ネットワーク構造を抽出する解析手法を確立し、分子記憶と構造多型性・経路多重性の関係を解明する。具体的には、情報理論に依拠する計算力学を導入し、状態空間上の遷移ネットワーク構造を抽出し、分子レベルで発現する記憶のメカニズムを考察する。

### 4. 研究成果

#### (1)基礎研究

①化学反応における大域的相空間構造—井戸内の不変多様体の残骸の検出：従来の統計的反応論では、反応速度定数の存在が自明のものとされ、ポテンシャル井戸内における存在確率は指数関数的な時間変化をすると考えられている。しかし統計的反応論の前提であるエルゴード性が成り立たない場合、ポテンシャル井戸内の存在確率が必ずしも指数的な時間変化をすることは限らない。我々は新規に母関数をハミルトニアンとする仮想的な時間発展を行い、新旧の座標変換を高精度で実行するとともに、ポテンシャル井戸内の“不変多様体の残骸”を検出する新しい方法論を構築した。これにより、従来、不可能であった多自由度力学系のポテンシャル井戸内の反応自由度—熱浴自由度の間のエネルギー移動を支配する不変構造残骸を検出

することが可能となった。本方法論は汎用性が高く、今後、多方面への応用が考えられる。この成果に基づいて米国物理学会の Focus Sessionでの招待講演を行ったほか、J. Chem. Phys., Phys. Rev. Eなどに発表した。

②化学反応における大域的相空間構造—井戸内の滞在時間分布のべき性の非線形共鳴のネットワーク：ある反応モデル系、HCN→CNHの異性化反応において、ポテンシャル井戸内における古典軌道の滞在時間分布において比較的短い滞在時間にべき的な分布が見られる一方、長時間の滞在時間分布は指数的になることを見出した。相空間構造を解析した結果、べき的挙動の軌道が非線形共鳴から離れたところを動いていること、これに対して指数的な軌道が共鳴の交差を中心とした領域を動いていることが判明した。今後、ポテンシャル井戸内部の相空間構造に関する理解が深まり、局所平衡を満たさない相空間構造に依拠した反応制御への展開が期待される。これらを Phys. Rev. E の速報版などに発表した。

③階層的エネルギー地形の情報理論：クラスター、ガラス、過冷却液体およびたんぱく質の構造・物性・ダイナミクスを理解するうえでエネルギー地形学・形態学は非常に重要である。情報エントロピーに立脚して、エネルギー地形の構造トポロジーの複雑さに基づいて、たんぱく質の折り畳み易さを系統的に評価することを可能にするエネルギー地形の構造多型性や経路多重性を定量化する指標を開発した。これらを Proc. Natl. Acad. Sci. USA, J. Chem. Phys.などに発表した。

④粗視化されたスケールに現れる生体分子運動の協同性：無限小変位に対する軌道不安定性を評価するリヤプノフ指数を有限空間スケールに一般化した有限サイズリヤプノフ指数と主成分解析を融合した新しい解析手法を開発した。46 ビーズたんぱく質モデルの折り畳みダイナミクスに適用し、折り畳み温度において(天然状態を探し当てるための)変性状態のダイナミクスは、粗視化された有限空間スケールにおいては、数学的に探索効率がもっともよいと知られる Levy 飛行的な弾道的拡散運動をしていることなどを新規に明らかにした。これらを Phys. Rev. Lett. に発表した。

#### (2)応用研究

どのように1分子時系列データから「状態」、そして「状態間の遷移」を定義するのが自然であろうか？時系列データの観測値に対するヒストグラムを正規分布の線形結合でフィットする状態推定が(古典的に)よく用いられ

ているが、局所平衡の成立を陰に前提としており、かつ、一般に「正規」分布の重ね合わせで表わされる保証はどこにもない。また、近年の1分子観察実験において、ミリ秒に及ぶ分子記憶が存在する系も発見されてきている。できるだけ背後に存在する系に関する仮定を前提としないで、時系列情報から背後に存在する自由エネルギー地形および反応ネットワークを読み取る方法論が待望されてきた。

①1分子時系列情報から多次元自由エネルギー地形を抽出する解析理論の開発：分布関数の形状、状態数、ならびに系についての性質（局所平衡など）を予め規定するのではなく、1分子時系列情報から局所平衡、詳細釣り合いの成立の可否を検証しながら多次元自由エネルギー地形を抽出する方法論を開発した。これまでの方法論の概略を図1に示す。時系列データからある観測時間幅  $\tau$  以内の局所確率密度関数を算出し、局所確率密度関数間の（分布関数の近さを評価する）Kantorovich測度から定義されるKantorovich計量空間におけるクラスター解析を行う。同じクラスターに帰属される局所密度関数群はほぼ同じ関数形を

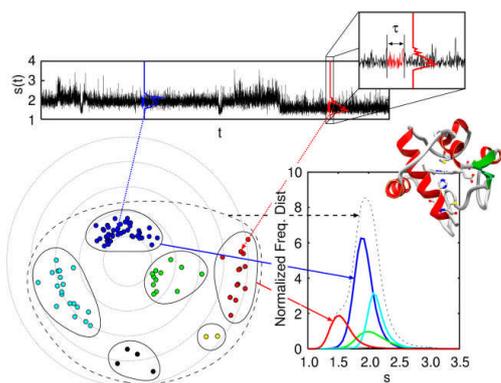


図1 一分子時系列からの状態推定法の概略 (Babaら *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 19297 (2007)) .

もつことが保証されることから、それらは局所平衡状態の候補の分布関数（一般には非ガウス分布）として考えることができる。このクラスター間の遷移時間および各“平衡時間”を評価することで、局所平衡の成立の可否を各候補に対して検定したうえで自由エネルギー地形を時系列情報から抽出することができる。その結果、時間スケールが長くなるにつれて、ある時間以内に頻繁に行き来し合う二つの準安定状態は融合すること；すなわち、時間スケールが増大するにつれて、地形はよりスムーズになり、準安定状態の数も減少すること；更には、“平衡”に達して「平均場」として取り扱える熱的な自由度の総数も増えることから、自由エネルギー地形の次元（地形を記述するのに要する次元の数）も、時間

スケールの増大とともに減少することなどを新規に見出した。本研究は*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*に発表し、国内外の種々の学会、研究会において招待講演を行った（新聞3社にも取り上げられた）。

②局所平衡および詳細釣り合いを前提としない状態遷移ネットワークを時系列データから検出する解析手法の開発：局所平衡や詳細釣り合いを前提とせず、生体分子が持つ“動的な”状態およびそれらをつなぐネットワークを時系列情報から再構成する方法論を開発した。この方法論では、与えられた時系列をある長さの（時系列）断片に分解し、「与えられた時系列に沿って次に現れる断片（未来配列）の情報を予測するうえで、どれくらいの長さの過去配列の情報を必要とするか？」を問い、その長さを同定し「状態」を同じ遷移確率分布をもつ時系列断片の集合として定義する。定義から、すべての断片は固有の遷移確率分布を持つひとつの状態に帰属することになるので、状態を繋ぐ状態遷移ネットワークを構成することができる。これは1分子時系列情報から離散的マルコフ確率過程を状態空間に構成したことに相当し、種々の関連する物理量を解析的に求めることができる。図2に1分子観察されたフラビン還元酵素の構造揺らぎの自己相関関数の実測値 (Yang, H. et al. *Science* 302, 262 (2003)) と我々の方法で構成された、時間スケールに応じて変化する状態遷移ネットワーク構造ならびにそのマスター方程式

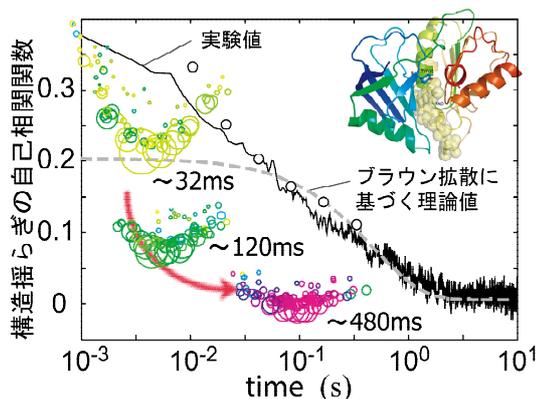


図2 観測時間の関数として変化するフラビン還元酵素の構造揺らぎの状態遷移ネットワーク (Liら *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008) .

から評価される理論値（黒色の○）を示した。時間スケールの増大とともに非ブラウン拡散からブラウン拡散へ移行する実験値とよく一致しているのがわかる。対応するネットワーク構造の変化を追跡することで背後に存在する動態構造・分子記憶を時系列から自然に読み解くことができる。本研究は *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USAなどに発表し、国内外の種々の学会、研究会において招待講演を行った。

#### 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 23 件)

① Chun Biu Li, Mikito Toda, and Tamiki Komatsuzaki 'Bifurcation of no-return transition states in many-body chemical reactions' *Journal of Chemical Physics* 130, 124116-124122 (2009). 査読有

② Hiroshi Teramoto and Tamiki Komatsuzaki 'Exploring Remnant of Invariants Buried in a Deep Potential Well in Chemical Reactions' *Journal of Chemical Physics* 129, 094302-094310 (2008) 査読有

③ Hiroshi Teramoto and Tamiki Komatsuzaki 'Probing Remnants of Invariants to Mediate Energy Exchange in Highly-Chaotic Many-dimensional Systems' *Physical Review E* 78, 017202-017205 (2008) 査読有

④ 小松崎民樹 「1 分子時系列情報から我々は何を学び取ることができるか？」 *物性研究* 91, 121-130 (2008) 査読無

⑤ 小松崎民樹 「1 分子時系列情報から読み解く生体分子の状態遷移ネットワーク」 *日本生物物理学会 生物物理* 48(5), 282-283 (2008) (invited) 査読有

⑥ 松永康佑・小松崎民樹 「高分子とカオスー異常拡散と階層的規則性ー」 *日本高分子学会誌 高分子* 57(2), 58-61 (2008) (invited) 査読有

⑦ Chun Biu Li, Haw Yang, and Tamiki Komatsuzaki 'Multiscale Complex Network of Protein Conformational Fluctuation Buried in Single Molecule Time Series' *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 105, 536-541 (2008). 査読有

⑧ Akira Shojiguchi, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda 'Dynamical Foundation and Limitations of Statistical Reaction Theory' *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 13, 857-657 (2008) 査読有

⑨ Akira Shojiguchi, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda 'Fractional Behavior in Multi-Dimensional Hamiltonian Systems Describing Reactions' *Physical Review E* 76, 056205 (14pages) (2007) 査読有

⑩ Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki 'Construction of effective free energy landscape from single molecule time series' *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 104(49), 19297-19302 (2007). 査読有

⑪ Yasuhiro Matsunaga, Chun Biu Li, and Tamiki Komatsuzaki 'Anomalous Diffusion in Folding Dynamics on Minimalist Protein Landscape' *Physical Review Letters* 99, 238103(4pages) (2007). 査読有

⑫ Masahito Kinoshita, Kiyoto Kamagata, Akio Maeda, Yuji Goto, Tamiki Komatsuzaki and Satoshi Takahashi 'Development of a technique for the investigation of folding dynamics of single proteins for extended time periods' *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 104, 10453-10458 (2007) 査読有

⑬ Akira Shojiguchi, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda 'Fractional behavior in nonergodic reaction processes of isomerization' *Physical Review E (rapid communication)* 75, 035204(R) (4 pages) (2007) 査読有

⑭ Shinnosuke Kawai, Yo Fujimura, Okitsugu Kajimoto, Takefumi Yamashita, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda 'Dimension reduction for extracting geometrical structure of multidimensional phase space: Application to fast energy exchange in the reaction  $O(^1D)+N_2O \rightarrow NO+NO$ ' *Physical Review A* 75, 022714 (2007) (11 pages) 査読有

⑮ 白川智弘・郡司ペギオ幸夫・小松崎民樹 「惑星科学と非線形科学の接点：化学反応から生物計算まで」 *日本惑星科学会誌 遊星人* 16(4) 322-329 (2007) (invited) 査読有

⑯ Gareth J. Rylance, Roy L. Johnston, Yasuhiro Matsunaga, Chun Biu Li, Akinori Baba, Tamiki Komatsuzaki, Topographical complexity of multidimensional energy landscapes, *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 103, 18551-18555 (2006). 査読有

⑰ Akira Shojiguchi, Akinori Baba, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda 'Wavelet Analysis and Arnold Web Picture for Detecting Energy Transfer in Hamiltonian Dynamical System' *Laser Physics*, 16(7), 1097-1106 (2006). 査読有

⑱ Chun Biu Li, Akira Shojiguchi, Mikito Toda, and Tamiki Komatsuzaki

'Definability of No-return Transition States in High Energy Regime Above Threshold' Physical Review Letters 97, 028302-028305 (2006) 査読有

⑱ Chun Biu Li, Akira Shojiguchi, Mikito Toda, and Tamiki Komatsuzaki 'Dynamical Hierarchy in Transition States of Reactions' Few-Body Systems 38, 173-179 (2006) 査読有

⑳ 納多哲史・馬場昭典・小松崎民樹 「水の場としての集団運動と生体分子の構造転移ダイナミクス」物性研究 86-1, 123-129 (2006) 査読無

(21) 星野恭子・松永康佑・Gareth J. Rylance, Roy L. Johnston, David J. Wales, 小松崎民樹 「タンパク質エネルギー地形における構造多様性と多次元エネルギー地形の新しい可視化手法」物性研究 86-1, 117-122 (2006) 査読無

(22) Chun Biu Li, M. Toda, and T. Komatsuzaki, Geometrical Structure buried in the Phase Space of Stochastic Structural Transition 物性研究 86-1, 77-81 (2006) 査読無

(23) 瀧上壮太郎・小松崎民樹・戸田幹人編 「複雑な多谷ポテンシャルエネルギー面上で生起する動力学諸問題 III—タンパク質とその周辺— (研究会報告)」物性研究 86-1, 37-154 (2006) 査読無

他 2 報  
〔学会発表〕 (計 26 件)

① Tamiki Komatsuzaki "Exploring remnants of invariants buried in a deep potential well in chemical reactions" Focus Session: The Transition State in Physics, Chemistry, and Astrophysics, APS Meeting (Pittsburgh) March 16-20, 2009 (招待)

② Tamiki Komatsuzaki "What can we learn about the mechanism of complexity in kinetics and dynamics from scalar time series?" Institute for Protein Research Seminar on New Approaches to Complexity of Protein Dynamics by Single Molecule Measurements: Experiments and Theories, Dec 7-9, 2008 (Osaka) (招待)

③ Chun Biu Li "Data-driven Modeling of Single Mechanosensitive Ion Channels from Time Series Analysis" Institute for Protein Research Seminar on New Approaches to Complexity of Protein Dynamics by Single Molecule Measurements: Experiments and Theories, Dec 7 -9, 2008 (Osaka) (招待)

④ Chun Biu Li 「Understanding the Multiscale Dynamics of Complex Biological Systems from Single Molecule Experiments」日本生物物理学会シンポジウム「レア・イベントから創薬へ」(福岡) 12月3-5日(2008) (招待)

⑤ 清一人、馬場昭典、Chun Biu Li、小松崎民樹 「1分子計測から読み解く状態遷移ネットワーク—機械受容チャンネルを例に」日本生物物理学会シンポジウム「イオンチャンネルゲーティングのダイナミクスをイメージする」(福岡) 12月3-5日 (2008) (招待)

⑥ Tamiki Komatsuzaki "Multiscale Complex Network and Effective Free Energy Landscape Extracted from Single-Molecule Time Series" Symposium on Linking single molecule spectroscopy and energy landscape perspectives at 46th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Dec 3 -5, 2008 (Fukuoka) (招待)

⑦ Chun Biu Li, "On the search of new mathematical frameworks to unveil the multiscale dynamics of complex systems" Workshop on Interfacial dynamics on the boundaries of physics, chemistry, biology and mathematics, Nov. 20, 2008 (Hokkaido) (招待)

⑧ 小松崎民樹 「1分子時系列情報から読み解く生体機能の階層構造」第64回日本物理学会(岩手)9月20-23日(2008) (招待)

⑨ 小松崎民樹 「1分子計測から読み解く状態遷移ネットワーク—機械受容チャンネルを例に」生理研研究会「膜機能分子ダイナミクスの分子機構解明に向けて」9月4-5日(2008) (岡崎) (招待)

⑩ 小松崎民樹 「化学反応や生体高分子の構造転移における「偶然と必然」の数理を探る」Dynamics of complex systems 2008 — 数学的予測方式の可能性と諸分野からのニーズ — (北海道大学) 9月1-3日(2008) (招待)

⑪ Chun Biu Li 「An Information-theoretic Approach to unveil the Multiscale Dynamics of Biophysical Systems: Information Flows among Different Scales」Dynamics of complex systems 2008 — 数学的予測方式の可能性と諸分野からのニーズ — (北海道大学) 9月1-3日 (2008) (招待)

⑫ Tamiki Komatsuzaki, Extracting Multiscale Complex Network of Protein Fluctuation from Single-Molecule Time Series, Telluride Summer Workshop "Characterizing Landscapes: From

Biomolecules to Cellular Networks” July 6-12, 2008 (invited)

⑬ 小松崎 民樹 「1分子時系列情報から生体分子機能の複雑さを解説する」分子研シンポジウム(岡崎)6月13-14日(2008)(招待)

⑭ Tamiki Komatsuzaki “Construction of an Effective Free Energy Landscape from Single-Molecule Time Series” 1st Annual Protein and Peptide Conference, BIT’s 4th Life Spring Forum on protein folding and diseases -celebrating 60 years of Prof. Scheraga’s science (1948-2008), Shenzhen, April 22-24, 2008 (invited)

⑮ 小松崎 民樹 「1分子時系列情報から我々は何を学び取ることができるか？」統計数理研究所研究会「非線形科学と統計科学の対話」11月26-28日(広尾)(2007)(招待)

⑯ 馬場 昭典 「時系列から見る運動の階層性」日本物理学会 第62回年次大会 9月21-24日(2007)(招待)

⑰ 小松崎 民樹 「生体分子時系列情報から我々は何を学び取ることができるか？」分子研研究会 分子科学における連成シミュレーションの基礎理論と応用(岡崎)8月29-31日(2007)(招待)

⑱ Tamiki Komatsuzaki 「Dynamical Hierarchy of Transitions in Chemical Reactions」Telluride Workshop, The Complexity of Dynamics and Kinetics in Many Dimensions, CO, USA, August 13-24, 2007 (招待)

⑲ Tamiki Komatsuzaki 「Multiple-Time-Scale State Space Landscape buried in Single Molecule Time Series」Telluride Workshop, The Complexity of Dynamics and Kinetics in Many Dimensions, CO, USA, August 13-24, 2007 (招待)

⑳ 馬場 昭典 「生体分子の一分子時系列解析：局所平衡状態と自由エネルギー地形」 「非線形振動子系の物理学：現代的問題とその解析」基礎物理学研究所(京都)6月5-7日(2007)(招待)

(21) Tamiki Komatsuzaki 「Multiple-Time-Scale State Network Topography buried in Single Molecule Time Series」Energy Landscapes: Negotiating the Black Diamonds, Telluride, CO, USA, April 2-6, 2007 (invited)

(22) Tamiki Komatsuzaki 「Dynamical Hierarchy of Transitions in Chemical Reactions」DYNAMICS OF COMPLEX SYSTEMS -

mathematical modeling, method and prediction, Hokkaido University, Hokkaido, Japan, March 19-20, 2007 (invited)

(23) Tamiki Komatsuzaki 「What can one learn about the underlying free energy landscape or dynamical structure from single molecule time series?」Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines”, Maiko Villa, Kobe Dec 12-16, 2006 (invited)

(24) Tamiki Komatsuzaki 「A construction of the underlying free energy landscape from single molecule time series」Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (Okinawa) November 12-16, 2006 (invited)

(25) Chun Biu Li 「Extracting Conformational Dynamics on a Photon by Photon basis in Single Molecule Electron Transfer」大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質の機能運動と折り畳み運動」9月28-29日(2006)(招待)

(26) 小松崎民樹 「1分子計測時系列情報から読み取るたんぱく質系の動的構造」ダイナミクス研究会(岐阜大医学部)6月23-24日(2006)(招待)

他 口頭発表31件、ポスター発表29件

[その他]

ホームページ

<http://mlns.es.hokudai.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小松崎 民樹 (KOMATSUZAKI TAMIKI)  
北海道大学・電子科学研究所・教授  
研究者番号：30270549

### (2) 研究分担者

李 振風 (LI CHUN BIU)  
北海道大学・電子科学研究所・准教授  
研究者番号：90397795

### (3) 研究分担者

馬場 昭典 (BABA AKINORI)  
北海道大学・電子科学研究所・博士研究員  
研究者番号：50397840