

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25287105

研究課題名(和文)階層性と頑健性をもつ生命動態システムの解析基盤構築

研究課題名(英文)Development of analysis theories on life dynamical systems with hierarchy and robustness

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：宇宙科学分野で進展してきたカオス理論をミクロな化学反応の動きに適用し、エネルギーが高くなると化学反応の行き先を切り替えるスイッチが広範囲に出現する新奇現象を理論的に予言し、その実験的な検証方法を提案するなど化学反応における基礎理論の構築に成功した。また、実験で計測されるシグナル/ノイズ比が低い1分子時系列データから、計測誤差・有限サンプリングによる誤差を正しく評価し、背後に存在する生体分子に関する情報(ネットワーク構造、エネルギー地形)を再構成するデータ駆動型数理科学の手法を開発し、その有用性を実証した。

研究成果の概要(英文)：By applying chaos theory developed in the field of celestial mechanics into microscopic chemical reactions, we predicted theoretically that a discrete switching between the reaction/non-reaction coordinate emerges as the total energy increases, and provided an experimental means to prove this unknown phenomenon. From experimentally observed, single molecule time series whose signal-to-noise ratio is low, we developed data-driven mathematical science to reconstruct the underlying information such as network structures and energy landscapes with properly elucidating the measurement errors and errors arising from finiteness of the data, and confirmed their versatility experimentally.

研究分野：化学物理・生物物理

キーワード：1分子計測 化学反応動力学 カオス理論 ネットワーク 反応経路 エネルギー地形

1. 研究開始当初の背景

1 分子観察技術の進歩により集団平均に埋もれていた生命システムにおける分子動態を実験的に追跡できるようになった。生命動態システムを理解する方向として、システムを構成する必要最低限の要素を推定・同定し、それらを集めてシステムのモデルを創る構成論的アプローチとシステムの構成要素を積み上げて理解する還元論的アプローチがある。両アプローチ共に異なる階層(例:分子(動態)細胞)のあいだの関係性を調べるのが困難である。それゆえ、分子レベルから生命動態システム全体を俯瞰するためには、分子の構造変化などの情報をもつ蛍光強度時系列データなどに基づいて、非平衡なシステム環境下での分子の“状態”、“状態遷移ネットワーク”、“エネルギー地形”、“運動方程式”を彫り起こし、「階層を跨ぐ」モデルを抽出するデータ駆動型解析理論を構築することが極めて重要となる。

観測される1分子データから、一分子データから分子動態(=構造変化、分子記憶、非マルコフ性)を表現する状態遷移ネットワークなどの時系列解析理論が提唱されていたが、生命動態システムにおける分子階層とシステム階層の関係、ノイズ存在下の機能の定量的理解は未だ不十分である。そのため、熱揺らぎ存在下の機能の頑健性に関する基本原理を理解するとともに、計測される実データに内包されるノイズを把握し、見たい物理量を正しく取り出し、先験的な仮定をできるだけ排除したデータ駆動型の理論展開が必要不可欠であった。

2. 研究の目的

生命動態システムは熱揺らぎに曝(さら)されながら機能を頑健に発現するが、その原理は解明されていない。基礎研究では、シミュレーションデータや一分子観察実験などから重要な自由度とその自由度と強く相互作用した多次元ランジュバン方程式を抽出し、熱的に揺らぐ環境下における状態変化の頑健性の基本原理を明らかにする。応用研究では、モデルや方程式を予め規定するのではなく、観測されるデータそのものから、生命動態システムにおける分子の“状態”、“状態間の遷移ネットワーク”、“エネルギー地形”、および“運動方程式”を彫り起こし、システムの階層性や頑健性を定量化する新しいデータ駆動型1分子解析基盤を創出する。

3. 研究の方法

(1)ランダムな熱浴存在下の機能発現の理解に資する、統計性を前提としない力学的基礎理論を構築する。具体的には、先行研究を発展させて、宇宙科学の分野で発展したリー正準変換摂動理論の収束半径の飛躍

的向上を目指す。また、摂動論が破たんする高エネルギー領域の相空間構造を不安定周期軌道の分岐に基づいて解析する方法論を新たに構築する。また、観測されるベクトル場から不安定多様体・安定多様体を構成するデータ駆動型力学理論を展開し、熱的に揺らいでいる環境下での機能を頑健に生起する基本原理を考察する。

(2)ノイズが混入した生の1分子データからエネルギー地形および状態遷移ネットワークなどを時間スケール毎に抽出し、階層性や頑健性を定量化する新しい1分子解析理論を開発する。具体的には、観測量から背後に存在する物理量の任意の関数を誤差/偏り一定の下、推定する解析理論を情報理論、統計科学に立脚して確立する。また、情報理論におけるRate-Distortion理論と1分子データの短時間分布間を評価するKantorovich測度を導入して、ノイズ存在下でのエネルギー地形を構成する方法論を開発する。この他、尤度関数を前提としない新奇な変化点解析を考案し、背後の分子メカニズムを客観的に考察する情報理論的な枠組を構築する。

4. 研究成果

本研究課題は力学系理論などに基づく統計性を前提としない、ニュートンの運動方程式のような方程式を出発点とする基礎研究(1)-(4)と方程式自体が未知で実データからそれらを導出する応用研究(5)-(10)の2つから構成される。

(1)力学系理論における標準形理論と呼ばれる方法に基づいて、反応座標(不安定な方向)が二つ以上存在する高次ランクサドル(2自由度系に対しては、一次ランクサドル=峠、二次ランクサドル=山頂)近傍のダイナミクスを評価し、それまで一次ランクサドルで成功していた標準形理論が、特に、高次ランクサドルでは標準形理論が反応の過去と将来の状態を分かち遷移状態が正しく抽出できない場合があることを初めて明らかにした。(2)化学反応、蛋白質の構造変形などのダイナミクスを理解し予測するためには、相空間中の流れの骨格を成し、摂動に関して頑健である安定(不安定)多様体の概念が極めて有用である。しかしながら、その多次元空間での構成は必ずしも容易ではない。定常ラグランジェ協同構造という新規な概念を導入し、背後に存在する運動方程式の形が未知の場合であっても、安定(不安定)多様体を抽出することを可能とする非摂動論的な構成法を新規に開発した。

(3)リー正準変換摂動理論は力学系の平衡点の周りでその力学系を単純化し、平衡点周りでの力学系の挙動を調べる理論であり、振動子の同期現象から天体力学、化学反応力学に至るまでさまざまな応用がなされている。その摂動理論の取り扱いが可能となる領域

を広げる方法論を新規に開発することに成功した。平衡点から大きく外れるような大振幅運動等への応用が期待されている。

(4) 化学反応を座標と共役な運動量から構成される相空間で評価することで、厳密な遷移状態およびすべての反応軌道が辿らなければならない反応経路が見出されてきた。本研究では、系の全エネルギー上昇とともに、反応の経路自体が反応座標から非反応座標に切り替わる新しい分岐現象を理論的に予言し、その実験的な検証方法を提案することに成功した。現在、日経産業新聞、月刊「化学」などでも取り上げられており、従来存在しなかった新しい反応制御への可能性が期待される。

(5) 1分子計測はS/N比が悪く、データの解釈に解析上のアーティファクトが現れる危険性がある。観測量と計測したい物理量の間には一般に非線形関係が存在するため、ノイズの非線形性を考慮に入れ、観測量から背後に存在する物理量の任意の関数を不偏推定する解析理論を開発した。キモトリブシン酵素加水分解反応、アデニレートキナーゼの分子認識の1分子FRET観察の光子パルス列のデータに適用し、その有用性を示した。

(6) 分子の時系列データから、考え得るすべての状態遷移ネットワークにおいて、観測されたデータが保証していない情報がどれくらい組み込まれているかを定量化する新しい指標を考案し、その指標を最小化するネットワークを時系列データから抽出するデータ駆動型数理モデリング手法を開発し、一分子酵素反応の時系列データに応用し、その有用性を示すことに成功した。

(7) 2次元コロイド流体中の1コロイド粒子を光ピンセットで固定し、残りのコロイド流体を一方向に引きずると、その固定されたコロイド粒子が障害となり、その粒子の周りでコロイド流体の流れが乱される。観測されたコロイド流体の画像から速度ベクトルを抽出し、力学的な骨格構造を抽出し、その摂動に対するコロイド粒子の集団的な応答およびそれに伴う過渡的なコロイドの六方晶構造の生成と崩壊の動力学を解析した。その結果、コロイド流体が作るその骨格構造が六方晶構造の生成と崩壊に強く関与していることを示すことに成功した。

(8) 1分子蛍光データを解析する際に重要なことは如何に計測誤差・有限サンプリングによる誤差に由来するアーティファクトを除去するかにある。ファジークラスタリング理論を用いて、誤差を評価しつつ背後に存在する自由エネルギー地形を客観的に抽出する方法論を開発した。AMPA受容体におけるアゴニスト結合ドメインと基質との相互作用の1分子蛍光時系列データに適用し、自由エネルギー地形と情報伝達の活性化と非活性化の関係性を明らかにした。

(9) 恣意性をできるだけはさまない形で、ノイズの性質をできるだけ仮定しない変化点

解析とファジークラスタリングを組み合わせた時系列解析手法を新規に開発し、化学エネルギーを回転の力学エネルギーに効率よく変換できる分子構造であるF1-ATPaseにおけるアデノシン三リン酸(ATP)の加水分解反応過程を調べた。その結果、結合のATP加水分解反応は、トルクやエネルギー発生量が少ないにもかかわらず、回転角度が20度ほど変化させることで、リン酸解離反応の反応障壁を大きく減少させていること、すなわち、リン酸解離反応にかけられていた「ロック」を「解除」して(ATP加水分解リン酸解離といった)正しい反応順序を維持するための「鍵」としての役割を担っていることを明らかにした。

(10) 近年、計算・実験両面から抽出される化学反応ネットワークは、ほとんどの場合、ノード数は数十から数百万あり、どのように背後の多重なキネティクスを評価できるかは未解決であった。我々はネットワーク上に定義された任意の断面のなかでその往來の時間スケールが最も遅いものを「ネットワーク遷移状態」として定義し、ネットワークから反応時間の階層構造を抽出する方法を開発することに成功し、アリルピニルエーテルのクライゼン転位反応ネットワークに適用し、その有用性を立証した。

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20件)

S. Tsugawa, N. Hervieux, O. Hamant, A. Boudaoud, R. S. Smith, C.B. Li and T. Komatsuzaki, Extracting subcellular fibrillar alignment with error estimation: Application to microtubules, *Biophysical Journal*, 査読有, 110, 2016, 1836-1844, DOI: 10.1016/j.bpj.2016.03.011

C.B. Li, H. Ueno, R. Watanabe, H. Noji, T. Komatsuzaki, ATP hydrolysis assists phosphate release and promotes reaction ordering in F1-ATPase, *Nature Communications*, 査読有, 6, 2015, 1-9, DOI: 10.1038/ncomms10223

Y. Nagahata, S. Maeda, H. Teramoto, T. Horiyama, T. Taketsugu, and T. Komatsuzaki, Deciphering Time Scale Hierarchy in Reaction Networks, *The Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, 120, 2015, 1961-1971, DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b09941

Y. Sumiya, Y. Nagahata, T. Komatsuzaki, T. Taketsugu, S. Maeda, Kinetic Analysis for the Multistep Profiles of Organic Reactions: Significance of

the Conformational Entropy on the Rate Constants of the Claisen Rearrangement, *The Journal of Physical Chemistry A*, 査読有, 119, 2015, 11641-11649, DOI: 10.1021/acs.jpca.5b09447

H. Teramoto, M. Toda, M. Takahashi, H. Kono, T. Komatsuzaki, Mechanism and Experimental Observability of Global Switching Between Reactive and Nonreactive Coordinates at High Total Energies, *Physical Review Letters*, 査読有, 115, 2015, 093003-1-093003-5, DOI: 10.1103/PhysRevLett.115.093003

H. Teramoto, M. Toda, T. Komatsuzaki, Breakdown Mechanism of Normally Hyperbolic Invariant Manifold in terms of unstable periodic orbits and homoclinic/heteroclinic orbits in Hamiltonian Systems, *Nonlinearity*, 査読有, 28, 2015, 2677-2698, DOI: 10.1088/0951-7715/28/8/2677

J. N. Taylor, C.B. Li, D. Cooper, C. F. Landes and T. Komatsuzaki, Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series, *Scientific Reports*, 査読有, 5, 2015, 9174-1-9174-9, DOI: 10.1038/srep09174

H. Teramoto, M. Toda, T. Komatsuzaki, A New Method to Improve Validity Range of Lie Canonical Perturbation Theory: With a Central Focus on a Concept of Non Blow-Up Region, *Theoretical Chemistry Accounts*, 査読有, 133, 2014, 1571-1-1571-15, DOI: 10.1007/s00214-014-1571-9

P. Nag, H. Teramoto, C.B. Li, J. Z. Terdik, N. F. Scherer, and T. Komatsuzaki, Local-heterogeneous responses and transient dynamics of cage breaking and formation in colloidal fluids, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, 141, 2014, 104907-1-104907-12, DOI: 10.1063/1.4894866

T. Sultana, H. Takagi, M. Morimatsu, H. Teramoto, C.B. Li, Y. Sako, and T. Komatsuzaki, Non-Markovian properties and multiscale Hidden Markovian Network Buried in Single Molecule Time Series, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, 139, 2013, 245101-1-245101-12, DOI: 10.1063/1.4848719

Y. Matsunaga, A. Baba, C.B. Li, J. Straub, M. Toda, T. Komatsuzaki and R. S. Berry, Spatio-temporal hierarchy in the dynamics of a minimalist

protein model, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, 139, 2013, 215101-1-215101-13, DOI: 10.1063/1.4834415

Y. Nagahata, H. Teramoto, C.B. Li, S. Kawai, T. Komatsuzaki, Reactivity boundaries for chemical reactions associated with higher index and multiple saddles, *Physical Review E*, 査読有, 88, 2013, 42923-1-42923-11, DOI: 10.1103/PhysRevE.88.042923

H. Teramoto, G. Haller and T. Komatsuzaki, Detecting invariant manifolds as stationary Lagrangian coherent structures in autonomous dynamical systems, *Chaos*, 査読有, 23, 2013, 043107-1-043107-12, DOI: 10.1063/1.4824314

C.B. Li and T. Komatsuzaki, Aggregated Markov Model Using Time Series of Single Molecule Dwell Times with Minimum Excessive Information, *Physical Review Letter*, 査読有, 111, 2013, 058301-1-058301-5, DOI: 10.1103/PhysRevLett.111.058301

Y. Nagahata, H. Teramoto, C.B. Li, S. Kawai, T. Komatsuzaki, Reactivity Boundaries to Separate the Fate of a Chemical Reaction Associated with an Index-two saddle, *Physical Review E*, 査読有, 87, 2013, 062817-1-062817-4, DOI: 10.1103/PhysRevE.87.062817

S. Kawai, D. Cooper, C. F. Landes, H. D. Mootz, H. Yang, and T. Komatsuzaki, Numerical Construction of Estimators for single-molecule fluorescence measurements, *The Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, 117, 2013, 8061-8074, DOI: 10.1021/jp402328m

[学会発表](計 142 件)

H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki, "Classification of Electron Energy Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings", *Computational Chemistry (CC) Symposium in ICCMSE*, 2016 年 3 月 17 日, Athens, Greece

T. Komatsuzaki, "Toward deciphering cell individuality in systems biology", *Symposium #137 Life at Small Copy Numbers (The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies)*, 2015 年 12 月 20 日, Hawaii, USA

T. Komatsuzaki, "Energy landscapes and conformation network learned from single molecule time series",

Symposium #121 Deciphering molecular complexity from protein functions to cellular network (The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies), 2015年12月15日, Hawaii, USA

T. Komatsuzaki, "Phase Space geometry and Chemical Reaction Dynamics: Past, Present, and Future", Colloquium on kinetics and scattering theory for astrophysics (Nov 26-27) (in a part of the extended workshop "Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrophysics (Nov 23-Dec 8)" along COST 'Our chemical History' Action CM1401), 2015年11月27日, Munchen, Germany

T. Komatsuzaki, "Single Molecule Biophysics: How can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?", International Conference on "Challenges in Data Science: a Complex Systems Perspective", 2015年10月14日, Torino, Italy

T. Komatsuzaki, "Transition States from Gas Phase, Condensed Phase to Complex Networks", Telluride summer workshop "Geometry of Chemical Reaction Dynamics", 2015年8月1日, Telluride, CO., USA

T. Komatsuzaki, "A kinetic disconnectivity graph to decode timescale hierarchy buried in reaction networks", Chemistry and Dynamics in Complex Environments, 2015年6月23日, Telluride, CO., USA

T. Komatsuzaki, "Energy Landscapes learned from Single-Molecule Time-Series: Dimensionality and Disconnectivity Graph", The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells, 2015年6月15日, Telluride, CO., USA

T. Komatsuzaki, M. Toda, H. Teramoto, "A Dynamical Switching of Reactive and Nonreactive Modes at High Energies", 2015 SIAM Conference on Dynamical Systems, 2015年5月20日, Snowbird, USA

T. Komatsuzaki, "Energy landscapes derived from single molecule spectroscopy and complex networks", Architecture, dynamics, and functionality of molecular Biosystems, 2015年3月31日, The Institute for Molecular Science(愛知県岡崎市)

H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki, "Understandings of Chemical Reaction Dynamics in terms of

Dynamical System Theory", Computational Chemistry (CC) Symposium in ICCMSE, 2015年3月20日, Athens, Greece

T. Komatsuzaki, "Hierarchical structure of no-return transition states", Spectroscopy and Dynamics of Molecules and Clusters 2015, 2015年2月21日, Nainital, India

T. Komatsuzaki, "A kinetic disconnectivity graph to decode timescale hierarchy buried in reaction networks", XIXth International Workshop on Quantum Systems in Chemistry, Physics and Biology, 2014年11月16日, New Taipei City, Taiwan

C.B. Li and T. Komatsuzaki, "Challenges in Understanding Complex Systems at the Single Molecule Level", New Challenges in Complex Systems Science, 2015年10月25日, Nishiwaseda Campus, Waseda University(東京都新宿区)

T. Komatsuzaki, "A Dynamical Switching of Reactive Mode Nonreactive Mode at High Energies for a Hydrogen Atom in Crossed Electric and Magnetic Fields", 11th Asian International Seminar on Atomic and Molecular Physics, 2014年10月8日, Katahira Campus, Tohoku University(宮城県仙台市)

H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki, "Extracting coherent molecular vibrational modes by nonlinear time series analysis", Workshop on Theory and Applications of Random/Non-autonomous Dynamical Systems, 2014年9月11日, London, UK
小松崎 民樹, 「少数性の生物学において顕在化する分子個性」, 日本物理学会2014年秋季大会, 2014年9月9日, 中部大学春日井キャンパス(愛知県春日井市)

T. Komatsuzaki, "Energy landscapes learned from time series and networks", Energy Landscapes: From Single Molecules to Soft Matter, 2014年8月20日, Durham, UK

H. Teramoto, M. Toda and T. Komatsuzaki, "Reaction Coordinate Switching Mechanism, on the Possibility of Its Experimental Verification and Its Quantum Manifestation", The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2014年7月8日, Madrid, Spain

- 21 T. Komatsuzaki, "Energy Landscapes Constructed From Single-molecule Time Series And Reaction Networks", *Macromolecular dynamics: structure, function and diseases*, 2014年6月27日, Beijing, China
- 22 T. Komatsuzaki, "Energy Landscapes Constructed From Single-Molecule Time Series and Reaction Networks", *The 2014 Les Houches - TSRC Protein Dynamics Workshop*, 2014年5月21日, Les Houches, France
- 23 S. Kawai, H. Teramoto, T. Komatsuzaki, "Essential Coordinates to Describe the Dynamics of Many-atom Systems", 5th JCS International Symposium on Theoretical Chemistry, 2013年12月3日, Todai-ji Culture Center(奈良県奈良市)
- 24 小松崎 民樹, 「分子イメージングから要素間の高次相互作用の定量化に向けて」, 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10月29日, 国立京都国際会館(京都府京都市)
- 25 C.B. Li, "Inferring Kinetics Objectively from Single Molecule Time Series with Full Information Content", 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10月28日, 国立京都国際会館(京都府京都市)
- 27 C.B. Li, "When Computational Mechanics Meets Single Molecule Time Series", 2013 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, 2013年9月11日, Santa Fe, USA
- 28 T. Komatsuzaki, "Revisiting Energy Landscape, Timescale, Coarse-Graining", *Chemistry and Dynamics in Complex Environments*, 2013年6月27日, Telluride, CO., USA
- 29 H. Teramoto, "Detecting and analyzing methods of normally hyperbolic invariant manifolds", *XXX Dynamics Days Europe-Madrid 2013*, 2013年6月7日, Madrid, Spain
- 30 小松崎 民樹, 「データ駆動型モデリングと一分子動態解析における虚実」, 日本顕微鏡学会第69回学術講演会, 2013年5月22日, ホテル阪急エキスポパーク(大阪府吹田市)
- [図書](計2件)
S. Kawai and T. Komatsuzaki, RSC Publishing, *Reaction Rate Constant Computations; Theories and Applications*, Chapter 7 "Dynamics of Chemical Reaction around a Saddle Point - What divides reacting and non-reacting trajectories?", 2013, 572(154-179)

Thomas Peacock, George Haller : 小松崎民樹 訳, 丸善出版株式会社, *パリテイ* 11月号「ラグランジュ協同構造 流体の流れに隠れた骨格」, 2013, 80(4-12)

[その他]

ホームページ等

北海道大学電子科学研究所、分子生命数理研究分野ホームページ

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

プレス発表 ノイズを含むデータから分子の状態とそれらのネットワーク。。

http://www.hokudai.ac.jp/pr/150318_es_pr.pdf

ノイズを含むデータから分子の状態とそれらのネットワーク。。

<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2015-03-18-mlns/>

Novel method developed to extract...

<http://www.oia.hokudai.ac.jp/blog/novel-method-developed-to-extract-molecular-states-and-their-network-from-noisy-single-molecule-time-series-data/>

Single Molecule Chemo-mechanics...

<http://www.oia.hokudai.ac.jp/blog/31871/>

回転分子モーターF1-ATPase の化学-力学エネルギー変換におけるATP加水分解反応の役割解明!

<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2015-12-18-mlns/>

化学反応の行き先を変換する“切り替えスイッチ”の存在を解明

<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2015-10-02-mlns/>

日経産業新聞 2015年9月30日1面で研究成果が取り上げられた

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

寺本 央 (TERAMOTO Hiroshi)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号: 90463728