

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2017

課題番号：15KT0055

研究課題名(和文) 少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御

研究課題名(英文) Deepening transition state concept and control of reaction kinetics from a few body systems to complex 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：法双曲的不変多様体の崩壊と呼ばれるカオス理論の概念を用い、系全体のエネルギーの増大とともに反応の経路が反応座標から非反応座標へと切り替わる新奇な分岐現象を見出すとともに、一様な電場と磁場を直交させた状況下で水素原子から電子が解離する反応を例にその実験的な検証方法を提案した。この他、反応ネットワーク上に定義された任意の分断面のなかでその往来の時間スケールが最も遅いものを「反応を支配する遷移状態」として定義し、複雑な反応時間の階層構造を抽出する方法などを新たに開発した。理論、実験において反応制御に対する新しい指針を提出することに成功した。

研究成果の概要(英文)：We uncovered a novel phenomenon which switches a path of reactions from a coordinate that used to describe the progress of reactions to another one that used not to do along with the total energy of the system increases by using the concept of Chaos theory called breakdown of normally hyperbolic invariant manifold. Due to this progress, we also successfully proposed how to verify this new phenomenon experimentally by taking dissociation reaction of an electron from a hydrogen-atom as an example which was under crossed homogeneous electric and magnetic fields. In addition, we newly proposed a global transition state over many underlying basins/states that governs the complex kinetics over reaction networks. This is defined as the slowest dividing surface over the network among all possible dividing surfaces and can extract complex hierarchical structure of reaction timescales.

We proposed a new guideline for reaction controls applicable for both theoretically and experimentally.

研究分野：化学物理・生物物理

キーワード：遷移状態 相空間幾何学 反応ネットワーク データ駆動型数理科学

### 1. 研究開始当初の背景

遷移状態 (= 反応分割面) は、化学反応のみならず、宇宙船の軌道制御・航路設計など幅広い学術領域において活用されている基礎概念である。しかしながら、このような遷移状態概念の高い学際性・普遍性は化学の分野では殆ど知られておらず、遷移状態概念の普遍性に立脚した新奇な化学反応制御は開拓されていなかった。

一方、産業界への寄与が期待される複雑な触媒反応や生体関連化学反応などは、多くの素過程が複雑に絡まっているが、その反応制御が大幅に遅れていた。最大の理由は、反応経路が多重に存在するため、律速段階を単純に数個選択すればよいというわけではなく、大域的なキネティクスを支配するボトルネック (大域的な遷移状態) が反応ネットワーク上で導出できていないことにあった。

### 2. 研究の目的

以下に挙げる2つの目的を掲げて研究を展開する。

(I) 遷移状態概念の高い学際性・普遍性に立脚した新奇な反応制御: 従来、反応方向および非反応方向は系の全エネルギーや温度の変化に対して不変なものとして考えられてきた。しかしながら、系の全エネルギーの増大とともに、反応座標と非反応座標、および遷移状態が不連続に交替する新奇な動的現象 (寺本ら PRL 2011) が見出され、全く新しい遷移状態制御の可能性が提言されている。遷移状態の動的交替現象に基づく反応制御手法を創出するため、高エネルギー・高温領域での遷移状態の非摂動的な導出方法を新規に開発する。

(II) 複雑な反応ネットワークの大域的なキネティクスを支配する新しい遷移状態の導出: 複雑な反応ネットワークの大域的なキネティクスを支配する新しい遷移状態を Cheeger カットなどのグラフ理論の手法を用いて導出し、大域的な遷移状態の階層構造に立脚した、複雑な化学反応ネットワークの制御手法を開拓する。

### 3. 研究の方法

(I) 時間依存の多自由度化学反応系に対し、高エネルギー / 高温領域において相空間上の遷移状態 (反応分割面) を計算する非摂動的な方法論を構築する。系のエネルギーが鞍点エネルギーに近い場合、あるいは、熱的な環境では温度が小さい場合には、標準形理論によって摂動的に (反応の可否を正しく評価できる) 遷移状態を構成できることが我々の先行研究により明らかにされている。しかしながら、遷移状態の動的交替現象が生じる

高エネルギー領域や反応系が大きな熱揺らぎに晒されている高温領域では、遷移状態を摂動的に構成することは極めて難しい。そのため、遷移状態を非摂動的に導出する方法論を開発する。

(II) Krivov と Karplus により定義されたネットワーク上の遷移状態は、定常分布において、その遷移状態を往来する流量を最小にする分割面として表現される。しかしながら、この方法では正しく反応の「前」「後」の状態を分割できない場合があることが分かっていた。そのため、我々は往来の流量ではなく、往来の“遷移確率” (正確には、集合  $S$ 、集合  $S'$ 、集合  $S''$  のうち、大きいほうの遷移確率) を最小にする二分割面をネットワークにおける遷移状態として抽出し Krivov らの手法を改良する。分割面探索を効率よく実行するための新しいアルゴリズムを開発する。

### 4. 研究成果

本研究では法双曲的不変多様体の崩壊と呼ばれるカオス理論の概念を用い、化学反応のダイナミクスを位相空間上で展開し、系全体のエネルギーの増大とともに反応の経路が反応座標から非反応座標へと切り替わる新奇な分岐現象を見出すとともに、一様な電場と磁場を直交させた状況下で水素原子から電子が解離する反応を例にその実験的な検証方法を提案することに成功した。反応の経路が切り替わる現象自体は、3自由度以上の反応系一般に成り立つ普遍的なものであるため、より複雑な化学反応の経路の切り替えを予測し、新たな反応制御の手法が可能となることが期待されている (PRL 2015、日経産業新聞2015年9月30日、月刊「化学」2016年5月)。

近年、計算化学、一分子計測など、計算・実験両面で反応ネットワークを直接抽出する方法が開発されてきたが、ネットワークのノード数は数十から数百万あり、どのように複雑なネットワークから背後のキネティクスを取り出すのかは未解決の問いとして残されていた。本研究では、ネットワーク上に定義された任意の分断面のなかでその往来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た。アリルビ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、律速段階近似や迅速平衡近似では評価できなかった、反応系での構造エントロピーによる安定化を正しく評価することができた (JPCA2015, JPCB 2015、分子科学討論会優秀ポスター賞2015など)。

化学反応に分子の電子状態の変化が伴う場合には、非断熱遷移の影響も考慮する必要がある。応用特異点論の方法を援用することにより、非断熱交差近傍の分岐の一般論を構築した。非断熱交差近傍を2行2列のハミルトニアン行列表現で表し、(交差がどれくらい一般的に生じし得るかの指標に相当する) 余次元が従来知られていた0の交差パターンからこれまで知られていなかった7までの全交差パターンを応用特異点論により分類することなどに成功した(JMathPhys2017)。これら新しく見つかった交差パターンは、例えば、微小な外場により構成することが原理的に可能である。トポロジカル絶縁体の物性予測と制御、新規光化学制御に繋がるものと期待される。

F1-ATPaseにおいて、温度変化がサブユニットの回転角度揺らぎ、およびリン酸解離、ATPの加水分解過程の反応キネティクスにもたらされる影響を解析した。温度が高くなると、アレニウスの速度論が、局所平衡が破れた状況下でも起こりえることなどを新規に見出した(PCCP2017)。また、1分子計測データから背後の反応ネットワークおよびエネルギー地形を抽出するデータ駆動型理論を構築することに成功した(JCP2018特集号、Editor's Pickに選出)。

このほか、本研究課題のなかで、1細胞レベルのラマン分光画像や蛍光画像から細胞集団の状態遷移のダイナミクスを推定する解析研究や非リボゾームペプチド還元酵素の巨大分子機械に対する構造変化のFRET観察などの研究(Nature Chem Bio 2017)を手掛けた。

本特設分野では、基礎的な化学反応から、多段階・多成分化学反応ネットワークにおける遷移状態そのものを解明する理論や計測科学を含む、既存の学問境界を越えて多分野を跨ぐ複合的なアプローチが重視された。本研究課題を通して、遷移状態の普遍性に立脚した新奇な化学反応制御、キネティクスを支配する反応経路が複雑に絡まっている多段階・多成分ネットワークに対する遷移状態の導出と反応制御が開拓されたものと自負する。計算化学だけでなく、1分子計測データに基づいて反応ネットワークが抽出できることは、系を記述するハミルトニアンが非自明な場合に有用であり、その応用範囲は極めて広い。

##### 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 8 件)

James Nicholas Taylor, Menahem Pirchi, Gilad Haran, Tamiki Komatsuzaki, Deciphering hierarchical features in the energy landscape of adenylate kinase folding/unfolding, The Journal of Chemical Physics, 査読有、148、2018、pp.123325-1-123325-14、DOI: 10.1063/1.5016487

Yuji Tamiya, Rikiya Watanabe, Hiroyuki Noji, Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, Effects of non-equilibrium angle fluctuation on F1-ATPase kinetics induced by temperature increase, Physical Chemistry Chemical Physics, 査読有、3(20)、2017、pp.1872-1880、DOI: 10.1039/C7CP06256G

富樫祐一, 新海創也, 小松崎民樹, 特集: 少数性生物学ってなんだ?: 「少数と個性 分子の数と生命らしさ」、実験医学、査読なし、35(19)、2017

Jonas Alfermann, Xun Sun, Florian Mayerthaler, Thomas E. Morrell, Eva Dehling, Gerrit Volkmann, Tamiki Komatsuzaki, Haw Yang, Henning D. Mootz, FRET monitoring of a nonribosomal peptide synthetase, Nature Chemical Biology, 査読有、13、2017、pp.1009-1015、DOI: 10.1038/nchembio.2435

Hiroshi Teramoto, Kenji Kondo, Shyuichi Izumiya, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki, Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities, Journal of Mathematical Physics, 査読有、58、2017、pp.073502-1-073502-39、DOI: 10.1063/1.4991662

Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki, Understandings of chemical reaction dynamics in terms of dynamical systems theory, AIP Conference Proceedings, 査読有、1702(90042)、2015、1-4、DOI: 10.1063/1.4938850

Yutaka Nagahata, Satoshi Maeda, Hiroshi Teramoto, Takashi Horiyama, Tetsuya Taketsugu, Tamiki Komatsuzaki, Deciphering Time Scale Hierarchy in

Reaction Networks, The Journal of Physical Chemistry B, 査読有、120(8)、2015、pp.1961-1971、DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b09941

Yosuke Sumiya, Yutaka Nagahata, Tamiki Komatsuzaki, Tetsuya Taketsugu, Satoshi 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(48)、2015、pp.11641-11649、DOI: 10.1021/acs.jpca.5b09447

[学会発表](計 58 件)

1. 寺本 央:「自然現象の中に潜む特異点」, 琵琶湖特異点論ワークショップ、2017
2. 小松崎 民樹:「一細胞ラマン計測と情報科学の融合による少数性の生命科学」, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、2017
3. Tamiki Komatsuzaki:「How one can extract energy landscape from single molecule time series under the existence of noise?」, The 2nd Korea-Japan Joint Symposium on Single-Molecule Biophysics、2017
4. 寺本 央, 泉屋 周一, 小松崎 民樹:「断熱エネルギー面交差近傍でのハミルトニアンの特異点論による分類」, 日本物理学会 2017 年秋季大会、2017
5. 小松崎 民樹:「How can one quantify singularity in cells from Single Cell Raman Imaging?」, 第 55 回日本生物物理学会年会、2017
6. Tamiki Komatsuzaki:「Energy landscapes learned from single molecule FRET time series: Role of Photobleaching」, Deciphering complex energy landscape and kinetic network from single molecules to cells: a new challenge to make theories meet experiments、2017
7. Hiroshi Teramoto:「Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities」, the Floris Takens seminar series、2017
8. Tamiki Komatsuzaki:「Data-driven mathematics in single cell Raman imaging」, Telluride Workshop on The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells、2017
9. Tamiki Komatsuzaki:「Global Transition States in Reaction Network」, Telluride Workshop on Chemistry & Dynamics in Complex Environments、2017
10. 寺本 央:「特異点論による固有値交差近傍でのハミルトニアンの分類」, RIMS 共同研究 力学系 - 理論と応用の連携探索、2017
11. 寺本 央:「特異点論によるバンド交差近傍でのハミルトニアンの分類」, 微分幾何学と特異点論の応用、2017
12. 小松崎 民樹:「1 細胞ラマン分光イメージング画像から読み解く情報計測科学」, バイオ計測解析技術研究会、2017
13. 小松崎 民樹:「分子から細胞の個性に関するデータ駆動型数理科学」, 第 1117 回生物科学セミナー、2016
14. Nag Preetom, Khalifa Helal, Teramoto Hiroshi, Yamaguchi Naoya, Li Chun-Biu, Haga Hisashi, Komatsuzaki Tamiki:「Spatial heterogeneous and transient dynamics during collective cell migration in a monolayer of MDCK epithelial cells」, 第 54 回日本生物物理学会年会、2016
15. 小松崎 民樹:「1 細胞ラマン分光イメージングから如何にして細胞の個性を定量化するか?」, 第 54 回日本生物物理学会年会、2016
16. 小松崎 民樹:「少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御」, 特設分野研究「遷移状態制御」研究代表者交流会、2016
17. Nag Preetom:「Spatio-temporal heterogeneity during collective migration in a confluent monolayer of MDCK epithelial cells」, 「理論と実験」研究会 2016、2016
18. 田宮 裕治:「回転自由度の非平衡性が分子モーターF1-ATPase の反応動力学に及ぼす影響について」, 「理論と実験」研究会 2016、2016
19. J. Nicholas Taylor, K. Fujita, T. Komatsuzaki:「Data-Driven Approaches to Raman Microscopic Image Analysis」, 「理論と実験」研究会 2016、2016
20. Tamiki Komatsuzaki:「Molecular Functions and Energy Landscapes Extracted from Single Molecule Time Series Data」, HOKUDAI-NCTU Joint Symposium on Nano, Photo and Bio Sciences in 2016、2016
21. 永幡 裕, 前田 理, 寺本 央, 武次 徹也, 小松崎 民樹:「時間解像度に依存し

- た反応ネットワークの階層的变化とその予測手法の開発」, 分子科学討論会 2016、2016
22. Chun Biu Li :「Single Molecule Time Series Analyses of F1-ATPase to Unveil the Roles of ATP Hydrolysis」, 分子研研究会「超機能分子の創成-合成、計測、数理が織りなす社会実装分子の戦略的設計と開発-」, 2016
  23. Tamiki Komatsuzaki :「A kinetic disconnectivity graph to decode timescale hierarchy buried in reaction networks」, Energy Landscapes: Theory and Applications, 2016
  24. Tamiki Komatsuzaki :「Phase Space geometry and Chemical Reaction Dynamics: Past, Present, and Future」, Seminar of the ICB/Nanosciences department, 2016
  25. Tamiki Komatsuzaki :「Defining Global Transition State over an Entire Markov Network」, Seminar of the ICB/Nanosciences department, 2016
  26. Tamiki Komatsuzaki :「Single Molecule Biophysics: How can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?」, Seminar of the ICB/Nanosciences department, 2016
  27. 寺本 央 :「Classification of Hamiltonians in neighborhoods of band crossings in terms of the theory of singularities」, 幾何学コロキウム, 2016
  28. 寺本 央 :「反応座標スイッチング機構の背景の概説、意義と今後の展望」, 高橋研オープンセミナー, 2016
  29. J. Nicholas Taylor :「Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule」, Time-Series Mathematical Sciences Evening Seminar, 2016
  30. 寺本 央, 戸田 幹人, 小松崎 民樹 :「Classification of Electron Energy Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings」, 第 89 回現象数理セミナー, 2016
  31. Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki 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
  32. 寺本央 :「Classification of Hamiltonians in neighborhoods of electron energy level crossings in terms of the theory of singularities」, 理論分子科学・分子非線形科学のこれまでとこれから, 2016
  33. 寺本央, 戸田幹人, 小松崎民樹 :「Classification of Electron Energy Level Crossings in terms of the Theory of Singularities and Analysis of Non-Adiabatic Transitions around the Crossings」, 偏微分方程式姫路研究会, 2016
  34. Tamiki 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
  35. Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki :「Dynamical Reaction Theory: Beyond the conventional perturbation theory」, 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
  36. Tamiki 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
  37. 永幡 裕, 前田 理, 寺本 央, Chun-Biu Li, 武次 徹也, 小松崎 民樹 :「マルコフ連鎖の時間階層的クラスタリング」, ERATO 湊離散構造処理系プロジェクト「2015 年度 秋のワークショップ」, 2015
  38. 寺本央 :「特異点論を用いた非断熱交差の安定性と分岐の解析」, 統計数理研究所 数学協働プログラム ワークショップ (社会創造数学研究センターとの共同開催)、大自由度分子系における化学反応機序の理解と制御, 2015

39. Hiroshi Teramoto, Alireza Hadjighasem, Daniel Karrasch, George Haller, Tamiki Komatsuzaki:「Identifying Different Reaction Processes in terms of Graph Laplacian」, ランダム力学系理論とその応用、2015
40. 永幡 裕, 前田 理, 寺本 央, Chun-Biu Li, 堀山 貴史, 武次 徹也, 小松崎 民樹:「複雑分子系の異性化反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解説」, 第9回分子科学討論会、2015
41. 寺本 央, 戸田 幹人, 小松崎 民樹:「特異点論を用いた非断熱交差の安定性と分岐の解析」, 第70回日本物理学会、2015
42. 永幡 裕, 前田 理, 寺本 央, Chun-Biu Li, 武次 徹也, 小松崎 民樹:「複合化学反応系の分子シミュレーション-第一原理シミュレーションから分子技術へ-」, 化学反応経路探索のニューフロンティア、2015
43. 小松崎 民樹:「少数系から複雑反応ネットワークを含む遷移状態概念の深化と制御」, 特設分野「遷移状態制御」研究代表者交流会、2015
44. Yutaka Nagahata, Satoshi Maeda, Hiroshi Teramoto, Chun-Biu Li, Takashi Horiyama, Tetsuya Taketsugu, Tamiki Komatsuzaki:「複雑反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解説」, 第53回日本生物物理学会、2015
45. Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki:「Classification and control of electron energy level crossings」, 北大理論化学ワークショップ、2015
46. Tamiki Komatsuzaki:「Transition States from Gas Phase, Condensed Phase to Complex Networks」, Telluride summer workshop “Geometry of Chemical Reaction Dynamics”、2015
47. Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Masahiko Takahashi, Hirohiko Kohno, Tamiki Komatsuzaki:「A Global Dynamical Switching of a Reaction Coordinate and its Experimental Observability」, Telluride summer workshop “Geometry of Chemical Reaction Dynamics”、2015

ほか 11 件

〔図書〕(計 3 件)

Meysam Tavakoli, J. Nicholas Taylor, Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki,

Steve Pressé Edited by Stuart A. Rice, Aaron R. Dinner, Wiley, Advances in Chemical Physics: "Single Molecule Data Analysis: An Introduction", 2017, 101

小松崎民樹、永井健治(編), 富樫祐一(編)、株式会社 日本評論社、少数性生物学: 第5章「少数の個性～分子にも個性?～」, 2017、7

寺本 央, 戸田 幹人, 河野 裕彦, 高橋 正彦, 小松崎 民樹、化学同人、月刊化学: 化学反応の行き先を変える“スイッチ” エネルギーの上昇で反応経路が切り替わる新現象、2016、5

〔その他〕

ホームページ等

<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

寺本 央 (TERAMOTO, Hiroshi)  
北海道大学・電子科学研究所・准教授  
研究者番号: 90463728