

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21340117

研究課題名（和文）生体機能における時空間階層を繋ぐ選択性と統計性の動的構築原理の創出

研究課題名（英文）Creations of Dynamical Guiding Principle of Selectivity and Stochasticity across Spatiotemporal Hierarchy in Biological Functions

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（和文）：分子機能が熱的に揺らぐ環境の下で如何にしてその選択性を維持しているのか、という問いにおいて、系の位置座標に対して系の速度および熱浴の自由度を包む座標変換を施すことによって、系の反応・構造変化を解析的に予言できること、高エネルギー・高温領域での遷移状態が動的に変化することなどを新規に明らかにした。また、1 分子時系列情報から抽出される階層的な状態遷移ネットワークから有効エネルギー地形を定量化する新しい理論を開発した。

研究成果の概要（英文）：To the fundamental question of how molecular functions persist its selectivity under influence of thermal fluctuation, we revealed that one can predict analytically the reaction fate or structural change by a nonlinear coordinate transformation involving the velocities of the system and the friction and random force exerted by thermal degrees of freedom, transition state can change dynamically at high energy/temperature regimes, and developed a new theory that enables us to derive an effective energy landscape from hierarchical state space transition network derived from single molecule time series.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2011 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：1 分子計測（SMD）、化学物理、生物物理、ネットワーク、生体分子

1. 研究開始当初の背景

熱的に揺らいでいる環境下で、数 $k_B T$ のイベントである分子機能が頑健に発現する基本原理は明らかにされていない。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。しかしながら、なぜ熱的環境下において生体高分子が分子記憶を長時間

保有し得るのかは解明されていない。また、1 分子時系列データから背後に存在する動態構造を読み解く解析理論は殆ど未開拓状態であった。

2. 研究の目的

分子機能動態の選択性・統計性を理解し予測することを可能にするために、(1)「入力刺激に対する応答としてどのようなダイナミクスが引き起こされ、熱的に揺らぐ開放系において、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」という動的な分子記憶に対する基本原理を解明するとともに、(2)「1 分子時系列情報から如何にしてその背後に潜む系の多次元自由エネルギー地形や遷移ネットワークに関する知識を抽出しえるのか?」という最重要課題に解答する新しい解析基盤技術を構築する。

3. 研究の方法

(1) (基礎研究) 凸凹なエネルギー地形上で生起する化学反応において、熱浴存在下、分子記憶が存在するための根本原理を解明し、統計性を予め仮定しない化学反応理論を開発する。再交差を与えない相空間上の遷移状態概念・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遷移ネットワーク構造 (小松崎ら *PNAS* 2001; Li ら *JCP* 2005; *PRL* 2006 等) 等に基づき、熱的に揺らぐ環境下において「異なる準安定状態を遍歴する分子記憶」が熱浴からの摂動によって如何に保持され消失するのか等を調べる。

(2) (応用研究) 1 分子観察データから、異なる時間スケールにまたがる、多次元自由エネルギー地形の階層構造と階層的な状態遷移ネットワークを抽出する解析手法を深化・確立する。申請者らの研究成果 (小松崎ら *JCP* 2005、Rylance ら *PNAS* 2006、馬場ら *PNAS* 2007、Li ら *PNAS* 2007) 等を踏まえ、1 分子時系列情報から状態を各時間スケールにおいて規定し、状態間の計量関係を保存した自由エネルギー地形の階層性、ならびにダイナミクスの履歴を自然な形で取り込んだ階層的状態遷移ネットワーク、などを抽出する方法論を開発する。

4. 研究成果

(1) 基礎研究 ①熱的に揺らぐ環境下での化学反応の決定性とランダム性

熱的に揺らぐ環境下における状態変化の決定性の存在を調べるために、熱雑音存在下の化学反応を多次元ランジュバン方程式で

表現し、これまでの我々の理論をランダムな外力を受ける系に拡張し、系の反応性を決定する力学構造を抽出することに成功した。その結果、系の持つ複数の自由度間の非線形相互作用、およびランダムな外力の存在下においても、それらに応じた適切な座標を構成してその座標に射影して見ることによって運動が単純な形になることを見出した。この特別な座標で見ることにより、ランダム力の存在下にあっても少なくとも鞍部点近くの領域においては反応するものとししないものを分かち境界が存在し、反応の帰趨は系が鞍部点近傍に入った時点でこの境界面のどちら側にあるかのみで決まっていることを実証した (図1)。この境界面は本研究で導入した新しい座標がゼロになる場所として解析的に与えることができる。新しい座標は元の座標およびランダム力の非線形な (汎) 関数であるが、その解析的な形を見ることにより系の反応性に影響を及ぼす因子を環境の熱ゆらぎの効果、非線形性の効果、およびそれらが複合的に組合わされた効果に分類して理解することができる。本研究は、熱的に揺らぐ環境下における化学反応の選択性と統計性、偶然と必然の原理を理解する上で重要な見方を提供するものと国内外から期待されている (論文 2, 4, 10, 13, 14, 17, 18、学会発表3, 9, 17, 19, 21, 23)。

② 高エネルギー・高温領域における遷移状態概念：頑健性、交代現象

これまでの我々の研究により (再交差挙動を与えない) 真の遷移状態がサドル点領域で比較的広いエネルギー領域に渡って頑健に存在していることが保存力学系において明らかにされている (小松崎ら *PNAS* 2001)。しかしながら、活性化障壁近傍よりも遥かに高

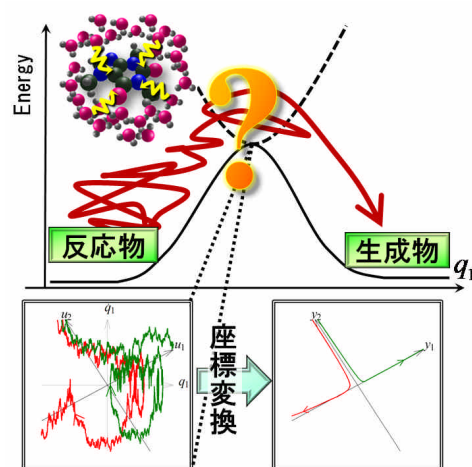


図1. 化学反応における鞍部点近傍の運動の概念図。凝縮相にある系は環境からのランダムな力と非線形性の効果を受けるので、通常の座標の取り方では非常に複雑な軌道を描く (左下図)。しかし本研究で導入した特別な座標に射影すると運動は単純な形になり、反応する軌道 (緑) と反応しない軌道 (赤) との間に明確な境界が存在する。

いエネルギー領域で遷移状態概念が生き続けるのか否かはほとんどわかっていなかった。我々は自由度間相互作用の影響がさらに大きくなり、従来の摂動理論では(真の)反応座標が消失する高いエネルギー・高温領域においても、反応する軌道と反応しない軌道を一義的に分(わ)かつ反応分割面は頑健に維持しえることを証明することに成功した(文献11、学会発表3, 9, 23)。

更に、ほとんどの摂動理論が破綻する高エネルギー領域にわたって、その反応分割面、反応座標がどのように消失するかを調べた。その結果、高エネルギー下にあっても、単純に消失することはなく、系の運動エネルギー、さらには、障壁のどの領域を通過するかによって不連続的に交替することが一般に存在し得ることを解明し、その切り替わりの機構を法双曲不変多様体と呼ばれる概念に基づき説明することに成功した。この法双曲不変多様体の概念は、数学における力学系理論のみならず非線形科学、物理におけるカオス研究などさまざまな分野で学際的に研究されている概念で、この切り替わりの機構の解明は、分子の運動のみならず、ロボットの運動、天体の運動、乱流など流体の運動等、さまざまなものの運動の解明へつながると期待されている(文献6, 15 学会発表4, 16)。

このほか、相空間幾何学の情報を量子系に展開し、アドホックでない新しいレーザー場制御設計の指針を与えることなどに成功した(論文 7、学会発表3)。

(2)応用研究 ①詳細つり合いが成立しない状態遷移ネットワークから構成される有効エネルギー地形

生命機能は平衡から離れた非平衡状態において生起し、そこでは詳細つり合いは満たされていない。我々は一分子時系列情報から抽出される状態遷移ネットワークから、詳細つり合いが満たされない非平衡定常状態に対するエネルギー地形表現を導出する方法論を新規に開発した。端的に言えば、ネットワークを構成する状態間では詳細つり合いが一般に破れているが、ネットワークを二分する断面で分割されるサブネットワークのあいだでは“定常性から”詳細つり合いが満たされることを利用する。最も遷移頻度の少ないボトルネックとなる断面から始めて階層的にネットワークのモジュールを網羅的に探索することにより、非平衡定常状態ネットワークから有効な反応のボトルネックに関する階層構造を書き下すことができる。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フラビン還元酵素の構造揺らぎ(Yangら *Science* 2003) の一分子観察データに適用し、エネルギー地形が時間スケールとともに変化することを、世界で初めて観測に基づいて示すことに成功した(投稿準備中、学会発表1, 6, 9, 11, 15, 20)。

このほかにも、②一分子時系列情報から観測ノイズを取り除く新しい情報論的な解析手法(文献1)、③二値的な時系列データから背後に存在するネットワークを同定し、得られるネットワーク表現のなかで観測データが保証する情報とそうでない情報を峻別する情報論的なアプローチを開発した(投稿準備中)。

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18件)

- ① Tatyana Terentyeva, Hans Engelkamp, Alan Rowan, Tamiki Komatsuzaki, Johan Hofkens, Chun Biu Li, Kerstin Blank, “Dynamic Disorder in Single Enzyme Experiments: Facts and Artifacts” *ACS Nano* 6 (1), 346-354(2011)、査読有
- ② Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: “Why and how do systems react in thermally fluctuating environments?” *Physical Chemistry Chemical Physics (Perspective)* 13, 21217-21229 (2011)、査読有
- ③ Naoki Miyagawa, Hiroshi Teramoto, Chun-Biu Li and Tamiki Komatsuzaki: ‘Decomposability of Multivariate Interactions’ *Complex Systems* 20, 165--179(2011)、査読有
- ④ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: “Derivation of the Generalized Langevin Equation in Non-stationary environments” *Journal of Chemical Physics* 134, 114523-114534 (2011)、査読有
- ⑤ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: “Phase Space Geometry of Dynamics Passing through Saddle Coupled with Spatial Rotation” *Journal of Chemical Physics* 134, 084304-084314 (2011)、査読有
- ⑥ Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki: “A Dynamical Switching of a Reaction Coordinate to Carry the System Through to a Different Product State at High Energies” *Physical Review Letters* 106, 054101-054104 (2011)、査読有
- ⑦ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: ‘Quantum Reaction

- Boundary to Mediate Reactions in Laser Fields' *Journal of Chemical Physics* 134, 024317-024329 (2011)、査読有
- ⑧ Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki: 'Extracting the Underlying Effective Free Energy Landscape From Single-Molecule Time Series --- Local Equilibrium States and their Network' *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13 (4), 1395 - 1406 (2011)、査読有
- ⑨ Hiroshi Teramoto and Tamiki Komatsuzaki: 'How does a choice of Markov partition affect the resultant symbolic dynamics?' *Chaos* 20, 037113-037119 (2010)、査読有
- ⑩ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: 'Dynamical Reaction Coordinate in Thermally Fluctuating Environments in the Framework of Multidimensional Generalized Langevin Equations' *Physical Chemistry Chemical Physics* 12, 15382-15391 (2010)、査読有
- ⑪ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: 'Robust existence of a reaction boundary to separate the fate of a chemical reaction' *Physical Review Letters* 105, 048304-048307 (2010)、査読有
- ⑫ Yasuhiro Matsunaga, Chun Biu Li, and Tamiki Komatsuzaki: 'Collectivity at Different Space and Time Scales in Multiscale Protein Dynamics' *Physical Review E* 82, 016213-016224 (2010)、査読有
- ⑬ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: 'Hierarchy of Reaction Dynamics in a Thermally Fluctuating Environment' *Physical Chemistry Chemical Physics* 12, 7626-7635 (2010)、査読有
- ⑭ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: 'Nonlinear Dynamical Effects on Reaction Rates in Thermally Fluctuating Environments' *Physical Chemistry Chemical Physics* 12, 7636-7647 (2010)、査読有
- ⑮ 寺本 央、小松崎 民樹: 「多自由度 Hamilton 系における安定/不安定多様体の可能な折り畳みパターンとそれらの力学系の性質との関係」、双曲型力学系から大自由度力学系へ (数理解析研究所講究録)、京都大学数理解析研究所、1688 : 26-38 (2010)、査読無
- ⑯ Chun Biu Li, Haw Yang, and Tamiki Komatsuzaki: "New Quantification of Local Transition Heterogeneity of Multiscale Complex Networks Constructed from Single-Molecule Time Series", *Journal of Physical Chemistry B*, 113 (44), 14732-14741 (2009) 査読有
- ⑰ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: "Dynamic pathways to mediate reactions buried in thermal fluctuations II: numerical illustrations using a model system", *Journal of Chemical Physics*, 131: 224506-224514 (2009)、査読有
- ⑱ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki: "Dynamic pathways to mediate reactions buried in thermal fluctuations. I. Time-dependent normal form theory for multidimensional Langevin equation", *Journal of Chemical Physics*, 131 : 224505-224515 (2009)、査読有
- [学会発表] (計 110 件) 招待講演のみ記載
- ① 小松崎民樹: 「1 分子実験を読み解くための新しい実践型分子理論を目指して」、日本化学会第 92 春季年会“第 2 次先端ウォッチング 高次分子システムのための分子科学: 実験と理論の挑戦”、慶応大学 (神奈川県) (2012 年 3 月 26 日)
- ② Chun-Biu Li: "An information theoretic approach to dynamical irreversibility from time series", DYNAMICS OF COMPLEX SYSTEMS 2012, 北海道大学 (札幌市) (2012 年 3 月 7 日)
- ③ Tamiki Komatsuzaki: "The dynamical origin of reactions: why and how does a system change its state?", DYNAMICS OF COMPLEX SYSTEMS 2012, 北海道大学 (札幌市) (2012 年 3 月 7 日)
- ④ H. Teramoto: "Analysis of dynamical systems with large degrees of freedom in terms of hyperbolic invariant manifolds and their breakdown", International symposium on anomalous statistics, generalized entropies, and information geometry NEXT2012Nara, 奈良女大 (2012 年 3 月 7 日)
- ⑤ Tamiki Komatsuzaki: "Theories Should Meet Measurements: What Can We Extract from Time Series Data?", The 2012 WPI-AIMR Annual Workshop, Sendai International Center (2012 年 2 月 22 日)
- ⑥ 小松崎民樹: 「化学反応から生命動態システムへ」、高等研究所 研究プロジェクト「諸科学の共通言語としての数学の発掘と数理科学への展開、高等研究所 (京都府) (2012 年 1 月 6 日)
- ⑦ T. Komatsuzaki: 「階層的な相関関係を定量化する情報理論について」, 「理論と

- 実験」研究会 2011 in 広島大学 (2011年10月7日)
- ⑧ Naoki Miyagawa, Hiroshi Teramoto, Chun Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, "Spatial Heterogeneity of Multivariate Dependence", International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics, Greece, (September 22, 2011)
 - ⑨ S. Kawai, H. Teramoto, T. Komatsuzaki, "Low-dimensional Description of Complex Many-Body Molecular Systems by Extracting Important Dynamical Modes", 14th Asian Chemical Congress, The Queen Sirikit National Convention Center (Bangkok), September 8 (2011)
 - ⑩ T. Komatsuzaki, "Mining an effective Energy landscape of a protein from single molecule time series Telluride Workshop on Protein Dynamics, Telluride, Colorado, August 1 (2011)
 - ⑪ T. Komatsuzaki, "How can we mine effective energy landscapes of proteins from single molecule time series in the violation of local equilibrium and detailed balance?" Telluride Workshop on Exploring energy landscapes, from single molecules to mesoscopic models, Telluride, Colorado, July 25 (2011)
 - ⑫ T. Komatsuzaki, "Digging single molecule time series to mine the underlying effective energy landscape" Telluride Workshop on Single Molecule Dynamics, Telluride, Colorado, June 27 (2011)
 - ⑬ T. Komatsuzaki, "Mining State Space Network from Single-Molecule Time Series" Telluride Workshop on Complexity of Kinetics and Dynamics in Many Dimension, Telluride, Colorado, June 20 (2011)
 - ⑭ CB Li, "Either construction of KS from dwell-time time series, or modeling of QD blinking", Telluride Workshop on Complexity of Kinetics and Dynamics in Many Dimension, Telluride, Colorado, June 20 (2011)
 - ⑮ 小松崎 民樹: 我々は一分子計測から何を読み解くことができるのか? 理論と実験 研究会 広島大学大学院理学研究科 (広島市) (2010年10月18日)
 - ⑯ 寺本 央: 「法双曲不変多様体崩壊のシナリオ」、力学系研究集会-理論から応用へ、応用から理論へ、京都大学数理解析研究所(京都市) (2010年9月29日)
 - ⑰ T. Komatsuzaki, C. Li and S. Kawai: "Robustness and diversity of transitions in a sea of chaos and stochastic fluctuation", International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics, Rhodes(Greece), (2010年9月24日)
 - ⑱ C. Li and T. Komatsuzaki: "When one plus one is more than two: Theoretical challenges in learning from the next generation single- and multiple-molecule experiments", 生物物理学会第48回年会, 東北大学川内キャンパス (仙台市) (2010年9月20日)
 - ⑲ Tamiki Komatsuzaki: "The dynamic origin of reactions under thermal fluctuation: true reaction coordinate", Telluride Summer Workshop "Searching for Reaction Coordinates and Order Parameters" (June 23, 2010)
 - ⑳ Tamiki Komatsuzaki: "Energy Landscapes for Single-Molecules", Telluride Summer Workshop "Characterizing Landscapes: From Biomolecules to Cellular Networks", (June 16, 2010)
 - 21 小松崎 民樹「熱的に揺らぐ環境下における状態変化の決定性」第7回 Atomic and Molecular Optics (AMO) 討論会 セッション「メゾスケール生体分子系の機能発現における運動と揺らぎ」、つくば国際会議場、つくば市(2010年6月12日)
 - 22 Chun Biu Li "Quantifying the Local Transition Heterogeneity of Multiscale Complex Networks Reconstructed from Single-Molecule Time Series" 第47回日本生物物理学会年会(アスティとくしま)(2009年11月1日)
 - 23 小松崎民樹「状態変化の数理: 化学反応の起源を探る」 Dynamics of complex systems 2009 -複雑系解析における未解決問題への新しい挑戦-(北海道大学、札幌市) (2009年9月1日)
 - 24 Chun Biu Li "What is the Relevant Information in Modeling the Dynamics of Complex Systems from Measurements? Dynamics of complex systems 2009 -複雑系解析における未解決問題への新しい挑戦 -(北海道大学、札幌市) (2009年8月31日)
 - 25 小松崎 民樹「時系列情報から読み解く数理モデル -生体分子の階層的な構造揺らぎを例に-」第15回創発システム・シンポジウム 創発夏の学校 2009 (インテック大山研修センター、富山市) (2009年8月9日)

- 26 Tamiki Komatsuzaki, "Free Energy Landscape for Single Molecule" Telluride Workshop on The Complexity of Dynamics and Kinetics in ManyDimensions, Telluride, CO USA, (July 2, 2009)
- 27 Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki "Free energy landscape from single molecule time series of biomolecules" International Symposium on Reaction Dynamics of Many-Body Chemical systems, Kyoto Univ. (June 22, 2009)
- 28 小松崎 民樹 "Exploring Multiscale Complex Network and Effective Free Energy Landscape by using Single-Molecule Time Series"階層性を持つ大自由度力学系の時系列解析 (理研和光キャンパス) (2009年5月25日)
[図書] (計8件)
- ① Akinori Baba and Tamiki Komatsuzaki, "Multidimensional Energy Landscapes in Single Molecule Biophysics", *Advances in Chemical Physics* 146, 2012, 29(299-328) John-Wiley & Sons, Inc.
- ② T. Komatsuzaki, S. Takahashi, M. Kawakami, Haw Yang and Robert Silbey (Eds), "Single Molecule Biophysics: Experiment and Theory", *Advances in Chemical Physics* 146, 494. 2012 John-Wiley & Sons, Inc.
- ③ 寺本 央, 戸田幹人, 小松崎 民樹 : 「高次元力学系における輸送現象の理解の広がり : 法双曲不変多様体、安定多様体、不安定多様体とその崩壊」、*物性研究* 97, 2011, 12(547-559)
- ④ T. Komatsuzaki, R. S. Berry, D.M. Leitner (Eds) "Advancing Theory for Kinetics and Dynamics of Complex, Many-Dimensional Systems: Clusters and Proteins", *Advances in Chemical Physics*, 145 ed., 2011, 139. John-Wiley & Sons Inc.
- ⑤ Shinnosuke Kawai and Tamiki Komatsuzaki, "Dynamical Reaction Theory based on Geometric Structures of Phase Space" in *Advancing Theory for Kinetics and Dynamics of Complex, Many-Dimensional Systems: Clusters and Proteins Advances in Chemical Physics*, 145, 2011, 49(346-354)
- ⑥ Tamiki Komatsuzaki, Akinori Baba, Shinnosuke Kawai, Mikito Toda, John E. Straub, R. Stephen Berry, *Ergodic Problems for Real Complex Systems in*

Chemical Physics in Advancing Theory for Kinetics and Dynamics of Complex, Many-Dimensional Systems: Clusters and Proteins Advances in Chemical Physics, 145, 2011, 50(171-221)

- ⑦ David M. Leitner, Yasuhiro Matsunaga, Akira Shojiguchi, Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, and Mikito Toda, "Non-Brownian Phase Space Dynamics of Molecules, the Nature of their Vibrational States, and non-RRKM Kinetics in Advancing Theory for Kinetics and Dynamics of Complex, Many-Dimensional Systems: Clusters and Proteins Advances in Chemical Physics", 145, 2011, 40(83-123)
- ⑧ C. B. Li and T. Komatsuzaki, Springer, "Extracting the Underlying Unique Reaction Scheme from a Single-Molecule Time Series" in *Cell Signaling Reactions: Single-Molecular Kinetic Analysis* Sako, Yasushi; Ueda, Masahiro (Eds.), 2010, 43(221-264)

[その他]

ホームページ等

<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/item.html?id=1>

http://mlns.es.hokudai.ac.jp/research/RIES_news.html

<http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/nn2050328>

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

(3) 連携研究者

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

(H21→H22)