

トピックス

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

小松崎民樹 北海道大学電子科学研究所

1. はじめに

現在、報告されているほとんどの生体分子系のキネティクスは、多様な時間・空間スケールに渡り複雑に絡み合った個々の分子ダイナミクスの集団平均として観測されている。近年、1分子計測技術などの飛躍的な進展により、「観測」の在り方が大きな変貌を遂げようとしている。すなわち、サブミリ秒程度の時間分解能で、1分子レベルの大規模構造変形や細胞の分化の計時変化を直接観測することが可能になってきた¹⁾。われわれは1分子時系列情報から何を学び取ることができるのであろうか？ それに伴ってどのような指導原理が新たに創出されるのであろうか？ 現在、1分子時系列から構成する記憶地形²⁾などが提案されているが、状態そしてそれらの間のつながり(=遷移のネットワーク)や時間軸の階層性に関する知見がなく、1分子観察技術の著しい進展に比べて、1分子時系列の解析理論はほとんど未開拓状態といえる。一般に、観測量から状態遷移ネットワークを構成するまえに、観測ノイズの除去、評価したい物理量(たとえば、FRET 効率から色素分子間距離を抽出する)に変換する前処理が必要となる(たとえば、フィッシャー情報基準を用いた方法論³⁾などがある)が、本稿では「(前処理後の)時系列データからいかにして背後に存在する系の状態遷移ネットワークを構成できるか」、また「そこから生体分子系に関するどのような動態描像が得られるか」に焦点を絞ることにする。

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。一方、多次元空間において定義されるべき「状態」を1次元に射影し

た時系列データの各時刻における数値から単純に定義すると、状態遷移過程において見掛け上の履歴現象を引き起こすことも知られている⁴⁾。それゆえ、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、状態および状態遷移を“時系列情報から、できるだけ自然な形で学びとる”方法論が必要となる。

本稿では、われわれが、最近、開発した時系列情報から階層的な状態遷移ネットワークを構成する新しい時系列解析理論⁵⁾を紹介しながら、時系列情報を通して導出されるダイナミクス描像を概観し、今後の1分子解析理論のもつ将来性を展望する。

2. 時系列情報から構成される状態遷移ネットワーク

紙面の都合上、方法論の詳細は原著など^{5),6)}に委ねるが、われわれの方法論では、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もつ1つの状態に帰属することになるので、状態をつな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1に1分子観察されたフラビン還元酵素の構造ゆらぎの自己相関関数の実測値⁷⁾とわれわれ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から評価される理論値(黒色の○)を示した。長時間領域($\gg 0.1$ s)ではブラウン拡散を呈するのに対し、短時間領域($\ll 0.1$ s)では異常拡散を示しているが、各時間スケールの時系列情報から構成された状態遷移ネットワークに基づく理論値は長短の時間領域で実測

値を正しく再現していることがわかる。

それでは、各時間スケールにおける状態およびその状態遷移ネットワークはどのようになっているのでしょうか？ 図中、異常拡散を示す 32 ms, 120 ms および異常拡散からブラウン拡散に移行する 480 ms における状態遷移ネットワークを可視化した。円は時系列から抽出された各状態を示し、円の大きさは時系列に沿ってその状態にどれくらい頻繁に滞在したか、換言すると、その状態がどれくらい安定であることを表している。円の色は各状態から（有意に）遷移している状態（ノード）の数を表し、黄色から赤色になるにつれて、より多くのノードとつながっていることを意味する。可視化方法の詳細は原著⁹⁾に委ねるが、“横軸”は各状態の平均色素分子間距離を、“縦軸”はあるノードからその他のノードへの（遷移確率分布で比べた）相対距離の期待値を表している。“縦軸”に対する分散が小さいほど、各状態からの遷移確率分布が類似していることを意味する。図から①ブラウン拡散の時間領域に近づくにつれて、ネットワークがコンパクトになるとともに、ノード（状態）あたりのリンク数が増大し、状態遷移ネットワークのもつ多様性が減少すること、②異常拡散を示す時間領域において、状態間遷移をマルコフ過程と見なすために、ある有限の長さの時系列断片から状態を定義する必要があること、すなわち、局所平衡に基づくマクロな意味のネットワーク描像はこの短時間領域においては成り立たないこと、③通常拡散を呈する時間領域においては、より

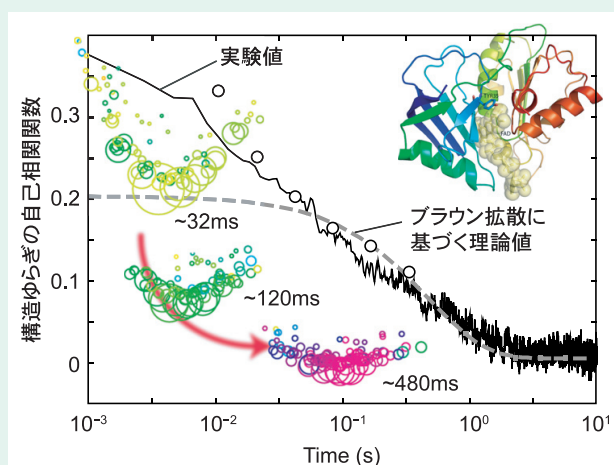


図 1 フラビン還元酵素 1 分子計測の蛍光寿命ゆらぎの自己相関関数と各時間スケールにおける時系列情報から構成された状態遷移ネットワークから見積もった自己相関関数 (○)。理論的に時間無限大の極限で状態は 1 つに収束する。(本図は、冊子体ではモノクロ、電子ジャーナル <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/> ではカラーで掲載)

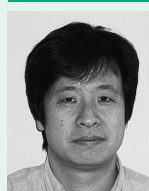
少数の状態から構成され、「過去の履歴を伴う必要のない局所平衡概念に基づく通常の準安定状態」として解釈されること、などを読み取ることができる⁹⁾。

3. | おわりに

図 1 に示されるように、状態遷移のネットワークは観測する時間スケールに応じて変化する。局所平衡に依拠する自由エネルギー地形^{8),9)}も、本来、時間スケールに応じてその地形や次元は変化するが、このような時間スケールに応じて変化する動態構造はほとんど理解されていない。今後、階層的な自由エネルギー地形の存在、「自由エネルギー地形」概念そのものの妥当性の再考、生体分子系ダイナミクスと熱ゆらぎの拮抗関係、時空間スケールの異なる階層間の情報伝達、環境に適応しながら時々刻々変化する階層ネットワーク構造の遍歴現象、タンパク質の構造空間における遷移ネットワークがもつ（といわれる）スケールフリー性¹⁰⁾などの魅力的な研究が 1 分子計測と理論が融合することで展開されてゆくものと期待される。共同研究者の Chun Biu Li および Haw Yang らに感謝する。本研究は JST/CREST、特定領域「生命システム情報」、科研費基盤 B などから財政的支援を受けており、あわせてここに感謝する。

文 献

- 1) Barkai, E., Jung, Y. and Silbey, R. (2004) *Annu. Rev. Phys. Chem.* **55**, 457-507.
- 2) Edman, L. and Rigler, R. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 8266-8271.
- 3) Watkins, L. P. and Yang, H. (2005) *J. Phys. Chem. B.* **109**, 617-628.
- 4) Flomenbom, O., Klafter, J. and Szabo, A. (2005) *Biophys. J.* **88**, 3780-3783.
- 5) Li, C.-B., Yang, H. and Komatsuzaki, T. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 536-541.
- 6) http://mlns.es.hokudai.ac.jp/research/seibutsu/suri_summer_school_yoko.pdf
- 7) Yang, H. et al. (2003) *Science* **302**, 262-266.
- 8) Gopich, I. V. and Szabo, A. (2003) *J. Phys. Chem. B.* **107**, 5058-5063.
- 9) Baba, A. and Komatsuzaki, T. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 19297-19302.
- 10) Rao, F. and Caffisch, A. (2004) *J. Mol. Biol.* **342**, 299-306.



小松崎民樹（こまつぎき たみき）

北海道大学電子科学研究所教授
 研究内容: 化学反応や生体分子系の状態変化における「偶然と必然」の原理、1 分子生物学
 連絡先: 〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目
 E-mail: tamiki@es.hokudai.ac.jp
 URL: <http://mlns.es.hokudai.ac.jp>

小松崎民樹