

3B03

一分子観測時系列に基づく多次元自由エネルギー地形の構成

(北海道大学・電子研*, JST/CREST**) ○馬場 昭典**, 小松崎 民樹**,

[序]

近年、生体分子を 1 分子レベルで観測することによって、集団平均では得られなかった個々の分子の動力学を、実験的に観測することが可能になって来た。しかし、FRET 観測などで得られる時系列は、2つの蛍光分子間距離などの 1 次元的な距離情報に限られており、系の背後の多次元的な配置空間の情報をいかに読み取るかは大きな課題である。我々は、このような 1 次元の時系列のみから、背後にある多次元的な自由エネルギー地形を構成するための新しい時系列解析手法を開発した[1]。この方法を用いて、生体分子の動力学について、どのような新しい知見が得られるかを、モデル蛋白質などのシミュレーション時系列の解析を通して紹介する。

[方法]

我々は、系の各時刻の状態を表すための、局所平衡状態(Local Equilibrium State: LES)と呼ぶべき概念を導入する。これは、系が、ある限られた配置空間上の領域(例えば蛋白質の天然状態など)にしばらく捕えられ、その領域の内部を十分に経巡っている状況として定義される。このような状況にある系から得られる観測値は、その領域の特徴を反映した、特定の分布関数を持つと期待される。我々の方法は、時系列からこのような特定の分布関数の組をクラスター分析の手法を用いて抽出し、それぞれの時刻にどの LES に滞在するかを関連づける。

このように、状態の定義として、観測値のある時間範囲での分布関数を用いることによって、観測値の時系列が 1 次元しかない場合でも、その平均値、分散だけでなく、高次モーメントを含む多次元の情報を含めて比較でき、異なる状態を誤って同一視してしまう状態の縮退の問題を時系列の範囲で出来る限り避けながら、多次元のエネルギー地形を読み取ることが可能になる。

得られた LES の組と、それらの間の遷移の履歴から、系の背後のエネルギー地形を推定する。ここで、得られる「実効的な」自由エネルギー地形は、どのような観測の時間スケール τ で観測値の分布関数を評価したか、に依存することに注意する。系のある時系列断片が、LES となるための条件は、観測の時間スケール τ が、系が捕えられている領域を十分に経巡る時間スケール(局所平衡時間) τ_{eq} よりも十分に長く、系がその領域を脱出する時間スケール(脱出時間) τ_{esc} より十分に短くなければならない。

τ を変えながら得られる実効的な自由エネルギー地形を比較することで、系の背後の、局所平衡時間や脱出時間を読み取ることが出来る。

我々の方法はまた、実効的な自由エネルギー地形を構成する際に、系に自由エネルギーの概念自体が成り立つかどうかを事前に仮定せず、LES が得られるかどうか、それらの間の遷移に詳細釣り合いが成り立つかなどを時系列の範囲で客観的に評価する。このため、例えば弱い非平衡状態の系など、自由エネルギーが構成できることが保証されない時系列に対しても、安全に適用できる。

[結果と考察]

我々の方法の有効性を確認するために、実験で得られる時系列を模したシミュレーション時系列として、3-color 46-bead BLN モデル蛋白質[2]の分子動力学計算を行って得られる、モデル蛋白質の末端間距離の時系列を用い、系の背後のエネルギー地形を推定した。

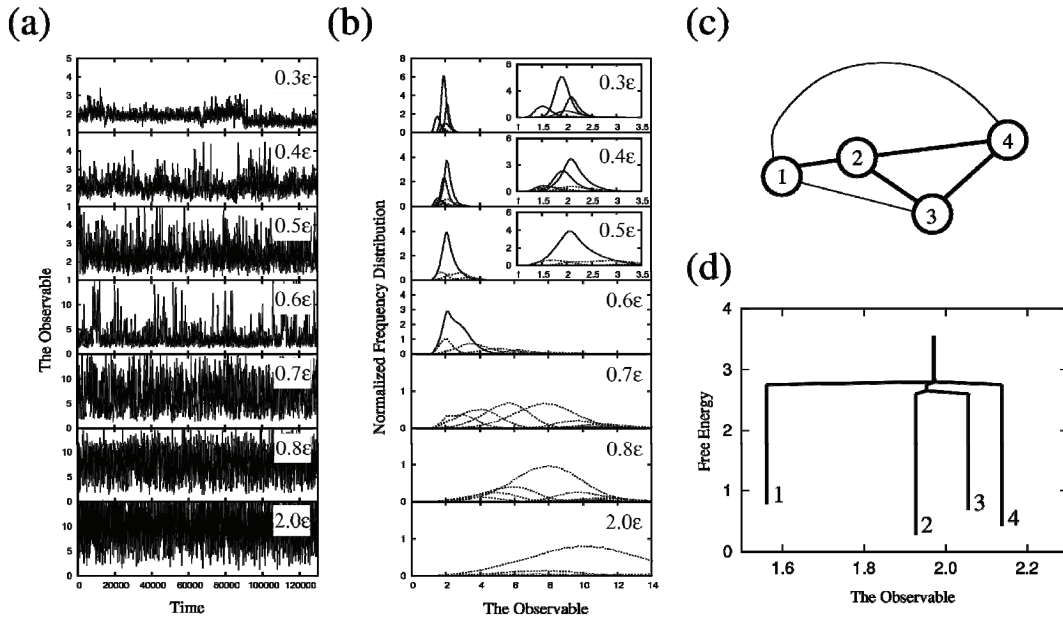


図 1: BLN モデル蛋白質の末端間距離時系列と得られた LES/non-LES、 0.3ϵ での LES 間の遷移ネットワークと disconnectivity graph

系の collapse 転移温度 $T_c \approx 0.65 \epsilon$ よりも低い 0.3ϵ から、より高い 2.0ϵ までの広い温度範囲で生成した末端間時系列を図 1(a)に示す。図 1(b)は、これらから得られた LES/non-LES を図 1(b)である。実線が LES、点線が non-LES を示す。低温の 0.3ϵ では、4つの LES が得られ、その間のフラストレートした自由エネルギー地形が明らかになった。図 1(c)に、それらの LES の間の遷移の頻度を図示した。太い線はより遷移の頻度が高い。これらの遷移の履歴から、図 1(d)に示されるように、自由エネルギー disconnectivity graph が得られる。より高い温度では、これらの状態の間の遷移が頻繁になり、状態が融合し始める。 T_c よりわずかに低い 0.6ϵ で、collapse 状態がほぼ一つの LES となり、 T_c を越える 0.7ϵ で、系は unfolded 状態に移る。unfolded 状態で得られた多数の non-LES は、観測の時間幅よりも、広い unfolded 状態の空間の内部を十分に経巡る局所平衡時間が長いために、LES として観測されないことを示唆する。このような、unfolded 内部の遅い緩和は、木下らによる蛋白質の FRET 一分子観測実験でも実際に観察されている[3]。

[参考文献]

- [1] A. Baba and T. Komatsuzaki, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(49), 19297-19302 (2007)
- [2] J. D. Honeycutt and D. Thirumalai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3526-3529 (1990)
- [3] M. Kinoshita, K. Kamagata, A. Maeda, Y. Goto, T. Komatsuzaki, and S. Takahashi, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(25), 10453-10458 (2007)