

計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の
開発と応用

2017年度採択研究代表者

2020年度 実績報告書

高田 彰二

京都大学 大学院理学研究科

教授

高速原子間力顕微鏡1分子計測のデータ同化による
生体分子4次元構造解析法の開発

§ 1. 研究成果の概要

以下の6項目について研究開発を実施した。1) 高速 AFM 静止イメージからの3次元構造解析、2) 高速 AFM 計測からの直接データ同化・画像処理、3) 高速 AFM 計測からの分子シミュレーションと共役したデータ同化(4次元構造解析)、4) 高速 AFM 装置の高度化、5) 高速 AFM 計測とデータ同化法の融合による細胞生物学的課題への応用、6) 1分子蛍光イメージングからの細胞内分子動態のベイズ統計モデリング。

項目1では、AFM 像と分子構造モデルから、AFM 探針形状を推定する方法を開発・検証した。

項目2では、高速 AFM 計測データに特有のパラシューティングアーティファクトを除去するアルゴリズムを開発した。

項目3では、まず、高速 AFM 動画データと分子シミュレーションを、データ同化の粒子フィルタ法によって融合する新たな方法を提案し、ヌクレオソーム動態を例にとり、その方法を検証した。高速 AFM 1 フレーム計測時間とシミュレーション1ステップ時間に100万倍の開きがある場合でも、高速 AFM 動画と整合する分子構造の時空間構造を構築できることを示した。粒子数が多いほど精度は向上した。また、イオン濃度等の物理パラメータを推定することが可能であった。さらに、AFM 計測の非斉時性を考慮した改良法を提案しその有効性を検証した。

項目4では、本研究過年度の高速スキャナー等の開発により、カンチレバーが高速 AFM の新たな律速デバイスとなっていた。今年度、カンチレバーを小型化することに成功した。

項目5では、高速 AFM 計測等のデータから、自然免疫系のシグナル伝達にかかるアダプター分子 MyD88 の動構造解析、細胞毒素モノライシンの構造と作用様式の解明、リボソームのファクタープール仮説の直接証明を達成した。

項目6では、1分子蛍光イメージングから、コンデンシン歩進メカニズムの鍵となる物性を見出した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 高田グループ

- ① 研究代表者: 高田 彰二 (京都大学理学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 高速 AFM 静止イメージからの 3 次元構造解析
 - ・ 高速 AFM 計測からの直接データ同化・画像処理
 - ・ 高速 AFM 計測からの分子シミュレーションと共役したデータ同化(4 次元構造解析)
 - ・ 高速 AFM 計測とデータ同化法の融合による細胞生物学的課題への応用
 - ・ 1分子蛍光イメージングからの細胞内分子動態のベイズ統計モデリング

(2) 古寺グループ

- ① 主たる共同研究者: 古寺 哲幸 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 高速 AFM 計測からの直接データ同化・画像処理
 - ・ 高速 AFM 計測からの分子シミュレーションと共役したデータ同化(4 次元構造解析)
 - ・ 高速 AFM 装置の高度化
 - ・ 高速 AFM 計測とデータ同化法の融合による細胞生物学的課題への応用

(3) 枋尾グループ

- ① 主たる共同研究者: 枋尾 豪人 (京都大学理学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 高速 AFM 計測とデータ同化法の融合による細胞生物学的課題への応用
 - ・ 1分子蛍光イメージングからの細胞内分子動態のベイズ統計モデリング

(4) 松永グループ

- ① 主たる共同研究者: 松永 康佑 (埼玉大学理工学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ 高速 AFM 計測からのマルコフ状態モデル解析

【代表的な原著論文情報】

- 1) Sotaro Fuchigami, Toru Niina, Shoji Takada, Particle Filter Method to Integrate High-Speed Atomic Force Microscopy Measurements with Biomolecular Simulations, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10, 6609 (2020).
- 2) Sotaro Fuchigami, Toru Niina and Shoji Takada, Case Report: Bayesian Statistical Inference of Experimental Parameters via Biomolecular Simulations: Atomic Force Microscopy, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10.3389/fmolb.2021., 636940 (2020).
- 3) Shintaroh Kubo, Suguru Kato, Kazuyuki Nakamura, Noriyuki Kodera, Shoji Takada, Resolving the data asynchronicity in high-speed atomic force microscopy measurement via the Kalman Smoother, *Scientific Reports*, 10, 18393 (2020).
- 4) Saori Nonaka, Emil Salim, Koki Kamiya, Aki Hori, Firzan Nainu, Rangga Meidianto Asri, Ayu Masyita, Takumi Nishiuchi, Shoji Takeuchi, Noriyuki Kodera, Takayuki Kuraishi, Molecular and Functional Analysis of Pore-Forming Toxin Monalysin From Entomopathogenic Bacterium *Pseudomonas entomophila*, *Frontiers in Immunology*, 11, 10.3389/fimmu.2020.00520 (2020).
- 5) Hirotatsu Imai, Toshio Uchiumi, Noriyuki Kodera, Direct visualization of translational GTPase factor pool formed around the archaeal ribosomal P-stalk by high-speed AFM, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 117, 32386 (2020).