



Title	A Theoretical Study on Multiscale Reaction Network Extracted from Single Molecule Time Series [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	SULTANA, Tahmina
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 甲第11402号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/55710">http://hdl.handle.net/2115/55710</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Tahmina_Sultana_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (生命科学) 氏名 ターミナ スルタナ

審査担当者	主査	教授	小松崎 民樹
	副査	教授	出村 誠
	副査	教授	金城 政孝
	副査	准教授	福井 彰雅
	副査	助教	寺本 央
	副査	准教授	李 振風 (理学院 (電子科学研究所))

### 学位論文題名

A Theoretical Study on Multiscale Reaction Network Extracted from Single Molecule Time Series (一分子時系列から彫りおこされた階層的反応ネットワークに関する理論的研究)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

従来の集団平均に依拠する計測技術では得ることが困難であった、一分子レベルの動態情報が得られるため、近年、一分子観察技術に関する研究が盛んに行われている。しかしながら、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記憶現象を引き起こすことも知られている。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 (記憶効果、局所平衡、詳細釣り合いなど) 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。すなわち、計測された一次元の時系列データからどのような情報を如何に抽出しえるかに関しては、未だ解決されていない最重要課題であり、今後の発展が待たれている状況にある。

本論文は、このような現況にある一分子計測におけるデータ同化の問題について、計算力学と呼ばれる情報理論的な手法に基づいて、背後の状態数や状態間のつながり・ネットワークに関して時系列データから抽出する (彫り出す) ことを目的とし、理論的に研究展開したものである。

本論文の方法論は、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し、状態遷移ネットワークを構成する計算力学と呼ばれる手法に依拠している。この手法は (前出の分布関数の形状などの) 事前知識を要求せず、一般には記憶効果を持ち得る1分子時系列情報から記憶効果のない離散的マルコフ確率過程を状態空間に構成する。この方法は与えられた時系列データが十分に長く (数学的には無限)、定常である場合に成立するが、実際のデータは常に有限で、定常であっても観測され得る時間領域では非定常とみなし得る場合もある。応用上、不可避なこれらの問題点に対して、我々のグループにより、例えば、離散 Wavelet 変換と計算力学を組み合わせた方法論が提案 (李ら *PNAS*, 2008, **105**, 536) されている

が、Wavelet 基底の種類に依存するなどの欠点があった。

本論文では、より簡便かつ効率的なアルゴリズムを開発するとともに、得られる状態遷移ネットワーク構造から自己相関関数を解析的に導出する式を新たに導出した。具体的な応用例として、細胞膜上の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor (EGFR)) とアダプタータンパク質である Ash/Grb2 (Morimatsu et al., *PNAS*, 2007, 104, 18013) の分子認識過程の *in vitro* 再構成系の二値化された一分子時系列データを解析した。

その結果、①EGFR と Ash/Grb2 が結合・解離を繰り返す時系列データは自己相関を有意に有し (デルタ関数ではない)、時間スケールとともにその状態遷移ネットワークの構造 (状態数、状態間のつながりの様相) が変化すること、②そのネットワークから自己相関関数が再現されること、③自己相関の有り様が、ネットワークの状態、経路に依存して不均一であること、④EGFR と Ash/Grb2 が解離すると、それまでのたどってきた経路の情報が“消去”されること、などを新規に明らかにした。

この方法に変異体解析と一分子計測を融合することで、タンパク質フォールディングにおける  $\Phi$  値解析のように、抽出されるネットワークにおける状態に関しての化学的知見を考察することが可能となる。

これを要するに、本論文は、一分子観察のデータ同化について新たな方法論を開発し、その有用性を示したものであり、階層的な時間スケールを有する一分子生物学に対するデータ同化に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (生命科学) の学位を授与される資格あるものと認める。