

生命現象における非平衡揺らぎとその応用

東北大学 大学院工学研究科 応用物理学専攻

鳥谷部祥一 *

ナノメートルからマイクロメートルのスケールで動く生体分子モーターや細胞は、熱揺らぎや分子の少数性のために必然的に揺らぐ。揺らぎというとやっかいなイメージがあるが、細胞や分子機械は揺らぎを積極的に利用することで、その活動に役立っているようだ。また、揺らぎにはシステムに関する有用な情報が含まれている。「揺らぎかた」を測定することで、平均では見えてこないシステムの性質が分かってくる。揺らぎから情報を取り出すのに有用なのが揺らぎの定理や揺動散逸定理などの非平衡関係式である。本稿では、揺らぎから情報を引き出す方法論について、実験の立場から基礎的な事項を説明する。特に、生体を構成する高分子、および、機械として働く分子モーターの実験例を参考にしながら解説する。生命科学に関する知識は前提としない。

揺らぎにはシステムに関する情報が含まれている。揺らぎから情報を引き出す古い例として、ブラウン運動の観察から分子数を測定したペランの実験がある。昨今、揺らぎの定理や Jarzynski 等式などに代表されるユニバーサルな対称性が非平衡揺らぎの中に見つかっている。理論として大きな成果であるだけでなく、これらの関係式は、揺らぎから情報を引き出す新しい方法論を可能にした。本稿では、この方法論について、実際の実験データを見ながら基礎的な事項について解説する。特に、高分子の折りたたみ、および、分子モーターのエネルギー論を題材として話を進める。細胞の揺らぎを含むより詳しい内容については、他の総説 [3] を参考にしてほしい。また、理論の詳細についての解説は著者の能力を超える。優れた総説が多数出版されているので、参考にしてほしい [2, 4–13]。

1 揺らぎ

分子モーターや細胞などが働くナノメートルからマイクロメートルのサイズでは、力学、化学、静電相互作用など多様な相互作用が同程度の強さを持つ [1]。熱エネルギーもやはり同程度の強さである。また、このような小さい世界では、熱揺らぎや、分子数が少数個であることからくる統計的な揺らぎが無視できない。生命現象は、激しく揺らぐ環境の中で、相互作用が複雑に絡み合いながら進行している。この複雑さと揺らぎが、生命現象を豊かにし自律的な運動を可能にする。生命系は、平衡状態から遠く離れた非平衡状態でエネルギー源と接しながらアクティブに振る舞う [2]。注入されたエネルギーの一部は、筋肉の運動や DNA 複製など様々なプロセスで消費され、残りは熱として散逸する。これらの過程は必然的に揺らぐものであり、非平衡揺らぎを生み出す。

2 高分子を引っ張る

2.1 1 分子引っ張り実験

細胞は、たんぱく質、DNA、RNA、脂質、そして糖などの紐（高分子）でできている。たんぱく質が種類も質量も最も多く、DNA の情報を複製したり、回転してべん毛を回したり、もしくは、細胞を支える骨組みとして構造体として働いたりする。さて、たんぱく質は 20 種類のアミノ酸が繋がった高分子である。アミノ酸の並び方によって異なるたんぱく質になり、細胞内には数千種類のたんぱく質が存在する。20 種類のアミノ酸は、全て物理的・化学的な性質が異なり、並び方が変わると異なるたんぱく質になる。アミノ酸には、大きいもの、小さいもの、親水的なもの、疎水的なもの、静電荷をもつものや負電荷をもつものがある。分子内のアミノ酸同士の相互作用や、周りの水やイオンとの相互作用により、たんぱ

*toyabe@tohoku.ac.jp

く質は複雑な形状に折りたたむ．たんぱく質の機能は，この折りたたんだ形状によって決まる．折りたたまれた状態は自由エネルギー最小の平衡状態であり，折りたたみにともなう自由エネルギー変化や，また，折りたたみのダイナミクスを決める自由エネルギー面の測定は，たんぱく質の折りたたみ（フォールディング）を理解するうえで不可欠である．

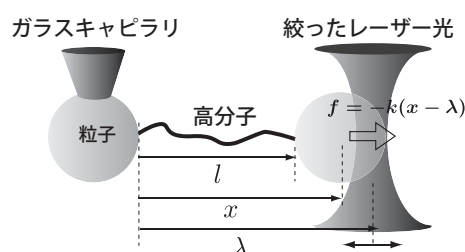
折りたたみを調べるには，引っ張ってほどもいてみるのが有効である．たんぱく質分子というのは，すっかり伸ばしても長さが 100 nm 程度で，太さは 1 nm 程度である．そんな短くて細い分子を引っ張るのだが，思考実験の話をしているわけではない．実際に，たんぱく質や DNA, RNA などの両端を持って引っ張るという実験が，もう 20 年ぐらい前からできるようになっている（図 1）[14–20]．方法はいくつかあるが，例えば，分子の両端をマイクロメートルサイズの粒子に固定し，粒子を光ピンセットで引っ張るという実験がある（図 1a）[14]．また，AFM（原子間力顕微鏡）のカンチレバーに分子の片側の端を接着し，反対側を基板上に固定し，カンチレバーを引き上げること分子を引っ張ることができる（図 1b）[15]．分子の長さや張力も高い精度で測定できる．

2.2 引っ張り実験

実際に RNA 分子を光ピンセットで引っ張った例が図 2 である．RNA も細胞中では折りたたんで存在している．RNA はたんぱく質よりも扱いやすく，また，折りたたみの自由エネルギー変化を計算機である程度予測できるので，非平衡関係式の検証などで良く使われる．この分子は途中にヘアピン状の構造があり，引っ張るとこの構造がほどける（アンフォールド）．緩めると，ふたたびヘアピン構造ができる（フォールド）．分子の末端間距離と張力の関係を表したのが，伸長曲線（図 2b）である．

さて，このフォールディング過程を特徴づけるのは，フォールドした状態とほどけた状態の間の自由エネルギー差 ΔG （以下， ΔG は 1 分子あたりとする）である．光ピンセットの位置 λ を動かして分子を引っ張る．粒子の感じるポテンシャルは $U_\lambda(x) = k(x - \lambda)^2/2$ なので，光ピンセットを $\lambda = A$ から $\lambda = B$ まで動かして分子を引っ張ると，分子に対してする仕事は， λ を変化させることによるポテンシャルエネルギー

a. 光ピンセット



b. AFM（原子間力顕微鏡）

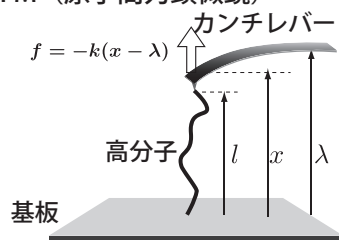


図 1: 1 分子引っ張り実験．a, 光ピンセット．高分子のそれぞれの端をマイクロメートルサイズの粒子に接着する．レーザー光を顕微鏡下で絞ると，集光点で粒子をトラップすることができる．粒子はレーザー集光点の周りで 3 次元的な調和ポテンシャルを感じる．粒子の位置 x とレーザー集光点 λ の間の距離から，粒子にかかる力 f が計算できる（ただし，ばね定数をあらかじめ見積もる必要がある）： $f = -k(x - \lambda)$ ．b, AFM（原子間力顕微鏡）．高分子の片側を弾性的なカンチレバーに接着．もう片側は底面に固定する．カンチレバーを上下（もしくは，底面を上下）することで，分子を引っ張ったり緩めたりすることができる．カンチレバーの先端で反射させたレーザー光の位置を測定することで，カンチレバーの曲がりを測定し，高分子にかかる張力を計算できる．[3] から転載．

の変化分として計算できる：

$$W = \int_A^B d\lambda \frac{\partial U_\lambda(x(t))}{\partial \lambda}. \quad (1)$$

さて，高分子を十分にゆっくり（準静的過程で）引っ張り，その後，ふたたびゆっくりと緩めていく（図 2b）．緩めていくときに，引っ張った時の経路をそのままもとに戻る．このとき，熱力学第二法則により $\Delta G = W$ となる．すなわち，非常にゆっくりと引っ張ると，高分子にした仕事（粒子の動きから (1) を使って計算可能）だけ自由エネルギーが増える．仕事量を測定することで，折りたたみによる自由エネルギー変化が求まる．

a ヘアピン状の RNA 分子を引っ張る

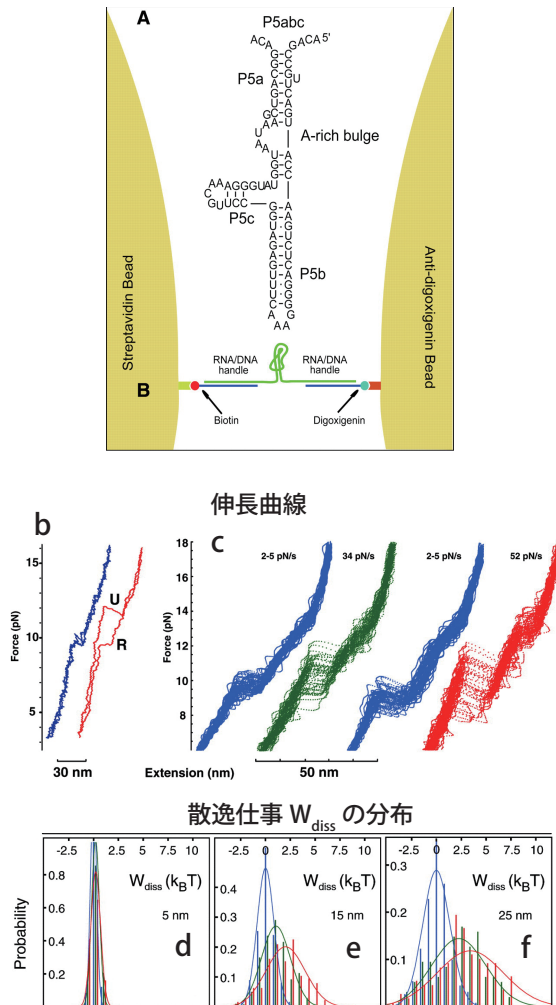


図 2: Jarzynski 等式のデモンストレーション．高分子折りたたみの自由エネルギー変化を測定 [21]．a, ヘアピン構造を持つ RNA 分子を光ピンセットで引っ張る．RNA は短い DNA 分子を介してビーズに結合している．b, 伸長曲線．左: ゆっくりと引っ張った可逆な条件 (2 to 5 pN/s)．右: 速く引っ張ったと不可逆な条件 (52 pN/s)．c, 異なる引っ張り速度での伸長曲線の比較．左側 2 つと右側 2 つはそれぞれ異なる分子．各分子に対し, 40 本の伸長曲線を重ね合わせている．d-f, 引っ張りによる散逸仕事 $W_{\text{diss}} = W - \Delta G$ の分布．異なる引っ張り速度での分布をプロットしている (ピークの位置が左から, 2 to 5 pN/s, 34 pN/s, 52 pN/s)．文献 [21] から転載．

2.3 Jarzynski 等式

一方, 速く引っ張ると, 引っ張った時 (U) と緩めた時 (R) で伸長曲線が異なる (図 2b)．速く引っ張るほど差は大きくなる (図 2c)．このように, 準静的ではなく速い非平衡状態で引っ張ると, 経路は可逆ではなくなる．また, 速く引っ張ると経路は確率的になり異なるばらつき (図 2c), ばらつきは速く引っ張るほど大きくなる．このように, 引っ張るという順方向の過程と, 元に緩めるという逆方向の過程を比較すると, 非平衡の特徴が現れてくる．揺らぎの定理は, 両方向の過程に対する対称性についての関係式である [22]．

さて, 引っ張った時に高分子にした仕事と, 戻すときに高分子からされた仕事は, それぞれのカーブを積分した面積に相当する．すると, 両方向のカーブが異なるということは, 仕事量にも差がある．そして, カーブは試行のたびに異なるので, 仕事量も試行のたびに異なる．引っ張った時の散逸仕事 $W_{\text{diss}} \equiv W - \Delta G$ の分布をプロットしたのが, 図 2d-f である (ΔG はフォールディングに伴う 1 分子あたりの自由エネルギー変化)．ゆっくり引っ張ると, W_{diss} は 0 の周りで鋭いピークを持つ．一方, 速くひっぱると, この分布の中心が正の方向にずれるとともに広がる．注目すべきは, 分布は 0 をまたいで負の領域まで広がっていることである．つまり, 引っ張ったのに逆に仕事をされることがたまにある．しかし, 何度も同じ実験を繰り返した時, W_{diss} の平均は常に非負となる．

$$\langle W_{\text{diss}} \rangle \geq 0. \quad (2)$$

これが, 熱力学第二法則のミクロな系での表現の 1 つである．誤解を恐れずに言うと, 第二法則は「確率的に破れる」．

さて, Jarzynski の等式は, W_{diss} の分布に対する美しい等式である:

$$\langle e^{-W_{\text{diss}}/k_B T} \rangle = 1, \quad (3)$$

すなわち, 指数関数の方に W_{diss} を載せて平均をとると 1 になる [23]．Jensen 不等式 $\langle e^x \rangle \geq e^{\langle x \rangle}$ を使うと, すぐに第二法則 (2) が導ける．(3) の W_{diss} に関する 1 次の項までとった不等式が第二法則であり, より高次の項まで含めると等式が成り立つのだ．これは, 平衡状態近傍のみならず遠く離れた非平衡状態

でも成り立つ．第二法則の一般化と言える．ただし，平衡に緩和した状態からスタートする必要がある．

さて， $W_{\text{diss}} = W - \Delta G$ を代入すると，実験や数値計算で有用な式

$$\Delta G = -k_B T \ln \langle e^{-W/k_B T} \rangle \quad (4)$$

が得られる．すなわち，速い非平衡過程で引っ張った時に得られる仕事 W から，自由エネルギー差 ΔG という平衡状態に関する量を得ることができる．準静的に引っ張るというのは，実験では意外と難しい．どうしても，装置のドリフトなどが避けられない．しかし，この式を使えば，準静的でなくても ΔG を計算できる．

ただし，この指数関数的な平均というのはたちが悪い．指数関数によってゆらぎを増幅してしまうので，平均の収束が非常に遅い．図 3 で，通常の算術平均と指数関数平均の比較をしている．指数関数的な平均では，大きな値が来ると階段状に平均が大きく変化してしまい，収束が非常に遅いことが分かる．非平衡度にもよるが，十分な収束を得るには数千回の試行が必要である．

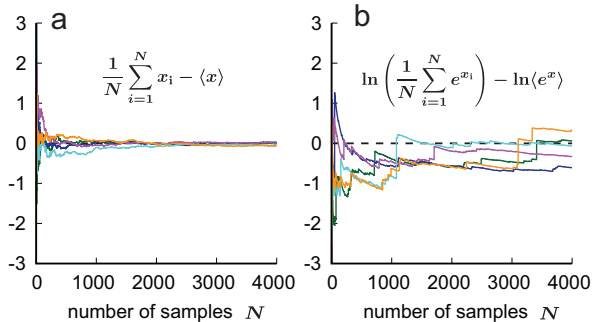


図 3: 指数平均の収束．ガウス分布に（平均 1，分散 3）に従う乱数の算術平均 (bf a) と指数平均 (b)．a と b で同じ乱数列を使用し，それぞれでの $N \rightarrow \infty$ の理論値との差をプロットした．文献 [3] から転載．

2.4 Crooks の関係式

一方，Crooks の関係式を用いると，収束が非常に速くなるため，実験的には有用である [24]．Crooks の関係式は，仕事 W の分布に関する等式で，

$$\frac{P_F(W)}{P_R(-W)} = e^{(W - \Delta G)/k_B T}. \quad (5)$$

さて，この式をよく見ると， $W = \Delta G$ の時に左辺が 1 となるのが分かる．すなわち，引っ張った時と緩めた時の仕事の分布が交差するときの W が ΔG に等しい．Jarzynski 等式では， $|W_{\text{diss}}|$ の大きい分布のすそ野まで十分にサンプリングしないと，平均が収束しない．一方 (5) では，分布の交差する領域を十分にサンプリングできればよいので， ΔG の推定精度が高い．ただし (3) とは違い，引っ張る時だけでなく，緩めた時もきちんと W を測定することが必要である．

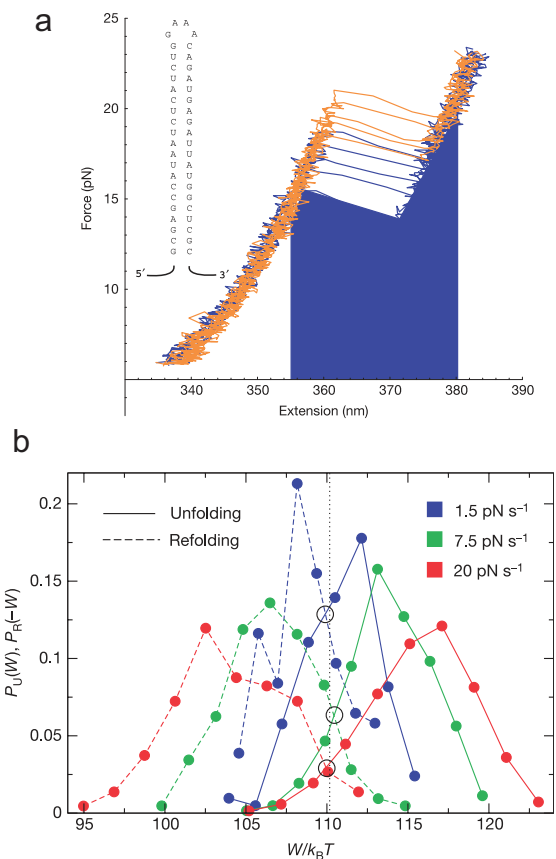


図 4: Crooks 関係式のデモンストレーション．a, 光ピンセットで引っ張った RNA ヘアピンの伸長曲線．5 つの引っ張り（5 つの逆過程の伸長曲線）の重ね合わせ（引っ張り速度は 7.5 pN/s）．b, アンフォールディングの仕事分布 $P_U(W)$ とリフォールディングの仕事分布 $P_R(-W)$ ．Crooks 関係式 (5) によれば，アンフォールディングとリフォールディングの分布の交点（○で示してある）での W が 2 状態間の自由エネルギー差 ΔG に対応する．文献 [25] から転載．

以上のように，ゆらぎの分布をみることで，高分子の特徴的な量である自由エネルギー差を測定することができる．また，これらの式を応用すると，2

状態間の自由エネルギー差だけでなく、折りたたみの連続的な自由エネルギー面の測定なども可能となる [26–30] .

3 分子モーターの揺らぎ

3.1 F_1 -モーター

前節で扱ったのは、外から引っ張ることで非平衡状態になった高分子の話である。一方、生体内では、分子モーターと呼ばれるナノサイズの分子機械が、燃料の分子を消費しながら自律的に非平衡状態で働いている。熱揺らぎや、化学反応が確率的であるために、分子モーターは揺らぎながら動く。以下で見るように、この「揺らぎかた」を測定することで、分子モーターに関する様々な情報が得られる。ここでは、非常に精度よく実験でき、仕組みもよく分かっている分子モーターである F_1 -モーターを例にとり、揺らぎからいかに情報が引き出せるのか解説する。

F_1 モーター (F_1 -ATPase) は、直径が 10 nm 程度の回転する生体分子モーターである (図 5)。燃料である ATP (アデノシン三リン酸, 高エネルギー結合を持ち、これを切断することで大きな自由エネルギー変化が得られる) 分子を ADP とリン酸 (P_i) に分解しながら、一方向に軸が回転する [31–34]。1 つの ATP を消費するたびに 120° 回転するので、1 回転で 3 つの ATP 分子を消費する。キネシンやミオシンなどのレールの上を運動するリニアモーターの場合、モーターがレールから頻繁に外れる。 F_1 -モーターは固定子から外れないし、また、回転モーターなので並進運動はしない。したがって、長時間の観察が可能であり、統計解析には非常に向いている。

このモーターが我々の体の中のほぼすべての細胞の中に存在し、くるくると回転している。しかし、体の中で何のために回るのか？ このモーターは、生体内では単体で存在せず、 F_o -モーターという他のモーターに結合している。 F_o -モーターは膜内に埋め込まれており (人間の場合、ミトコンドリアの内膜)、モーターを流れる水素イオンを使って回転する (駆動力は膜内外の水素イオンの電気化学的ポテンシャルである)。すなわち、電流を利用して回転する電気モーターである。 F_o -モーターの回転子は、 F_1 -モーターの回転軸と結合しており、 F_1 -モーターの回転軸が強制的に回される。しかし、その回転方向は、 F_1 -

モーターが ATP を消費しながら回転する方向とは逆である。すると、 F_1 -モーターは、ATP を分解するのではなく、ADP と P_i から ATP を合成する。すなわち、 F_1 -モーターは可逆なモーターであり、その役割は、回転運動を利用して ATP を合成することである。生体内に必要な ATP の 95% 以上は F_1 -モーターの回転運動によって作られる。

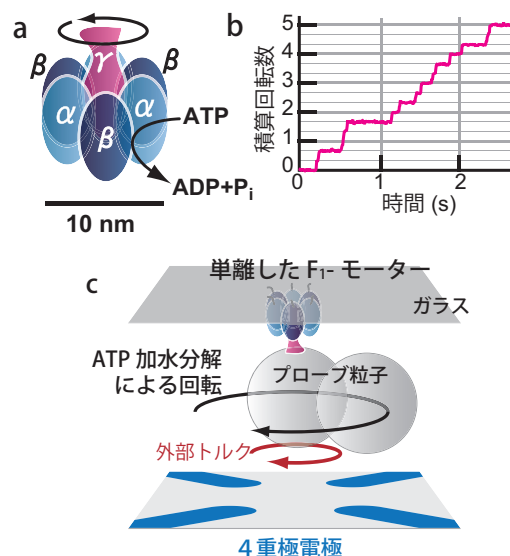


図 5: a, F_1 モーター (F_1 -ATPase) は ATP を ADP とリン酸 (P_i) に加水分解しながら、中心の γ 軸を一方向に回転する。b, 低 ATP 濃度での回転トラジェクトリ (0.4 μ M ATP, 0.4 μ M ADP, and 1 mM P_i)。低 ATP 濃度では、モーターへの ATP 結合が律速となる。ステップ状の回転の「止まり」は ATP 結合待ち状態である。ATP の結合が 120° の回転を引き起こし、 120° ステップごとに 1 つの ATP を消費する。c, 1 分子応答実験。サブミクロンサイズの粒子をプローブとして γ 軸に結合し、固定子をガラス状に固定することで、1 分子での回転を顕微鏡で観察することができる [33, 34]。1 粒子では回転しているかわかりづらいので、2 粒子を結合する。さらに、回転電場法 [35, 36] を用いることで、高周波の交流電圧により粒子にトルクをかけることができる [37–41]。トルクの大きさは、電圧の振幅により制御できる。文献 [3] から転載。

さて、このように F_1 モーターの役割はエネルギー変換であるので、その効率など熱力学的な諸量の測定は重要である。熱力学量を測定するには、外力への応答を測定するのが標準的なアプローチである。たとえば、圧力をかけて体積変化を測定することで、仕事を測定できる。同じことを、 F_1 -モーターで行う。すなわち、回転している F_1 -モーターに外からトルクをかけ、トルクに対する回転速度の応答を測定することで、 F_1 -モーターの回転にともなう仕事や熱などの熱力学量を測定する。

3.2 熱力学効率

回転電場法を用いると、 F_1 -モーターのプロープ粒子にトルクをかけることができる [37–40] (図 5c)。この方法を用い、まず、一定の外部トルクをかけて回転速度を測定したのが図 6a である [39]。ATP を分解しながら回転している F_1 -モーターに、回転とは逆向きにトルクをかけると回転が遅くなる。より強いトルクをかけると、回転がほぼ止まり (ストール状態)、そして、さらに強いトルクをかけると逆向き (ATP 合成方向) にステップ状に回転する。

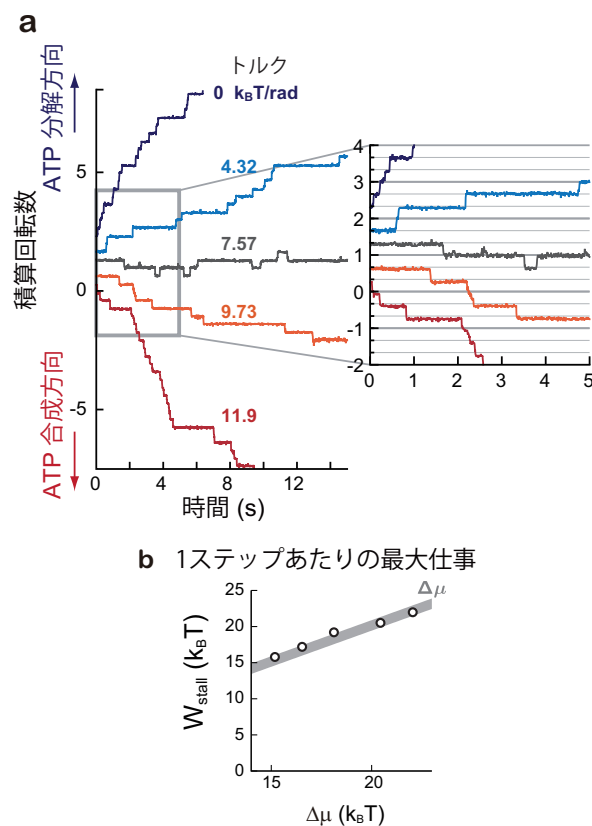


図 6: a, 一定の外部トルク存在下での F_1 -モーターの回転トラジェクトリ ($0.4 \mu\text{M}$ ATP, $4 \mu\text{M}$ ADP, 1mM P_i). 外部トルクは回転とは逆方向にかけている. b, ATP 濃度を一定に保ったまま, ADP やリン酸濃度を変化させて異なる $\Delta\mu$ で測定した W_{stall} ($[\text{ATP}] = 10 \mu\text{M}$). 太線は $\Delta\mu$ の大きさである (線の太さは $\Delta\mu$ の測定誤差を表している). エラーバー (標準誤差) はシンボルの大きさより小さい. 文献 [39, 41] から転載.

さて、ストール状態では、外部トルクと F_1 -モーターが出すトルクが釣り合っており、この時のトルクが F_1 -モーターの出せる最大トルクである。そして、この最大トルクに 1 ステップの大きさである 120° を

かけると、 F_1 -モーターが 1 ステップあたり出せる最大仕事 W_{stall} となる。

一方、この回転を生み出す駆動力は ATP 加水分解による自由エネルギー変化 $\Delta\mu$ である。 $\Delta\mu$ は、ATP、ADP、リン酸 (P_i) 濃度に依存する：

$$\Delta\mu = \Delta\mu^\circ + k_B T \ln \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][P_i]}. \quad (6)$$

さて、溶液条件 (ATP, ADP, P_i 濃度) を変化させて異なる $\Delta\mu$ のもとで W_{stall} を測定したのが図 6b である。驚くべきことに、 $\Delta\mu$ と W_{stall} はほぼ一致する。 $\Delta\mu$ は、ATP 加水分解から得られる熱力学的な最大仕事であることに注意したい。すなわち、 F_1 -モーターは、熱力学的効率ほぼ 100% を実現できるモーターであり、 $\Delta\mu$ をほぼすべて仕事に変換できる。100% の熱力学的効率というのは決して熱力学の法則を破らない。しかし、これを実現するモーターが自然界に存在し、実際に、我々の体内でエネルギー変換素子として働いているという事実は驚異的である。

3.3 1 分子での熱の測定

ただ、これはストール状態、すなわち、1 ステップに無限の時間がかかる準静的過程の話である。 F_1 -モーターの役割を考えれば、回転している最中の「熱力学」がより重要であろう。回転中、外部トルクなどなければ F_1 -モーターは外に仕事をしないので、 $\Delta\mu$ はすべて熱として散逸する。散逸する自由度は、回転運動、回転軸のぶれ、モーター内部での摩擦など様々に考えらる。我々は、Harada-Sasa 等式という非平衡関係式 [42, 43] を用いることで、 F_1 -モーター 1 分子のプロープ粒子の回転自由度からの熱散逸量を測定した [38, 40]。

平衡状態近傍では、揺らぎと小さい外力に対する応答の間には、揺動応答関係 (FRR) と呼ばれる関係が成り立つことが知られている [44]。しかし、平衡状態から離れた非平衡状態では、この関係式は破れる。一方、Harada-Sasa 等式は、この FRR の破れが熱散逸量と結びついているという関係式であり、Langevin 方程式系で示されている [42, 43, 45]

$$\langle J \rangle = \Gamma \langle v \rangle^2 + \Gamma \int_{-\infty}^{\infty} df [\tilde{C}(f) - 2k_B T \tilde{R}'(f)]. \quad (7)$$

ここで、 $\langle J \rangle$ は単位時間あたりの平均熱散逸量、 Γ は (回転) 摩擦係数、 v は回転速度である。 $\tilde{A}(f)$ は

関数 $A(t)$ の Fourier 変換の意味であり, $\tilde{R}'(f)$ は $\tilde{R}(f)$ の実部である. $C(t)$ は相関関数であり, これが揺らぎに対応する. 一方, $R(t)$ は小さい外力に対する応答の感度を表す応答関数である. 平衡状態近傍では, $C(t) = k_B T R(t)$ (周波数空間では $\tilde{C}(f) = 2k_B T \tilde{R}'(f)$) という FRR が成り立ち, 揺らぎと応答は結ばれる. 揺らぎが分かれば応答の大きさがわかるし, 応答を測定すれば揺らぎの大きさもわかる. 一方, 平衡状態から離れると FRR は一般に破れる. この FRR の破れ大きさが, (7) の右辺第 2 項の積分に対応する. したがって, (7) は, 非平衡度の大きさと非平衡系に特徴的な量である不可逆的な散逸量とを結び付ける式である.

(7) の右辺は実験で測定できるため, 測定が難しい熱量を求めることができる点で有用である [38, 40, 45, 46]. また, 特定の自由度での揺らぎと応答を測定することで, その自由度から散逸する熱量を測定することができる. F_1 -モーターに Harada-Sasa 等式を応用し, 回転自由度から散逸する熱量を測定したのが図 7 である. 注目すべきは, 様々な条件下で, 回転自由度から散逸する熱量が, 回転を駆動する $\Delta\mu$ に等しいことである. これは, $\Delta\mu$ がほぼすべて回転自由度に集中されており, 他の自由度での散逸はほぼ無視できることを表している. なお, ここでは加水分解方向の回転の熱量の議論をしたが, 合成方向に回転中の熱量については文献 [40] を参照して欲しい.

3.4 ポテンシャルの推定

なぜ, F_1 -モーターは, このような高効率のエネルギー変換が可能か. マクロなエンジンでは, 高速に動かすと乱流などが生じ余計に熱が発生し効率を下げる. 熱はミクロな自由度から散逸するエネルギーの流れである. 一方, ナノスケールの分子モーターは, それ自体がミクロなので, ミクロなエネルギーの流れを制御して高効率を実現できるのかもしれない. これを理解するためには, モーターの回転の仕組みを詳しく調べないといけない.

図 8 は F_1 -モーターの回転機構のモデルである. ATP 結合が引き金となって, 化学状態が 120° 回転する (図 8a). 固定子の構造は化学状態によって変化するため, 固定子と γ 軸 (回転軸) の力学ポテンシャルが 120° シフトし, これによって γ 軸が回転す

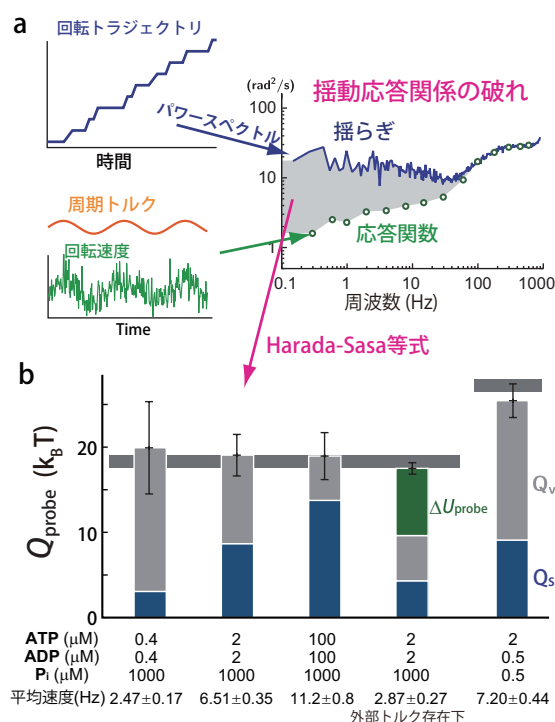


図 7: 回転自由度からの散逸熱 Q_{probe} の Harada-Sasa 等式を用いた測定. a, 揺らぎは回転速度のパワースペクトルに対応する. 応答関数は, 小振幅の周期トルクを周波数を変えながら印加し, 周波数応答を測定する. Harada-Sasa 等式 (7) によれば, 揺らぎと応答関数に $2k_B T$ をかけたもの (塗りつぶした領域に対応) が Q_{probe} に対応する [42, 43]. ただし (7) の J は単位時間あたりの熱量だが, $Q_{\text{probe}} = \langle J \rangle / 3v$ は 120° 回転あたりの熱量である. $Q_{\text{probe}} = Q_s + Q_v$ を定常回転による熱 Q_s と非平衡揺らぎによる熱 Q_v にわけてプロット. エラーバーは標準偏差である. 文献 [38, 41] から転載した.

る (図 8b). もし, このポテンシャル面の形状やポテンシャルのシフトの詳細が分かれば, エネルギー変換について詳しいことが分かるかもしれない. しかし, 実験で測定できるのは, 基本的には回転のトラジェクトリのみである (図 8c).

そこで, 我々は, 回転のトラジェクトリのみからポテンシャルの形状やポテンシャルが遷移するタイミングを推定する方法を開発した [50] (図 9). 詳細は原著論文 [50] に譲るが, まず, 各瞬間に, ポテンシャルが 120° ずつ離れた 3 つの状態のどこに帰属するのか, 隠れマルコフモデル [51] を用いて推定する. その際に, 経路確率が最も大きくなるように状態の帰属を行う. 化学状態がひとたび定まると, 各状態でのポテンシャルの形状は容易に計算できる.

実験で得られた回転トラジェクトリ (図 9a) から

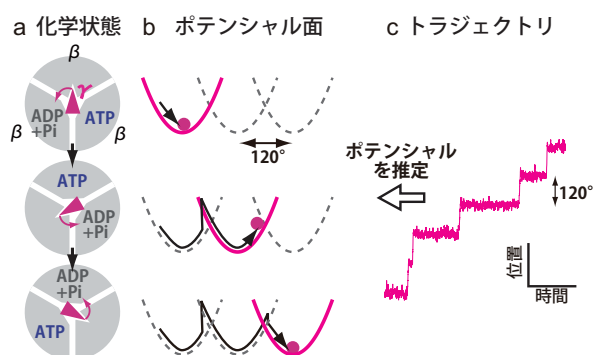


図 8: F₁-モーターの回転機構. a, 単純化した F₁-モーターの回転機構. α サブユニットは単純化のために省いた. ATP 待ち状態の間, それぞれの β サブユニットは, ATP 結合状態, ADP+Pi 結合状態, および空の 3 つの状態のどれかをとる [47,48]. ATP が空の β に結合すると, これが隣の β での ATP 加水分解とさらに隣の β での ADP とリン酸の遊離を引き起こす. 結果として, β の化学状態が 120° だけ反時計回りに回転する. β -サブユニットはヒンジ状の構造を持ち, ヒンジの箇所でヌクレオチド (ATP, や ADP) を結合する. β の構造が化学状態によって変化する [32,49] ため, 化学状態が回転すると, 固定子と回転子の相互作用が 120° 回転する. これが γ 軸を回転させる. b, γ 軸と固定子の相互作用ポテンシャル. γ 軸の回転は, 120° シフトしながら回転するポテンシャル中でのブラウン運動とみなせる. c, γ 軸の回転トラジェクトリ.

ポテンシャル面を推定したのが図 9b である. この方法では, ポテンシャル面だけでなく, ポテンシャル面がシフトするときの γ 軸の角度も推定できる (図 9c の塗りつぶしたヒストグラム). これを見ると, 化学状態の遷移が生じた時, γ 軸は, ポテンシャルの底よりも先に進んでいる. 詳細な解析から分かったことは, 化学状態の遷移はランダムに生じるのではなく, γ 軸の角度に応じて遷移率が異なることである. γ 軸がちょうど隣り合ったポテンシャル面の交点に来た時に, 遷移が最も起こりやすい. そして, 実は, この時に, 回転を通して散逸する熱量が $\Delta\mu$ となる (図 9d). γ 軸の角度に応じたある種のフィードバック制御を行うことで, F₁-モーターは高効率を実現しているようだ. 交点で遷移する制御のメカニズムについて, 川口らの理論モデルを参考にされたい [52].

以上のように, トラジェクトリをよく観察するだけで, ポテンシャル面や遷移に関する情報を得ることができる. さらに, 回転を通して散逸する熱量などの熱力学量も見積もることができる.

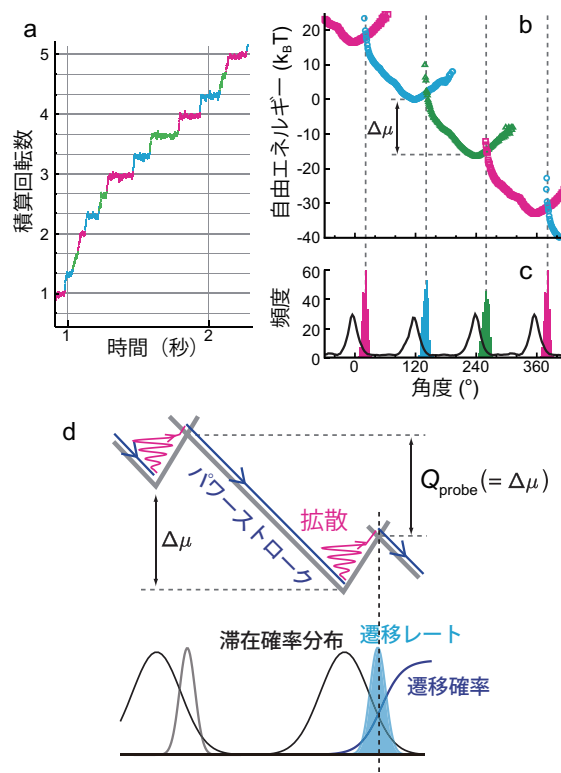


図 9: F₁-モーター分子の力学ポテンシャル面と遷移角度を, 回転トラジェクトリのみから見積もる. a, F₁-モーターのプロブ粒子の回転トラジェクトリ. b, 回転トラジェクトリから推定したポテンシャル面 (ATP 待ち状態). 縦線はポテンシャル同士の交点を表している. ポテンシャルは, $\Delta\mu$ ずつずらしてプロットした. c, 遷移の生じる角度の分布 (推定値, 塗りつぶし) と滞在確率分布 (実線). 滞在確率分布は適当にスケールしている. d, 実験結果から推測される F₁-モーターの回転機構. ポテンシャルの底で拡散しているが, 熱で励起されてポテンシャルの交点までやってくると, 化学状態が変化する. 文献 [50] から転載.

4 おわりに

本稿では, 高分子と分子モーターを題材にして, 揺らぎとそこから得られる情報について簡単に議論した. 揺らぎには多くの情報が詰まっていると考えられるが, 現在, 我々が使える武器は揺らぎの定理や揺動散逸定理などに限られている. 揺らぎに含まれる情報をいかに多く抽出できるか, 理論の今後の発展に期待したい.

本稿では, スペースの関係上, より複雑なシステムである細胞の揺らぎについては触れなかったが, 細胞形状の揺らぎから細胞内部の情報を得ようとする野心的な試みも最近増えている [3, 53–55].

参考文献

- [1] R. Phillips and S. Quake, Phys. Today **59**, 38 (2006).
- [2] C. Bustamante, J. Liphardt, and F. Ritort, Physics Today **58**, 43 (2005).
- [3] S. Toyabe and M. Sano, J. Phys. Soc. Jpn. **84**, 102001 (2015).
- [4] D. J. Evans and D. J. Searles, Adv. Phys. **51**, 1529 (2002).
- [5] F. Ritort, Adv. Chem. Phys **137**, 31 (2008).
- [6] K. Sekimoto, *Stochastic Energetics (Lecture Notes in Physics)* (Springer, Berlin, 2010).
- [7] S. Ciliberto, S. Joubaud, and A. Petrosyan, J. Stat. Mech. P12003 (2010).
- [8] C. Jarzynski, Annu. Rev. Condens. Matter Phys. **2**, 329 (2011).
- [9] U. Seifert, Rep. Prog. Phys. **75**, 126001 (2012).
- [10] G. Hummer and A. Szabo, Acc. Chem. Res. **38**, 504 (2005).
- [11] E. Boksenbojm, B. Wynants, and C. Jarzynski, Physica A **389**, 4406 (2010).
- [12] R. Klages, W. Just, and C. Jarzynski, *Nonequilibrium Statistical Physics of Small Systems* (Wiley, Weinheim, 2013).
- [13] A. Pohorille, C. Jarzynski, and C. Chipot, J. Phys. Chem. B **114**, 10235 (2010).
- [14] J. Liphardt *et al.*, Science **292**, 733 (1997).
- [15] M. Rief *et al.*, Science **276**, 1109 (1997).
- [16] K. C. Neuman and A. Nagy, Nat. Methods **5**, 491 (2008).
- [17] H. Clausen-Schaumann, M. Seitz, R. Krautbauer, and H. E. Gaub, Curr. Opin. Chem. Biol. **4**, 524 (2000).
- [18] J. Zlatanova, S. M. Lindsay, and S. H. Leuba, Prog. Biophys. Mol. Biol. **74**, 37 (2000).
- [19] T. Strick, J.-F. Allemand, V. Croquette, and D. Bensimon, Prog. Biophys. Mol. Biol. **74**, 115 (2000).
- [20] T. Strick, J.-F. Allemand, V. Croquette, and D. Bensimon, Phys. Today **54**, 46 (2001).
- [21] J. Liphardt *et al.*, Science **296**, 1832 (2002).
- [22] D. J. Evans, E. G. D. Cohen, and G. P. Morriss, Phys. Rev. Lett. **71**, 2401 (1993).
- [23] C. Jarzynski, Phys. Rev. Lett. **78**, 2690 (1997).
- [24] G. E. Crooks, Phys. Rev. E **60**, 2721 (1999).
- [25] D. Collin *et al.*, Nature **437**, 231 (2005).
- [26] A. N. Gupta *et al.*, Nature Phys. **7**, 631 (2011).
- [27] G. Hummer and A. Szabo, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **98**, 3658 (2001).
- [28] N. C. Harris, Y. Song, , and C.-H. Kiang, Phys. Rev. Lett. **99**, 068101 (2007).
- [29] M. C. Engel *et al.*, Phys. Rev. Lett. **113**, 238104 (2014).
- [30] I. Junier, A. Mossa, M. Manosas, and F. Ritort, Phys. Rev. Lett. **102**, 070602 (2009).
- [31] P. D. Boyer, Biochim. Biophys. Acta **1140**, 215 (1993).
- [32] J. P. Abrahams, A. G. W. Leslie, R. Lutter, and J. E. Walker, Nature **370**, 621 (1994).
- [33] H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, and K. Kinosita, Jr., Nature **386**, 299 (1997).
- [34] R. Yasuda, H. Noji, K. Kinosita, Jr., and M. Yoshida, Cell **93**, 1117 (1998).
- [35] M. Washizu *et al.*, IEEE Trans. Industry Appl. **29**, 286 (1991).
- [36] R. M. Berry, L. Turner, and H. C. Berg, Biophys. J. **69**, 280 (1995).
- [37] T. Watanabe-Nakayama *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm. **366**, 951 (2008).
- [38] S. Toyabe *et al.*, Phys. Rev. Lett. **104**, 198103 (2010).
- [39] S. Toyabe *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **108**, 17951 (2011).
- [40] S. Toyabe and E. Muneyuki, New J. Phys. **17**, 015008 (2015).
- [41] S. Toyabe and E. Muneyuki, Biophysics **9**, 91 (2013).
- [42] T. Harada and S.-I. Sasa, Phys. Rev. Lett. **95**, 130602 (2005).
- [43] T. Harada and S.-I. Sasa, Phys. Rev. E. **73**, 026131 (2006).
- [44] R. Kubo, M. Toda, and N. Hashitsume, *Statistical Physics II*, 2nd ed. (Springer, Berlin, 1991).
- [45] S. Toyabe *et al.*, Phys. Rev. E **75**, 011122 (2007).
- [46] S. Toyabe and M. Sano, Phys. Rev. E **77**, 041403 (2008).
- [47] K. Adachi *et al.*, Cell **130**, 309 (2007).
- [48] R. Watanabe, R. Iino, and H. Noji, Nature Chem. Biol. **6**, 814 (2010).
- [49] T. Masaike *et al.*, Nature Str. Mol. Biol. **15**, 1326 (2008).
- [50] S. Toyabe, H. Ueno, and E. Muneyuki, EPL **97**, 40004 (2012).
- [51] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, *Numerical Recipes Third Edition* (Cambridge University Press, Cambridge, 2007).
- [52] K. Kawaguchi, S.-I. Sasa, and T. Sagawa, Biophys. J. **106**, 2450 (2014).

- [53] D. Mizuno *et al.*, Phys. Rev. Lett. **102**, 168102 (2009).
- [54] P. Martin, A. J. Hudspeth, and F. Jülicher, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **98**, 14380 (2001).
- [55] H. Turlier *et al.*, Nature Phys. **12**, 513 (2016).