

TSUBAME 共同利用 令和 5年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 低温電子顕微鏡 4 次元イメージング法の高度化

英文: Development of the four-dimensional imaging technique for cryo-electron microscopy experiment

吉留 崇

Takashi Yoshidome

東北大学 大学院工学研究科 応用物理学専攻

Department of Applied Physics, Graduate School of Engineering, Tohoku University

<https://web.tohoku.ac.jp/mathphys/>

我々が開発した低温電子顕微鏡実験 4 次元イメージング法を実際のデータに適用できるように実用化することを目指し、実際の実験データに含まれている水に起因するノイズが 4 次元イメージングにどのように影響するかを調べた。5 量体と 6 量体の 2 状態を取ることが知られている ExbBD 複合体を対象とし、計算機上で作成した 2 次元投影像をマニフォールド学習で 5 量体の投影像と 6 量体のものに分類できるかを研究した。その結果、ノイズ削減を行えば分類できることが明らかとなり、4 次元イメージング法を適用するには、マニフォールド学習で投影像が構造の違いに応じて分類できることが必要なので、この結果はノイズが含まれる実際の実験データに 4 次元イメージング法が適用できることを意味する。

To apply our four-dimensional imaging technique to experimental data, effect of noise arising from water in the sample on the four-dimensional imaging of a protein was investigated. Using the structures of ExbBD complex taking two states of pentamer and hexamer, a simulation for a cryo-electron microscopy experiment was conducted. It was found that classification using a manifold-learning technique was successful when Gaussian low-pass filter was applied to the two-dimensional electron density maps to reduce the noise arising from water. This result indicated that our four-dimensional imaging technique can be applied to experimental data.

*Keywords:* 低温電子顕微鏡実験、マニフォールド学習、分子シミュレーション、タンパク質、4 次元イメージング

## 背景と目的

低温電子顕微鏡実験では、X 線結晶構造解析のように粒子の結晶化を行わないので、試料の中には粒子の様々な立体構造が含まれている。このため、低温電子顕微鏡実験データから粒子の構造変化をイメージングする 4 次元イメージングが可能ではないかと考えられている。4 次元イメージングが可能になれば、粒子の作動原理の解明につながると期待される。最近、申請者は低温電子顕微鏡実験データ、分子シミュレーション、マニフォールド学習を用いた 4 次元イメージング法を提案し[1]、低温電子顕微鏡実験を想定したシミュレーションを通して、その妥当性を示した。

4 次元イメージングを実際の実験データに適用できるように実用化するためには、試料に含まれる水に起因するノイズへの対応が必要であり、また現状の 4 次元イメージング法は 1 投影方向からのイメージングに留まっているので、その改良も必要である。

本プロジェクトでは、まず前者の問題に取り組んだ。

実際の低温電子顕微鏡実験データが存在する ExbBD 複合体を用い、研究の第一段階としてこのタンパク質の 2 次元投影像を計算機上で作成し、これを分類できるかを確認後に実験データを用いることとした。研究の結果、ノイズ削減の処理を行えば、4 次元イメージング法が適用できることがわかった。

## 概要

低温電子顕微鏡実験で得られた ExbBD 複合体の立体構造 [2] を用いて、低温電子顕微鏡実験を想定したシミュレーションを行った。シミュレーションは文献 [3] と同じである。ExbBD 複合体は 5 量体と 6 量体の 2 状態を取ることが知られており、それぞれの立体構造に対して実験データ (2 次元投影像) を計算機上で作成した。作成した投影像には水に起因するノイズが含まれており、ExbBD 複合体の像がほとんど見えなかったので、ガウシアンローパスフィルタを用いてノイズ削減を行い、マニフォールド学習の 1 つである Isomap 法を用

いて画像の分類を行った。

#### 結果および考察

マニフォールドを 2 次元に射影したところ、2 つの領域に分かれており、5 量体と 6 量体の画像分類に成功した。4 次元イメージング法を適用するには、マニフォールド学習で投影像が構造の違いに応じて分類できることが必要なので、今回の結果は、ノイズ削減を行えば 4 次元イメージング法が適用できることを意味する。

#### まとめ、今後の課題

本プロジェクトでは、開発した 4 次元イメージング法の実用化を目指し、水に起因するノイズを考慮した場合でもマニフォールド学習による分類が可能かを調べた。その結果、ノイズ削減を行えば 4 次元イメージング法が適用できることがわかった。今後はこの研究を更に進め、ExbBD 複合体の低温電子顕微鏡実験データを用いた 4 次元イメージングを実現する。

[1] T. Yoshidome, J. Comput. Chem. in press (2024).

[2] S. Maki-Yonekura, R. Matsuoka, Y. Yamashita, H. Shimizu, M. Tanaka, F. Iwabuki, and K. Yonekura, eLife, **7**, e35419 (2018).

[3] N. Takano and T. Yoshidome, J. Phys. Soc. Jpn., **88**, 094801 (2019).