

タンパク質の構造・運動と その進化

奈良女子大学
戸田幹人

泰地

「プログラムにはありませんが、タンパク質だと熱揺らぎという側面だけではなくて、どうしても非線形動的に見たときにタンパク質はどう扱われるかということの数学的な様々な課題について考える必要があると思います。奈良女子大学の戸田さんをお願いして、追加で話題提供をして頂くことになりました。では、よろしくお願いします。」

戸田

「奈良女子大学の戸田です。僕はこの分野に関してはニューカマーで、問題意識は色々あるんですが、前半はその問題意識についての話を、後半に関しては数学の方へ問題提起をしていきたいと思っています。実は僕に関しては、生物の人についてはあまり要望はないんですね。生物の人は（研究として）好きなことをやればいいのではないかと考えています。」

研究で目指している方向

- 統計性の力学的な起源
- 統計性の限界(ベキ性・非定常性)と動力学
- 動力学的な相関
- 集団運動の生成・崩壊・転生
- 粗視化(ミクロからマクロ)と相空間構造
- 集団運動・統計性の階層性=>複雑系
- 情報とは何か(Maxwellの悪魔)

簡単に自己紹介ですけれども、私は元々 80 年代最初ぐらいは、スピングラスに興味を持ってやっていたんですが、段々と他の事をやりたいと考えるようになりまして、その頃盛んになり始めたカオスの研究を始めました。特に量子系においてカオスに対応するような挙動がどんな風にあるのだろうかということに興味を持っていました。しかし量子カオスというのは非常にモデル的なシステムなので、より現実的な設定を持ちたいということで、今度は量子カオスから化学反応の動力学という方向へ向かいまして、その中では 60 自由度などの炭素クラスターの解析などもやっていたのですが、段々とより大きいものをやりたいということで、大自由度力学系に参入しようという風に動き始めたのがこの 2、3 年です。

階層性の起源と限界

- 時間スケールに差のある系
- 特異振動
- 背後にある相空間構造
- 反応動力学における相空間構造
- 大自由度系(生体分子+水)の集団運動
- 集団運動の動力学の抽出
- 「粒子描像」から「場の描像」へ
- 時系列解析から「因果の推論」

ハミルトニアン系というのはパラメータをいじり始めたら何とでもなる系ですので、ここは現実との接点を持ちたいということで、大自由度力学系として生体分子の分子動力学データを頂いて、非線形動力学という立場から時系列解析ができないだろうか、ということをしています。そのときの問題意識というのは、統計力学というのは「のっぺりした」系であって、理想気体などを考えれば重心運動といったものは無いわけですが、タンパク質などだともっと集団的運動というのがあるであろうということで、そのような階層的な運動というのを取り出せないだろうかということで私も参入しています。このセッションであれば、小山さんや江口さんと方向としては近いであろうと思います。使っている方法であるとか、興味を持っている手法、つまり、PCA とか、カーネル PCA であるとかということについては非常に共通点があると思うのですが、問題意識についてはコインの表と裏のような関係にあるのではと思っています。

タンパク質研究における立場

- タンパク質の機能は**運動**である
(cf. 藤吉氏)
- **運動と構造**の関係性
- 刺激によって**誘起される運動**の特性
- 複数の**運動の連関**

僕が興味があるのは、タンパク質の機能というのは運動であろうと、動きなんじゃないか、ということです。膜タンパクなどが機能を示すときに特徴的な動きを起こす、このときのこの運動を取り出したいと考えています。そういう運動については、先ほども言いましたようにタンパク質とはのっぺりしたシステムではありませんから、構造を持っています。ある構造をとっているが故に可能となる運動というのが当然あるはずで、タンパクの運動と、タンパクの構造に何かの関係があるはず。それから、タンパクというのは孤立して存在しているわけではないので、外界から誘起される運動というのが何らかの特徴を持っているのではなからうか。単にある定常な動きを繰り返すのではなく、ある運動をきっかけに運動が励起されて、更にその運動をきっかけに他の運動が励起されるというような、複数の運動の連関があるのではないか、そういうものを見てみたいというのが僕の立場です。

構造と運動における階層性

- タンパク質分子の**構造**における階層性
 - 1次構造
 - 2次構造
 - 3次構造
- タンパク質分子の**運動**における階層性
- 複数の階層間の**相関・「因果」**関係

タンパクについては言うまでもないと思いますが、一次構造、二次構造、三次構造、四次構造という形で構造がありますね。階層性があります。そういう風な階層性があるのなら、これに対応して、タンパク質の運動の方にも何らかの階層性がなからうか。今の僕の研究でターゲットとしているのは、タンパク質の構造の階層性に対応して、運動の階層性を取り出したい、導き出したいということです。しかし階層性というのは生体においては閉じていないわけです。ミクロの何らかの刺激がずっと階層を超えて、マクロの階層へ何らかの影響を与えていきます。異なる階層間の相関といったものを時系列解析で取り出せないかな、ということの問題意識としています。

運動の階層性と相空間構造

- **階層的な相空間構造**
- 相空間構造の**骨組み**
- 相空間構造の**粗視化=>相空間のつながり**

運動に階層性があるということは、相空間構造にも階層性があるはずなので、そういう階層性を特徴付ける方法があってもいいのではないかと。なぜダイナミクスの立場でものを考えるか、ということなんですが、これは分子レベルにおける情報処理はどのような条件下で可能なのかという長い議論があります。19世紀には Maxwell の有名な本があり、統計力学の立場から、分子レベルの知的存在があった場合に、熱力学は壊れるということを言っています。それが Maxwell の悪魔という話で、この Maxwell の悪魔というのは熱平衡条件下では不可能なのではないかという議論があるのですね。

分子レベルにおける情報処理

- 非平衡性 \leq 平衡では情報処理は不可能 (Maxwellの悪魔)
- 系それ自身が非平衡性を作り出す可能性
内在的な非エルゴード性
- 新たな確率論(まれな出来事の有用性)
メゾにおけるまれ性
資源としての1/fゆらぎ
- 普遍性クラスとしての熱力学
別の普遍性クラス \Rightarrow 開いた熱浴ではない環境

生体分子というのはある意味で、知能とはいえないまでも、分子レベルにおける機能を持っているわけなので、そういうものが存在していたら熱力学に矛盾するということが出てきてもおかしくはない、という議論があります。そう考えると、分子レベルでの情報処理とは非平衡性を必須の役割としていくはず。そこら辺のことは物理の方なら大体は了解すると思うのですが、そのところで普通は、非平衡性というのは体の外など、要するに外界が非平衡になっていれば、中のシステムは非平衡系となるはず。ここで3つ書きましたのは妄想なのですが、タンパク質のシステムというのは、ダイナミクス自身を内在的な構造として持っていて、創発的にそれ自身が非平衡性を作り出すということはないのだろうか、と思っています。

複数の階層性を貫く相関

- ATPの加水分解と力学エネルギーへの変換 (ピコ秒からマイクロ秒へ)
- 階層飛び越えを可能にする相空間構造 (cf. 藤本氏)

生命の話で僕が予てから不思議に思っているのは、エネルギー変換のときにATPの加水分解でエネルギーが取り出されるということで、ATPが加水分解されて、それがなぜエネルギーになるのかという問いについて、僕が納得できるような答えを出した例は一つもありません。なぜ疑問かというと、ATPというのはそう大きな分子ではなく、それが加水分解したとき、例えば分子振動という形でエネルギーを注入すれば、その特徴的な時間スケールとはピコ秒であるから、筋肉などを動かすのであればマイクロ秒であるとか、ミリ秒といった、ピコ秒から6桁以上上の力学系でのエネルギーへ、熱ではない形で転送されていく必要があるのですが、このように複数の階層を貫いてエネルギーを転送していく過程というのは誰も提案してないのです。

運動から機能へ

- まれな出来事(ミクロから見ればまれ)
(マクロから見れば頻繁)
- 周期的な運動から変形へ
(時計的時間から砂時計の時間へ)

稀な出来事は重要であると思われます。なぜかということ、ピコ秒ほどの特徴的な時間スケールで見ると、マイクロ秒というのは10の6桁上になります。となると、100万回に1回ぐらいしか起こらないということになり、マクロから見るとミクロな出来事は稀な出来事なんです。だけれども、ミリ秒であるとか、秒というオーダーで見たら、マイクロ秒で起こることはしょっちゅう起こっているということになるので、ミクロから見れば稀な出来事なんだけれども、マクロから見れば十分起こるものとして考えることのできる現象として捉えられます。メゾスコピック系における稀性というのが重要なのではないかと考えています。

集団運動の抽出： データマイニングとしての粗視化

- 大規模数値データ・実験データから粗視化された集団運動を抽出
- 「解析的な表現」は無い
- 「運動法則」をどう取り出すか

<=カーネルPCA
集団運動の生じている「舞台」

この研究会で、3 日目に面白い提案がありました。時間は二種類あり、それは周期的な時間と、砂時計的な時間である、とおっしゃっていた方がいて、問題提起された方は、この二種類の時間というのが並列に存在しているかのようにおっしゃっていたと思うんですが、僕はこの二つの時間というのは密接な関係があるのではないかと思います。なぜなら、生命というのは心臓の鼓動のようにリズムを持ちながら、尚且つ成長という形で砂時計的な時間を持っているわけなので、この砂時計的な時間と心臓の鼓動のような時計的時間というのが無関係に存在しているはずがないんですね。僕の文脈ではそういうマクロな話はしないのですが、時計的な時間というのは分子の振動であるとして、砂時計的な時間とは分子の変形運動なのですね。両者の時間スケールはかなり離れています。にも関わらず、化学反応が起こる、分子が変形するということは、周期的な時間的から砂時計的な時間へエネルギーが流れているということの意味しているはずなので、そのメカニズムを理解したい。

時系列解析における試み

- たんぱく質の分子動力学データから粗視化ダイナミクスへ

水分子に囲まれたたんぱく質分子の分子動力学データを解析中
(横浜市立大学木寺グループとの共同研究)

具体的に何をやるかと言いますと、集団運動の抽出、ということをした。こころ辺の話になると、このセクションの小山さんや江口さんなどの発表内容と、方法論的な接点が見えてくるだろう。大規模な分子動力学的なデータがあったとして、特徴的な分子振動の時間スケールはピコ秒のオーダーなんです。そこから、ナノ秒、あるいは 100 ナノ秒というところで起きている、粗視化された集団運動を動力的に取り出したいのです。集団運動というのは解析的な表現がありません。連続体力学であれば effective な自由度に対して縮約して、解析的な表現を求めるという方法は、特異摂動など色々あるんですが、タンパクについてそのようなものがあるとはとても思えません。

ゆっくりした集団運動の抽出

- ウェーブレットによる「ゆっくりした運動」の取り出し
- 集団的な自由度をどう取り出すか
(カーネル主成分解析?)
- 集団的自由度の変遷をどう捕らえるか

だから、解析的な表現のないところで運動法則（これもどう定義したらいいかわからないが）をどう取り出したらいいのか、ということです。集団的な運動を取り出すということでは、伝統的にカーネル PCA などが提案されているのですが、カーネル PCA で取り出せるのはあくまでも「舞台」なのです。「こういう空間の広がりの中でこういうことが起こっています」ということを言っているだけなので、そこから更に運動法則まで持っていけるような方法はないだろうか、と思っています。

僕は数学者ではありませんから、何かを証明したりということとはしないのですが、具体的なデータを使い解析を行いたいということで、横浜市立大の木寺さんのグループからデータを頂いて、タンパク質の動力学データを頂きました。

生体分子の分子動力学に対する 時系列解析

- アデニル酸キナーゼ (AK) を用いて、その集団運動を見ている。

↓

大きな変形が見られるので、
集団運動が取り出しやすいのではないか？

ゆっくりした集団運動の抽出するので、最近流行のウェーブレットを使ってみようと思いました。ウェーブレットというのは個々の運動に対してゆっくりした集団運動を取り出すだけなので、集団での運動を取り出しているわけでは決してないです。僕はこの、スライドの1項目目と2項目目のところで停滞しています。集団的な自由度の変遷をどう捉えるのか、という問題が出てくるわけです。

粗視化ダイナミクスとしてのトレンド

- 「トレンド」をどう抽出するのか
- 「トレンド」をどうモデル化するのか
- 「トレンド」を動力学として記述できるか

ランダム力学系としてのモデル化は可能か
揺らぎは「熱的」か？

Equation-free なダイナミクス (Kevrekidis)

生物の人と違って、分子の具体的なところにはまったくこだわりがありません。なんで AK を選んだのか、ということには、まったく何の理由もなく、「データをもらえたから」です。但し、AK というのは大きな変形が見られるので、最初やるにはいいかなと思ったんですが、大きな変形が見られ過ぎるので、分子動力学的な方法を使ったところで、結局は自明なことしか示せないのではないかと、いうところで苦労しているところもあるんですが。AK の説明ですけれども、ATP と AMP に結合するタンパク質なのですが、ATP と AMP がくっつくと縮むのだそうです。なぜ縮むのかはわからない。僕が解析するデータは、縮んだ状態から開いた状態へ移るというトレンドを持ったデータと、開いた状態で振動するというデータの二つです。それらから集団運動を取り出そう、ということです。

多項式による fitting

- wavelet ⇒ 振動的かつ定期的な運動を取り出すのに適している。
- ⇒ 非定期的な部分は、trend という形で残っていく。

⇒⇒ 振動的ではないプロセスが重要であり、
一方向的な変化を捉えたい。
⇒ trend 解析

次の話ですが、これは、閉じたものが広がっていく、というものです。これは、秒時計的な時間です。しかし実際には、時計的に振動しながら秒時計的に選っていくので、このときに、時計的な時間の流れをどうやって定義したらいいかという問題が生じます。「パターン」という言葉と同じで、「トレンド」をどう定義したらいいかということを明確に示した文書は見つかりませんでした。

多項式fittingと可換なWavelet

- Daubechiesのwaveletは
多項式fittingを保存する。
- wavelet変換で粗視化したあとで、
fittingするとデータの数が減る。
⇒効率がいい！！

ここら辺の話は江口さんがおっしゃっていた over learning の話にも関係するんですけども、とりあえず多項式で fitting してみようとする、over learning の問題が出てきます。ウェーブレットでは時計的な運動を取り出せるのですが、もっとゆっくりした秒時計的な発展は別のものだと考えて、それを取り出すということを試みます。

「粒子の力学」から「場の力学」へ

- たんぱく質分子のまわりにある水分子集団の
集団的構造をどうとらえるか
- 成員は入れ替わりながら維持される構造を
力学としてどう記述するのか
- => 経済物理における「組織」

タンパク質では、周囲にある水が重要だということはよく知られています。分子動力学では、原子 1 個 1 個を粒でシミュレーションするんですが、そこから粗視化して場の性質を取り出したい、ということをやっておられる方もいます。分子動力学の例では、少し粗視化すると渦のようなものが出てくる場合があります。流体力学でよく見られるのは渦なのですが、Molecular Dynamics から場の力学を抽出できないか、という問題があると言えます。水というのは同種粒子ですから、仮に水滴が動いているとしても、成員は時々刻々と入れ替わっていきます。系に出入りがあるわけです。出入りのある系でありながら尚且つ系が維持されるというような運動を取り出す力学系の方法はないのでしょうか。

力学系理論における課題

- 大自由度力学系における相空間構造の階層
性と粗視化
- 粗視化された動力学の抽出と縮約された記
述の構成
- 同種粒子系の相空間構造(「粒子の力学」か
ら「場の力学」へ)

また、化学反応基礎論というものと数学との関係がもっとあってもいいのではないかと思います。メタファーがほしいとどなたかがおっしゃいましたが、化学反応論だとほとんどのメタファーがポテンシャル面なんです。人によっては自由エネルギー曲面という言い方をしますが、僕自身としては、そのような自由エネルギー曲面というのが本当に設定できるのかと非常に疑いを持っています。メタファーとしてポテンシャル面を語ってもいいんですけども、何か実測としてこのような自由エネルギー曲面というのを取り出してみたいと考えていまして、そこら辺で数学との交流が有り得るのではないかと考えていたんですが、実際にアメリカのミネソタ大学で「Mathematics and chemistry」という長期研究計画がいま走っています。化学反応基礎論というのは、生物と数学を繋ぐときの媒介として重要なのではないかと考えています。

化学反応基礎論

- **メタファーとしてのポテンシャル面・反応座標**
- **自由エネルギー曲面**
 \leq **そんなものは本当に存在するのか？**
あるというなら取り出してみろ

Mathematics and Chemistry 08/Sep/01-
09/Jul/30 Univ. Minnesota IMA

藤本さんは非常に速い時間スケールと遅いスケールの間に相関を持つようなダイナミクスを作っておられて、僕は驚いたんですが、分子的特性を入れたところで、3桁であるとか5桁とかであるような特徴的な時間スケールの幅を超えてエネルギーの輸送を可能とするような相空間構造とは何なのだろうか、ということに興味を持っています。はっきり言って僕の中では全くイメージがないんですが、では、イメージがないのなら作ってみてはどうか、ということで、何らかの淘汰圧を計算機の中で掛けて、ハミルトン系なり何なりを計算機の中で進化させることはできないだろうか、という風に思っています。稀な出来事を可能にするような相空間構造を、進化を使って作れないだろうか、つまり、構造の進化ではなく、運動の進化、ということです。

相空間構造の進化

- **まれな出来事を可能とする**
相空間構造を作る

ここも数学者への要望ということになるのですが、吉田善章という方の中に、「階層性を破る穴」という話が紹介されています。この研究会でも、3日目でスケール変換の特異性というのが重要なものではなからうか、ということをおっしゃったのですが、僕のイメージではスケール変換というのはのっぺりしている。スケール変換が動かない特異的なところがあって、それが重要なものではなからうか、というイメージを持っています。振動する時間と進行する時間、これは無関係なはずがない。何か関連性を取り出せないだろうか。

階層性とその「穴」

- **階層性を破る「穴」(吉田善章氏)**
- **スケール変換の「特異性」**

僕は基本的には力学系の立場からやっているんですが、トップダウンのアプローチとして、確率論的なアプローチもあるのではないかと考えています。僕自身の問題意識では、大数の法則で引っ掛かります。確率分布があるかどうかさえ我々は知らないで、確率分布を仮定しないままに確率論を組み上げられる理論はないんですかねという話をしていたら、そういうフレームワークを作ったという方がいるらしいという話を聞きました。その確率論というのは、ゲーム理論のフレームワークの中で、それは揺れ動くんですが、その中の分子（でも何でもいいんですが）が賭けをするらしい。賭けで、大儲けもしなければ破産することもないという戦略が大数の法則に等価であることを証明した方がいるという話を小耳に挟んで聞きました。そういった確率での新たな枠組みがあつていいだろうと考えています。これもまた、数学者への要望ですね。

階層性とその「穴」

- 階層性を破る「穴」(吉田善章氏)
- スケール変換の「特異性」

また、無限確率論といって、普通は確率論というのは1に規格化するのですが、規格化できないような冪的な分布などの分布があったときにそこで確率論を作ろうとすると、そこに力学系との関係付けをするのだそうです。このような研究を早稲田の相沢さんがやっておられます。ただしまだモデル的なものなので、僕としてはもう少し分子的なモデルを入れて、無限確率論に乗るような系を作りたいなど。

質疑応答

● 質問者 A

実験に依存すると思うんですけども、ATP がくつついたときに、それが階層構造を超えるという見方でいいのでしょうか。僕は高圧 NMR をやっていたのですが、自分の見方では、そういう構造変化というのは何も無いときから既にあつて、例えば収縮が起きるとどちらかに結合したりバイアスされたりするのだという印象があるのですが。

● 戸田

それは、ヘトヘトのロバの最後の一步、のような形でしょうか (笑)。最後に確率的にどちらかに倒れる、というような。

● 質問者 A

どちらかをとる確率が上がるという形なのか、というイメージかと思ったんですけども、それでいいのかどうか。スライドで先ほどお見せ頂いたのは、階層を割とガラガラと上がっていくようなイメージですけど、そこまでは行かないんじゃないかな、というのが、思ったことの一つと、もう一つは、集団運動を取り出すという話なんですけど、たとえば射影という話がありますよね？一つには数値的な射影ができるのか、ということと、時間依存的な射影ができるのかということです。ハミルトニアンを射影するということで制約があるわけですよね？そういう制約をデータ解析に入れたりだとか、逆に平衡になっているときの自由度を探すだとか……

● 戸田

数値的にそういうことをやってみようとは思っているんです。今の AK だと数万自由度なので、そんなところでできるかどうかかわからないですけども、リアプノフ指数のスペクトルがあつて、最大リアプノフ指数が低い相空間構造を取り出すということをしている人はいます。リアプノフ指数のキャップがあるというような相空間構造を取り出すというアルゴリズムを考えてみてはどうかかなということです。

● 質問者 A

バネ・ビーズモデルみたいだけど、阪大の富樫さんが、オーバーダンプという状況で固有値解析して、ということをやっていますよね。安定性を調べるという。それを軌道でやる、ということでしょうか？

● 質問者 B

水の作用を考える場合に、普通に流体力学的相互作用を好まない理由というのは何なんですか？

● 戸田

Effective な議論としてそういうアプローチを取っている方はいますね。そもそもミクロな領域でマクロな流体力学が成り立つという保証はないわけです。場の動きみたいなものが出てきたら面白いな、という問題意識です。

● 質問者 C

初めの方に、系が内部から非平衡を生み出すということをおっしゃっていましたが、それはどういうイメージなんですか？

● 戸田

3自由度系ぐらいだったら、そういうのは作れるんですね。相空間というのは基本的にはカオスになっているんですけども、カオス的な相空間が全体に広がっているのではなくて、パッチ状に分かれている、というイメージです。実際にそういった相空間構造を持っているようなモデル系は作れます。

● 質問者 C

そういうものにはそもそも平衡というのがない？

● 戸田

ないです。先ほどに冪分布の話をしたのもそのことと関係していて、特徴的な時間スケールは有限なんですけれども、そういうようなシステムだと滞在時間分布というのが冪的になるんです。それは、分子振動の特徴的なオーダーが1だとして、だいたい10の3乗ぐらいまで冪的な分布が見られます。

● 泰地

小山さんは、数学側への要望というのはいくつありますか？

● 小山

タンパク質をデザインするときに自由度が変化するんですけども、力学系でも何でもいいんですが、こういった、自由度が変わるような系を扱える数学というのは思い当たるものはありますか？

● 質問者 D

Reversible Jumping MCMC というのはご存知かもしれませんが、入れ子になりながらも自由度が違うようなモデルについてモンテカルロシミュレーションを行うときに、モデル間もジャンプするという Markov Chain をつくるというような話はありますけれども。それは中にどういう風に自由度が埋まっているのかということを考えて確率的に Markov Chain で行ったり来たりするということを決めていて、ある程度ちゃんとした方法の一つではあります。

● 小山

モデル間の遷移はどう決めているんですか？

● 質問者 D

それは MCMC の原理に従って、モデル間をジャンプするという確率も決めてあるんです。ある確率で中に入ったままであったり、ある確率で外へ出たりするといったことを決めているんです。

● 泰地

そろそろ時間ですので、戸田さん、小山さん、江口さん、発表ありがとうございました。