

Tsallis 統計のラジカル反応・タンパク折れ畳みへの応用

分子科学研究所 伊藤 正勝¹

1 一般化された統計集団による分子シミュレーション

1.1 統計的記述の問題

化学反応を理解するために統計的記述は必要不可欠ではあるが、非平衡性が問題を難しくしている。高速で反応が進む系、あるいはゆっくりとした構造揺らぎを伴う系は、熱平衡が達成される前に反応を完了してしまうため、従来の統計的反応速度論で扱うことが難しい。にもかかわらず、シミュレーションと実験の進展により非平衡反応は、気相、溶液、タンパク質で次々に報告され [4][5][14]、新しい統計的アプローチの必要性が増している。

1.2 様々な統計集団

こうした問題を打開するひとつの可能性として、我々は Tsallis 統計 [1] に着目した。この新しい統計力学は 1988 年に提出されて以来、様々な現象に適用され、Boltzmann–Gibbs 統計では説明できなかった異常な分布を理論的に再現してしまった [2][3]。

一方で、Tsallis 統計とは別の方向から統計集団を拡張することも、計算科学の問題を解くために行われてきている。例えば、レプリカ交換法はタンパク質の立体構造予測を著しく効率化した [11][12]。

我々は、こうした統計的手法を応用してシミュレーションから得られる微視的情報を解析し、反応ダイナミクスの解明を目指してきた。本稿では、Tsallis 統計の化学反応への応用に関連する話題を、我々の共同研究の結果を交えて、紹介する。第 2 節で、化学反応を統計的に調べる上で問題となる熱浴の有限性について、第 3 節では、アセチルラジカル解離反応の非平衡性、第 4 節では、レプリカ交換法を組み合わせたタンパク質折れ畳みシミュレーションについて述べる。最後に第 5 節では、Tsallis エントロピーと化学反応の非加法性について考察する。

2 有限系と Tsallis 統計

Tsallis エントロピーは

$$S_q = k \frac{\sum_i p_i^q - 1}{1 - q} \quad (1)$$

¹E-mail: mito@ims.ac.jp

のように確率分布の巾乗を用いて定義される。この式は $q \rightarrow 1$ では通常のエントロピーに一致することからもわかるように、Tsallis 統計は Boltzmann-Gibbs 統計を特殊な場合として含む。確率正規化、平均エネルギーの拘束条件のもとで得られる確率分布

$$p_i = \frac{1}{Z_q} (1 - (1 - q)\beta E_i)^{\frac{1}{1-q}} \quad (2)$$

は、温度の他に Tsallis のエントロピー指標 q にも依存している。

2.1 ミクロカノニカルアンサンブル

孤立分子での反応や、ゆっくりとした分子内振動エネルギー再配分によって熱浴サイズが制限される場合は、無限大の熱浴を伴う理想化された系ではなく、有限系を扱う必要が出てくる。ここでは、有限系に対するミクロカノニカル統計集団が、Tsallis 統計と関連づけられることを見ていく [6]。

系を反応座標と熱浴に分けて考える。有限系の状態密度はエネルギーの巾に比例することが知られているので、

$$n(E) \sim E^{\alpha-1} \quad (3)$$

とおくことができる。様々な系で、 α は自由度の数に比例することが知られている。例えば、調和振動子 N 個からなる熱浴なら $\alpha = N$ となる。

反応座標と熱浴の相互作用が弱いとすると、反応座標にエネルギー ϵ が分配される確率 $p(\epsilon)$ は、熱浴の状態密度 $n(E - \epsilon)$ に比例するので、

$$p(\epsilon) \sim (1 - \frac{\epsilon}{E})^{\alpha-1} \quad (4)$$

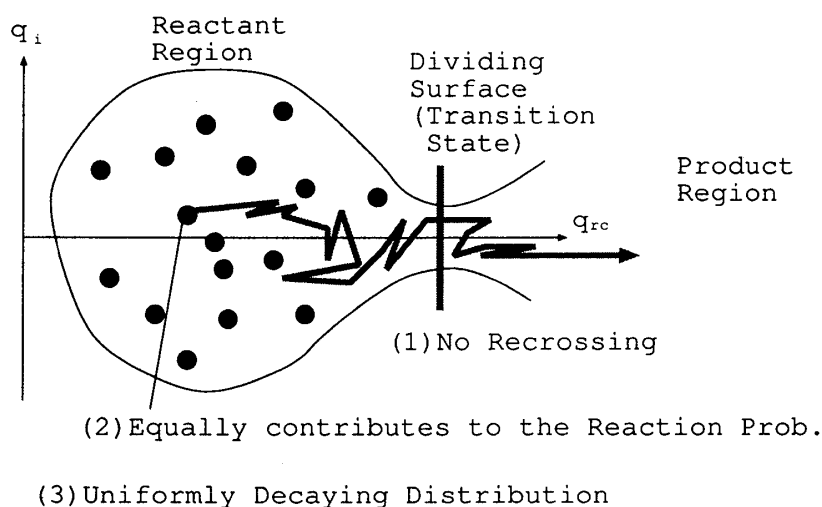
となる。この分布関数は、

$$\beta = \frac{\alpha-1}{E}, \quad q = 1 - \frac{1}{\alpha-1} \quad (5)$$

とすれば、Tsallis 統計の分布 (2 式) と同じであることがわかる。

3 アセチルラジカルの Non-RRKM 的振る舞い

RRKM(Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus) 理論のような反応速度の統計理論はダイナミクスの詳細を扱っていないにもかかわらず、単純な仮定に基づいて多くの化学反応の振舞いを説明することができる。その仮定は 3 つある；(1) 系が遷移状態を再交差することはない。(2) 反応系のすべての状態は等重率で遷移状態に到達。(3) 反応系の分布は一様に減衰する。仮定 (2)、(3) は局所平衡を意味する。



ただし、これらの仮定は常に成り立つわけではない。最近の実験では、アセチルラジカル解離反応の速度定数 $k(E)$ が RRKM 理論からの予測よりも一桁以上小さいことが示唆されている [14]。

しかし、ab-initio 計算のみを実験と比較して non-RRKM 的振舞を明確に捉えることは難しい。状態密度の見積もりがかなりの誤差をもつため、RRKM 理論の速度定数が確実に実験値より大きいのか判定するのは難しいからである。我々は、この問題を避けるために、共通の大域的ポテンシャル面を用いて、モンテカルロ (MC)、分子動力学 (MD) 計算からの速度定数を比較することにした。

3.1 EVB TST 法

モデル電子ハミルトニアン $H^e(\mathbf{q})$ を用いて、RRKM 理論の速度定数は次のような位相空間積分として表現できる [15]。

$$k_{RRKM}(E) = \frac{\int d\mathbf{p}d\mathbf{q} \delta(H - E) \delta(\Delta H^e) |F_{EVB}(\mathbf{p}, \mathbf{q})|}{2 \int d\mathbf{p}d\mathbf{q} \delta(H - E)}, \quad F_{EVB}(\mathbf{p}, \mathbf{q}) = \frac{\partial \Delta H^e}{\partial \mathbf{q}} \cdot \dot{\mathbf{q}} \quad (6)$$

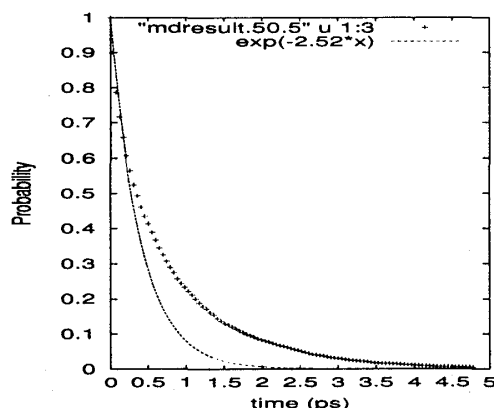
H は全系のハミルトニアン。ここでは反応座標を透熱エネルギーの差 $\Delta H^e(\mathbf{q}) = H_{11}^e(\mathbf{q}) - H_{22}^e(\mathbf{q})$ として定義している。上の式で運動量空間の積分を実行すれば、配置毎の重み付けした平均の形となり、この統計的重みに従ってモンテカルロ計算を行えば、RRKM 速度定数が得られる。

3.2 速度定数と非平衡分布

EVB MD 計算では MC 計算で得られたミクロカノニカルアンサンブルを初期状態としてトラジェクトリーを走らせ、アセチルラジカルの減衰曲線を得た (Fig.1)。実験結果と同じく、MD 計算では RRKM 理論の予測よりもゆっくりとしか反応が進んでいないことが確認できた。再交差 (仮定 (1)) による速度定数のずれは 10 ~ 20% であり、これだけで

は速度定数が約3分の1になっていることを説明できない。したがって、分子内振動エネルギー再配分が遅く、位相空間の代表点が等重率で実現されるという仮定(2),(3) (局所平衡)が破れている、と考えている。

Fig.1 シミュレーションでの
アセチルラジカルの減衰：全エ
ネルギーは解離障壁の高さ
+50kcal/mol.
縦軸は確率 $P(t)$ 、横軸は時間 (ps)
破線が RRKM 理論による予想、'+'
が MD のトラジェクトリー平均



Tsallis 統計のパラメーター RRK(Rice-Ramsperger-Kassel) 理論 [13] にも Tsallis 統計と同じ形の分布関数が現れる。ここでは、反応速度定数は反応座標に反応障壁 $v^\ddagger$ と同じだけのエネルギーが分配される確率に比例するので、

$$k_{RRK}(E) = \nu \left(1 - \frac{v^\ddagger}{E}\right)^{\alpha-1} \quad (7)$$

となる。

RRKM 速度定数は RRK 理論 (7) に良く一致し、 $\alpha = 11.254$ が得られた。(この α は自由度の数 12 に近い。) これは速度定数の違いが Tsallis 統計での温度 β の違いだけに帰せられるということでもある [16]。第2節で考察したように、この温度は反応座標に分配されたエネルギーの分布を特徴づけている。

実際にシミュレーションで得られた分布もまた MC、MD の両方で Tsallis 統計に一致した [16]。結合伸縮の速度分布から得られた、温度、 q パラメーターは MC、MD で同じような値をとっていた。一方、反応座標である CC 結合では、MD の温度が低く、 q パラメーターが 1 に近づいていた。これは、non-RRKM 的振る舞いに対する Tsallis 統計からの描像を与える、つまり反応が進む内に反応座標だけが冷えてしまうため、反応は進みづらくなり、速度定数は小さくなる。

4 エンケファリンの折れ畳み

予備的な結果ではあるが、Tsallis 統計のタンパク立体構造予測への応用 [17] について紹介する。

タンパク質のように莫大な数の自由度を持つ系では、ポテンシャルエネルギー面上の準安定構造が無数に存在するため、通常のモンテカルロ計算では低温の熱平衡分布を生成するのは難しい。さらに、ペプチド鎖が一次、二次、三次、...といった階層的な構造を形成

することを反映して、準安定構造の間を隔てるエネルギー障壁もまた様々なスケールの階層を持つ。

そこで、準安定構造に捉えられずに配座空間を広く探索するためには、ランダムサンプリングにも様々なスケールの揺らぎを持たせる必要があると思われる。Tsallis 統計はべき則的な長く尾を引く分布を与えるので、こうしたサンプリングを行うのに都合が良い。この統計集団の温度と q パラメーターの調節が難しいという問題は、複数の異なったパラメーターを持つ統計集団を組み合わせることで回避しようと試みた。

Tsallis 統計レプリカ交換法による折れ畳みシミュレーション ここでは、独立な N 個のタンパク分子のレプリカの統計集団（拡張アンサンブル）を考える。それぞれのレプリカは異なった温度、 q によって特徴づけられ、別々の分布に従う。シミュレーションは、レプリカ毎のランダムウォークと、レプリカ間の座標の交換から成る。

ポテンシャル関数として ECEPP/2 を用い、エンケファリンについてシミュレーションを行った。詳細釣合を満たすように配座を交換することで、それぞれのレプリカに最安定構造だけでなく高エネルギー領域までの広い配座空間をサンプルさせることができた。

しかし、エントロピー指標 q の分布によって、配座の交換速度（サンプリング効率）は大きく変わってしまう。系の性質と q の関係は孤立系であれば第 2 節のように考えることができるが、タンパク質折れ畳みは孤立系で起こっているわけではない。 q を系の微視的自由度の数と関連づけるのとは別に、階層性 [8]、非加法性と相関などとの関連が求められるのではないだろうか。

5 終りに – 非加法性

本稿では、Tsallis 統計を化学反応に適用する試みについて述べた。この一般化された統計力学で定義される温度は、ラジカルな非平衡分布、non-RRKM 的振る舞いを特徴づけることができ、また、タンパク折れ畳みシミュレーションにも適用できた。しかし、エントロピー指標 q については曖昧な部分が残っており、Tsallis エントロピーの重要な性質である非加法性²についても考察しなかった。そこで最後に、非加法性が反応の統計的記述においてどのように現れるかについて触れておきたい。

系を部分系 A 、 B に分割したとき、Tsallis エントロピーは、部分系 A のエントロピーと条件付きエントロピー $S_q(A|B)$ の単なる和ではなく、

$$S_q(A, B) = S_q(A) + S_q(A|B) + (1 - q)S_q(A)S_q(A|B) \quad (8)$$

となることが見いだされる [9]。 $1 - q$ は非加法性の尺度となっている。一方、Boltzmann エントロピー ($q \rightarrow 1$) は加法的である。

化学反応が進行する系はどちらなのだろうか？分子を分割する場合、部分系の間の相互

² Tsallis 統計は非加法的統計力学とも呼ばれる。

作用が大きいので空間的に非加法的である。緩和時間が反応時間よりもはるかに短ければ時間的に加法的だが、非平衡化学反応では時間的非加法性が問題になる。

すると、非加法的な反応系を記述するためには非加法的エントロピーから出発するのが自然に思える。これまでのところ、Tsallis 統計の化学反応への応用は知られていないものの、さまざまな応用例 [3] をみる限り、適用範囲は非加法性を持つ一般的な系へと広がっている。問題は、通常の統計的反応速度論では説明することのできない、選択的な反応、特異的な分子機能を Tsallis 統計によって理解できるかということである。

分子機能が発現するために、微視的な非平衡性が大きな役割を果たしていると思われるが、化学反応の複雑さが理解を妨げている。しかし、拡張された統計力学が非平衡分布をも少数の熱力学的変数によって特徴づけることができるようになれば、系の複雑さに煩わされることはない。分子機能に必要な非平衡性は何かという問い掛けが、統計物理をもっと豊かにするだろう。

謝辞

報告した成果の中で、ラジカル反応 [15][16] については青柳睦助教授 (分子研)、タンパク折れ畳み [17] は岡本祐幸助教授 (分子研) との共同研究によるものです。Non-RRKM 的振る舞い [15][16] については、戸田幹人助教授 (奈良女子大学)、小松崎民樹助教授 (神戸大)、高見利也博士 (分子研) との議論が非常に有益でした。すべての方々に深く感謝いたします。

Tsallis 統計については他にも様々な方から教えていただきましたが、本稿に何らかの間違ひがあるとすれば、すべて筆者の責任です。多くの方からの批判、意見をお待ちしています。

参考文献

- [1] C.Tsallis, J. Stat. Phys. 52, 479 (1988)
- [2] B.M. Boghosian, Phys. Rev. E 53, 4754 (1996); C. Tsallis et al., Astro. Lett. and Communications 35, 449 (1998); Phys. Lett. A 174, 384 (1993)
- [3] Tsallis 統計に関する文献は <http://tsallis.cat.cbpf.br/> に網羅されている。
- [4] 住 斉; 「化学反応論の新しい展開 – 分子立体構造の遅い熱揺らぎ効果 –」、日本物理学会誌、46(1991)
- [5] Y.Mizutani and T.Kitagawa, Science, 278, 443 (1997)
- [6] A.R. Plastino and A. Plastino, Phys. Lett. A, 193, 140 (1994)
- [7] 阿部 純義; 数理科学, 442, 57(2000)

- [8] P.A. Alemany, Phys.Lett. A, 235, 452(1997)
- [9] S. Abe, to appear in Phys. Lett. A (e-print, cond-mat/0005539)
- [10] 岡本 祐幸、物性研究、70-6, 719 (1998)
- [11] Y. Sugita and Y. Okamoto, Chem.Phys.Lett. 314, 141 (1999)
- [12] U.H.E. Hansmann, Chem.Phys.Lett. 281, 140 (1997)
- [13] K.A. Holbrook, M.J. Pilling and S.H.Robertson, Unimolecular Reactions (John Wiley & Sons, 1996)
- [14] T.Shibata,H.Li, H.Katayanagi, and T.Suzuki, J.Phys.Chem. A, 102, 3643 - 3647 (1998)
- [15] 伊藤 正勝、青柳 睦、分子構造総合討論会 講演予稿集 2B8(2000);M.Ito and M.Aoyagi, J.Chem.Phys., 投稿中
- [16] M.Ito and M.Aoyagi, 投稿準備中
- [17] 伊藤 正勝、岡本 祐幸、生物物理学会第38回年会 講演予稿集 3A1500