

化学におけるコネクショニストアプローチ

名大人間情報学 笹井理生

多数の原子、分子が関与する化学現象は複雑な過程である。異なったタイプの相互作用が競合、あるいは協調し、バラエティーに富んだ動きを見せる。ここでは2つの例、水の動的揺らぎと蛋白質の折れ畳みについて考え、大自由度の分子系に隠された新しい法則を探る。

水素結合ネットワークの組み替え運動

液体の水の熱力学的性質は他の単純な分子性液体に比べて際だって異なっている。大きい比熱、4°C の密度極大、などはその良く知られた例である。これらの異常な性質は水分子が互いに水素結合でつながり、ネットワークをつくっていることによる。計算機シミュレーションによってこのネットワークは室温、常圧では(1)ランダムで(2)マクロなサイズまでパーコレートしていることがわかった。¹⁾ 液体の水は、いわば、頻繁に組み替えを起こすゲルと考えても良い。^{2), 3)} では、このネットワークはどのような仕方で、どのような時間、空間スケール、エネルギースケールで組み替えを起こすのだろうか？これは生体内反応など多くの重要な水溶液反応のダイナミクスを理解するために、避けて通れない問いである。

分子動力学計算によりネットワーク組み替え運動のおぼろげな姿が見え始めてきた。

^{3), 4)} 水のランダムなネットワークは 10^{-13} 秒程度の間、ほぼ一定のトポロジを保持したまま熱振動している。しかし、ネットワークのあちこちには歪みや結合の切れ目が生じている。それで、歪みの集中した部分の分子は回転、並進を伴って再配置される。それに伴ってネットワークの幾何学的構造が変る。図1は構造変化に伴うネットワークのエネルギー変化を示したものである。⁵⁾ 短い (10^{-14} 秒程度の) 時間スケールの揺らぎと、長い (10^{-11} 秒程度の) 時間スケールの変化が共存していることがわかる。

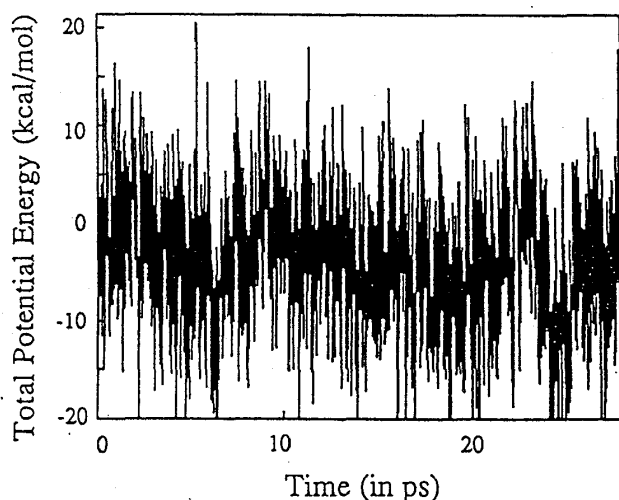


図1、分子動力学計算による64個の水分子ネットワークのエネルギー揺らぎ。
(文献5)

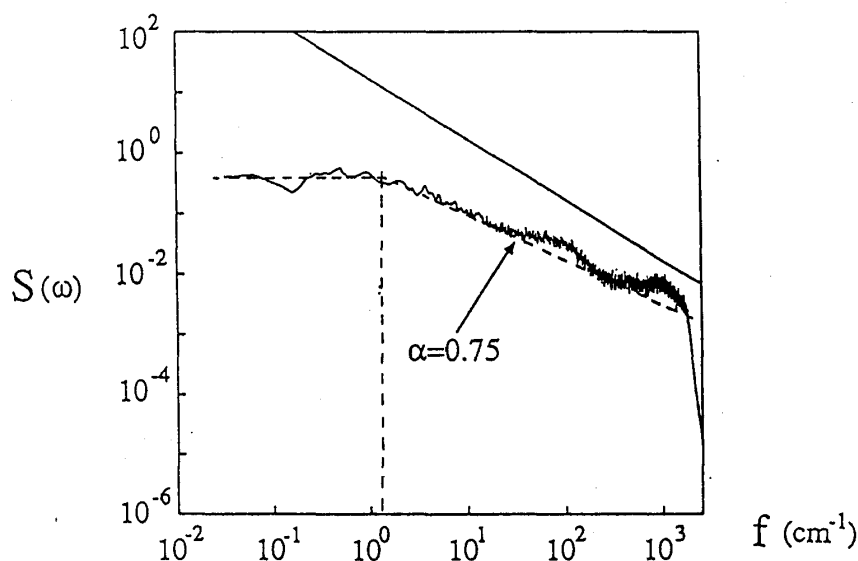


図 2、 64 個の水分子のエネルギー変化のパワースペクトラム。 f は振動数。
実線は $1/f$ (文献 5)

図 2 は図 1 のエネルギー変化をフーリエ変換したパワースペクトルである。低振動数側に折れ曲がりがあり、この系（分子数 64 個）では 10^{-11} 秒程度より長時間の相関がないことを示している。高振動数の 2 つのピークはそれぞれ、分子の並進振動と回転振動の共鳴である。中間の振動数領域ではスペクトルはほぼ $f^{-0.75}$ でフィットできる。この様にスペクトルは Lorentzian から大きくずれている。つまり、エネルギー揺らぎの緩和は単純なデバイ緩和ではない。緩和時間が単一ではなく、少なくとも 3 桁にわたって階層的に分布していることを示唆している。

しばらく振動しているネットワークが時々、ぐにゃっと形をかえる。小規模な変形は頻繁に、大規模な変形は比較的長い時間間隔で起こる。その様子は Coupled Map 系の示す大自由度カオスに似ていると言えるかもしれない。⁶⁾

またネットワークの運動は、でこぼこの階層的な多谷構造を持ったエネルギー面上の運動とみなすこともできる。スピングラスとの類比も興味深い。⁷⁾

蛋白質の折れ畳みの統計力学 ^{8), 9)}

遺伝暗号に従って生合成された蛋白質は、自由エネルギーを最小化するような立体配置に折り畳まれて初めて生理的活性を示す。蛋白質は生理的活性のある構造の他に、たくさんの異なった立体構造を取り得るので、それに対応してエネルギー面は非常にでこぼこしているはずである。蛋白質の折れ畳み過程はこの多谷エネルギー面上の運動として特徴づけられる。ここではエネルギー面の様子、折り畳みの条件、ダイナミックスについて調べるために、蛋白質の minimal なモデルを平均場近似で考察する。

いま、簡単のために側鎖を無視し、主鎖の α 炭素だけに注目する。 i 番目のアミノ酸の α 炭素の 3 次元座標を r_i と書き、 i 番目と j 番目の α 炭素の距離を $r_{ij} = |r_i - r_j|$ とする。問題としている蛋白質は N 個のアミノ酸がつながってできているとする。アミノ酸間の相互作用が 2 体のポテンシャルで書けると仮定して、ハミルトニアンを

$$H = k_B T A \sum_i (r_i - r_{i+1})^2 + \sum_{i < j} V_{sa}(r_{ij}) - \sum_{i < j} V_{ij}(r_{ij}) \quad (1)$$

とする。

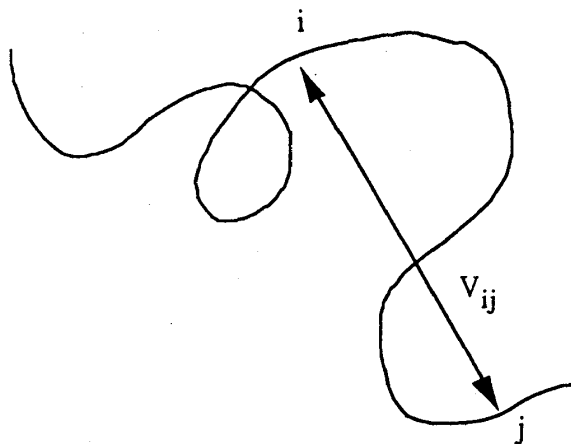


図 3

ここで、第一項は蛋白質が1次元鎖であることを保証しているバネの項。 $A^{-1/2}$ は $|r_i - r_{i+1}|$ 程度のミクロな長さである。第二項は i 番目と j 番目のアミノ酸が接近しすぎた時に斥力を与える self-avoiding の項

$$V_{sa}(r_{ij}) = \frac{\hat{V}}{N} e^{-\hat{\epsilon}(r_{ij})^2} \quad (2)$$

$\hat{\epsilon} \sim A$ とする。(1)の第三項はアミノ酸配列によって決る特異的な相互作用。ここでは考えやすいように V_{ij} を、問題としている蛋白質を正しく折れ畳む駆動力となる部分、 $\bar{V}_{ij}$ 、とそれ以外の部分 V'_{ij} に分ける；

$$V_{ij}(r_{ij}) = \bar{V}_{ij}(r_{ij}) + V'_{ij}(r_{ij}) \quad (3)$$

正しく折れ畳まれたときの座標を r_i^T とし、 $r_{ij}^T = |r_i^T - r_j^T|$ を用いて

$$\bar{V}_{ij}(r_{ij}) = \frac{V}{N} \exp\{-\epsilon_1(r_{ij} - r_{ij}^T)^2\} \quad (4)$$

と書く。残りの V'_{ij} をノイズとみなす。様々な蛋白質のアンサンブルに関する平均を $[\dots]_{av}$ と書いて、

$$\begin{aligned} [V'_{ij}(r_{ij})]_{av} &= 0, \\ [V'_{ij}(r_{ij}) V'_{ij}(\rho_{ij})]_{av} &= \mu \left(\frac{V}{N}\right)^2 \exp\{-\epsilon_2(r_{ij} - \rho_{ij})^2\}, \end{aligned} \quad (5)$$

と考える。 μ は V'_{ij} の寄与の程度を表す量である。 $\epsilon_1 > \epsilon_2 > A$ とする。

この様に定義されたハミルトニアンで記述される鎖は様々な状態を取り得る。高温で

(1) の第一項が重要なときは、ランダムなガウス鎖の状態になる。ランダムコイル状態である。低温で $\bar{V}_{ij}$ が重要になると正しい構造に折れ畳まれる。これを折れ畳み状態と呼ぶ。しかし、低温で V'_{ij} が大きな寄与をすると、生理的に不活性な間違っただ構造に折れ畳まれてしまう。この状態をガラス状態と呼ぶことができる。さらに (1) の第一項と第三項が同程度に重要なとき、鎖は折れ畳み状態と同じ様な半径の球状のかたまりに収縮しているが、特定の構造を持たずに液体のように動きまわることがある。これをモルテングロビュール状態と呼ぶ。

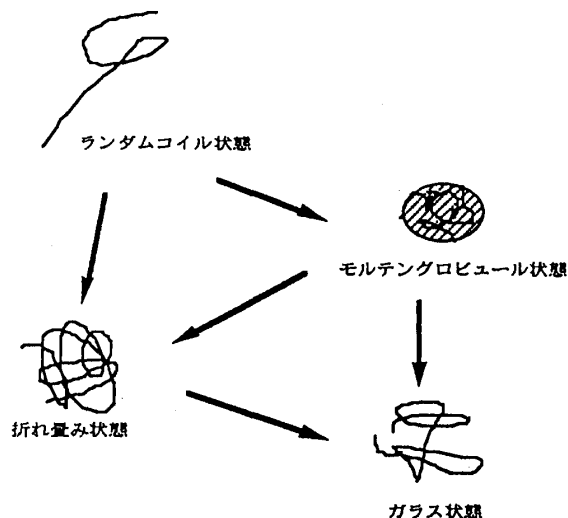


図 4

様々な状態の存在条件、転移温度を調べるために平均場近似を用いる。アミノ酸配列はクエンチされたランダムネスとみなすことができるので、 $[\dots]_{av}$ はレプリカ法で取り扱うことができる。スピングラスのときの様に、ノイズ項 V'_{ij} がガラス転移（レプリカ対称性の破れ）を引き起こす。図5は得られた相図である。

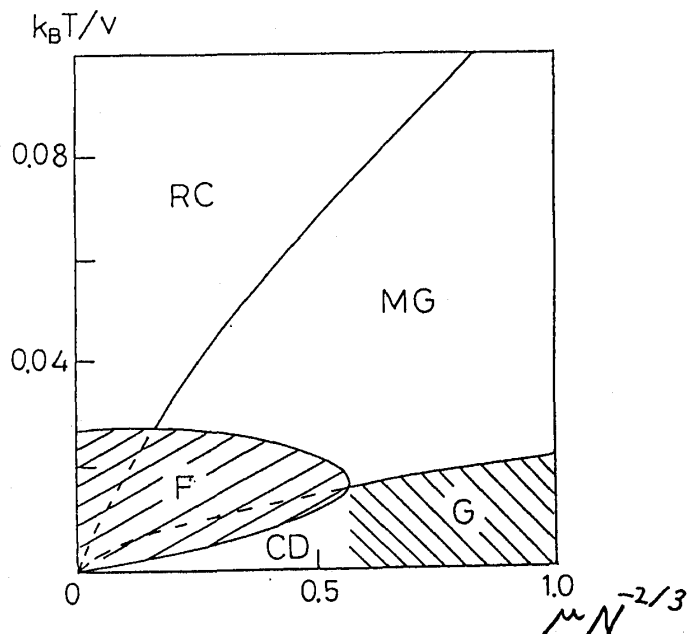


図 5、RC はランダムコイル状態、F は折れ畳み状態、MD はモルテングロビュール状態、G はガラス状態、CD はリエントラントガラス状態（低温変性状態）。縦軸は v で規格化された温度、横軸はノイズの強さ μ 。

転移温度の N, μ , 依存性は

$$\text{ランダムコイル-モルテングロビュール転移; } T_{\text{RC-MG}} \approx \mu^{1/2} N^{-1/6} v$$

$$\text{ランダムコイル-折れ畳み転移; } T_{\text{RC-F}} \approx v / \{\log(C/A)\} + \mu N^{-1} v$$

$$\text{モルテングロビュール-折れ畳み転移; } T_{\text{MG-F}} \approx v / \{\log(C/A)\} - \mu N^{-1} v$$

$$\text{低温変性転移; } T_{\text{CD}} \approx \mu N^{-1} v$$

$$\text{ガラス転移; } T_{\text{G}} \approx \mu^{1/2} N^{1/2} v / \{\log(D/A)\}^{1/2}$$

ここで C/A は折れ畳み状態における立体構造の揺らぎの尺度、 D/A はガラス構造における揺らぎの尺度。これらの結果からランダムコイル状態の鎖がいかにして折れ畳まれるか、シナリオについて考察することができる。また、折れ畳み構造を予言するための計算法を開発するための指針とすることができる。

コネクショニストアプローチ

大自由度分子系の研究では、計算機の発達とともに詳細な分子動力学計算が可能になり、多くの成果があげられてきた。しかし、計算結果として得られるデータの中にどんな法則が隠されているのか、それは大量のアウトプットを眺めただけではわからない。新しい概念の発掘のためには、むしろ計算の精度を上げる努力とは逆に、粗視化によって単純なモデルをつくる必要があると思われる。粗視化によって原子分子間のつながり方、相互作用の競合、協調の仕方をモデル化しようとするアプローチは、神経回路理論の言葉を借りればコネクショニストアプローチと呼べるかもしれない。その様なモデル的思考と詳細な分子動力学計算を相補的に組み合わせることによって、大自由度分子系の示す謎が解かれて行くであろう。そこではフラストレーション、多谷構造エネルギー面上のダイナミックス、大自由度カオス、などの基本的概念が重要な役割を果たすはずである。

文献

- 1) F.H. Stillinger and A. Rahman, *J. Chem. Phys.* **60**, 1545 (1974).
A. Geiger, A. Rahman, F.H. Stillinger, *J. Chem. Phys.* **70**, 273 (1979).
- 2) M. Sasai, *J. Chem. Phys.* **93**, 7329 (1990).
- 3) I. Ohmine and M. Sasai, *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **103**, 61 (1991)
- 4) H. Tanaka and I. Ohmine, *J. Chem. Phys.* **87**, 6128 (1987),
I. Ohmine, H. Tanaka, and P.G. Wolynes, *J. Chem. Phys.* **89**, 5852 (1988).
I. Ohmine and H. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **93**, 8138 (1990).
- 5) M. Sasai, I. Ohmine, and R. Ramaswamy, *J. Chem. Phys.* **96**, 3045 (1992).
- 6) K. Kaneko and T. Konishi, *Phys. Rev. A* **40**, 6130 (1989).
- 7) M. Sasai, unpublished.
- 8) M. Sasai and P.G. Wolynes, *Phys. Rev. Lett.* **65**, 2740 (1990).
- 9) M. Sasai and P.G. Wolynes, to be published in *Phys. Rev. A*.