高分子とカオス—異常拡散と階層的規則性—

複数の階層的時間スケールにまたがるタンパク質の“複雑”なダイナミックスを特徴づけるために、従来のリャプノフ指数を有限サイズ領域に拡張した有限サイズリャプノフ指数という解析手法を導入する。粗視化タンパク質モデルの折れたたみダイナミックスに対して、この手法を応用するとともに、観測された異常拡散現象について議論する。

松永康佑*・小松崎民樹**

Polymers and Chaos: Anomalous Diffusion and Hierarchical Regularity

Yasuhiro MATSUNAGA* and Tamiki KOMATSUZAKI**

Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University*

E-mail: yasukkjp@gmail.com

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University**

E-mail: tamiki@es.hokudai.ac.jp**

Abstract: A novel method is proposed which quantifies collectivity emerging at coarse-grained space and time scales in multi-scale protein dynamics. This is based on the combination of the principal component (PC) and the finite size Lyapunov exponent (FSLE). This method can systematically assess the coarse-grained dynamics at different scales in the reduced PC space. As an illustrative vehicle, we apply the method to a model protein composed of 46 amino beads with three different types of residues. We show how the motion of the model protein changes depending on the space scales and the choice of degrees of freedom. In particular, anomalous superdiffusion is revealed along the first PC in the unfolded state. The implication of the existence of superdiffusion in the folding dynamics is discussed.

Keywords: Lyapunov Exponent/Anomalous Diffusion/Protein Folding

1. はじめに

高分子化合物であるタンパク質は生物学における基本単位の一つである。物理・化学の立場から見ると、タンパク質の分子機能とは「外界からの刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応」とみなせる。ここでいう「刺激」とは一般に、ある特定の分子との分子間相互作用—複合体形成であり、それに伴って、タンパク質自体が構造を変化させ、次の段階の分子間相互作用が誘起される。タンパク質の立体構造はそうように特異的な基質に対して特異的な応答をする機構を内包した分子機械であるといえる。1分子計測技術の進展は、これまで集団平均に埋もれていた生体分子、それらの複合体、および機能システムにおける長時間分子記憶¹⁾などの新規な動的現象を呈示してきたが、熱揺らぎの環境下で、数 $k_B T$ のイベントである分子機能が頑健に発現する指導原理は解明されて

いない。分子機能のメカニズムを理解するということは、熱的に揺らぐ環境下において入力に対する応答としてどのようなダイナミックスが引き起こされるか、その応答の結果生まれたダイナミックスがどの程度の時間スケールまで緩和せず保持し得、次の応答を誘起するのか、などを把握し、定量化する必要がある。

「高分子とカオス」というテーマは、力学系理論の立場から見ても非常に魅力あるテーマである。カオスにおける基礎概念の多くは二つ以上の多数の独立した調和振動子が集まったような“解析解が求まる系（可積分系と呼ばれる）”をゼロ次とする摂動理論に基づいている。高分子のようにモード間の強い非線形相互作用が存在している強いカオス系においては、「可積分系+摂動項」という取り扱いで記述できる保証がない。また、さまざまな時間・空間スケールをもつ高次元相空間構造を“解剖し理解する”ための術（すべ）・概念をわれわれはほとんど知らない²⁾。そのため、

* (左)

横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 (230-0045 横浜市鶴見区末広町 1-7-29 (B406))・博士研究員、理学博士。2007年 神戸大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了。専門は生物物理、非線形物理。

** (右)

北海道大学電子科学研究所分子生命数理研究分野 (060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目)・教授、理学博士。1994年 総合研究大学院大学数物科学研究科 (分子科学研究所分子理論系第一) 博士後期課程修了。専門は化学物理、生物物理、非線形物理。

高分子をカオス力学系としてとらえる^{3), 4)}ことは、階層的な時間・空間スケールの運動が一体となって生起する分子機能の構築原理を探求するだけでなく、高次元カオス力学系の新たな概念を構築するうえでも両分野の垣根を越える刺激的かつ重要な研究対象である。

2. 粗視化されたスケールのカオスの強さを測る

カオスとは大雑把に言えば力学系における予測困難な“複雑”なふるまいのことである。カオスの特徴的な性質の一つとして「初期値に対する鋭敏性」があげられる。これは初期値の観測における小さな誤差が、時間とともに指数関数的に増大することを意味する。この指数関数的な増大により、小さな誤差でも短時間のうちに注目するスケールにまで成長するため、カオスの軌道においては長時間にわたる予測は不可能といわれる。またこれは、初期値のわずかな違いによって結果に大きな違いをもたらす性質であるとも解釈でき、カオス的であると考えられている大気現象において「ブラジルでの蝶の羽ばたきはよりテキサスでトルネードを引き起こすか」と問われるゆえんでもある。

さて、相空間上の無限小近傍内に存在する二つの初期値、 $\mathbf{x}(0), \mathbf{x}'(0)$ から出発する 2 本の軌道の間の無限小距離 $\delta(\mathbf{x}(t), \mathbf{x}'(t))$ が時間 t とともにどのように変化するかを評価しよう。 $\delta(\mathbf{x}(t), \mathbf{x}'(t))$ の時間発展の様相は一つの軌道 $\mathbf{x}(t)$ に沿って（時々刻々）線形近似した際の係数行列（相空間ヤコビ行列と呼ばれる）の積に基づいて求められる。この行列の最大固有値の $\log$ を取ったものが（最大）リャプノフ指数 λ と定義され、十分大きな t において $\delta(\mathbf{x}(t), \mathbf{x}'(t)) \sim e^{\lambda t}$ と近似される。系を構成する自由度の数だけ固有値は存在し、隣接した軌道が離れていく度合いは、相空間上の方向によっても変わる。相空間体積が保存される保存系では全固有値の総和はゼロになる。散逸系では全固有値の総和は負となる。（最大）リャプノフ指数 $\lambda > 0$ はカオス的な軌道に相当し、その場合わずかな誤差は指数関数的に増大する（前述した初期値鋭敏性）。リャプノフ指数は時間の逆数の次元をもち、 $\lambda > 0$ においては λ^{-1} は“軌道が初期値の記憶を忘れる”時間、つまり予測可能な典型的時間であると解釈される。一方、 $\lambda < 0$ においては誤差は（方向によらず）常に時間発展とともに零に漸近すること、ならびに $\lambda \equiv 0$ は相空間に（規則的な）“不変構造”が存在していることを意味する。

Braxenthaler ら⁵⁾ は helix I-loop fragment barnase (13 残基) の等温分子動力学計算を行い、リャプノフ指数を評価している。その結果によれば、タンパク質ダイナミックスの予測可能時間は $\lambda^{-1} \approx 5$ ps であり、二次構造などの大規模な構造変化が起こる時間スケールに比べるとはるかに短いことがわかっている。

リャプノフ指数は力学系のもつ時間スケールを特徴づけ

図1 FSLE の概念図

さまざまな有限の距離 $\Delta_i(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ ($i=0, \dots, N-1$) について、予測可能時間 $T(\Delta_i)$ を計算。 $T(\Delta_0)$ のみを示す。

るものであり、力学系にとって固有の量である。しかしながら、力学系が階層的に異なった時間・空間スケールをもつ場合には、リャプノフ指数のみによる特徴づけでは十分なことがある。卑近な例として、前述した大気現象をあげよう。大気現象を力学系と見なして、大気現象の担い手である流体を構成する分子運動に着目すると、その予測可能時間は大雑把に言って 10^{-10} 秒くらいだろう。しかしながら、たとえば天気予報といった数段上の階層、すなわち空間的に粗視化された視点に立てば、その予測可能時間は飛躍的に長くなる（天気予報の場合は約 10 日といわれている⁶⁾）。このように、リャプノフ指数は無限小空間領域で定義される量であるために、注目する空間スケールが粗視化された別の階層に属している場合の予測可能時間とは関連性がないことが多い。また、一般に熱浴にさらされている高分子系においては、無限小変位に対するリャプノフ指数は高波数成分が多い熱浴自由度との結合に強く依存し、高分子系の構造変化に係わるダイナミックスの性質を、本来反映していない可能性が高い。

90 年代後半、Vulpiani ら⁷⁾ および柴田・金子⁸⁾ によって、従来のリャプノフ指数を有限の空間スケールにまで一般化する試みがなされた。彼らは予測可能時間を無限小距離 $\delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ ではなく、有限の距離 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ において測り、それに対応するリャプノフ指数を評価した。これが有限サイズリャプノフ指数^{7), 8)} $\lambda(\Delta)$ と呼ばれる量である（図 1）。予測可能時間はさまざまな有限の距離 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ において測ることが可能なので、結果的に有限サイズリャプノフ指数 $\lambda(\Delta)$ は有限の距離 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ を横軸として、さまざまな Δ に対してプロットされることが多い。有限サイズリャプノフ指数は、 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}') \rightarrow 0$ の極限をとれば従来のリャプノフ指数に（それが存在する場合には）一致する。 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}') \rightarrow 0$ の極限では、非線形な時間発展方程式は線形化された方程式で近似することが可能であるが、 $\Delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ が有限の場合、一般にカオスの「引き延ばし」のみを評価する線形近似は破綻し、予測可能時間は「引き延ばし・折りたたみ」の非線形性の詳細に依存するようになる。したがって、有限サイズリャプノフ指数では、軌道に沿って線形化された相空間ヤコビ行列の積に基づく無限小変位に対する軌道不安定性の計算アルゴリズムが転用できない。そのため、柴田・金子⁸⁾ は、ある抽象力学系において、参照軌道のほかに近傍

の軌道群を実際に走らせ、あらかじめ設定した集団座標 Q に投影して、各空間スケール $\Delta = |Q - Q'|$ での軌道不安定性を評価している。階層的な空間スケールにおけるカオスの強弱の変化を評価する集団座標を同定するための一般的な処方箋はない。このことが、「重要な知見を与えるべき有限サイズリヤプノフ指数がなぜ高分子などの実在系に適用されてこなかったのか」の大きな理由の一つである。

3. タンパク質の折れたたみダイナミクス: 粗視化されたスケールにおける カオスの強さを調べる

本章では、多変量統計学で提案された主成分解析^{9)~11)}により得られる集団座標 Q_i を用いて、タンパク質の折れたたみダイナミクスの有限サイズリヤプノフ指数を論じた筆者らの最近の研究を紹介する（詳細は原著を参照された¹²⁾）。

有限サイズリヤプノフ指数による解析の有効性を調べる対象として、本稿では46個のビーズから構成される粗視化タンパク質モデル (BLN モデル¹³⁾) を用いる。BLN モデルのビーズの種類には疎水性 (hydrophobic), 親水性 (hydrophilic), 中性 (Neutral) の3種類があり、アミノ酸残基による化学的性質の違いを表現している。ポテンシャルエネルギー関数の詳細は紙面の都合上割愛させていただくが、結合長、結合角、二面角、非共有結合項からなる関数であり、中性のビーズを含む二面角がループを形成しやすく、また疎水性のビーズが引き合うことで β -barrel と呼ばれる最安定構造をもつモデルである。なお、非共有結合項は van der Waals ポテンシャル形を用いており、 ϵ の深さの谷をもつ。さらに、今回は郷-相互作用¹⁴⁾を付加して転移温度付近 ($0.4 \sim 0.5 \epsilon/k_B$) において2状態的な構造転移 (Folded 状態と Unfolded 状態) を起こすようにしている。

筆者らは BLN モデルに対して、転移温度を含むさまざまな温度での等温分子動力学計算¹⁵⁾ (系と仮想的な熱浴を結合させて、系の速度が設定した温度を与えるようにダイナミカルに調節する方法) を行い、その時系列から主成分座標を求めるとともに、得られた第 i 主成分座標を用いた距離 $\Delta Q = |Q_i - Q_j|$ を使って有限サイズリヤプノフ指数を評価した。温度 0.2, 0.4, 0.6, 2.0 ϵ/k_B における第 1, 7, 50 主成分の距離 ΔQ_i を用いた有限サイズリヤプノフ指数を図2に示す。横軸は ΔQ_i を各主成分における揺らぎの標準偏差 a_i で規格化している。どの主成分も標準偏差で表される有限の範囲を運動しているため、空間スケール $\Delta Q_i \rightarrow \infty$ の極限では、有限サイズリヤプノフ指数はかならずゼロに漸近する。注目すべきは $\Delta Q_i/a_i$ の関数として有限サイズリヤプノフ指数がどのように減少しているか、である。図2に示されるように、揺らぎの大きな主成分座標 (図2では第1主成分) に沿って有限サイズリヤプノフ指数は標準

図2 温度 0.2 (○), 0.4 (□), 0.6 (△), 2.0 (×) ϵ/k_B における有限サイズリヤプノフ指数 $\lambda(\Delta)$. 距離の定義として Q_1 (実線), Q_7 (破線), Q_{50} (点線) を用いた。

図3 タンパク質折れたたみダイナミクスの概念図。

偏差 a_i に漸近するはるか手前で減少し、微視的な領域と粗視化された領域で二つの異なる有限サイズリヤプノフ指数 (平坦になっている領域) が存在することがわかる (一方で、揺らぎの小さい高波数の主成分座標になるにつれて1種類の有限サイズリヤプノフ指数しか見いだされなくなる)。すなわち、揺らぎの大きな遅い集団座標に沿った軌道は、微視的には強いカオスであるが、粗視化されたスケールでは弱いカオスを呈することを示唆している。それでは、粗視化されたスケールで弱いカオスはあるどのような性質の運動を生み出しているのだろうか?

詳細な説明は原著¹²⁾に委ねるが、とくに Unfolded 状態において、粗視化されたスケールにおける運動の性質の一つとして、スーパー拡散 (通常の拡散に比べてより弾道的な拡散) が観測された。一方で Folded 状態においては、粗視化された運動は通常拡散的な傾向をもつ。スーパー拡散から導ける一つの特徴は、それが通常拡散に比べて過去の運動の履歴をより長い時間保持しているということである¹⁶⁾。スーパー拡散の研究においては、このような記憶を保持した運動が、広い空間上にランダムに配置された小

な領域の探索効率に寄与していることが指摘されている¹⁷⁾。このことは、Unfolded 状態において観測されたスーパー拡散がタンパク質の広大な構造空間における小さな Folded 状態領域の探索効率に寄与している可能性を示唆する¹²⁾ (図 3)。

ここで得られた結果は温度をどのように調節するかという計算手法やモデル自体にも依存するはずである。仮に慣性や記憶効果を見捨てる overdamped なランジュバン方程式に基づく軌道の場合には同じ結論には到達しない。また、水を頭に入れて分子動力学計算でも高分子系のみから構成される集団座標と周囲の水分子の力学自由度も考慮に入れた集団座標では、得られる結果が質的に異なることが容易に推測される。「溶媒+高分子」の集団座標が高分子のみから構成される力学的根拠は存在しない。生体分子と水における「系と環境の分離」すなわち「部分と全体」という問題を考察することを通して「熱的に揺らぐ環境下においてどのようにタンパク質が折れたため、頑健に機能を発現するのか」に対する原理が解明されることが望まれる。

文 献

- 1) Z. Zhuang, H. Kim, M. J. B. Pereira, H. P. Babcock, N. G. Walter, S. Chu: *Science*, **296**, 1473 (2002)
- 2) "Geometric Structures of Phase Space in Multi-Dimensional Chaos: Applications to Chemical Reaction Dynamics in Complex Systems," *Adv. Chem. Phys.*, **130A**, **130B**, M. Toda, T. Komatsuzaki, T. Konishi, R. S. Berry, S. A. Rice, Ed., 2005, 1224 pp.
- 3) 小松崎民樹, 松永康佑: 生物物理, **42**, 285 (2002)
- 4) T. Komatsuzaki, K. Hoshino, Y. Matsunaga: *Adv. Chem. Phys.*, **130B**, 257 (2005)
- 5) M. Braxenthaler, R. Unger, D. Auerbach, J. A. Given, J. Moult: *Proteins*, **29**, 417 (1997)
- 6) E. N. Lorenz: *Tellus*, **21**, 3 (1969)
- 7) E. Aurell, G. Boffetta, C. Crisanti, G. Paladin, A. Vulpiani: *Phys. Rev. Lett.*, **77**, 1262 (1996)
- 8) T. Shibata, K. Kaneko: *Phys. Rev. Lett.*, **81**, 4116 (1998)
- 9) T. Ichiye, M. Karplus: *Proteins*, **11**, 205 (1991)
- 10) A. Kitao, S. Hayward, N. Go: *Proteins*, **33**, 496 (1998)
- 11) A. Amadei, A. B. M. Linssen, H. J. C. Berendsen: *Proteins*, **17**, 412 (2004)
- 12) Y. Matsunaga, C. B. Li, T. Komatsuzaki: *Phys. Rev. Lett.*, **99**, 238103 (2007).
- 13) J. Honeycutt, D. Thirumalai: *Biopolymers*, **32**, 695 (1992)
- 14) N. Go: *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **12**, 183 (1983)
- 15) H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak: *J. Chem. Phys.*, **81**, 3684 (1984)
- 16) K. Falconer: "Fractal Geometry," 2nd ed., Wiley, 2003, Chapitre 16
- 17) G. M. Viswanathan, S. V. Buldyrev, S. Havlin, M. G. E. da Luz, H. E. Stanley: *Nature*, **401**, 911 (1999)