

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19540392

研究課題名(和文) 生体分子における記憶機能の重要性と非平衡現象論

研究課題名(英文) Nonequilibrium thermodynamics for fluctuations of biopolymers

研究代表者

中川 尚子 ( NAKAGAWA NAOKO )

茨城大学・理学部・准教授

研究者番号：60311586

研究成果の概要(和文)：生体分子の動作機構を記載する方法論を作ることを目指し、非平衡系での熱力学関係式の構築とタンパク質モデルでの遅い揺らぎの特徴づけを行った。前者として、非平衡定常状態の微視の状態に関する分布関数の平易な表現を導出することに成功し、それによってクラウジウス関係式の非平衡への自然な拡張を得ることができた。非線形非平衡領域まで通用するクラウジウス関係式を導出することにも成功し、非平衡では熱力学構造に独特のねじれが存在することを示した。後者の研究では、4点相関関数を用いて遅い揺らぎの特徴づけを行った。

研究成果の概要(英文)：Aiming at the construction of the formulation to describe the working mechanism of biopolymers, we study nonequilibrium steady states analytically. We obtain a concise expression for the probability distribution function correct up to the second order of the degree of nonequilibrium. From this expression, we arrive at a naturally extended Clausius relation to nonequilibrium. We next extend the relation to the second order of the degree of nonequilibrium and find that we should include a twist term, which especially appears in nonlinear nonequilibrium. From a different point of view to examine proteins' dynamics, we study slow fluctuations in a protein model and characterize them by a four-point correlation-functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・数理物理・物性基礎

キーワード：統計物理学、非平衡・非線形物理学

## 1. 研究開始当初の背景

近年の実験技術の進歩によって生体分子が1分子レベルで観測可能となり、旧知の熱力学的知見では理解しきれぬ現象が報告された。例えば分子モーター運動の反応速度論からのずれや、タンパク質内部の定常揺らぎの異

常性、RNA折り畳み過程での仕事分布などがあげられ、これらを理解するための新しい枠組が必要である。

代表者は申請に先立ち、生体分子の機能と大きな揺らぎの関係や、タンパク質の揺らぎから構造揺らぎのみを引き出し特徴づける熱

力学量の同定, 非平衡状態で生じる方向流を平衡状態の計測量から切り出す方法の提案など, 生体分子にも非平衡系にも理解を深めており, 本研究計画に着手する準備が整っている。

## 2. 研究の目的

生体分子の機能を物理学の立場から解明するための第一歩として, 強い非平衡状態で状態の安定性を議論するために必要不可欠な熱力学的枠組みを作り, さらに議論の中に生体分子特有の記憶効果の影響を取り込む方策を探る。

## 3. 研究の方法

### (1) 非平衡定常系における熱力学構造の抽出

確率モデルに基づく純理論的研究により, 線形応答領域を越えた強い非平衡下での熱力学関数と熱力学関係式の具体形を提案する。それを下敷に非平衡下での安定性を論ずる方法を構築する。得られた熱力学関係式はモデル系への数値実験を通して実証する。

### (2) 生体分子の記憶効果の定量化

タンパク質のモデル系として知られるGo-likeモデルを用いて, 分子動力学計算を主たる方法とし研究を進める。統計力学的観点から数値データを取り扱い, 生体分子の異常揺らぎと記憶効果の特性を調べる。

## 4. 研究成果

### (1) 非平衡定常系における熱力学構造の抽出

熱伝導系や電場により定常的に電流が駆動される系などを非平衡定常系と呼ぶ。定常状態を保つために外部から系にエネルギーが流入しつづけ, 定常的な散逸を伴う系である。生命現象は散逸系での現象であるため, 生命現象に対する理解を構成するための枠組みとして非平衡定常系を理解する熱力学を構築しておくことは不可欠である。旧知の熱力学や統計力学はそもそも平衡状態にある系, つまり定常状態を保つための駆動を必要とせず定常散逸しない系に対して成立する枠組みであり, 非平衡定常系への熱力学・統計力学の拡張はいまだ未知である。この状況を打破するために, 統計力学的見地から基礎法則の探求を行った。

本研究では, マルコフ的な確率過程に従う系について理論的研究を行った。非平衡系でも利用可能な微視的關係式として, 平衡系の詳細釣り合いを非平衡に拡張した関係式(局所詳細釣り合い)

$$P(\hat{\Gamma}) = P(\hat{\Gamma}^+) \exp(\Theta(\hat{\Gamma}))$$

が知られている。 $\Gamma$ は微視的状态

$\Gamma = (\{x\}, \{p\})$ を意味し, その時間発展により実現される微視的径路を $\hat{\Gamma}$ とする。

$\Theta(\hat{\Gamma})$ は熱浴でのエントロピー生成( $k$ 番目の熱浴から系に流れた熱を $Q_k$ とすると $\Theta = -\sum_k Q_k/T_k$ )である。 $\hat{\Gamma}^+$ は微視的径路 $\hat{\Gamma}$ の時間反転径路で,  $P(\hat{\Gamma})$ と $P(\hat{\Gamma}^+)$ は $\hat{\Gamma}$ と $\hat{\Gamma}^+$ についての遷移確率である。

局所詳細釣り合いを利用して最初に導出したのは, 非平衡定常系の微視的状态についての分布関数のわかりやすい表式

$$\rho(\Gamma) = \exp(S - (\langle \Theta \rangle_{\Gamma^*} - \langle \Theta \rangle_{st})/2)$$

である。線形応答領域を越えて, 2次の非平衡度まで正しい表式になっている。 $S$ はのちほど説明する「非平衡に拡張されたエントロピー」の役割を果たす定数である。この分布表式は, 平衡系のカノニカル分布におけるボルツマン因子を, 熱浴におけるエントロピー生成(つまり熱浴から系に流れ込む熱を熱浴温度で割ったもの)の始状態および終状態に関する条件付き平均値のペア $\langle \Theta \rangle_{\Gamma^*}$ と $\langle \Theta \rangle_{st}$ で記述するように書き直した形になっている。平衡系でカノニカル分布をもとに熱力学関係式を導出できるのと相似の考え方を適用することができるため, この分布表式から非平衡定常系の熱力学構造を抽出する出発点となる。

次に, この分布表式を用いて非平衡定常系での状態変化に適用できる熱力学関係式の導出を行った。平衡熱力学でもっとも基本的な熱力学関数であるエントロピーは, 分布関数を用いてシャノンエントロピーとして表現できることが知られている。非平衡定常系で同様の議論が可能か否かを追究し, エントロピーを対称化シャノンエントロピー

$$S = - \int d\Gamma \rho(\Gamma) \log \sqrt{\rho(\Gamma)\rho(\Gamma^*)}$$

とすることにより, 熱力学の基本関係式であるクラウジウス関係式を非平衡定常系に拡張することに成功した。準静的な外部操作に伴うエントロピー変化を $\Delta S$ , 熱浴での過剰エントロピー生成の平均値を $\langle \Theta_{ex} \rangle$ とすると, 拡張されたクラウジウス関係式は

$$\Delta S + \langle \Theta_{ex} \rangle = O(\varepsilon^2 \Delta)$$

と書ける。ここで右辺の $O(\varepsilon^2 \Delta)$ は準静操作に伴い生じる誤差項で,  $\varepsilon$ は非平衡度を表す無次元量,  $\Delta$ は操作による変化幅を定量化する無次元量を意味する。 $\Theta = -\sum_k Q_k/T_k$ を思い出せば, 誤差は付きまどうもの, この関係式はまさしく平衡系でのクラウジウス関係式の素直な拡張になっていることがわかる。なお, 過剰エントロピー生成とは, 計測されるエントロピー生成から時々刻

々の定常状態を維持するのに必要な定常エントロピー生成を差し引いた、純粋に外部操作による状態変化に起因する成分のことである。

拡張クラウジウス関係式には  $O(\varepsilon^2\Delta)$  の誤差項が存在するため、体積変化や温度変化を考える場合、関係式は非平衡度の一次までしか正しくないことになる。一方で熱浴の温度差を変化するなどといった非平衡度  $\varepsilon$  のみを変化させる場合には  $\Delta = O(\varepsilon)$  となるので、関係式は非平衡度の二次まで正しい関係式となる。このような関係式の精度ねじれは何に起因するのかという問題意識のもと、どのような操作に対しても非平衡度の二次まで正しい拡張クラウジウス関係式を導出した。以下ではこれを非線形拡張クラウジウス関係式と呼ぶことにする。

例えば体積変化のような熱力学的仕事を伴う準静操作の場合の非線形拡張クラウジウス関係式は、仕事を  $W$  として

$$\Delta S + \langle \Theta_{ex} \rangle - \langle W; \Theta \rangle / 2T = O(\varepsilon^3\Delta)$$
 となる。ここで  $\langle W; \Theta \rangle$  は操作中の仕事とエントロピー生成の相関であり、仕事と熱浴から系に流れた熱の相関で表現できる。この相関項は  $O(\varepsilon^2\Delta)$  の寄与を持つので、まさしく初めに導いた拡張クラウジウス関係式の誤差に主たる寄与をする効果と同定できた。つまり、仕事と熱の相関が非平衡系では無視できず、それがゆえに熱力学関係式に「ねじれ」があらわれる。このような熱力学的構造のねじれの存在は過去において一度も指摘されたことがなく、本研究によって非平衡系の熱力学構造に関して真に新しい知識を獲得するに至ったと言えよう。

上記の二つの熱力学関係式は準静極限で成立する関係式であるが、一方で、平衡熱力学には任意の操作について成り立つ熱力学第二法則が存在する。熱力学の非平衡定常系への拡張を行うためには、準静極限の関係式だけでなく一般的な操作で成り立つ不等式を獲得することは重要である。そこで、拡張クラウジウス関係式を不等式に拡張できるか否かを複数の観点から検討した。クラウジウス関係式が素直に不等式に拡張されると期待すれば、 $\Delta S + \langle \Theta_{ex} \rangle \geq 0$  のような不等式を予想するが、この不等式の成立には否定的な結果が得られた。具体的な反例として、熱伝導系において、熱浴の温度差を瞬間的に解消する場合をあげることができる。この場合、理想気体のような構成粒子間でエネルギー交換のない系では、期待される不等式を満たさないことが速やかに導ける。一方で、粒子間の衝突で局所的に速やかにエネルギーが交換される

ような(通常の液体のような)系では、期待される不等式は成立するようである。この結果は非平衡定常状態の熱力学的安定性の議論の難しさも意味しており、残念ながら、非平衡系への熱力学形式の拡張に際し避けることのできない難しさを示す結果になった。しかし、理想気体のような特殊な系を除くことにより、多くのマクロ系では第2法則を非平衡に拡張できる可能性は残っている。

また、以上の理論的研究の成果を実証する目的で、少数自由度系で数値実験を行った。数値的に過剰熱を測定するとともに、分布関数も決定して対称化シャノンエントロピー差を求め、両者を比較したところ、拡張クラウジウス関係式が正しいことが実証できた。分布関数は決して求められないような大自由度多体系で、エントロピー差を決める試みも行った。箱に詰められた剛体球多体系を熱伝導状態におき、分子動力学計算で過剰熱測定を行って、平衡状態から非平衡状態に変化させることで、非平衡状態でのエントロピーを決定した。

なお、上に述べた本研究の成果のうち第二法則に関わる成果を除き(準備中)、全てを査読つき論文誌にて発表した。

## (2) 生体分子の記憶効果の定量化

タンパク質には低温でのガラス転移とそれより高温での折り畳み転移が存在し、多くのタンパク質はこの二つの転移温度の中間温度帯で機能を発揮する。この温度帯でのダイナミクスは機能発現を理解する上で重要な役割をするはずであるが、ガラス転移よりも高温のこの温度帯で、遅い時間スケールでの揺らぎが存在するのか、それは記憶効果と呼ぶに足るものであるか、わからないままになっていることは多い。そこで、タンパク質の中間温度帯での遅い揺らぎを特徴づけ、二つの転移とどのような関係を持つか調べることにした。

タンパク質特有の複雑な折り畳み構造を残しながら単純化したモデルタンパク質としてGo-likeモデルがある。このモデルでは折りたたみ転移が明確に存在し、代表者による先行研究ではガラス転移に関係する動的相転移の存在を示唆する結果も得られている。このモデルに単純化されたためにそぎ落とされた現象もあるだろうが、分子動力学計算を十分に適用でき、それによってダイナミクスに関わる統計力学的研究を実施できるのは大きな利点である。

本計画ではタンパク質の遅い揺らぎダイナミクスの温度依存性に着目するため

、Go-likeモデルを用いて長時間スケールでの分子動力学計算を行った。時系列に埋まるダイナミクスを統計的に見るには、通常は時間相関関数について研究することが多い。そこで、まず、先行研究で特定している動的相転移温度の周辺での揺らぎの時間相関関数、および、折り畳み温度以下の中間温度帯での折り畳み過程の時系列の時間相関関数を調べた。ところが、設定した初期条件に依存して時間相関関数の特徴は大きくずれ、統計的に有意な議論を展開できない。時系列の揺らぎにとどまらず、時間相関関数自体に大きなゆらぎが存在するという事実、時間相関関数で遅いダイナミクスを定量化する方針は利用できないことが分かった。

そこで、次に、最近ガラス転移の臨界指数を議論するために開発された4点相関関数を利用する手法に着目した。ガラスでも時間相関関数自体の大きな揺らぎは常に存在し、その揺らぎを定量化することでダイナミクスの遅い揺らぎの性質を特徴づける手法である。タンパク質の遅い揺らぎでも何らかの特徴を抽出できる可能性が高い。4点相関関数は時間方向の2点と空間内の2点を取り定義した関数で、ある種の計測量に関する時間相関関数の揺らぎ幅を測ることとほぼ同値であり、dynamical heterogeneity を数値化できる。これによって、ガラス転移をダイナミクスに関する相転移として議論することが可能となり、これまでにいくつかのガラスのモデル系での数値実験や粉粒体系での実験などで吟味が行われている。タンパク質ダイナミクスの特徴を見る試みはまだ報告がない。

本研究では、まず、タンパク質が動的相転移(ガラス転移)を示している可能性がある低温領域で、4点相関関数の計算と解析を行った。もしモデルタンパク質の低温での振る舞いがガラス転移の特徴を持つならば、何らかの特異的温度が発見されるべきであるが、期待される特徴的变化を見出すことはできなかった。否定的結果になった原因として考えられる可能性は、(i)タンパク質のサイズが小さすぎて転移の特徴が揺らぎの中に埋もれてしまう、(ii)そもそも低温域にガラス転移はない、(iii)数値的計測に用いた観測量が不适当である、(iv)効果がわずかでもっと精度を上げた統計処理をしないと特

徴が見られない、などあげられ、最終的な結論を述べるには数値計算能力が足りないという事態になった。

タンパク質についての実験研究では、低温域に動的相転移点があるという意見と、転移は存在せず水の振る舞いが変わるだけであるという意見が存在し、長い間議論が交わされている。また、折りたたみ転移以下の温度ではそもそもガラス的であり、低温の現象にこだわる必要はないという見方も存在する。そこで、いったん発想を転換し、タンパク質の折りたたみ転移に同じ手法を用いることで、状況を理解することにした。折り畳み転移温度の近傍で4点相関関数の揺らぎを数値計算により精査したところ、転移点のごく近傍で特異的变化を示す様子が見られた。現在、より明確に変化をとらえるべく、統計性を上げて議論の精度を向上させるために数値計算を続けており、同時並行で論文を執筆中である。

上記研究と同時並行で、代表者が以前提案した、タンパク質の遅い揺らぎ揺らぎに関する熱力学量を扱うための方法論について、さらなる研究もおこなった。5種類のタンパク質についてのGo-likeモデルを用いてinherent structureの状態密度を決定し、速い揺らぎの主成分である調和モードを差し引いて熱力学量引き出す方法を改善した。理論的考察による改善点の洗い出し、数値データを整理し直した結果、以前提案した方法が比熱や内部エネルギーなどの見積もりには有効な方法となっていることを示すことができた。しかしながら自由エネルギーの決定についてはさらなる考察が必要なことも分かった。この成果について詳細に記述した査読つき論文を出版した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1. Teruhisa S. Komatsu, Naoko Nakagawa, Shin-ichi Sasa and Hal Tasaki, Entropy and nonlinear nonequilibrium thermodynamic relation for heat conducting steady states, Journal of Statistical Physics, 査読有, vol.142 (2011), p. 127-153
2. Teruhisa S. Komatsu, Naoko Nakagawa, Shin-ichi Sasa, Hal

- Tasaki and N. Ito, Stationary distribution and thermodynamic relation in nonequilibrium steady states, Progress of Theoretical Physics, Supplement, 査読有, vol.184 (2010), p.329-338
3. Teruhisa S. Komatsu, Naoko Nakagawa, Shin-ichi Sasa and Hal Tasaki, Representation of nonequilibrium steady states in large mechanical systems, Journal of Statistical Physics, 査読有, vol.134 (2009), p. 401-423
  4. Teruhisa S. Komatsu, Naoko Nakagawa, Shin-ichi Sasa, Hal Tasaki, Steady-State Thermodynamics for Heat Conduction: Microscopic Derivation, Physical Review Letters, 査読有, vol. 100 (2008), 230602
  5. Teruhisa S. Komatsu, Naoko Nakagawa, Expression for the Stationary Distribution in Nonequilibrium Steady States, Physical Review Letters, 査読有, vol.100 (2008), 030601,
  6. Takahiro Harada, Naoko Nakagawa, A Reversibility Parameter for a Markovian Stepper, Europhysics Letters, 査読有, vol.78 (2007), 50002.
  7. Naoko Nakagawa, Conformational Temperature Characterizing the Folding of a Protein, Physical Review Letters, 査読有, vol.98 (2007), 128104

[学会発表] (計 6 件)

1. 中川尚子、非平衡定常系における熱力学関係式とオンサガーの相反関係、日本物理学会、2010年9月24日、大阪府立大学
2. 中川尚子、「非線形非平衡」の拡張クラウジウス関係式、日本物理学会、2009年9月26日、熊本大学
3. 中川尚子、On the Second law of Steady State Thermodynamics、Frontiers in Nonequilibrium Physics、2009年8月3日、京都大学
4. 中川尚子、Conformational temperature characterizing the folding of a protein、Frontier of Glassy Physics、2008年11月20日、京都大学
5. 中川尚子、非平衡定常系における熱力学関係式とその応用 1、日本物理学会、2008年3月24日、近畿大学
6. 中川尚子、仕事分布に現れる記憶効果

と非平衡度の影響、日本物理学会、2007年9月24日、北海道大学

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川 尚子 (NAKAGAWA NAOKO)

茨城大学・理学部・准教授

研究者番号：60311586