

生体分子における反応経路とレート計算

藤崎弘士（日本医科大学・物理学教室）

1. はじめに：反応経路と反応レート

分子における化学反応や構造変化の反応経路を求めること、さらにその反応レートを求めることは、化学物理や生物物理にとっては最も重要な課題の一つである [1]。前者に対しては福井謙一の IRC (intrinsic reaction coordinate)、後者に対しては遷移状態理論 (Transition State Theory, TST) がよく知られており、比較的単純な化学反応を議論するためにはよく使われる。ただし、IRC も TST もポテンシャル面における 1 つの鞍点が求まっていることを前提としており、それをどう求めるかという問いには答えていない。ただし近年は、数値的なアルゴリズムとして、固有ベクトルフォロワー法 [2] や、GRRM 法 [3] のような強力なアルゴリズムが開発されており、小さな分子の構造変化であれば、それらを使って鞍点や準安定構造などを網羅的に「検索」することが可能である。

これらの方法はいわば「厳密な」アプローチであるが、生体分子のような巨大分子が、さらに溶媒中で揺らいでいるような場合には、簡単に適用するわけにはいかない。そのような場合、準安定状態や鞍点の数が爆発的に増えて、網羅的に検索することができないということもあるが、IRC のような「静的な経路」が「動的（熱的）な経路」の正しい近似になっているかどうか分からないということも問題となる。そこで、反応レートなどの動的な量も計算できるような、動的な経路を基本的とする手法の開発がここ 10 年ほどで進んできている [4]。

2. String 法と最小自由エネルギー経路

E, Ren, Vanden-Eijnden らによって提唱された string 法は、複雑な分子の反応経路を求めるための非常に強力な方法である [1]。string 法はそれ以前に知られていた、絶対零度での反応経路を求めるための nudged-elastic band 法 [1] を修正したものと考えることができるが、ほぼパラメータ・フリーの方法であることと、有限温度への拡張や集団座標を用いた場合への拡張が容易であることから近年広く用いられるようになってきた。その基本的なアイデアは、始点と終点を定めた経路全体をある基準で動かして、最小（自由）エネルギー経路を求めるということにある。われわれはこの方法を 200 残基ほどの酵素の構造変化に適用し、陽的な溶媒中の最小自由エネルギー経路 (MFEP) を初めて計算することができた [5]。（最近ではこの手法はもっと巨大な膜タンパク質の構造変化にも用いられている。）また、志賀らはこの手法と経路積分のセントロイドの考えを組み合わせ、量子的な string 法を提唱し、それを小さな系の第一原理プロトン移動反応の計算に用いた [6]。

3. Onsager-Machlup 法とレート計算

MFEP は分子動力学のアルゴリズムと並列計算を使って計算できるので、現在の計算機環境では比較的楽に計算できる。しかし、自由エネルギーの値だけからは反応レートのような動的な（キネティックな）量を計算することはできない。そこで、われわれは遷移経路サンプリング(Transition Path Sampling, TPS) [7]と同種で、非常にスローなプロセスの計算もできるような Onsager-Machlup (OM) の作用に基づく定式化に注目した [8]。これらの手法の基本的なアイデアは、経路全体にある重みを割り当てることで、経路のアンサンブルを統計的に考えるということである。これから反応レート [9] や遷移時間 [10] のような動的な量を計算することができる。ただし、そのためには経路アンサンブルがきちんと計算（サンプル）されてなければならず、タンパク質のような高次元系にそのままでは適用しづらい。ここではその問題を解決するために、OM 作用を直接、漸近的（半古典的）に評価する方法や、その他の方法について議論する。

参考文献

1. 藤崎弘士, 日本医科大学基礎科学紀要, **40**, 83 (2011).
2. David Wales, *Energy Landscapes*, Cambridge Univ. Press (2003).
3. S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 2734 (2009).
4. 藤崎弘士, 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」, **16**, 8 (2014).
5. Y. Matsunaga, H. Fujisaki, T. Terada, T. Furuta, K. Moritsugu, and A. Kidera, *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002555 (2012).
6. M. Shiga and H. Fujisaki, *J. Chem. Phys.* **136**, 184103 (2012).
7. C. Dellago and P.G. Bolhuis, in *Advanced computer simulation approaches for soft matter science III*, 167 (2009).
8. D.M. Zuckerman, *Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction*, CRC Press (2010); 藤崎弘士、藤崎百合訳、生体分子の統計力学入門、共立出版 (2014).
9. D.M. Zuckerman and T.B. Woolf, *Phys. Rev. E* **63**, 016702 (2000).
10. H. Fujisaki, M. Shiga, and A. Kidera, *J. Chem. Phys.* **132**, 134101 (2010); H. Fujisaki, M. Shiga, K. Moritsugu, and A. Kidera, *J. Chem. Phys.* **139**, 054117 (2013).