

## 基準振動解析の理論

参考文献 M. Levitt, C. Sander, and P.S. Stern “Protein Normal-mode Dynamics: Trypsin Inhibitor, Crambin, Ribonuclease and Lysozyme” (1983) *J. Mol. Biol.* **181**, 423-447. をベースに記述。

### (i) 運動方程式

タンパク質の立体構造を記述する変数を  $\mathbf{q} = (q_1, q_2, \dots, q_n)$  とし、その立体構造エネルギーを  $E_P(\mathbf{q})$  と表すことにする。変数  $\mathbf{q}$  は、原子の3次元座標でも、化学結合長、結合角を固定したシステム(二面角系)における二面角でもよい。

いま、 $\mathbf{q}^0 = (q_1^0, q_2^0, \dots, q_n^0)$  で  $E_P(\mathbf{q})$  が極小となるとき、 $E_P \equiv E_P(\mathbf{q}) - E_P(\mathbf{q}^0)$  をこの極小点の周りでテイラー展開すると、一次微分は 0 となり、二次の項までの近似で以下のようなになる (【注1】参照)。

$$E_P = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (q_i - q_i^0) F_{ij} (q_j - q_j^0) = \frac{1}{2} (\mathbf{q} - \mathbf{q}^0)^T \mathbf{F} (\mathbf{q} - \mathbf{q}^0) \quad (1)$$

一方、運動エネルギーも速度  $\dot{q}_i (= \frac{dq_i}{dt})$  の二次関数として以下のように近似することができる (【注2】参照)。

$$E_K = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n H_{ij} \dot{q}_i \dot{q}_j = \frac{1}{2} \dot{\mathbf{q}}^T \mathbf{H} \dot{\mathbf{q}} \quad (2)$$

これらを用いると、運動方程式は次の Lagrange の方程式によってもとめることができる。

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L}{\partial \dot{q}_i} \right) = \left( \frac{\partial L}{\partial q_i} \right)$$

ここで  $L = E_K - E_P$  である。(1)式、(2)式より

$$\frac{\partial L}{\partial \dot{q}_i} = \sum_{j=1}^n H_{ij} \dot{q}_j, \quad \frac{\partial L}{\partial q_i} = - \sum_{j=1}^n F_{ij} (q_j - q_j^0)$$

となり、したがって Lagrange の方程式は

$$\sum_{j=1}^n H_{ij} \ddot{q}_j = - \sum_{j=1}^n F_{ij} (q_j - q_j^0) \quad (3)$$

となる。これらの方程式の解は次の形となることが知られている。

$$q_j = q_j^0 + \sum_{k=1}^n A_{jk} \alpha_k \cos(\omega_k t + \delta_k) \quad (4)$$

この式に含まれるパラメータを求めるため、これを(3)式に代入する。そのためまず  $\ddot{q}_j$  を求める。

$$\ddot{q}_j = \frac{d^2 q_j}{dt^2} = - \sum_{k=1}^n A_{jk} \alpha_k \omega_k^2 \cos(\omega_k t + \delta_k)$$

これらを(3)式に代入すると

$$\begin{aligned} - \sum_{j=1}^n H_{ij} \sum_{k=1}^n A_{jk} \alpha_k \omega_k^2 \cos(\omega_k t + \delta_k) &= - \sum_{j=1}^n F_{ij} \sum_{k=1}^n A_{jk} \alpha_k \cos(\omega_k t + \delta_k) \\ \sum_{k=1}^n \left( \sum_{j=1}^n H_{ij} A_{jk} \right) \alpha_k \omega_k^2 \cos(\omega_k t + \delta_k) &= \sum_{k=1}^n \left( \sum_{j=1}^n F_{ij} A_{jk} \right) \alpha_k \cos(\omega_k t + \delta_k) \\ \sum_{k=1}^n \left( \omega_k^2 \sum_{j=1}^n H_{ij} A_{jk} - \sum_{j=1}^n F_{ij} A_{jk} \right) \alpha_k \cos(\omega_k t + \delta_k) &= 0 \quad (5) \end{aligned}$$

となる。あらゆる時刻  $t$  で(5)式が成り立つためには、 $\cos(\omega_k t + \delta_k)$  の係数がすべて 0 である必要があるので次式が成り立つ。

$$\left( \sum_{j=1}^n H_{ij} A_{jk} \right) \omega_k^2 = \sum_{j=1}^n F_{ij} A_{jk} \quad (k = 1, 2, \dots, n) \quad (6)$$

これを行列  $\mathbf{H} = \{H_{ij}\}$ 、 $\mathbf{F} = \{F_{ij}\}$ 、 $\mathbf{A} = \{A_{ij}\}$  を用いて表すと、運動方程式は次のように表される。

$$\mathbf{H}\mathbf{A}\mathbf{\Lambda} = \mathbf{F}\mathbf{A} \quad (7)$$

ここで、 $\mathbf{\Lambda}$  は対角行列で、その対角成分  $\Lambda_{ii} = \omega_i^2$  は系の  $i$  番目の基準振動モードの振動数である。

次に、運動方程式(7)を解いて、 $\mathbf{A}$  と  $\mathbf{\Lambda}$  の関係を求める。そのために、ベクトル  $\mathbf{Q} = (Q_1, Q_2, \dots, Q_n)$ ;  $Q_k = \alpha_k \cos(\omega_k t + \delta_k)$  とおいて (4)式を書き換える。すなわち、

$$q_j - q_j^0 = \sum_{k=1}^n A_{jk} Q_k$$

あるいは行列表現で

$$\mathbf{q} - \mathbf{q}^0 = \mathbf{A}\mathbf{Q} \quad (8)$$

となる。これは、最初に用いた構造記述座標  $q$  と基準振動座標  $Q$  との座標変換の式とみなすことができる。これを用いると、(1)式および(2)式のポテンシャルエネルギー  $E_p$  および運動エネルギー  $E_K$  は次のように書き換えることができる。

$$E_p = \frac{1}{2}(\mathbf{q} - \mathbf{q}^0)^T \mathbf{F}(\mathbf{q} - \mathbf{q}^0) = \frac{1}{2} \mathbf{Q}^T \mathbf{A}^T \mathbf{F} \mathbf{A} \mathbf{Q}$$

$$E_K = \frac{1}{2} \dot{\mathbf{q}}^T \mathbf{H} \dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2} \dot{\mathbf{Q}}^T \mathbf{A}^T \mathbf{H} \mathbf{A} \dot{\mathbf{Q}} \quad (9)$$

ここで規格化条件として  $\mathbf{A}^T \mathbf{H} \mathbf{A} = \mathbf{I}$  (単位行列) を選択すれば、(9)式は

$$E_K = \frac{1}{2} \dot{\mathbf{Q}}^T \dot{\mathbf{Q}} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \dot{Q}_k^2$$

となる。また、(7)式において、左から行列  $\mathbf{A}^T$  をかければ

$$\mathbf{A}^T \mathbf{F} \mathbf{A} = \mathbf{A}^T \mathbf{H} \mathbf{A} \Lambda = \Lambda$$

となるから

$$E_p = \frac{1}{2} \mathbf{Q}^T \Lambda \mathbf{Q} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \Lambda_{kk} Q_k^2 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \omega_k^2 Q_k^2 \quad (10)$$

となる。

(10)式は、基準振動座標系でポテンシャル面を眺めると、 $k$  番目のモードの方向のポテンシャル面が曲率  $\omega_k^2$  の放物線であることを示している。したがって、角振動数  $\omega_k$  が小さいほど、すなわち低振動数の基準振動モードほどポテンシャル面は平面に近く、したがって小さなエネルギー変化で大きな構造変化を引き起こすことができることを意味している。この点は、タンパク質立体構造のダイナミクスを見ていく上で重要な視点を提供してくれる。

## (ii) 物理量の時間平均

これまで述べてきた振動運動は、特定の運動については振幅と位相の両方の初期条件に依存して記述されることになる。しかし時間平均を議論するときには振幅だけに依存するため、より一般性の高い物理量となる。

たとえば、2つの座標の相関係数  $\langle \Delta q_i(\tau) \Delta q_j(\tau) \rangle$  は以下のように求めることができる。ここで  $\langle \rangle$  は時間  $\tau$  の全域にわたる平均を表している。(8)式より

$$\langle \Delta q_i(\tau) \Delta q_j(\tau) \rangle = \left\langle \sum_{k=1}^n A_{ik} Q_k(\tau) \sum_{l=1}^n A_{jl} Q_l(\tau) \right\rangle$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n A_{ik} A_{jl} \langle Q_k(\tau) Q_l(\tau) \rangle \\
&= \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n A_{ik} A_{jl} \langle \alpha_k \cos(\omega_k \tau + \delta_k) \alpha_l \cos(\omega_l \tau + \delta_l) \rangle \\
&= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n A_{ik} A_{jk} \alpha_k^2
\end{aligned}$$

となる。ここで

$$\langle \cos(\omega_k \tau + \delta_k) \cos(\omega_l \tau + \delta_l) \rangle = \begin{cases} 0 & \text{if } k \neq l \\ \frac{1}{2} & \text{if } k = l \end{cases}$$

であることを使った（【注3】参照）。

とくに、 $i = j$  のときは

$$\langle (\Delta q_i(\tau))^2 \rangle = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n A_{ik}^2 \alpha_k^2$$

となる。すなわち、座標  $q_i(\tau)$  の二乗平均揺らぎは各振動モードの振幅の線形結合で表すことができる。また、これを使えば、上で求めた相関係数をこれで規格化した cosine correlation を計算することができる。

$$\frac{\langle \Delta q_i(\tau) \Delta q_j(\tau) \rangle}{\sqrt{\langle (\Delta q_i(\tau))^2 \rangle \langle (\Delta q_j(\tau))^2 \rangle}}$$

この他の物理量でも、それが一般化座標の線形結合で表せる場合には、解析的に求めることができる。いまその物理量を  $p_i$  とおくと

$$\Delta p_i = \sum_{k=1}^n P_{ik} \Delta q_k$$

の相関係数は

$$\langle \Delta p_i(\tau) \Delta p_j(\tau) \rangle = \left\langle \sum_{l=1}^n P_{il} \Delta q_l \sum_{m=1}^n P_{jm} \Delta q_m \right\rangle$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{l=1}^n \sum_{m=1}^n P_{il} P_{jm} < \sum_{u=1}^n A_{lu} Q_u(\tau) \sum_{v=1}^n A_{mv} Q_v(\tau) > \\
&= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n \sum_{m=1}^n P_{il} P_{jm} A_{lk} A_{mk} \alpha_k^2 \\
&= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n P'_{ik} P'_{jk} \alpha_k^2
\end{aligned}$$

となる。ただし、

$$P'_{ik} = \sum_{l=1}^n P_{il} A_{lk}, \quad P'_{jk} = \sum_{m=1}^n P_{jm} A_{mk}$$

とおいた。

とくに、 $i = j$  のときは

$$< (\Delta p_i(\tau))^2 > = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n (P'_{ik})^2 \alpha_k^2$$

となる。

これら関係式は、二面角系で二面角を変数として基準振動解析を行うとき(すなわち、一般化座標  $q$  が二面角であるとき)、それを3次元座標系で(すなわち、 $p$  がデカルト座標で)記述される物理量、たとえば原子位置の揺らぎを計算したいときなどに必要となる(【注4】参照)。

### (iii) 振幅

各基準振動の振幅  $\alpha_k$  は絶対温度  $T$  に依存する。古典統計力学によれば、各基準振動モードがもつ時間平均されたポテンシャル・エネルギー(立体構造エネルギー)は、極小点の値を0としたとき、 $\frac{1}{2} k_B T$  で与えられる。ここに  $k_B$  はボルツマン定数である。したがって、(10)式より、

$$< \frac{1}{2} \omega_k^2 Q_k^2(\tau) > = \frac{1}{2} \omega_k^2 \alpha_k^2 < \cos^2(\omega_k \tau + \delta_k) > = \frac{1}{4} \omega_k^2 \alpha_k^2 = \frac{1}{2} k_B T$$

となる。これにより温度  $T$  における  $Q_k$  の平均二乗変位(ゆらぎ)は

$$< Q_k^2 > = \frac{k_B T}{\omega_k^2}$$

振幅は

$$\alpha_k = \frac{\sqrt{2k_B T}}{\omega_k}$$

と求められる。

### 【注1】

立体構造エネルギー  $E_P$  が、立体構造を記述する一般化座標  $\mathbf{q} = (q_1, q_2, \dots, q_n)$  で表されているものとする。 $E_P$  をその極小点  $\mathbf{q}^0 = (q_1^0, q_2^0, \dots, q_n^0)$  の近傍でテイラー展開すると

$$E_P(\mathbf{q}) = E_P(\mathbf{q}^0) + \sum_k \left( \frac{\partial E_P}{\partial q_k} \right)_{\mathbf{q}=\mathbf{q}^0} (q_k - q_k^0) + \frac{1}{2} \sum_{i,j} (q_i - q_i^0) F_{ij} (q_j - q_j^0) + \dots$$
$$F_{ij} = \frac{\partial^2 E_P}{\partial q_i \partial q_j} \Big|_{\mathbf{q}=\mathbf{q}^0}$$

となる。ここで簡単のために  $E_P(\mathbf{q}^0) = 0$  とおく。また、 $\mathbf{q}^0$  が極小点であることより  $\left( \frac{\partial E_P}{\partial q_k} \right)_{\mathbf{q}=\mathbf{q}^0} = 0$  である。極小点のごく近傍であれば三次以降の項は省略でき

$$E_P(\mathbf{q}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j} (q_i - q_i^0) F_{ij} (q_j - q_j^0)$$

となる。

### 【注2】

$N$  個の粒子からなる系を考える。各粒子の質量を  $m_k$ 、そのデカルト座標を  $x_{\alpha,k}$  ( $\alpha = 1, 2, 3; k = 1, 2, \dots, N$ ) とすれば、運動エネルギー  $E_K$  は次式で表される。

$$E_K = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \sum_{\alpha=1}^3 m_k \dot{x}_{\alpha,k}^2$$

次に、これを一般化座標  $q_j$  で表すことを考える。 $x_{\alpha,k} = x_{\alpha,k}(q_1, q_2, \dots, q_n, t)$  とすると

$$\dot{x}_{\alpha,k} = \sum_{j=1}^n \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_j} \dot{q}_j + \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial t}$$

であるから、これを上式に代入すると

$$E_K = T_2 + T_1 + T_0$$

$$T_2 = \frac{1}{2} \sum_k \sum_\alpha \sum_{i,j} m_k \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_i} \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_j} \dot{q}_i \dot{q}_j = \frac{1}{2} \sum_{i,j} H_{ij} \dot{q}_i \dot{q}_j$$

$$H_{ij} = \sum_{k=1}^N \sum_{\alpha=1}^3 m_k \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_i} \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_j}$$

$$T_1 = \sum_k \sum_\alpha \sum_j m_k \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial q_j} \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial t} \dot{q}_j$$

$$T_0 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \sum_{\alpha=1}^3 m_k \left( \frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial t} \right)^2$$

となる。ここで 座標変換の式  $x_{\alpha,k} = x_{\alpha,k}(q_1, q_2, \dots, q_n, t)$  において、時間  $t$  が陽に含まれないならば  $\frac{\partial x_{\alpha,k}}{\partial t} = 0$  であるから、 $T_1 = T_0 = 0$  となり、 $E_K = T_2$  を得る。

【注3】

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \cos(\omega_i \tau + \delta_i) \cos(\omega_j \tau + \delta_j) d\tau$$

i)  $i \neq j$  のとき

$$\begin{aligned} &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \frac{1}{2} \{ \cos(\omega_i \tau + \omega_j \tau + \delta_i + \delta_j) + \cos(\omega_i \tau - \omega_j \tau + \delta_i - \delta_j) \} d\tau \\ &= 0 \end{aligned}$$

ii)  $i = j$  のとき

$$\begin{aligned} &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \cos^2(\omega_i \tau + \delta_i) d\tau \\ &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \frac{1 + \cos 2(\omega_i \tau + \delta_i)}{2} d\tau \\ &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \left[ \frac{1}{2} \tau + \frac{1}{4\omega_i} \sin 2(\omega_i \tau + \delta_i) \right]_0^\tau \\ &= \frac{1}{2} \end{aligned}$$

【注4】

$$\Delta p_i = \sum_{k=1}^n P_{ik} \Delta q_k$$

$\Delta q_k$  を二面角変数、 $\Delta p_i$  をデカルト座標とすると、

$$P_{ik} = \left( \frac{\partial p_i}{\partial q_k} \right)$$

となる。しかし、実際にポリペプチド鎖のように枝分かれをもつ鎖状分子でこれを計算しようと思うと、かなり複雑なものとなる。以下の文献に具体的な表式が与えられている。

J. Higo, Y. Seno, and N. Go, *Formulation of static and dynamic conformational energy analysis of biopolymer systems consisting of two or more molecules—Avoiding a singularity in the previous method*. J. Phys. Soc. Jpn (1985) **54**, 4053-4058.