

## 化学反応速度式と観測周期の関係を解明！

～生体高分子の機能発現などの非平衡過程解明に期待～

### ポイント

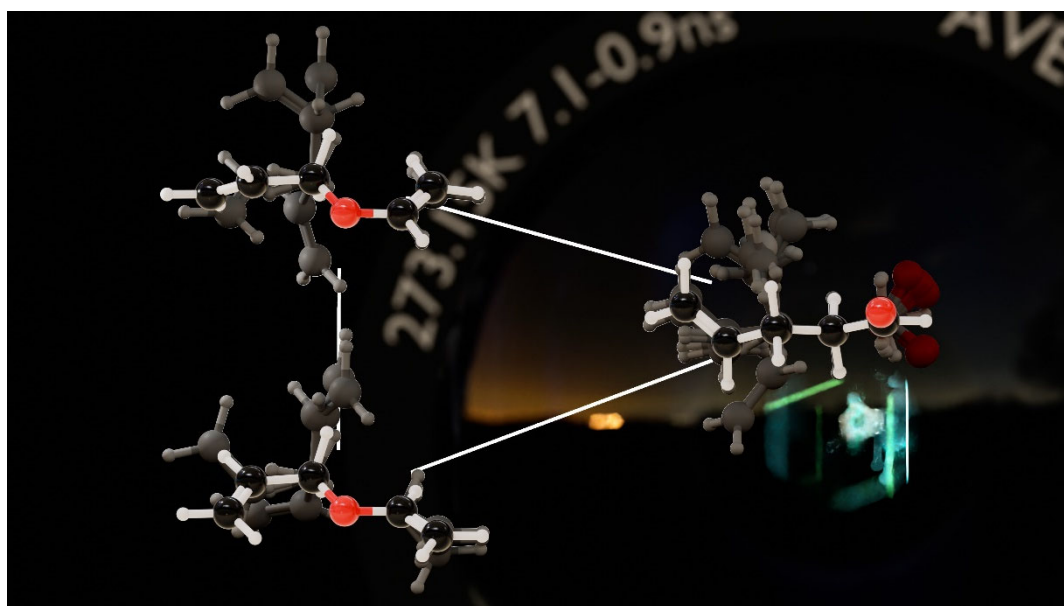
- ・分子の形の変化などを記述する反応速度式が単純化される仕組みを解明。
- ・観測周期（時間解像度）と関連付けて、誤りのない射影理論を構築することに成功。
- ・生体高分子の機能発現など、単分子や近接する分子が重要な変化をする過程の解明に期待。

### 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）・同大学電子科学研究所の小松崎民樹教授、兵庫県立大学大学院情報科学研究科の戸田幹人客員研究者らの研究グループは、多様な異性化反応をする単分子の、反応速度式の粗視化と観測周期の関係を、時定数を維持したまま定式化することに成功し、第一原理計算と反応経路探索法で求めた異性化反応ネットワークに応用しました。

本成果は、従来の平衡分布を用いた近似理論を刷新し、あらゆる観測周期に対して理論的に保証された粗視化を提示する包括的な解析法です。将来的には、計算の大規模化や既存の近似理論と合わせることで、タンパク質等の巨大な分子における動的機能の時間階層的な理解を可能にし、複数の実験で得られた観測結果と理論・計算のスムーズな橋渡しが期待されます。

なお、本研究成果は、2024年5月17日（金）公開の Proceeding of National Academy Science United States of America に掲載される予定です。



観測周期（シャッタースピード）が長くなるにつれて、分子の形の頻繁な変化が区別できなくなり、よりすくない分子の状態のあいだを行き来するように観測される。背景の円はカメラのレンズをイメージ。

## 【背景】

映画でバイクが夜の街を疾走するシーン、手持ち花火を振り回して遊んでいるとき、シャッターを開けたまま星空を長時間かけて撮影した写真、私達にはそこにはないはずの線状の光を思い浮かべるのではないのでしょうか？実際、ヒトの網膜やデジタルカメラは、センサーを一定時間光にさらし、定期的にその情報を信号にしています。我々が一瞬一瞬を捉えているように感じる視覚情報は、実は一定時間積算された情報です。なので、その時間（シャッタースピード）より早い変化は積算され、長時間露光して撮影した星空のように点状の光は線になります。

我々が自然科学実験に用いる観測機器でも、原理的に本当の一瞬を捉えることはできません。中学校で学ぶ化学反応式は、通常、反応する前（反応物）と反応した後（生成物）の二つの“状態”のあいだに変化の方向を示す矢印を書くことで表現します。しかしながら、膨大な数の分子の変化を統計上取り扱う、化学反応が起きる分子の世界でも、分子はずっと動き続けています。

熱せられたポップコーンの実が弾けるように、一つの分子が原子同士の結合や原子の配置が組み変わる反応のことを異性化反応といいます。分子は、様々な異性化反応を繰り返して、分子が様々な形をとる割合が統計上変化しなくなる状態（熱平衡状態）か、分裂（解離反応）してしまうまで進行します。そこには、末端の角度が変わるだけの頻繁に起きる反応から、結合の組み換えを伴うようなごく稀にしか起きない反応まであります。しかしながら、多くの実験では、頻繁に起きる反応の痕跡は分からず、稀に起きる反応に対応した分子の量の変化だけ観測されます。例えば、街の建物が変化していく時間スケールでは、その原因といえる人々の往来は見えません。雑踏でシャッターを長時間開けたまま撮影すると街から人がいなくなるように、分子の頻繁に起きる変化は短い期間にたくさん起き、積算されることによって見えなくなったと考えられます。以後、これを粗視化（＝単純化）と呼ぶことにします。

異性化反応を記述する一次反応速度式の、粗視化は反応の頻度が極端に違う場合しか理論化されていませんでした。例えば、稀に起きる反応に着目した場合、頻繁に起きる反応で往来できる範囲は統計上変化しなくなる（熱平衡状態）と考えて近似（詳細を無視）し、そうしてできた範囲の間で起きる稀な反応と捉えて単純化する理論が構築されてきました。ちょうど、分子は実際にずっと動き続けていますが、反応物と生成物で粗視化された二つの“状態”のあいだの稀な行き来で、多くの化学反応が表現されてきたことに対応します。このような理論は、近年様々な近似法が提案され精度向上が図られてきました。しかし、近似であるため精度の向上には限界がありました。

また、50年以上前に精密ランピングという、粗視化した式が粗視化する前の式と精密に一致する条件は提示されていましたが、どうすればその条件をみたく粗視化ができるのか分かっていませんでした。

## 【研究成果】

本研究では、精密ランピングを必ず満たす粗視化を、（カメラのシャッタースピードに対応する）観測周期に着目することで定式化しました。

分子が様々な形をとる統計上の変化は、その頻度によって変化の観測周期が異なります。私たち人間も、早い変化を本当はそこにはないはずの像として、また遅すぎる変化は止まって視認してしまうように、分子の変化を観測していると考えられます。研究グループは、個々の分子の形（異性体）からの統計的振る舞いが（頻繁に起きる変化で）区別できなくなる基準を開発しました（図1）。それらの振る舞いがどのくらいの観測周期で区別できなくなるのかをこの基準をもとに調べることで、観測周期が一次反応速度式を粗視化していく段階全てを表す「系統図」を、定めた類似度と誤差に対して定式化しました。この「系統図」を使うことで、ある観測周期で分子の形からの統計的振る舞いが区別できないか直ちに知ることができます。

反応速度式は、膨大な数の分子の変化を、統計上取り扱う式です。例えば、ある観測周期で2種類の分子の形からの振る舞いが区別できなくなるということは、考えなくてはいけない振る舞いの数が減ることを意味します。観測周期が一定の実験装置で実験していた場合、それに対応した情報しか得ることができませんから、対応する粗視化された反応速度式を知る必要があります。精密ランピング条件は、粗視化された反応速度式が、誤りなく記述されている（従って時定数が保存する）ときに成り立つ条件式です。研究グループは、この条件を満たす理論、つまり、誤りなく粗視化する方法も開発しました。

開発した両者を合わせることで、観測周期に合わせた一次反応の見え方を誤りなく記述する方程式を得ることができるようになりました。研究グループは、開発した解析法を、(共同研究者の前田 理教授が開発された) 反応経路探索法で計算して得たアリルビニルエーテルのクライゼン転位反応に応用しました(図1)。二つの状態のあいだの反応として表れてきたクライゼン転位反応の速度式が10種類の分子の形の間を頻繁に反応するグループと13種類の分子の形の間を頻繁に反応するグループとに大別されて、前者から後者への稀に起きる反応が幅広い観測周期で見える現象であることが分かりました。さらには、より短い観測周期ではそれらの各グループがさらに細分化されることが分かりました。

### 【今後への期待】

一次反応、つまり単分子や近接した複数の分子の形や結合の組み換え反応は、古くて新しい問題です。共同研究者の前田 理教授が開発された、反応経路探索法によって第一原理計算から詳細な反応速度式を得ることができるようになりました。タンパク質などの大きな分子でも、分子動力学法をつかったマルコフ連鎖モデルの構築法が開発され、様々なタンパク質の機能が解明されています。こうした研究で用いられてきた従来の解析法は、とても頻繁に起きる反応と稀に起きる反応でしか正しさが保証されない(熱平衡分布を用いた)近似的解析法でした。本研究は、熱平衡を仮定せず誤りのない、射影理論(精密ランピング法)を観測周期と関連付けて構築しました。

本研究論文中で解析したクライゼン転位反応の様に、第一原理計算ができる、比較的小さな分子の一次反応が果たす役割の解明はまだ始まったばかりです。タンパク質などの巨大な生体高分子系に関してはその生体中での機能に関係する稀な反応と頻繁に起きる反応の関係が指摘されています(アロステリック効果)。幅広い時間スケールに跨がって生じる様々な分子の形の変化が、分子の機能にどう影響するかを理解するための強固な理論的枠組みとして期待されます。他にも、ガラス、水の相図、高分子凝集など、エネルギー地形を使って調べられてきたメカニズムをより精緻に解析できると考えています。

本研究手法は、観測周期、つまり時間解像度を粗くしていったとき、粗視化シミュレーション法がより厳密なシミュレーションとどの様な関係にあるのか調べる一つ的手段と考えられます。様々な実験装置には、それぞれが得意とする時間分解能がありますので、それらを統合する基盤になる可能性もあります。また、反応速度定数を統計力学的に見積もる遷移状態理論を基礎づける理論的な枠組みを与えている可能性があると考えています。様々な実験装置には、それぞれが得意とする時間分解能がありますので、それらを統合する基盤になることが期待されています。

## 論文情報

論文名 An Encompassed Representation of Timescale Hierarchies in First-order Reaction Network  
(一次反応ネットワークにおける時間階層の包括的表現法)

著者名 永幡 裕<sup>1, 2</sup>、小林正人<sup>1, 2, 3</sup>、戸田幹人<sup>1, 4, 5</sup>、前田 理<sup>2, 3</sup>、武次徹也<sup>2, 3</sup>、小松崎民樹<sup>1, 2, 6, 7, 8</sup> (1北海道大学電子科学研究所、<sup>2</sup>北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、<sup>3</sup>北海道大学大学院理学研究院、<sup>4</sup>奈良女子大学大学院自然科学系物理領域、<sup>5</sup>兵庫県立大学情報科学研究科、<sup>6</sup>大阪大学先導的学際研究機構、<sup>7</sup>北海道大学大学院総合化学院、<sup>8</sup>大阪大学産業科学研究所)

雑誌名 Proceeding of National Academy Science United States of America

D O I 10.1073/pnas.2317781121

公表日 2024年5月17日(金)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)・電子科学研究所

教授 小松崎民樹 (こまつぎきたみき)

T E L 011-706-9434 F A X 011-706-9434 メール tamiki@es.hokudai.ac.jp

U R L <https://mlns.es.hokudai.ac.jp/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

兵庫県立大学神戸情報科学キャンパス経営部(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-28)

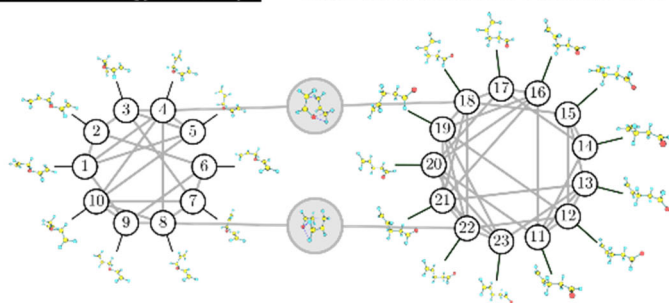
T E L 078-303-1901 F A X 078-303-2700 メール p-office@gsis.u-hyogo.ac.jp

【参考図】

INPUT : Energy Landscape

node: conformer, link: transition state

OUTPUT : Timescale Hierarchy of Rate Equations



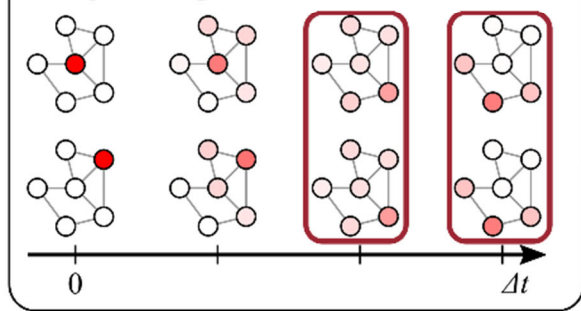
Isomerization Reaction Network

QM level: CCSD(T)/jun-cc-pVTZ//M062X/6-311+G(2d,p)+GRRM(AFIR)

Transform into *discrete time equation*

$$\frac{d}{dt} \mathbf{x} = \mathbf{K} \mathbf{x} \Rightarrow \mathbf{p}_{t+\Delta t} = \mathbf{P}_{\Delta t} \mathbf{p}_t$$

Identify *indistinguishable time-interval*



algorithm

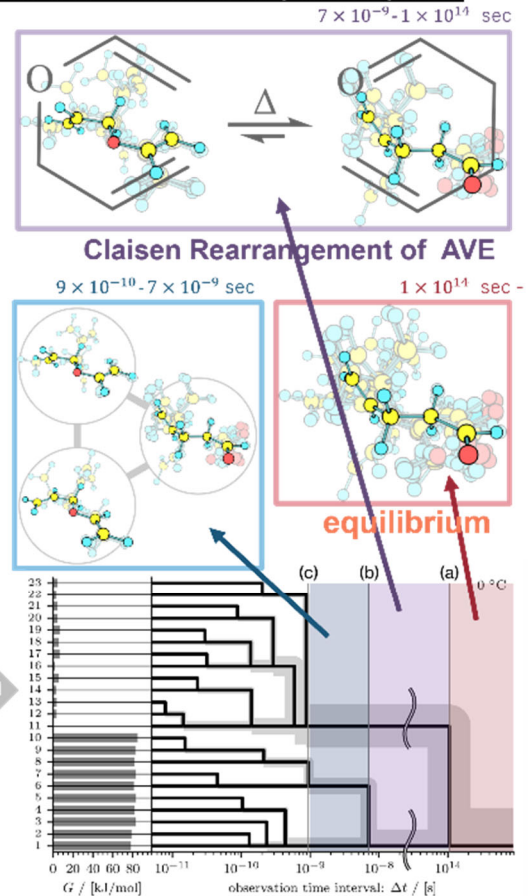


図 1. 分子の形（異性体）間の一次反応ネットワーク（左上）において、区別できなくなる観測周期 $\Delta t$ を特定（左下）、系統図を作成（右下）。精密ランピング法を用いて誤りのない粗視化を与える（右上）。右下の図で、横軸が観測周期 $\Delta t$ を表しており、最も長い観測周期では一つの熱平衡状態（薄橙色）が得られるのに対し、観測周期を短くしていくと、二つの状態（反応の前（反応系）と反応の後（生成系））に分かれていき（薄紫色の時間領域）、さらに短くしていくと生成系はさらに二つの状態に分かれるが、生成系は一状態のまま（薄群青色）となる。さらに、観測周期を短くすると、より複雑に孫状態、玄孫状態に細密化されていくことが定めた精度に対応付けて評価できる。開発した精密ランピング法を用いると、各粗視化プロセスで評価される反応の時定数は粗視化前の時定数を厳密に保存することが数学的に証明される。

## 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、ア  
イクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界  
トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018 年 10 月に  
北海道大学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究  
環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」  
の形成であり、ICReDD は国内にある 18 の研究拠点の一つです。

ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの  
学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可  
欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の  
合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新  
たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

