

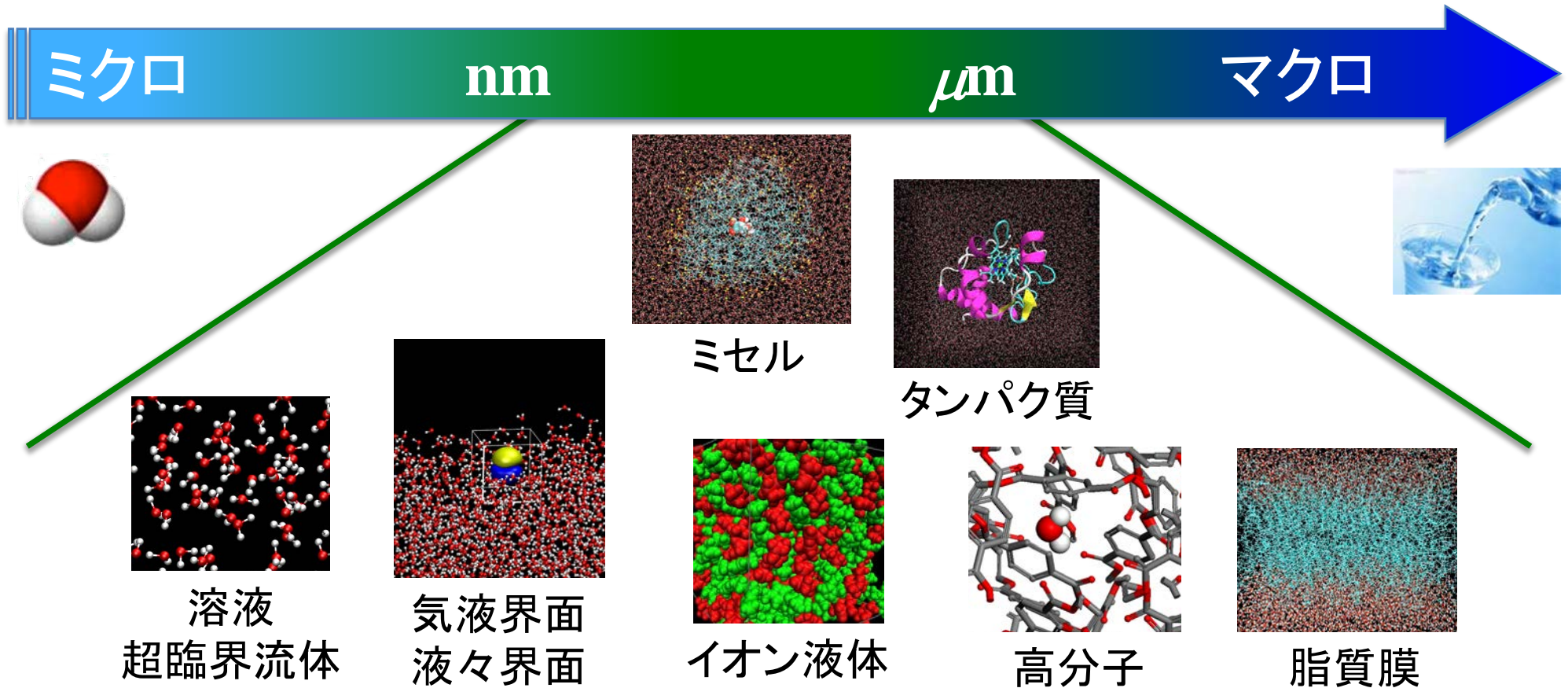
溶液中における生体関連分子複合系の 自由エネルギー解析

松林 伸幸

(大阪大学 基礎工学研究科)

ソフト分子集合系

Å~サブ μm 程度のサイズの**秩序とゆらぎ**によって機能が決まり
マクロの熱力学挙動や輸送特性が規定



個々の分子や少数クラスターではなく、集合系を構成することで
初めて発現する**物質分配**と**輸送**の**機能**

分子集合系の機能と溶媒和

物質分配：溶解、認識、吸収、反応への媒質効果・・・

自由エネルギーで定量化

輸送：電気伝導、拡散、粘性、熱伝導・・・

輸送係数で定量化

分子間相互作用

集合様態(集合形状)

統一原理(概念)と多様性

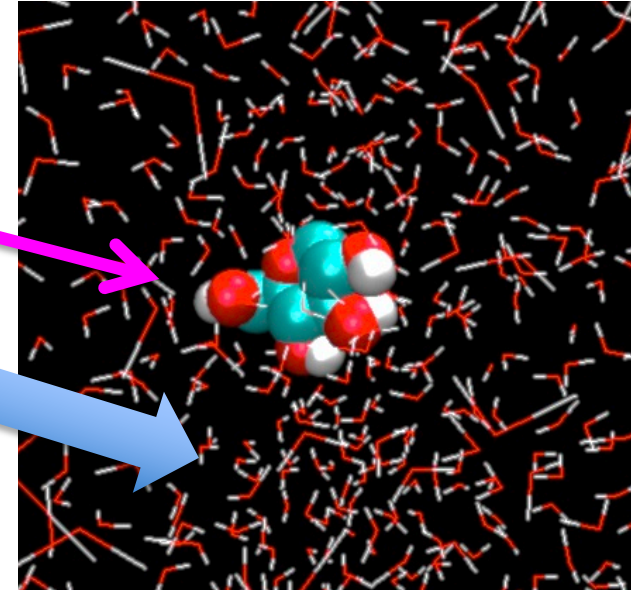
「**溶媒和**」の概念を基盤に、**物質分配**を理解しデザイン

溶媒和

溶質：溶けるもの

溶媒：溶かすもの

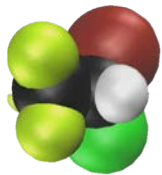
溶媒和：溶質が溶媒に取り囲まれること
(溶媒が水るとき、水和)



溶質－溶媒相互作用(水素結合など)により、溶質の性質が変化

多くの分子が関与する**集合様態**も反映

溶媒和自由エネルギー



希薄ガス状態を基準とした場合の溶解度 S

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu = -RT \log S$

(R : 気体定数、 T : 絶対温度)

よく溶ける $\Leftrightarrow S$ が大きい $\Leftrightarrow \Delta\mu$ が小さい

あまり溶けない $\Leftrightarrow S$ が小さい $\Leftrightarrow \Delta\mu$ が大きい

希薄ガス状態(真空)を基準に \Rightarrow 溶媒効果を抽出

真空 = 溶質が孤立した状態(「自分」しかいない状態)

溶媒効果 = 「周囲」の影響

タンパク質複合体の構造決定

With 北尾、
竹村@東工大

相互作用を正確に取り入れた**全原子モデル**による構造決定

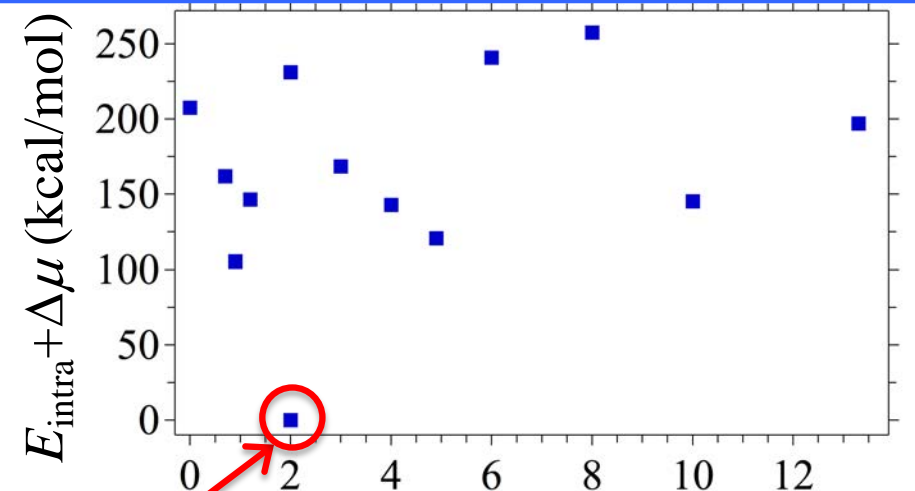
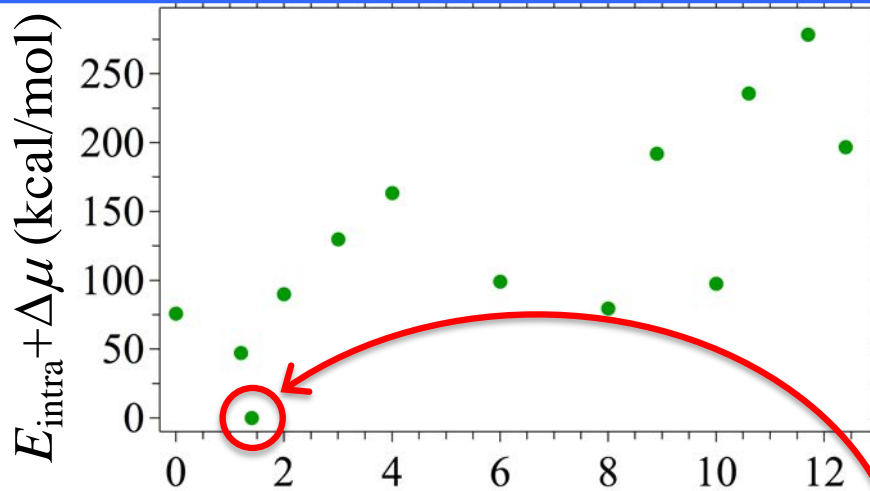
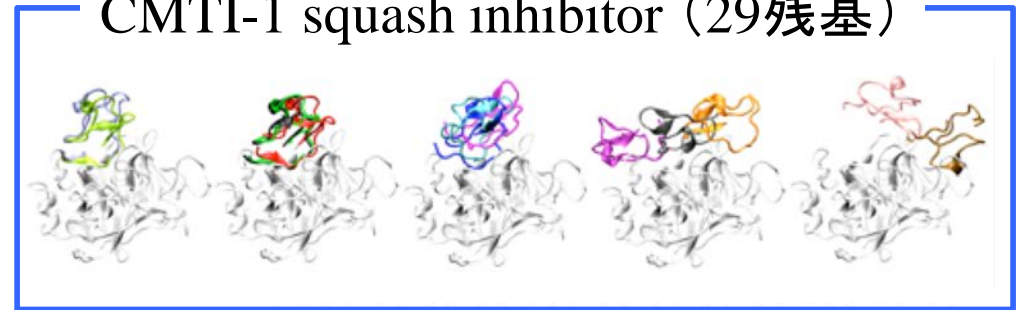
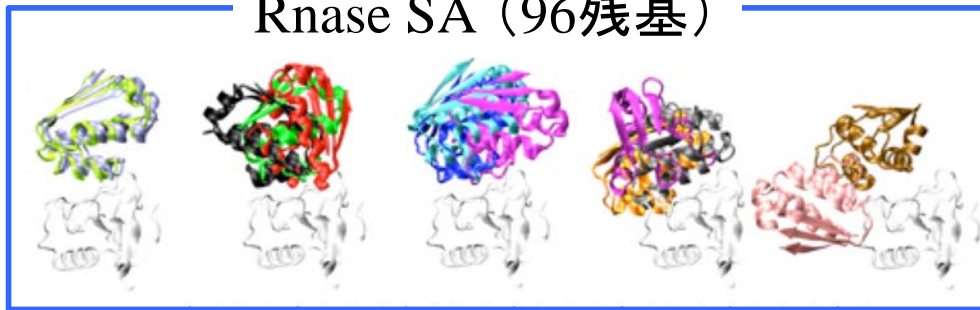
E_{intra} : 複体内エネルギー, $\Delta\mu$: 溶媒和(水和)自由エネルギー

Barster (89残基)

Bovine trypsin (223残基)

Rnase SA (96残基)

CMTI-1 squash inhibitor (29残基)



結晶構造からのRMSD (Å)

水溶液内構造

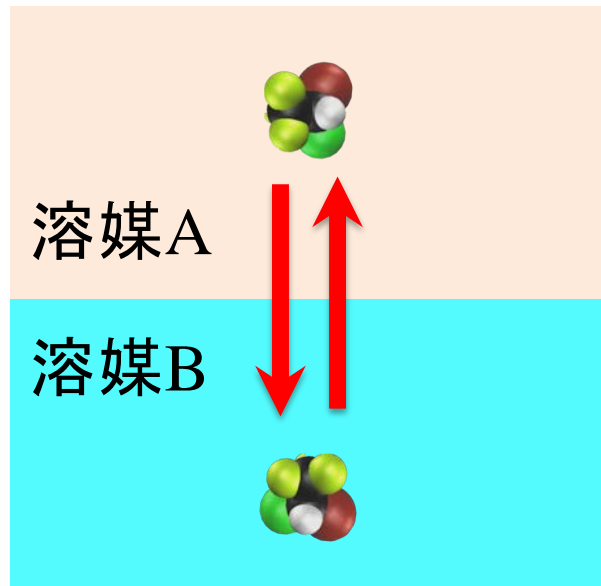
結晶構造からのRMSD (Å)

水和効果を取り入れることで、水溶液内構造を正しく再現

分配と溶媒和自由エネルギー

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$: 溶媒 (= 周囲) の影響を定量化

相間の分配

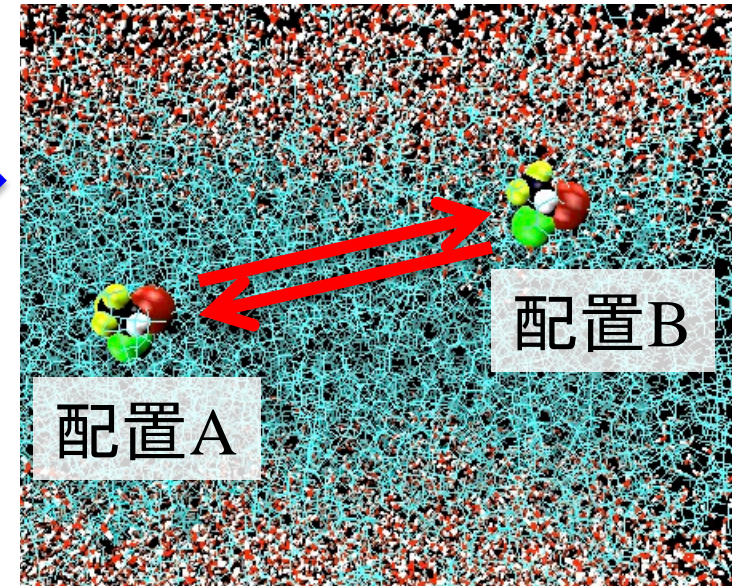


溶媒ごとの $\Delta\mu$



$$\frac{\text{濃度 (B)}}{\text{濃度 (A)}} = \exp\left(-\frac{\Delta\mu(\text{B}) - \Delta\mu(\text{A})}{k_B T}\right) = \frac{\text{確率 (B)}}{\text{確率 (A)}}$$

脂質膜における分配



脂質 + 水 = 混合溶媒

配置ごとの $\Delta\mu$



$$\frac{\text{濃度 (B)}}{\text{濃度 (A)}} = \exp\left(-\frac{\Delta\mu(\text{B}) - \Delta\mu(\text{A})}{k_B T}\right) = \frac{\text{確率 (B)}}{\text{確率 (A)}}$$

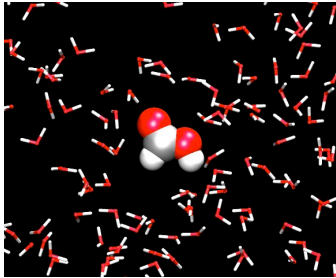
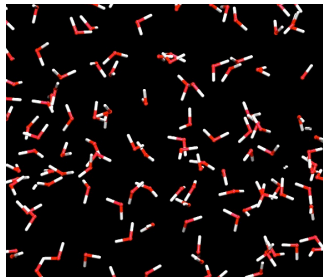


分子集合系での物質分配と「溶媒和」

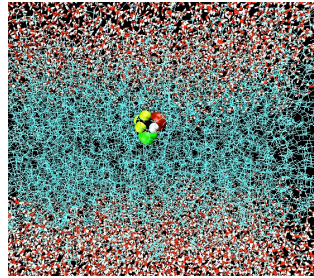
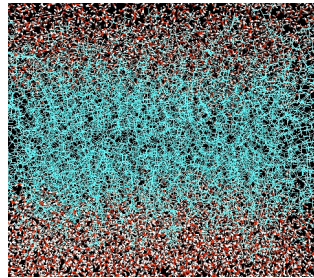
溶媒：溶かすもの
溶質：溶けるもの



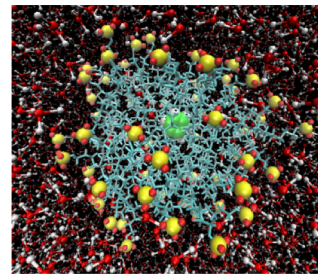
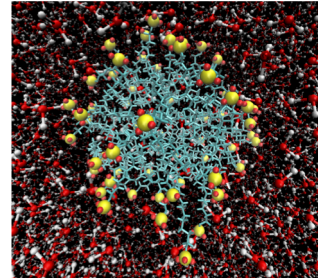
溶媒 = 系に初めからあるもの
溶質 = 系に後から入ってくるもの



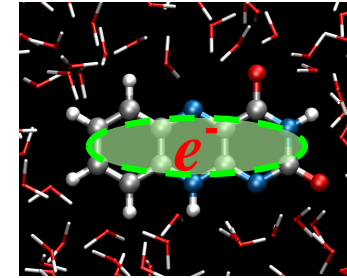
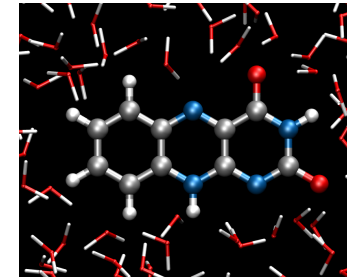
通常の意味での
溶媒和



脂質膜への
分子の分配



ミセルへの分子の
分配(可溶化)



電子の付加
(還元)

- 統一的な問題設定(分野横断・・・一を聞いて十を知る)
- 結合強度(どれだけくっつくか?)、結合サイト(どこにくっつくか?)

溶媒和の分子論は何を目的とするか？

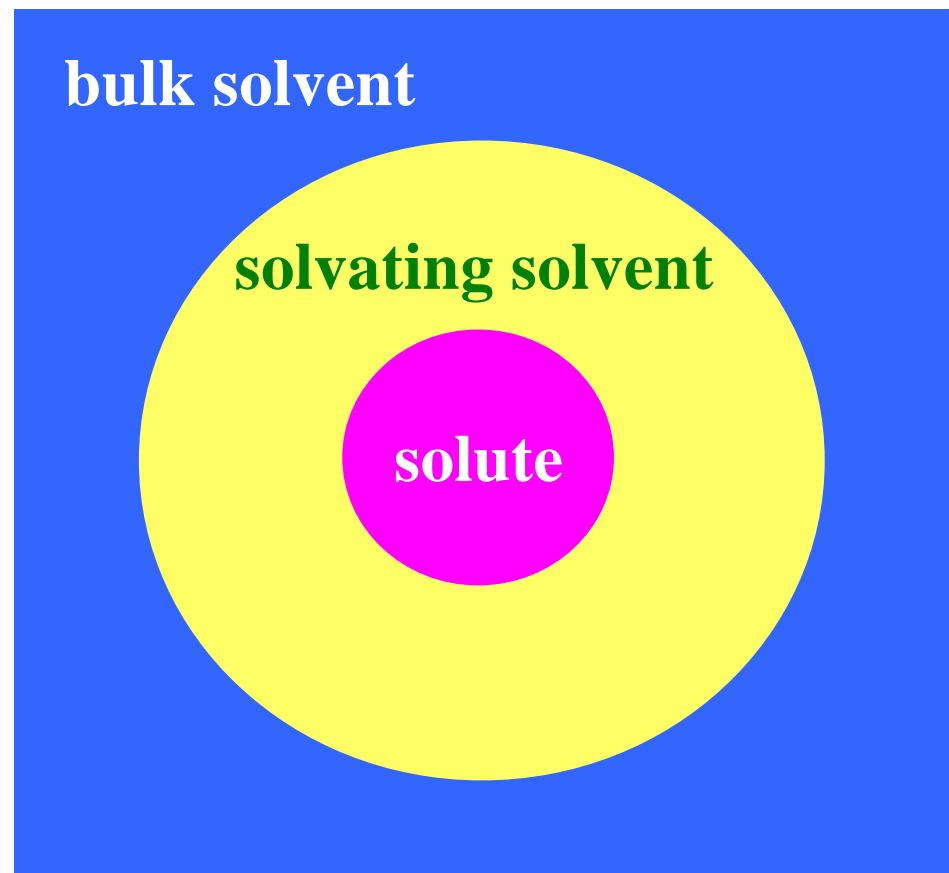
溶質 = 対象分子、溶媒 = 環境

溶質の性質にどのような変化を及ぼすか？

(溶質側からの視点)

溶質の周りの溶媒の性質は、離れているものといかに違うか？

(溶媒側からの視点)



分子間相互作用の知見に立脚した理解と制御

溶媒和の分子論における理論

構造ゆらぎを取り入れる必要性

系の「構造」は一意ではない

統計熱力学に立脚した理論構成

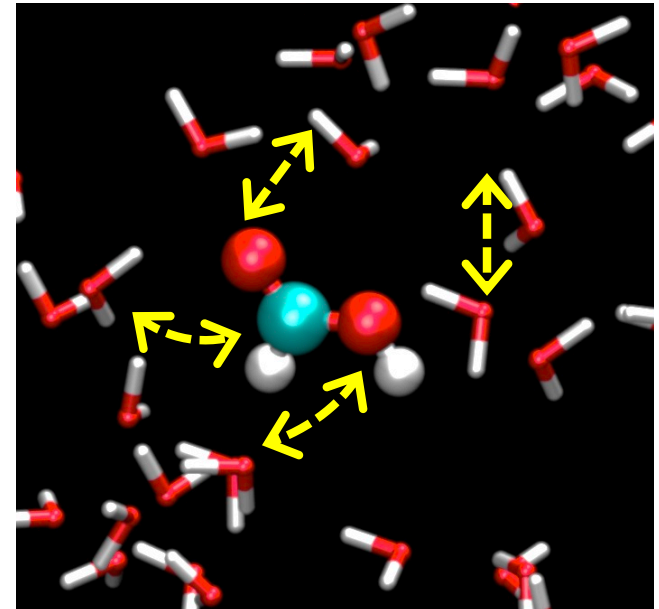
分子間相互作用からの熱力学量の構築

分布関数の考え方

計算機シミュレーションとの結合

統計力学表式の実現・数値化

分子過程の(広い意味での)可視化



$$\Delta G = -RT \ln K$$

$$\exp(-F/RT) = \int d\Gamma \exp(-H/RT)$$

$$\hat{\rho}(\varepsilon) = \sum_i \delta(v(\psi, \mathbf{x}_i) - \varepsilon)$$

分子動力学 (MD) シミュレーション

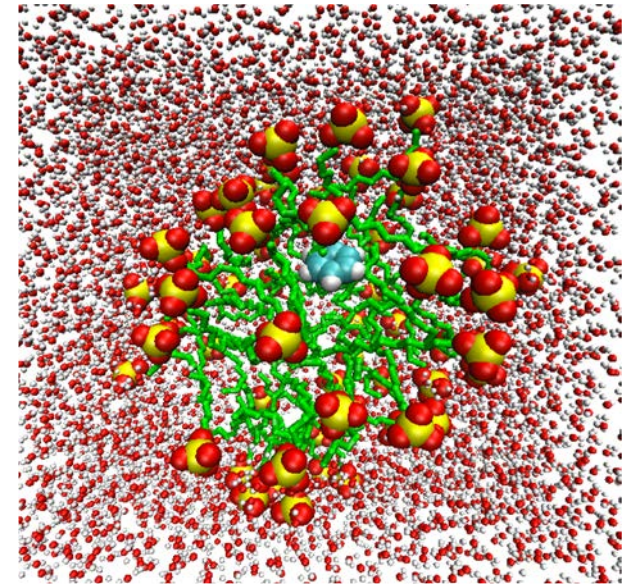
統計力学の一手法：抽象的な表式を数値的に現実化

分子動力学(molecular dynamics, **MD**)は、
Newtonの運動方程式を解くことによって、
分子1個1個を動かして
分子集合系をコンピュータ上で実現する

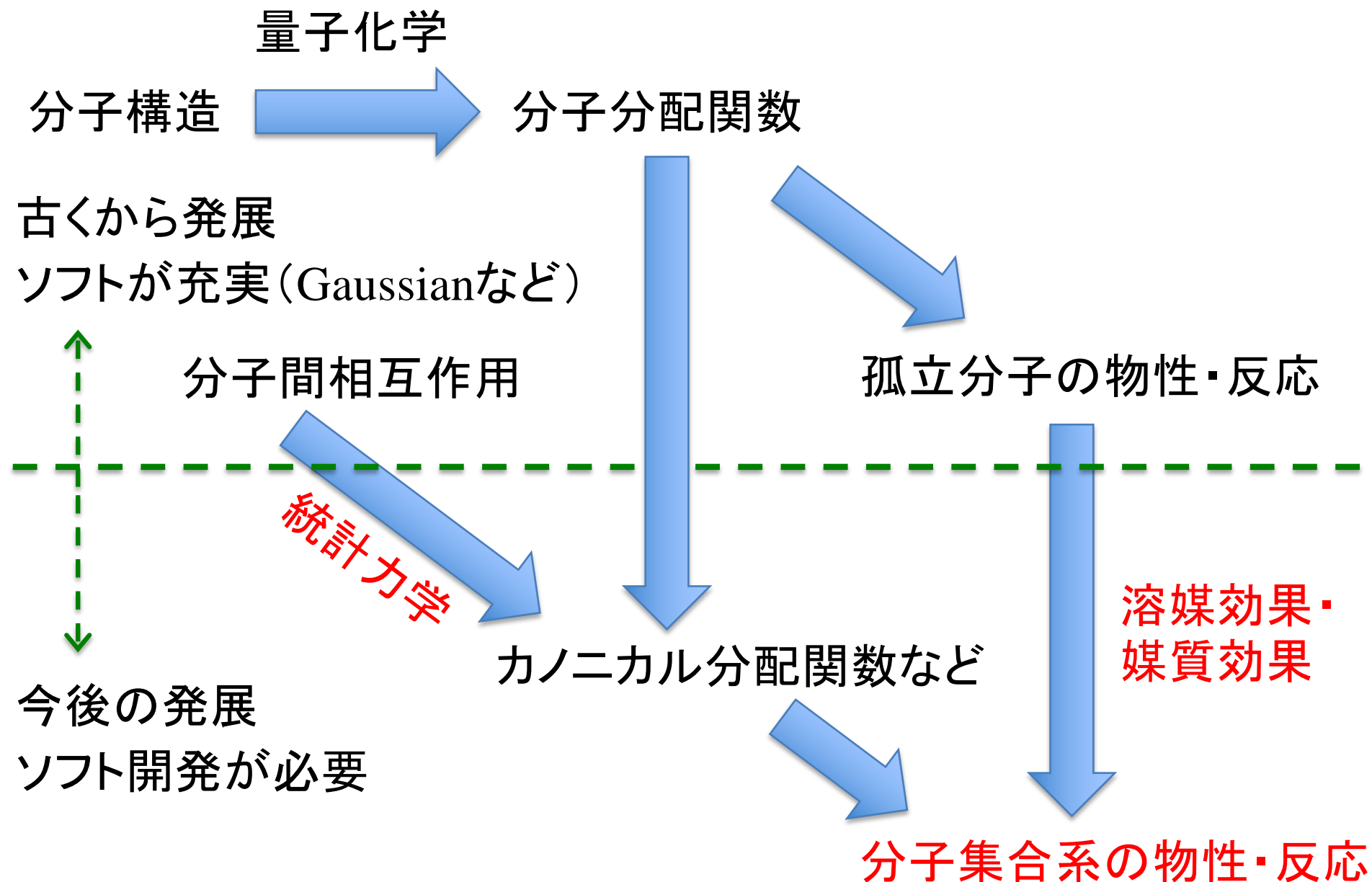
$$m \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} = - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{x}}$$

分子内・分子間相互作用を仮定すれば、
原理的にはどのような量でも計算可能

- ✓ 相互作用の妥当性の問題
- ✓ 系の有限サイズの問題



分子集合系計算の位置付け



微視的狀態と熱力学変数

微視的狀態(古典力学) Γ : 系内の全粒子の座標と運動量

力学で取扱う変数

分子動力学シミュレーションのスナップショット

アボガドロ数個程度(とにかく大きい)

熱力学変数: 系の温度・圧力・体積...

熱力学で取扱う変数

数個

1組の熱力学変数に対応する微視的狀態の数は多数(膨大)

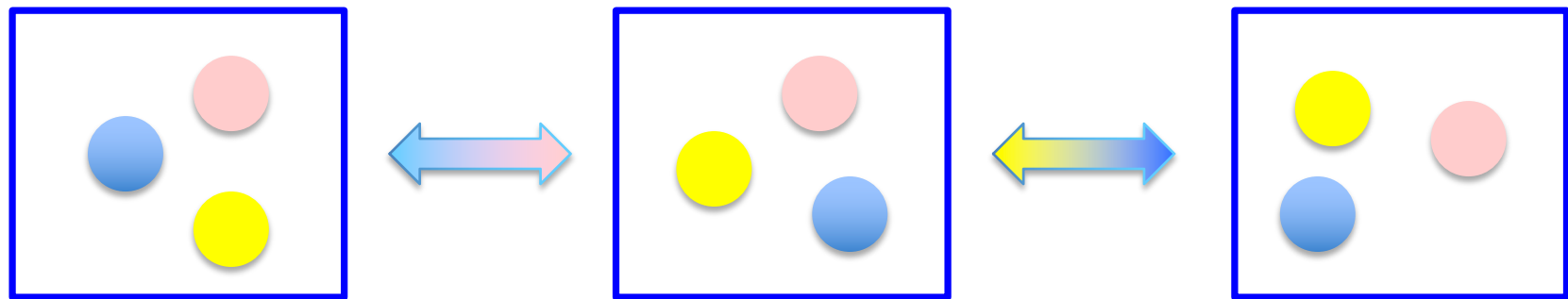
熱力学変数の指定の下で、系の微視的狀態を確率的に記述

微視的狀態の集合 = 統計集団(アンサンブル)

統計力学の原理(仮説)

等置率の原理:

系の3つの示量性変数、エネルギー(E)、体積(V)、粒子数(N)
が同じ微視的状态 Γ の出現確率 $P(\Gamma)$ は同じである



微視的状态の出現確率 $P(\Gamma) = \text{constant} = 1/W(E, V, N)$

$W(E, V, N)$: 全微視的状态の数

エルゴード仮説: 時間平均 = 統計集団上での平均(統計平均)

確率とエネルギー

系のエネルギー(E)が、確率的に分布するとき...

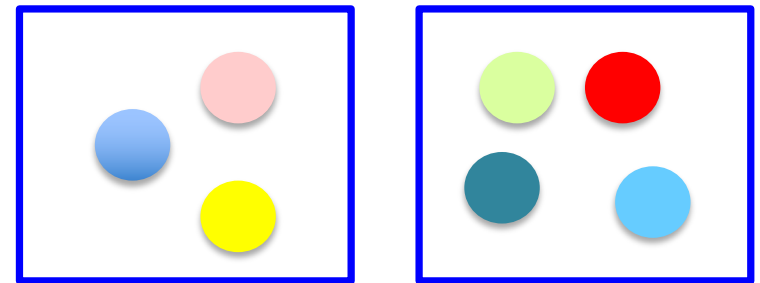
系のエネルギーが一定のときの等置率の原理を、そのまま拡張

→ 微視的状态の出現確率 $P(\Gamma)$ は、

Γ の持つエネルギーのみに依存

$$P(\Gamma) = P(E(\Gamma))$$

2つの相互作用しない系I, IIがあるとき



確率の独立 → $P_{I+II}(E_I+E_{II}) = P_I(E_I) P_{II}(E_{II})$

確率密度関数 P_\star の形は普遍的と仮定

→ $P(E_I+E_{II}) = P(E_I) P(E_{II}) \rightarrow P(E) \propto \exp(-\beta E)$ (β は定数)

$P(\Gamma) \propto \exp(-\beta E(\Gamma))$ $\log(\text{確率}) \propto \text{エネルギー} (+ \text{定数})$

統計集団：カノニカルアンサンブル

カノニカル・アンサンブル (NVT アンサンブル)

2つの示量性変数：体積(V)、粒子数(N)と

1つの示強性変数：温度(T)を指定

$$P(\Gamma) \propto \exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right) \quad (\text{エネルギー } E \text{ は確率的に分布})$$

$$P(\Gamma) = \frac{\exp\left(-\frac{E(\Gamma)}{k_B T}\right)}{\sum_{\Gamma} \exp\left(-\frac{E(\Gamma)}{k_B T}\right)} \quad \text{分配関数}$$

ヘルムホルツ自由エネルギー

$$\begin{aligned} A(T, V, N) &= E(\Gamma) + k_B T \log P(\Gamma) \quad \text{at each } \Gamma \\ &= U - TS = \sum_{\Gamma} E(\Gamma) P(\Gamma) + k_B T \sum_{\Gamma} P(\Gamma) \log P(\Gamma) \\ -TS &= k_B T \sum_{\Gamma} P(\Gamma) \log P(\Gamma) \end{aligned}$$

古典統計力学でのカノニカル分配関数

$$\exp\left(-\frac{A}{k_B T}\right) = \sum_i \exp\left(-\frac{E_i}{k_B T}\right) \quad \text{量子統計}$$

(E_i は i 番目の固有状態のエネルギー)

$$\exp\left(-\frac{A}{k_B T}\right) = \frac{1}{N! h^{3N}} \int d\Gamma \exp\left(-\frac{E(\Gamma)}{k_B T}\right) \quad \Gamma: \text{系内の全粒子の座標と運動量}$$

古典統計

$E(\Gamma)$ は、系内の全粒子の運動量と座標 Γ でのエネルギー

h : プランク定数
 N : 系内の粒子数

{ 量子性に由来

$h \leftarrow$ 不確定原理 $\Delta x \Delta p \sim h$

$N! \leftarrow$ 同種粒子の不弁別性

統計集団：定温定圧アンサンブル

定温定圧アンサンブル (NPT アンサンブル)

1つの示量性変数：粒子数(N)と

2つの示強性変数：温度(T)、圧力(P)を指定

$$P(\Gamma, V) \propto \exp\left(-\frac{E + PV}{k_B T}\right) \quad (E, V \text{ は確率的に分布})$$

$$P(\Gamma, V) = \exp\left(\frac{G - E - PV}{k_B T}\right) \quad \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) = \sum_{\Gamma, V} \exp\left(-\frac{E(\Gamma, V) + PV}{k_B T}\right)$$

ギブス自由エネルギー

$$\begin{aligned} G(T, P, N) &= E(\Gamma, V) + PV + k_B T \log P(\Gamma, V) \quad \text{at each } (\Gamma, V) \\ &= U - TS + P\langle V \rangle = \sum_{\Gamma, V} (E(\Gamma, V) + PV) P(\Gamma, V) + k_B T \sum_{\Gamma, V} P(\Gamma, V) \log P(\Gamma, V) \end{aligned}$$

$$-TS = k_B T \sum_{\Gamma, V} P(\Gamma, V) \log P(\Gamma, V)$$

分子動力学シミュレーション(MD)

ソフト分子集合系の取り扱いに好適
通常は、**古典統計力学**に基づく

1. 分子内および分子間相互作用ポテンシャル(**力場**)を取得
汎用力場(AMBER, CHARMM, OPLS, ...)を採用
量子計算からパラメータを構成
2. 運動方程式を解き、**統計集団**(カノニカル、定温定圧、...)を生成
MDソフトを使用(GROMACS, LAMMPS, AMBER, ...)
3. **解析**する
研究対象に応じたツールを使用
新しいアイデアに基づく解析には、プログラム開発が必要

ポテンシャル関数(力場)

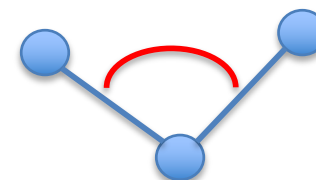
$$E = \sum_{l=1}^{N_{\text{bond}}} \frac{1}{2} K_l^{\text{bond}} (R_l - R_l^0)^2$$

結合伸縮
(bonding, 1-2相互作用)



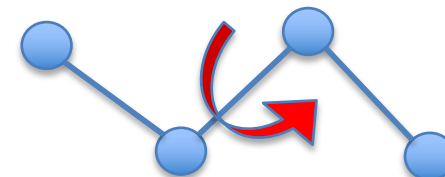
$$+ \sum_{l=1}^{N_{\text{angle}}} \frac{1}{2} K_l^{\text{angle}} (\theta_l - \theta_l^0)^2$$

変角運動
(bending, 1-3相互作用)



$$+ \sum_{l=1}^{N_{\text{torsion}}} \frac{1}{2} K_l^{\text{torsion}} \{1 - \cos(n_l \varphi_l - \varphi_l^0)\}$$

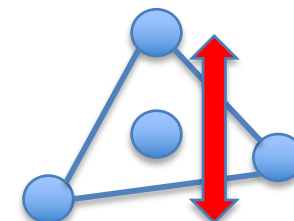
ねじれ運動
(torsion, 1-4相互作用)



bonded
分子内

$$+ \sum_{l=1}^{N_{\text{inversion}}} \frac{1}{2} K_l^{\text{inversion}} (1 - \cos |\omega_l - \omega_l^0|)$$

inversion (improper torsion,
1-4相互作用)



nonbonded

分子間 および
分子内

$$+ \sum_{i=1}^{N_{\text{atom}}} \sum_{j>i}^{N_{\text{atom}}} D_{ij}^0 \left\{ \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^6 \right\}$$

Lennard-Jones相互作用:
1-4 and 1-5, 交換斥力、分散引力
別の関数形もあり

$$+ \sum_{i=1}^{N_{\text{atom}}} \sum_{j>i}^{N_{\text{atom}}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

静電相互作用: 通常は点電荷近似

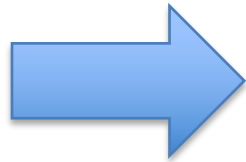
各パラメータは、量子
計算 and/or 実験値へ
のフィッティングで決定

運動方程式の解法

ハミルトンの運動方程式 (H : ハミルトニアン)

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i}$$

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i}$$



統計集団 (アンサンブル) の生成

等置率の原理

⇒ ミクロカノニカル (NVE) アンサンブル

エルゴード仮説: 時間平均 = 統計集団上での平均 (統計平均)

$$\langle A \rangle = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt = \int d\Gamma A(\Gamma) P(\Gamma)$$

MDで得られる時間平均

統計平均

$P(\Gamma)$: 微視的状态 Γ の出現確率

(NVE アンサンブルなら、 Γ に依存しない)

拡張ハミルトニアンの方法

*NVT*アンサンブルや*NPT*アンサンブルをMDで作る方法

能勢の拡張ハミルトニアン $H_{\text{ext}} = H(\Gamma) + \frac{p_s^2}{2Q} + gkT \log s$

元のハミルトニアン

能勢熱浴: s が周囲との熱交換をモデル化した座標で、 p_s がその共役運動量

等置率の原理

*NVT*アンサンブルの生成 $P(\Gamma) \propto \exp\left(-\frac{H(\Gamma)}{kT}\right)$

拡張ハミルトニアンの設定で、様々なアンサンブルを生成可能

運動方程式の数値解法

MDにおける運動方程式：差分化する（有限の時間ステップ Δt ）

運動方程式の解き方：微分方程式の一般解法ではなく、運動方程式の特性を活かした解き方

- 速度 Verlet 法（または、leap-frog 法）
- 時間反転対称性
- シンプレクティック性

結合長振動は、普通、集合系としての性質に影響を及ぼさない

⇒ 水素を含む結合長のみ または 全結合長を固定することで、

MDの Δt を大きくする

⇒ 同じ計算時間（コンピュータの使用時間）で、広い配置空間を
サンプリング

⇒ SHAKE法、RATTLE法、LINCS法、SETTLE法

運動方程式の解法と熱浴・圧浴

定温アンサンブルの生成

⇒ 能勢熱浴、Langevin 熱浴 (摩擦力を用いる)

*NPT*アンサンブルの生成には、体積制御のための「圧浴」が必要

⇒ Parrinello-Rahman 圧浴、Berendsen 圧浴

グランドカノニカルアンサンブルの生成も原理的には可能だが、粒子の生成・消滅を、古典力学の方程式と組み合わせることはなかなか難しい

熱浴や圧浴を用いると、系のダイナミクスは現実からずれる

⇒ 輸送係数の計算では、*NVE*系との比較がチェック項目

モンテカルロ法とレプリカ交換法

モンテカルロ法：マルコフ過程の理論を用いてアンサンブルを生成

昔は、MD以上に使用されていたが、分子が複雑になると適

用が困難になるため、最近では、あまり使われていない

ただし、MDのサンプリング効率を上げるために、モンテカル

ロ法の考え方を組合せることができる

(例：レプリカ交換法、ハイブリッドモンテカルロ法)

レプリカ交換法：いくつかのMDを平行して走らせ、モンテカルロ法

の理論を用いることで、*NVT*や*NPT*アンサンブルを効率的に生成

統計平均

分子シミュレーションで扱う系の「構造」は一義的では無い
さまざまな量は、一義的な値を持つのではなく、分布する
ある物理量 $Q(\Gamma)$ の統計平均 $\langle Q \rangle$ (Γ : 微視的状态)

$$\langle Q \rangle = \int d\Gamma Q(\Gamma) P(\Gamma) = \frac{\int d\Gamma Q(\Gamma) \exp\left(-\frac{E(\Gamma)}{k_B T}\right)}{\int d\Gamma \exp\left(-\frac{E(\Gamma)}{k_B T}\right)}$$

確率(密度)

$Q = 0$

do $t = 1, \#$ of snapshots

 get the value q of $Q(\Gamma_t)$

$Q = Q + q$

enddo

$Q = Q / (\# \text{ of snapshots})$

各スナップショットは $P(\Gamma)$ の
確率で出現

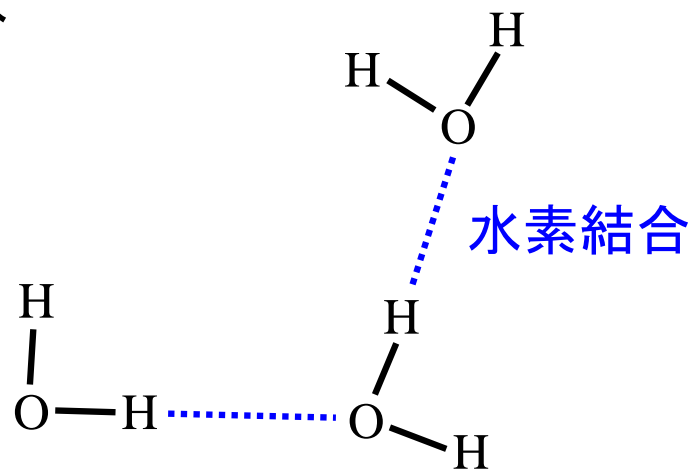
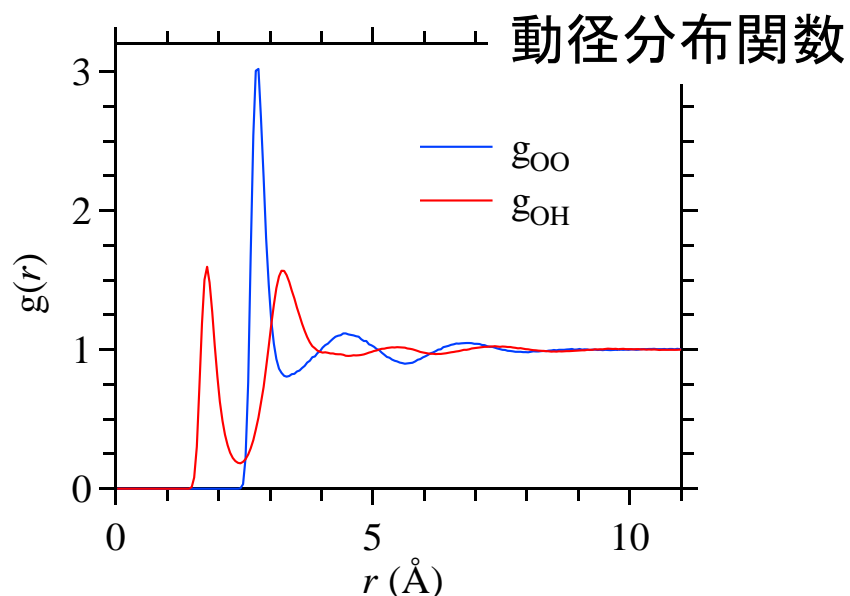
MDによる解析の流れ

1. 分子内・分子間相互作用ポテンシャル(力場)の決定・取得
(量子計算・データベース)
 - ・・・ 文献値のセット(OPLS, AMBER, CHARMM, ...)
2. 運動方程式を数値的に解き、対象とする分子集合系の統計集団(アンサンブル)を生成(古典力学・統計力学)
 - ・・・ 汎用パッケージ(GROMACS, LAMMPS, AMBER, ...)
3. 解析する
 - 統計集団が正しく生成されなければ、MDは正しく遂行されない
 - どのような統計平均量を取るか、が解析の「腕」である

何を解析するか?

分子集団はいかに配置しているか?(構造論)

微視的な物理描像



ある分子は、いかに他の分子と相互作用するか?(エネルギー論)

有用な熱力学量と関係

溶解熱 = ... kcal/mol、溶媒和自由エネルギー = ... kcal/mol

分布関数の考え方

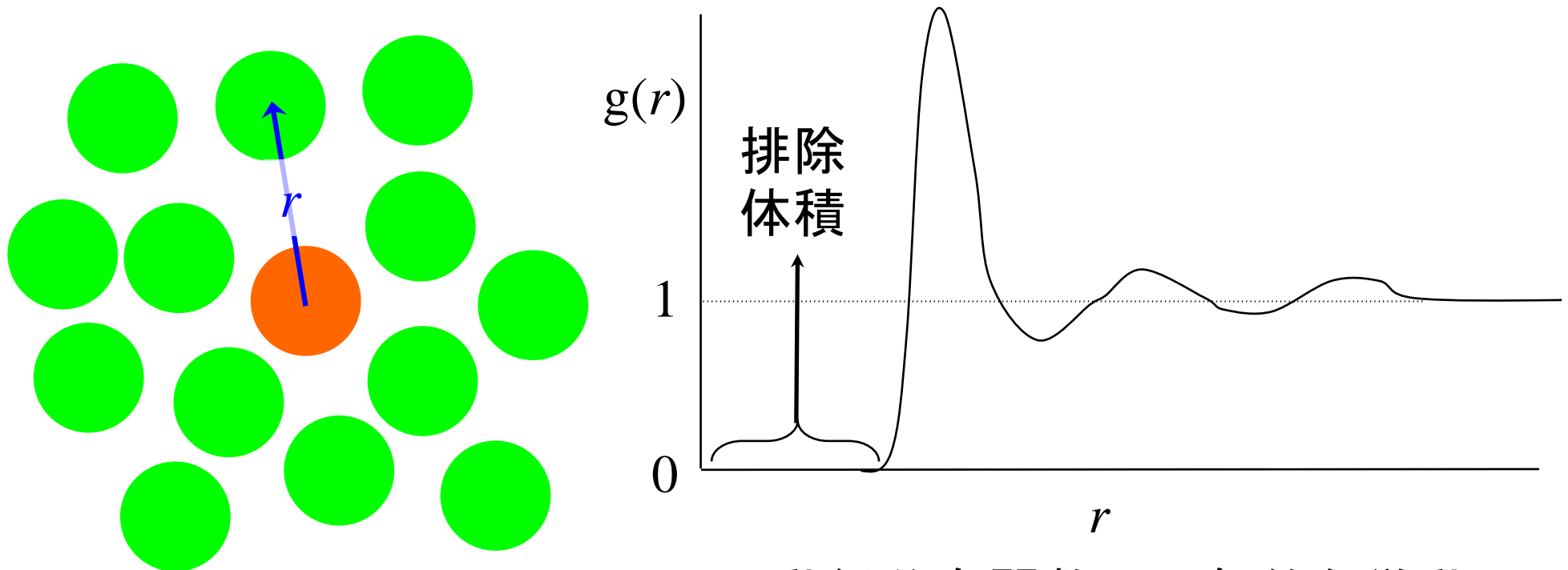
- ソフト分子集合系の構造は一意ではなく、常に揺らいでいる
- 分子レベルの記述は、確率論的なものになる
- ある特定の分子(「溶質」)の周囲の分布
- 「何の」分布を考えるか(何を「横軸」とするか)?
- 熱力学量などの観測量との関係?

動径分布関数

分子間の距離の分布を定量化

中心に取った分子から見て、どの辺りの距離にどのぐらいの量の分子が存在するかを記述する

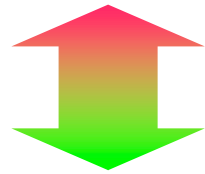
距離 r での局所的な密度をバルクの密度で正規化



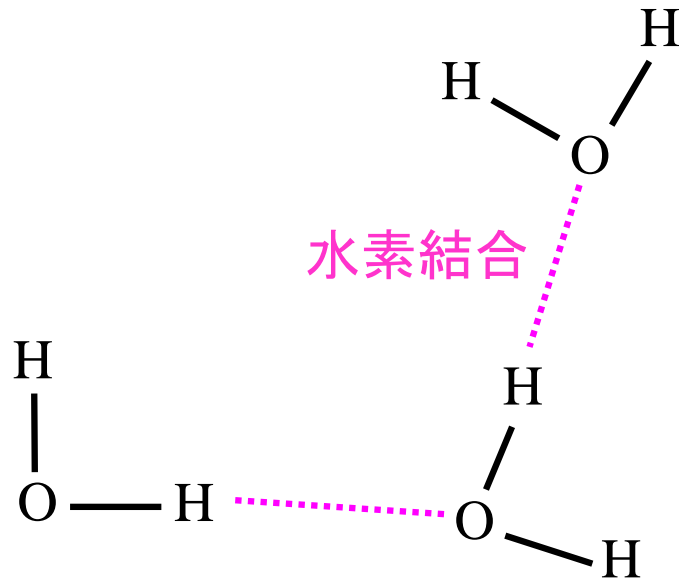
動径分布関数の一般的な挙動

水の動径分布関数

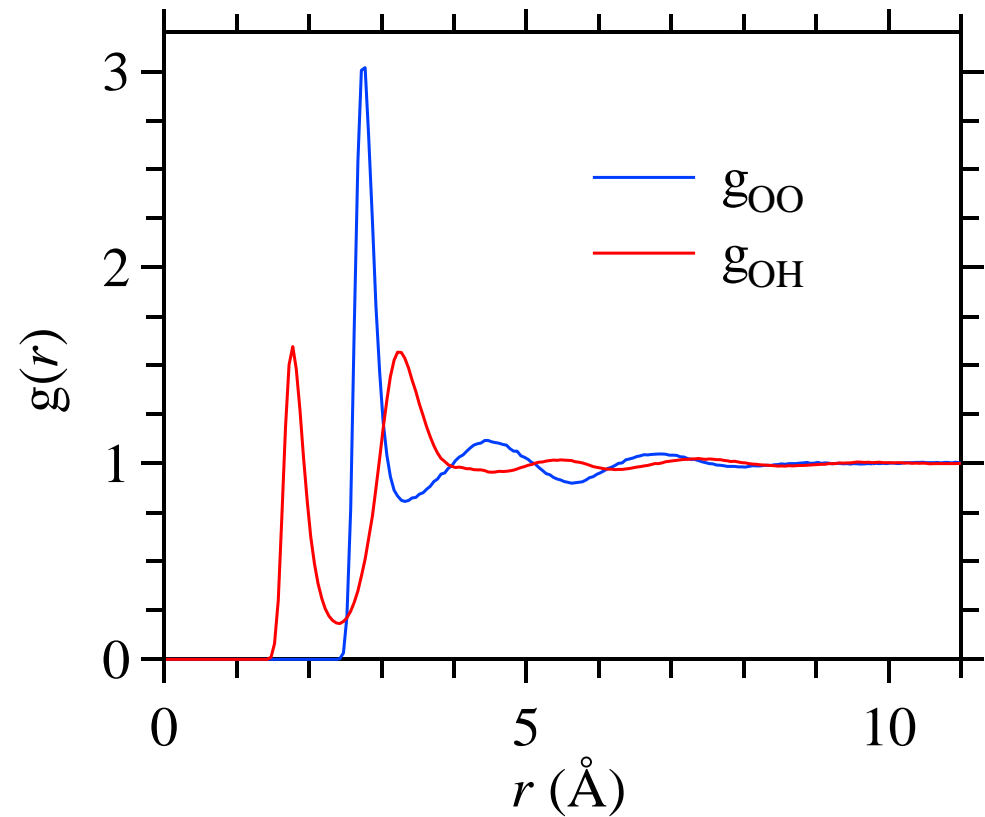
O-O原子間の動径分布関数(g_{OO})の第1ピーク → 隣合った水分子が約2.8 Åにいる
O-H原子間の動径分布関数(g_{OH})の第1ピーク → 分子間水素結合距離は、約2 Å
 g_{OO} の第2ピークは、第1ピークの約1.6倍の距離である約4.5 Åに出現



他の液体では、第1ピークの約2倍の距離に、第2ピークが出るのが通例

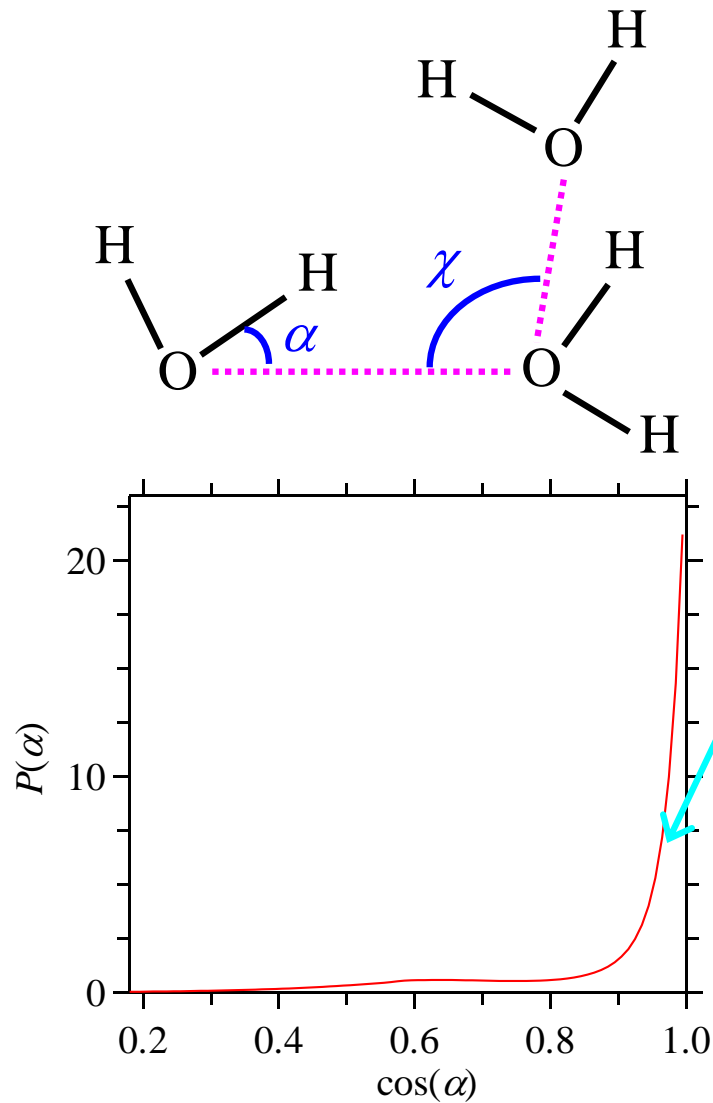


液体の水における氷様構造の残存



radial distribution function of water
at 1 g/cm³ and 25 °C

水の角度分布関数

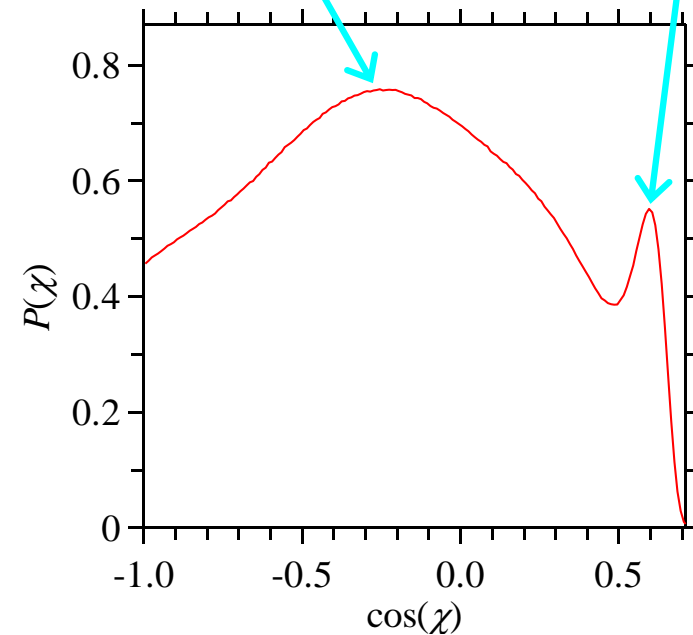


2分子間水素結合角 α
の分布関数

2分子間水素結合の直線からのずれ

四面体的構造成分
(氷様構造)

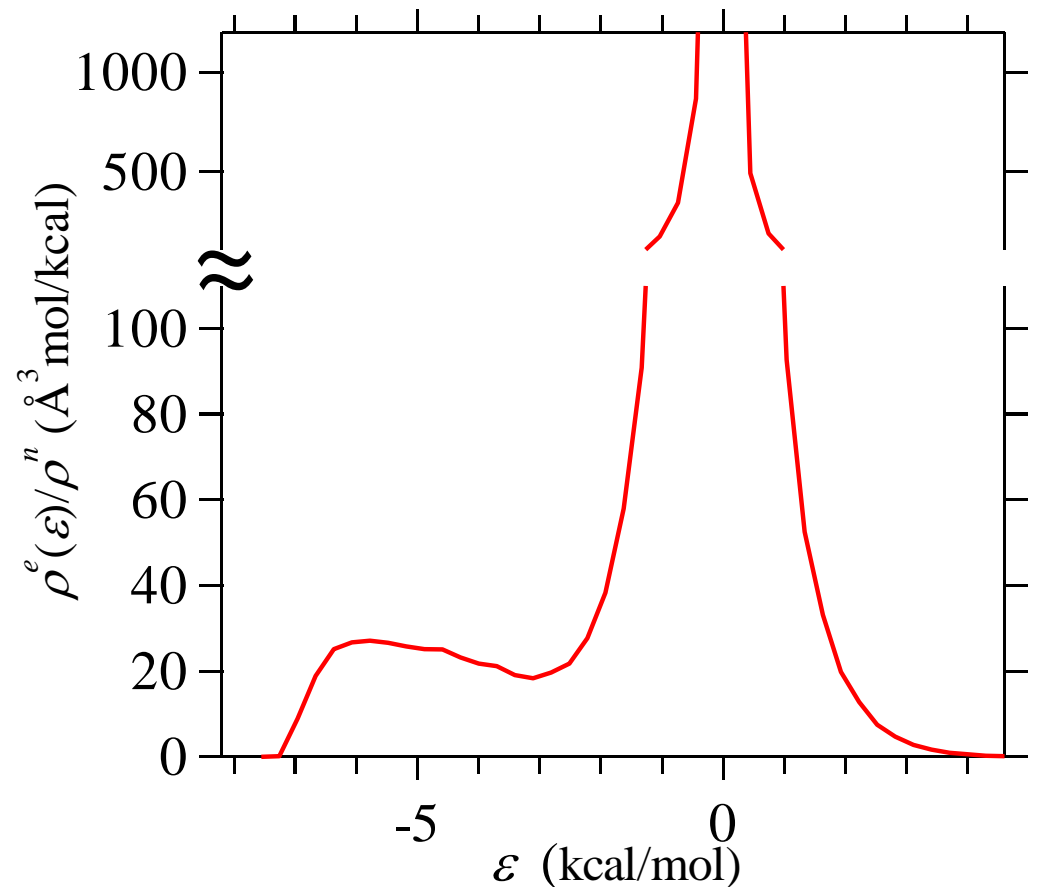
最密充填構造成分
(単純液体様構造)



3分子間水素結合ネットワーク角 χ
の分布関数

水のエネルギー分布関数

- 水分子間の相互作用エネルギーの分布を記述
- 約-6 kcal/molのピークは、分子間水素結合に相当
- 水素結合相互作用の非一様性
- 遠距離の双極子間相互作用
- 近距離での斥力的相互作用の存在



energy distribution function of
water at 1 g/cm³ and 25 °C

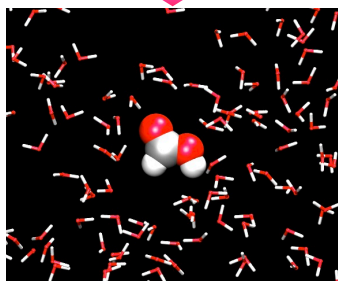
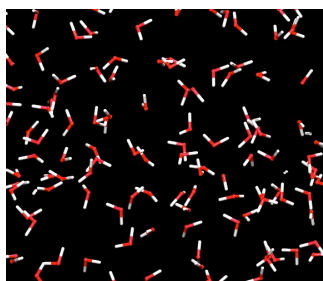
統一的な問題設定：溶媒和

多様な分子集合系における物質分配を「溶媒和」と捉える

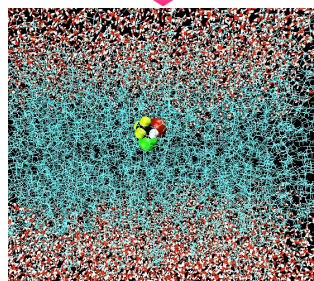
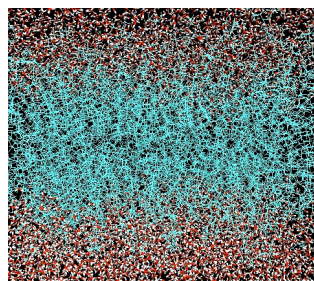
溶媒：溶かすもの
溶質：溶けるもの

普遍化

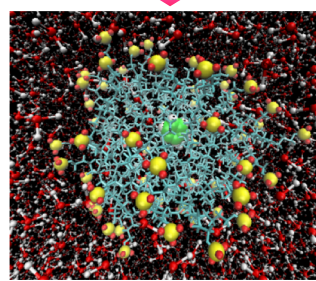
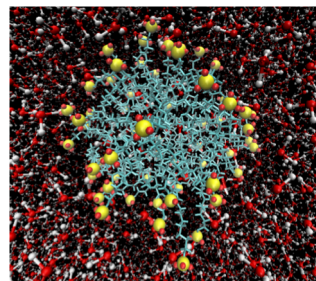
溶媒 = 系に初めからあるもの
溶質 = 系に後から入ってくるもの



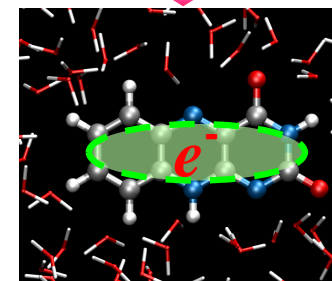
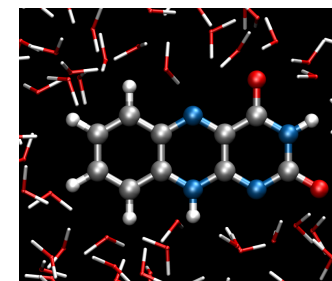
通常の意味での
溶媒和



脂質膜への
分子の分配



ミセルへの分子の
分配(可溶化)

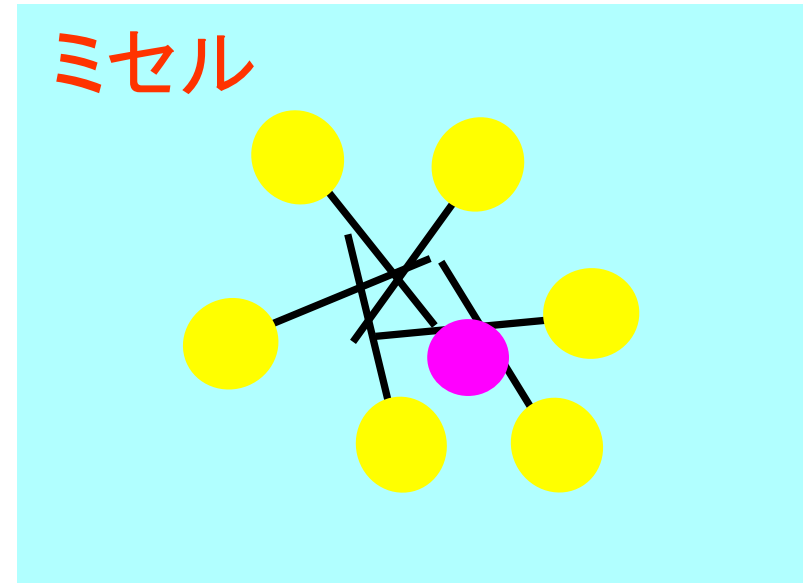
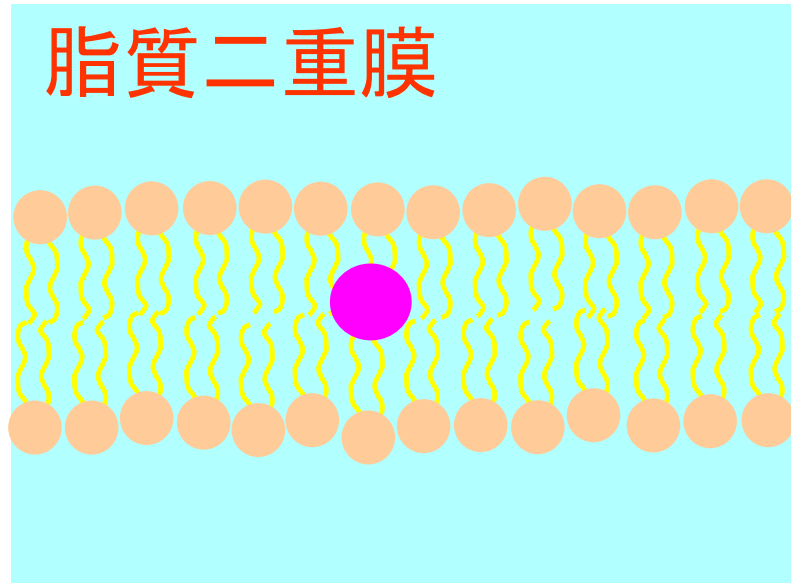


電子の付加
(還元)

- 分配の強度：溶媒和自由エネルギー
- 分配のサイト：配置に関する条件付きの溶媒和自由エネルギー

脂質二重膜やミセルへの分子の結合

不均一混合溶媒としての、膜水溶液およびミセル水溶液



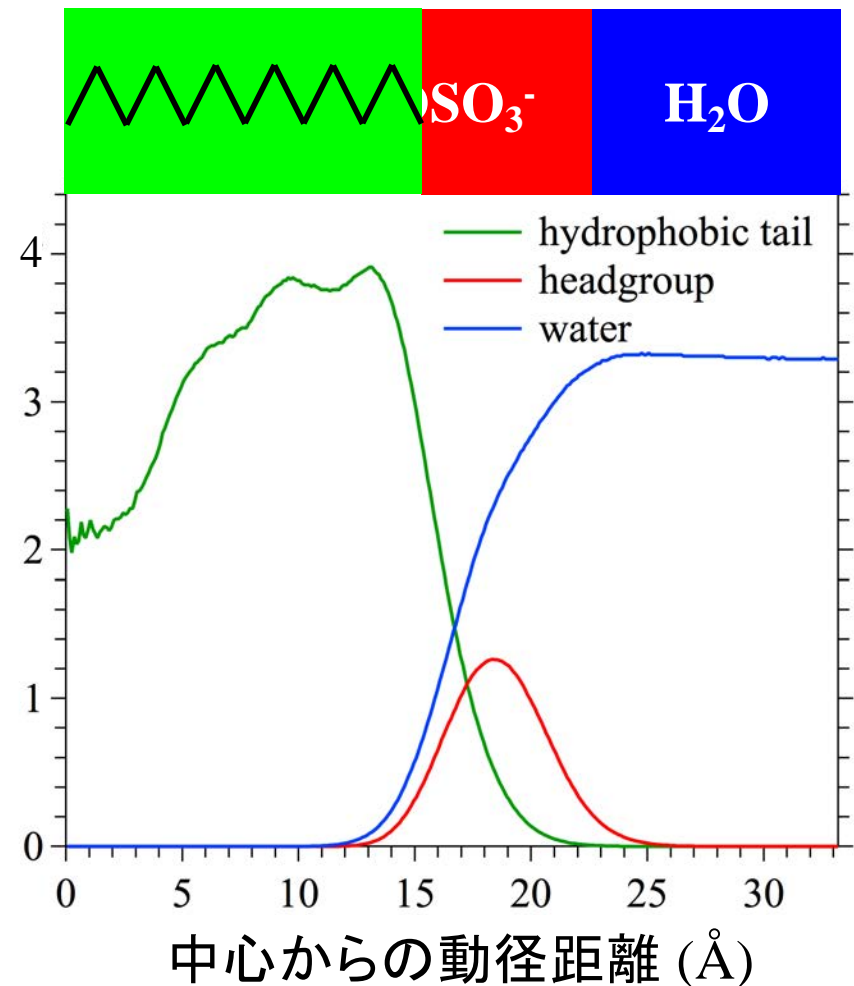
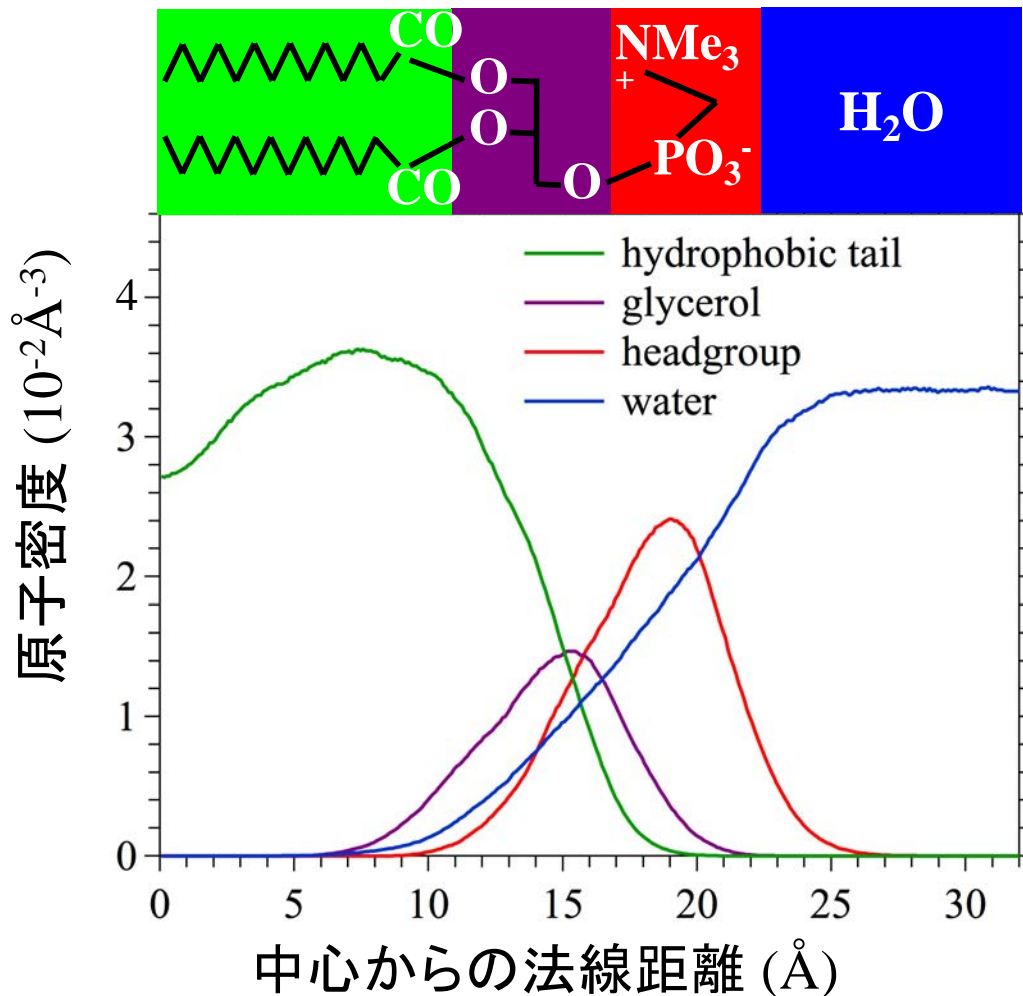
- 脂質膜: 脂質 + 水 = 混合溶媒
- ミセル: 界面活性剤 + 水 (+ 対イオン) = 混合溶媒
- **場所依存の溶媒和自由エネルギー**の計算により
結合強度と結合サイトを解析

DMPC脂質二重膜とSDSミセル

With 篠田
@名大工

DMPC (1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine)

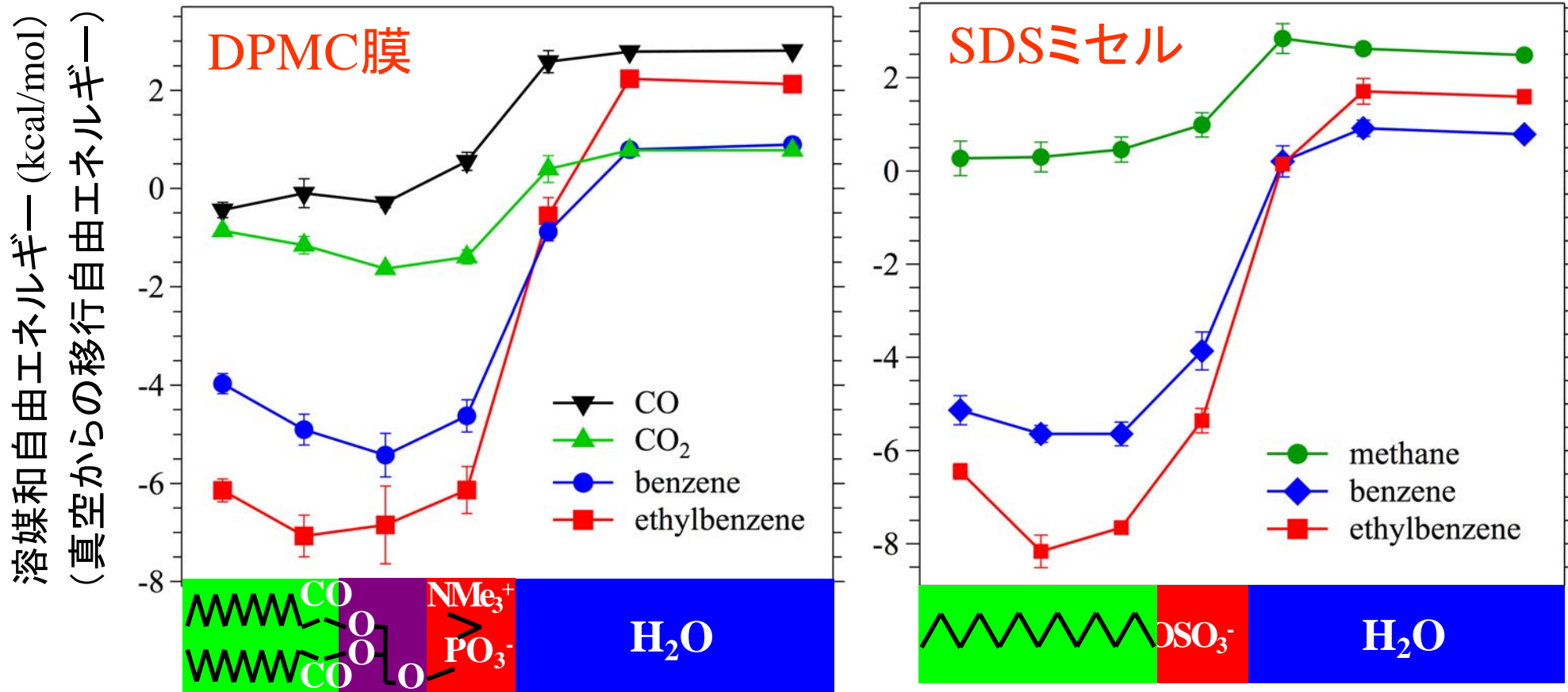
SDS (sodium dodecyl sulfate)



nm オーダーで、疎水環境から親水環境まで

DMPC脂質膜とSDSミセルへの溶媒和

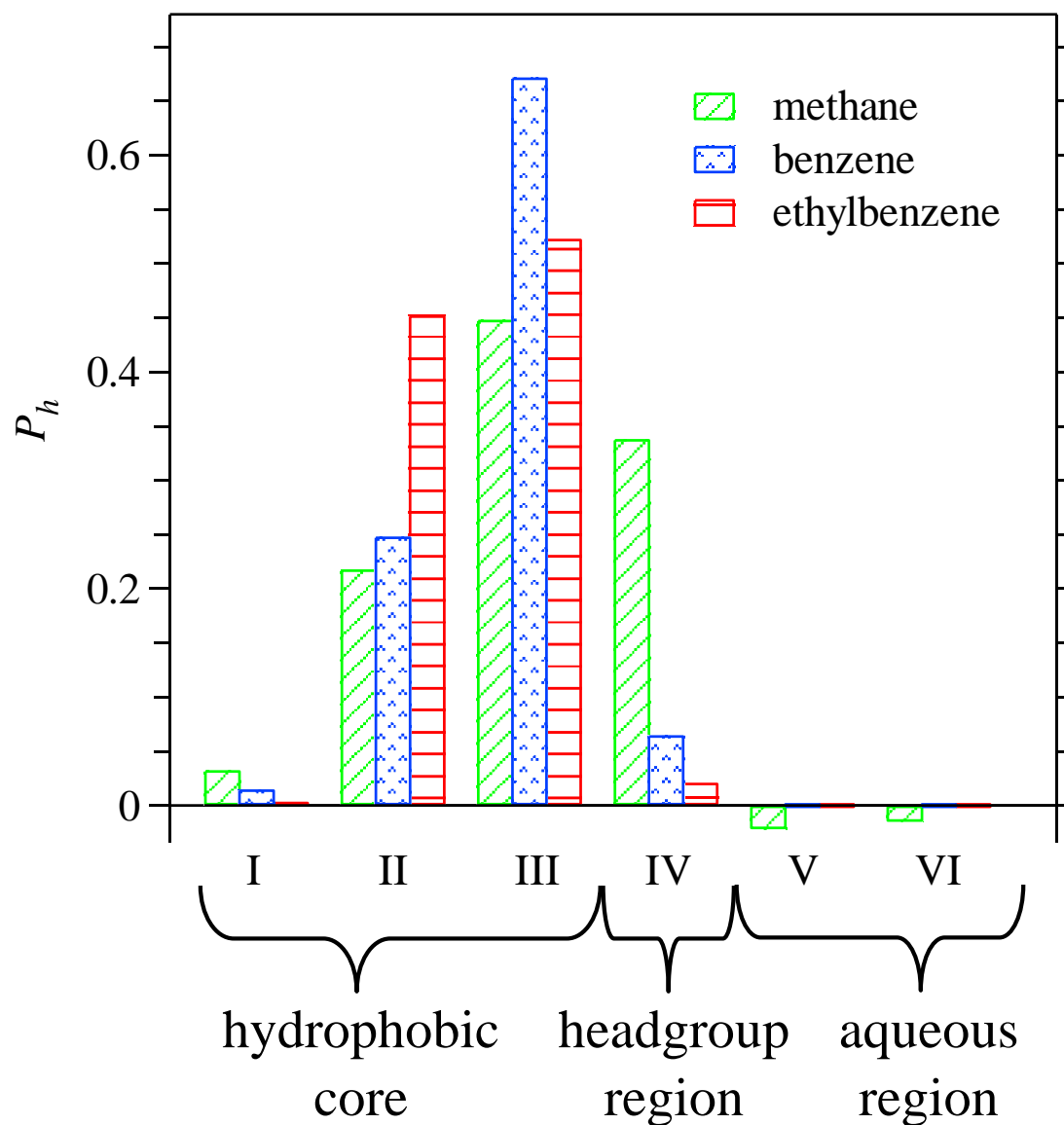
不均一混合溶媒系における、サイト依存の溶媒和自由エネルギー



- 疎水領域における顕著な安定化
- 膜では、疎水溶質が親水部にも分布 (NMRで実証)

ミセル中での溶質分布

ミセル中領域ごとの可溶化能への寄与



ベンゼン・エチルベンゼンは
領域II、IIIに局在

メタンは領域II-IVに局在
(比較的弱い疎水性)

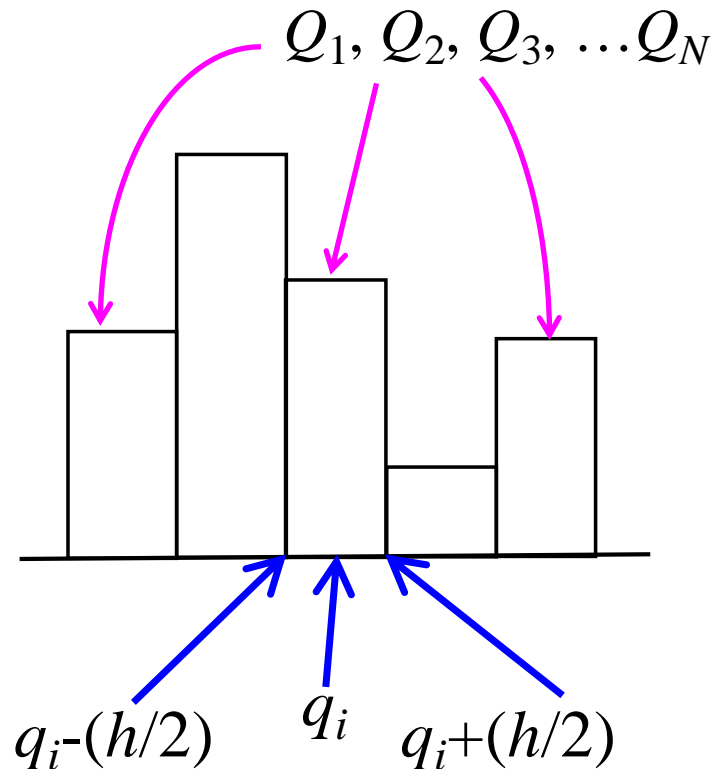
領域Iは体積が小さいので、
無視できる

ミセル表面・外部からの可溶
化能への寄与は無視できる
(ミセル周りの溶媒和構造は、
可溶化能に寄与しない)

分布と自由エネルギー (1)

分子シミュレーションで扱う系の「構造」は一義的では無い
さまざまな量は、一義的な値を持つのではなく、分布する
分子論的記述は確率的なものとなる

ある物理量 $Q(\Gamma)$ の分布 (Γ : 微視的状态)



横軸のメッシュを規定

$n(1:\# \text{ of meshes}) = 0$

do $t = 1, \# \text{ of snapshots}$

 get the value q of $Q(\Gamma_t)$

 find the mesh i which contains q

$n(i) = n(i) + 1$

enddo

$\rho(\cdot) = n(\cdot) / (\# \text{ of snapshots}) / (\text{mesh width})$

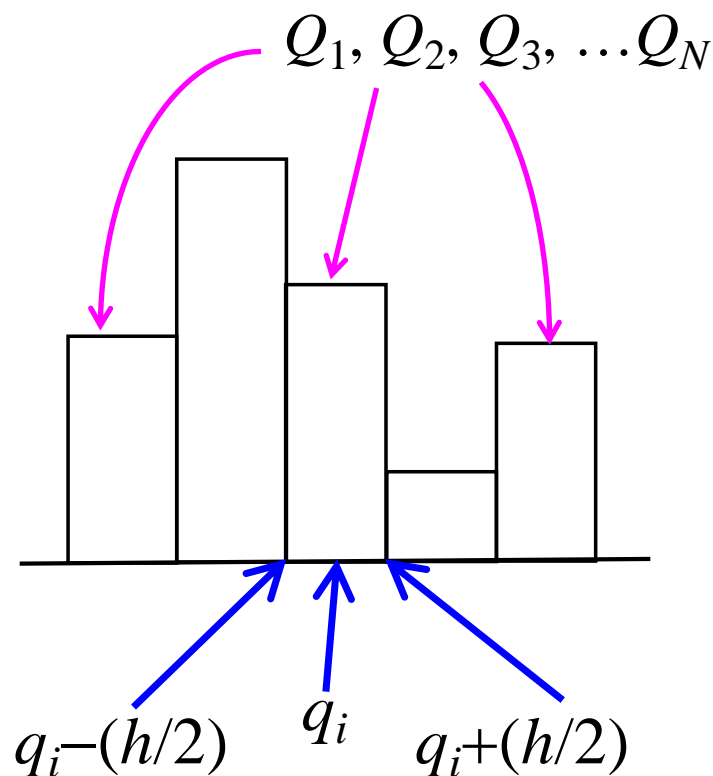
分布と自由エネルギー (2)

N 個のデータ系列を考える Q_1, Q_2, \dots, Q_N

1) 値のメッシュを刻む i 番目の領域 = $q_i - (h/2) \sim q_i + (h/2)$

2) 各領域 (bin) に入るデータ個数 n_i を数える

3) $Q = q_i$ の確率密度 $P(q_i) = n_i/N/h$ $\sum_i hP(q_i) = \sum_i h \left(\frac{n_i}{Nh} \right) = \frac{1}{N} \sum_i n_i = 1$



$Q(\Gamma)$ の値 (= q) の確率密度 $P(q)$

$$P(q) = \frac{\sum \delta(Q(\Gamma) - q) \exp(-\beta E(\Gamma))}{\sum \exp(-\beta E(\Gamma))}$$

微視的 configuration Γ の出現確率 (密度)

分布と自由エネルギー (3)

$Q(\Gamma)$ が q の値を取る確率密度 $P(q)$

$$P(q) = \frac{\sum_{\Gamma} \delta(Q(\Gamma) - q) \exp(-\beta E(\Gamma))}{\sum_{\Gamma} \exp(-\beta E(\Gamma))} = \int d\Gamma \delta(Q(\Gamma) - q) P(\Gamma)$$

$\delta(Q(\Gamma) - q)$: デルタ関数

数学用語では、「分布 (distribution)」(の1つ)

$Q(\Gamma) = q$ となる微視的状态のみをピックアップ

$Q(\Gamma)$ 値が q でない微視的状态 Γ は, Γ 上の和から除外される

つまり、上式は「 $Q(\Gamma) = q$ である」という条件付きの和

$P(q)$ は、「 $Q(\Gamma) = q$ である」ということの統計平均

メッシュ幅 h に依存しない議論ができるので、理論的に便利

(メッシュ幅が0の極限に対応)

分布と自由エネルギー (4)

$Q(\Gamma) = q$ となる微視的状态だけからなる系の自由エネルギー

$$\exp(-\beta A(q)) = \sum_{\Gamma} \delta(Q(\Gamma) - q) \exp(-\beta E(\Gamma))$$

熱力学量である粒子数 N , 体積 V , 温度 T に加えて,
 $Q(\Gamma)$ の値をも指定した統計集団の自由エネルギー
($Q(\Gamma) = q$ であるという条件付きの自由エネルギー)

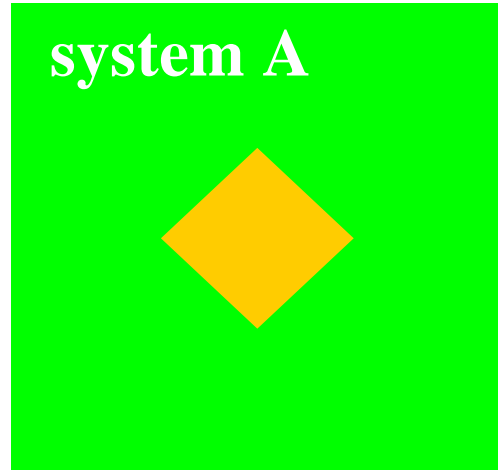
$$-k_B T \log \left(\frac{P(q_2)}{P(q_1)} \right) = A(q_2) - A(q_1)$$

左辺: q_1, q_2 で指定される2つの状態の分布の比

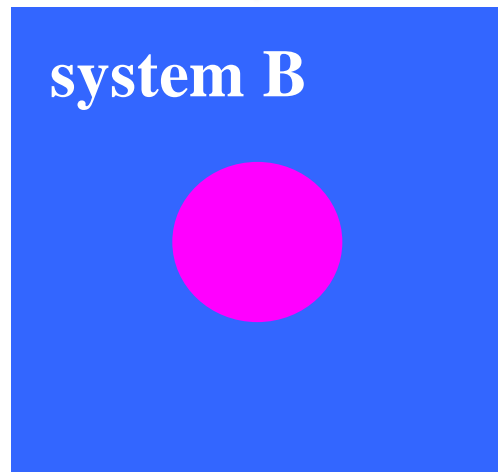
右辺: q_1 から q_2 への移行に伴う自由エネルギー変化

$\log(\text{分布}) \propto (\text{自由エネルギーの量}) + \text{定数}$

分布と自由エネルギー (5)



物質の移行、反応



分配係数、(反応)平衡定数

$$K = \frac{c(B)}{c(A)} = \exp\left(-\frac{\mu_{ex}(B) - \mu_{ex}(A)}{RT}\right)$$

$c(A)$: 相、状態、化学種 A の濃度

$c(B)$: 相、状態、化学種 B の濃度

$$\frac{P(q_2)}{P(q_1)} = \exp\left(-\frac{A(q_2) - A(q_1)}{k_B T}\right)$$

$$\begin{aligned} &= \frac{\sum_{\Gamma} \delta(Q(\Gamma) - q_2) \exp(-\beta E(\Gamma))}{\sum_{\Gamma} \delta(Q(\Gamma) - q_1) \exp(-\beta E(\Gamma))} \end{aligned}$$

分布: 濃度、確率 ...

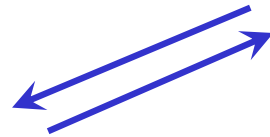
分配: 分配係数、分配関数 ...

自由エネルギー計算の重要性

分子系・少数多体系

量子化学計算

- 分子構造
- エネルギー



溶液系・生体分子系・界面

統計力学に基づく計算

- (低次の)構造を表す
分布関数やダイナミクス
- **自由エネルギー**



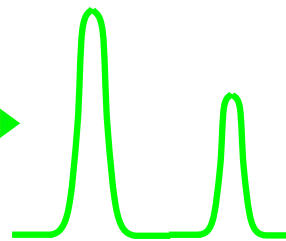
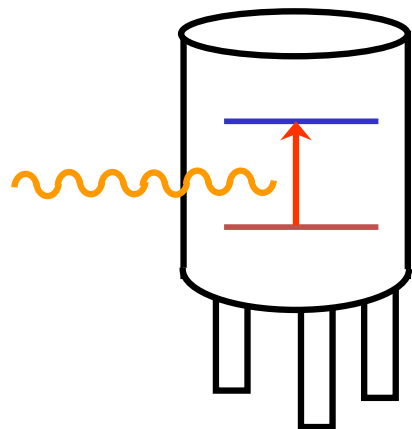
分子シミュレーションでの計算

(低次の)構造やダイナミクス

≒「計算可能」に対応

自由エネルギー

=はるかに時間がかかる



ポテンシャルエネルギー変化

$U_A(\mathbf{X})$: 系Aのポテンシャルエネルギー

$U_B(\mathbf{X})$: 系Bのポテンシャルエネルギー

ポテンシャルエネルギーの変化: $\Delta U(\mathbf{X}) = U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X})$
微視的な量(系の微視的配置に依存)

系Aから系Bへの変化に伴う自由エネルギー変化 ΔG

$$\begin{aligned}\exp(-\beta\Delta G) &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta\Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \\ &= \left\langle \exp(-\beta\Delta U(\mathbf{X})) \right\rangle_A \quad \left\langle \dots \right\rangle_A = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}\end{aligned}$$

系Aの上でのアンサンブル平均

溶媒和自由エネルギー

溶質－溶媒相互作用の導入に伴う自由エネルギー変化
溶解度や分配係数、化学反応への溶媒効果を規定

溶質は1つ(たくさんある場合は、特定の1つ以外を溶媒と見る)

ψ : 溶質の配置(座標), \mathbf{x}_i : i 番目の溶媒分子の配置

\mathbf{X} : 全溶媒分子の配置を集合的に表す

$\Psi(\psi)$: 溶質自身のエネルギー

$U(\mathbf{X})$: 溶媒－溶媒のエネルギー

$v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質－溶媒間の対(ペア)相互作用ポテンシャル

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$

$$\Delta\mu = -k_B T \log \left(\frac{\int d\psi d\mathbf{X} \exp \left(-\beta \left(\Psi(\psi) + \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X}) \right) \right)}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp \left(-\beta \left(\Psi(\psi) + U(\mathbf{X}) \right) \right)} \right)$$

純溶媒での平均

$$U_0(\psi, \mathbf{X}) = \Psi(\psi) + U(\mathbf{X})$$

$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \exp\left(-\beta\left(\sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i) + U_0(\psi, \mathbf{X})\right)\right)}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta U_0(\psi, \mathbf{X}))} = \left\langle \exp(-\beta\Delta V(\mathbf{X})) \right\rangle_0$$

$$\Delta V(\mathbf{X}) = \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i) \quad \text{溶質－溶媒相互作用エネルギーの和}$$

$$\langle \dots \rangle_0 = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_0(\psi, \mathbf{X}))}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta U_0(\psi, \mathbf{X}))}$$

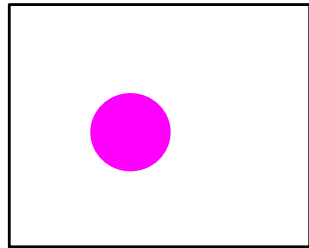
U_0 のポテンシャルで生成された (ψ, \mathbf{X}) の
アンサンブルの上での平均

(アンサンブル生成の際の

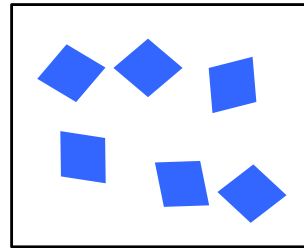
溶質－溶媒相互作用エネルギーは0)

粒子挿入法

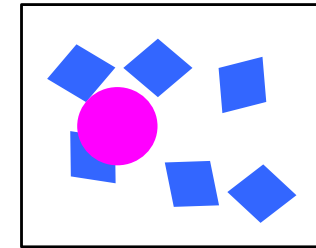
$$\langle \dots \rangle_0 = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_0(\mathbf{X}))}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta U_0(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta(\Psi(\psi) + U(\mathbf{X})))}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta(\Psi(\psi) + U(\mathbf{X})))}$$



分子内エネルギー
 $\Psi(\psi)$ のみを用いたMDによる溶質配置 ψ の生成



溶媒-溶媒相互作用 $U(\mathbf{X})$ のみを用いたMDによる溶媒配置 \mathbf{X} の生成



テスト粒子挿入法による (ψ, \mathbf{X}) の構成

$\langle \dots \rangle_0$ ← 統計平均

アンサンブル生成は、純溶媒系と孤立溶質系のみ
溶質のテスト挿入による溶媒和自由エネルギーの計算(高速・便利)

$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \left\langle \exp(-\beta\Delta V(\mathbf{X})) \right\rangle_0 \quad \Delta V(\mathbf{X}) = \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i)$$

相互作用値の分布

$f_0(\Delta V)$: U_0 のポテンシャルで生成された (ψ, \mathbf{X}) のアンサンブルにて
溶質をテスト粒子として計算した ΔV の値の確率密度関数

$$f_0(\Delta V) = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \delta\left(\Delta V - \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i)\right) \exp(-\beta U_0(\psi, \mathbf{X}))}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta U_0(\psi, \mathbf{X}))}$$

$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \int d(\Delta V) \exp(-\beta\Delta V) f_0(\Delta V)$$

挿入された溶質分子と(元から居る)溶媒分子の重なり

⇒ ΔV が大きい ($\exp(-\beta\Delta V)$ が実質0)

溶質が小さい場合と溶媒密度が低い場合以外は、確率大

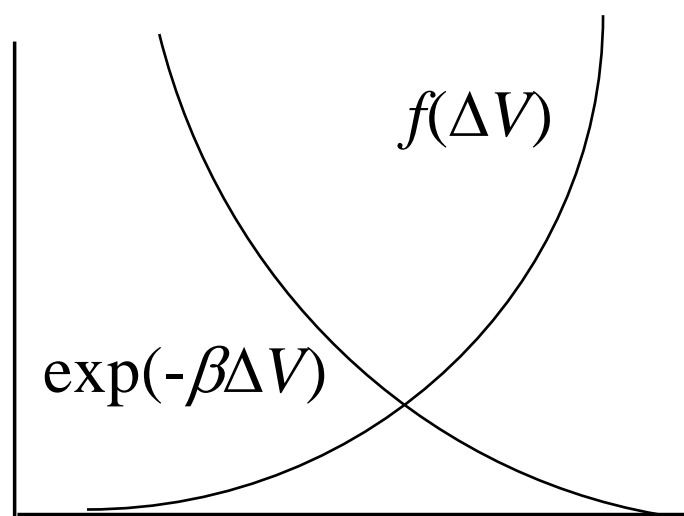
ΔV が引力的: 溶質-溶媒相互作用が無いのに、たまたま良い配置になっている(確率小)

$f_0(\Delta V)$ の挙動

$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \int d(\Delta V) \exp(-\beta\Delta V) f_0(\Delta V)$$

典型的挙動・・・

$\exp(-\beta\Delta V)$ が小さいとき $f(\Delta V)$ が大きい
 $\exp(-\beta\Delta V)$ が大きいとき $f(\Delta V)$ が小さい

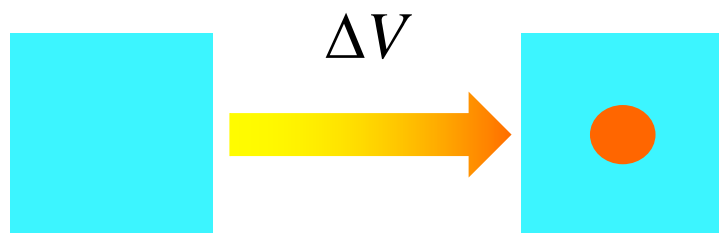


2つ目が問題(大きな数 × 悪い統計)

例えば・・・

$$\exp(-\beta\Delta V) = 10^{12} \quad (\Delta V = -16.4 \text{ kcal/mol})$$

$f(\Delta V)$ の $\pm 10^{-12}$ の誤差で、積分が ± 1 の誤差
そもそも、 $f(\Delta V)$ は小さい(滅多にサンプルされ
ない)ので、統計を上げるのは大変

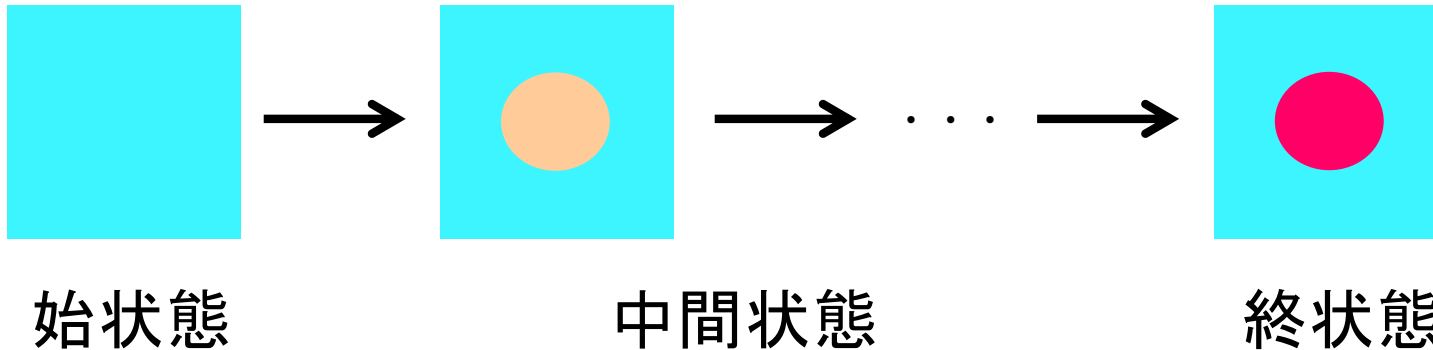


溶質が小さく引力が弱い場合と溶媒密度が低い場合にのみ、
粒子挿入法は有効

自由エネルギー計算の多ステップ化

$U_A(\mathbf{X})$: 系A(始状態)のポテンシャルエネルギー

$U_B(\mathbf{X})$: 系B(終状態)のポテンシャルエネルギー



相互作用ポテンシャル $U_i (i = 0, \dots, N)$

$i = 0$: 始状態 $U_0 = U_A$

$i = N$: 終状態 $U_N = U_B$

$0 < i < N$: 中間状態

各 i について $\Delta U_i = U_{i+1} - U_i$

隣り合う状態のポテンシャルの差

自由エネルギー—摂動法

$i = 0$: 始状態 $U_0 = U_A$ $i = N$: 終状態 $U_N = U_B$

$0 < i < N$: 中間状態 各 i について $\Delta U_i = U_{i+1} - U_i$

$$\Delta G = \sum_{i=0}^{N-1} \Delta G_i \quad \exp(-\beta \Delta G) = \prod_{i=0}^{N-1} \exp(-\beta \Delta G_i)$$

$$\exp(-\beta \Delta G_i) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_{i+1})}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i)} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta \Delta U_i(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))} = \langle \exp(-\beta \Delta U_i) \rangle_i$$

$$\langle \dots \rangle_i = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}$$

自由エネルギー—摂動法

ΔU_i (の絶対値) が小さければ、 ΔG_i の計算精度が向上

小さな $\Delta U_i \Leftrightarrow$ 大きな $N \Leftrightarrow$ 中間状態の数の増加 \Leftrightarrow 計算時間の増大

$N = 10-20$ 程度、問題に強く依存

変化の「行き」と「帰り」

系Aから系Bへのポテンシャルエネルギーの変化:

$$\Delta U(\mathbf{X}) = U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X})$$

系Aから系Bへの変化に伴う自由エネルギー変化 ΔG

$$\begin{aligned} \text{「行き」}(A \rightarrow B) \quad \exp(-\beta\Delta G) &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta\Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \\ &= \left\langle \exp(-\beta\Delta U(\mathbf{X})) \right\rangle_A \quad \langle \dots \rangle_A = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{「帰り」}(B \rightarrow A) \quad \exp(\beta\Delta G) &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(\beta\Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))} \\ &= \left\langle \exp(\beta\Delta U(\mathbf{X})) \right\rangle_B \quad \langle \dots \rangle_B = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))} \end{aligned}$$

Δ の向き ($\Delta = -(-\Delta)$) とアンサンブル (A vs B) に注意

Δ 「行き」と「帰り」で同一の ΔG

中間状態と変化の順逆

$i = 0$: 始状態 $U_0 = U_A$ $i = N$: 終状態 $U_N = U_B$

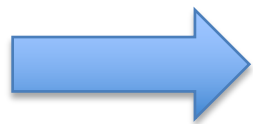
$0 < i < N$: 中間状態 各 i について $\Delta U_i = U_{i+1} - U_i$

中間状態の取り方は任意

現実の計算では、 $i = 0, 1, \dots, N-1$ の順序（順方向、「行き」での計算だけではなく、 $i = N, N-1, \dots, 1$ の順序（逆方向、「帰り」での計算も行って平均をとる

$$\Delta G = \sum_{i=0}^{N-1} \Delta G_i$$

$$\exp(\beta \Delta G_i) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i)}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_{i+1})} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(\beta \Delta U_i(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_{i+1}(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_{i+1}(\mathbf{X}))} = \langle \exp(\beta \Delta U_i) \rangle_{i+1}$$



「行き」の計算と「帰り」の計算を組み合わせる
(Bennett Acceptance Ratio法、**BAR**)

「行き」と「帰り」を組合せる

$U_A(\mathbf{X}), U_B(\mathbf{X})$: 系Aと系Bのポテンシャルエネルギー

(自由エネルギー摂動法における隣り合う状態)

系Aから系Bへの変化に伴う自由エネルギー変化 ΔG

$$\begin{aligned}\exp(-\beta\Delta G) &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \\ &= \frac{\int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) / \int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) / \int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))} \\ &= \frac{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \rangle_A}{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \rangle_B}\end{aligned}$$

任意の関数 $w(\mathbf{X})$ で成立 \Rightarrow ベストな $w(\mathbf{X})$ は?

\Rightarrow 誤差の最小化

誤差と関数 $w(\mathbf{X})$

$\langle \dots \rangle_A, \langle \dots \rangle_B$: 系A, Bにおける統計平均

N_A, N_B : 系A, Bでの全サンプリング回数 (各サンプリングは独立)

Z_A, Z_B : 系Aと系Bの配置積分

$$\sigma^2(\log \langle Q \rangle) = \frac{1}{N} \text{var}(\log Q) = \frac{1}{N} \frac{\text{var}(Q)}{\langle Q \rangle^2} = \frac{\langle Q^2 \rangle - \langle Q \rangle^2}{N \langle Q \rangle^2} \quad \text{誤差} = \text{統計集団における分散} \\ \text{ノサンプリング回数}$$

$$\begin{aligned} \frac{\sigma^2(\Delta G)}{(k_B T)^2} &= \frac{\left\langle \left\{ w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\}^2 \right\rangle_A - \left(\left\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\rangle_A \right)^2}{N_A \left(\left\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\rangle_A \right)^2} \\ &\quad + \frac{\left\langle \left\{ w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\}^2 \right\rangle_B - \left(\left\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\rangle_B \right)^2}{N_B \left(\left\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\rangle_B \right)^2} \\ &= \frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^2} - \frac{1}{N_A} - \frac{1}{N_B} \end{aligned}$$

Bennett Acceptance Ratio (BAR)法

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp(\beta x)} \quad \text{Fermi関数}$$

$$\exp(-\beta\Delta G) = \frac{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \rangle_A}{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \rangle_B} = \exp(\beta D) \frac{\langle f(U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X}) + D) \rangle_A}{\langle f(U_A(\mathbf{X}) - U_B(\mathbf{X}) - D) \rangle_B}$$

$$\exp(\beta D) = \frac{Z_B N_A}{Z_A N_B}$$



ΔG と D の連立方程式

Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法

$$\exp(-\beta\Delta G) = \frac{\langle f(U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X}) + D) \rangle_A}{\langle f(U_A(\mathbf{X}) - U_B(\mathbf{X}) - D) \rangle_B} \exp(\beta D)$$

$$\Delta G = -k_B T \log\left(\frac{N_B}{N_A}\right) - D$$

連続的な中間状態

結合パラメータ λ ($0 \leq \lambda \leq 1$) 連続的な $U_\lambda(\mathbf{X})$

$\lambda = 0$: 始状態 $U_0 = U_A$ $\lambda = 1$: 終状態 $U_1 = U_B$

$0 < \lambda < 1$: 中間状態 取り方は任意

$$\begin{aligned}\Delta G &= -k_B T \log \left(\frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \right) = -k_B T \int_0^1 d\lambda \frac{d}{d\lambda} \log \left(\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X})) \right) \\ &= \int_0^1 d\lambda \frac{\int d\mathbf{X} \left(\frac{\partial U_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \right) \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))} \\ &= \int_0^1 d\lambda \left\langle \frac{\partial U_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad \langle \dots \rangle_\lambda = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))}\end{aligned}$$

熱力学積分法

熱力学積分法

$$\Delta G = \int_0^1 d\lambda \left\langle \frac{\partial U_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad \langle \dots \rangle_\lambda = \frac{\int d\mathbf{X} (\dots) \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_\lambda(\mathbf{X}))}$$

結合パラメータ λ ($0 \leq \lambda \leq 1$) 連続的な $U_\lambda(\mathbf{X})$

$\lambda = 0$: 始状態 $U_0 = U_A$ $\lambda = 1$: 終状態 $U_1 = U_B$

$0 < \lambda < 1$: 中間状態 取り方は任意

指数関数の平均操作は不要 $\frac{\partial U_\lambda}{\partial \lambda}$ の単純な平均を取れば良い

実際の運用では、パラメータ λ を離散化する必要がある

離散化の注意点: 被積分関数が隣り合う離散点の間で急激な変化をしないようにする

⇒ 離散点を増やす(計算時間の増大)

λ 依存性が「小さく」なるような $U_\lambda(\mathbf{X})$ の設定 (soft-core potential)

溶媒和における溶質－溶媒相互作用

溶媒和：溶質－溶媒相互作用の導入

ψ : 溶質の配置(座標)、 \mathbf{x} : 溶媒分子の配置

$v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質－溶媒間の対(ペア)相互作用ポテンシャル

通常はCoulomb項とLennard-Jones項の和

$$v(\psi, \mathbf{x}) = \sum_{ij} \left(\frac{Q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right)$$

i : 溶質分子の原子サイト(相互作用サイト)

j : 溶媒分子のサイト

Q_i 、 q_j : 各サイト上の部分電荷

ϵ_{ij} 、 σ_{ij} : Lennard-Jonesのエネルギーと距離のパラメータ

r_{ij} : サイト i とサイト j の動径距離

溶媒和における中間状態

結合パラメータ λ ($0 \leq \lambda \leq 1$)

Coulomb項 v_C の典型的な λ 依存性 $v_{C,\lambda} = \lambda \frac{Qq}{r}$

λ に線形に依存

$r = 0$ に特異性がある

⇔ 実際の計算では $4\pi r^2$ のような因子が統計的に
かかるので、数値的な問題はない

Lennard-Jones項 v_{LJ} を線形にすると・・・ $v_{LJ,\lambda} = 4\lambda\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$

$4\pi r^2$ のような統計的因子がかかったとしても、

$r = 0$ に特異性が残る ⇒ 数値的に不安定

(v_{LJ} が λ に対して、常に「大きく」変化)

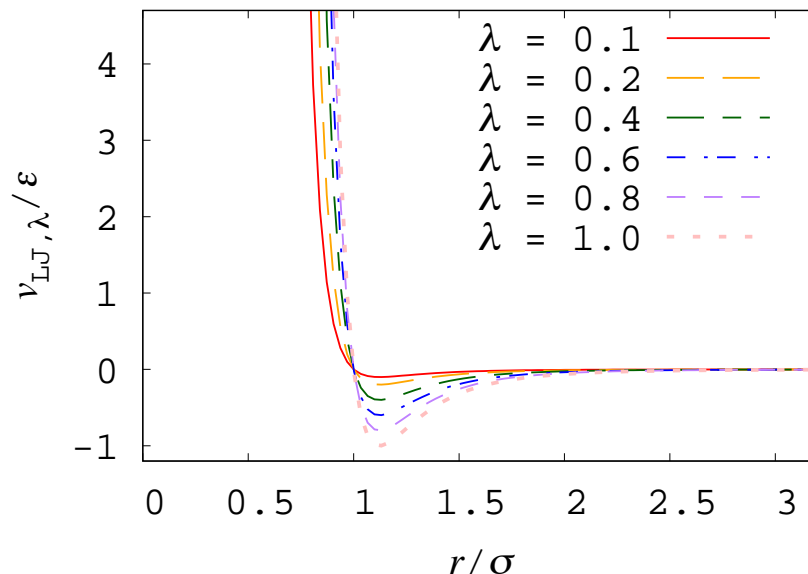
soft-core potential

$r = 0$ の特異性を除去し $v_{LJ,\lambda}$ の λ に対する変化を「小さく」
 \Rightarrow soft-core potential (排除体積効果の急激な印加を抑制)

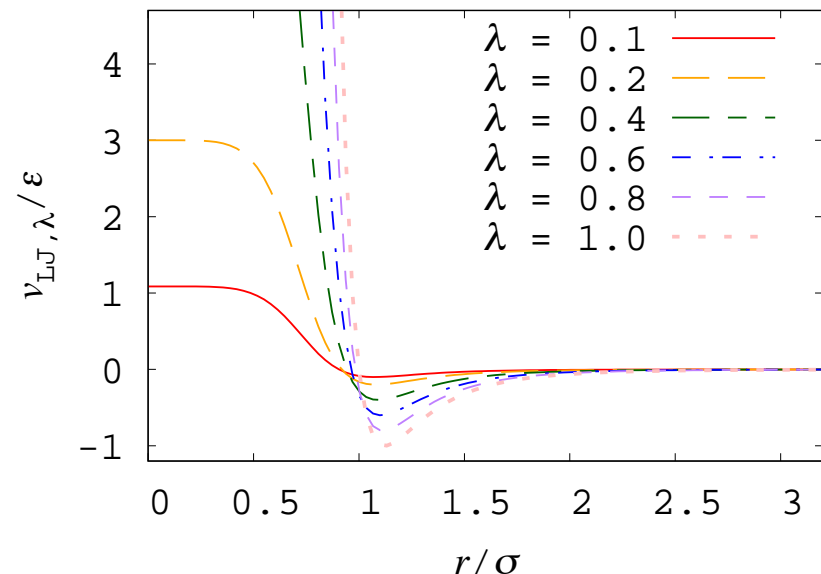
$$v_{LJ,\lambda} = 4\lambda\varepsilon \left[\frac{\sigma^{12}}{\left(\alpha\sigma^6(1-\lambda)^p + r^6\right)^2} - \frac{\sigma^6}{\alpha\sigma^6(1-\lambda)^p + r^6} \right]$$

α と p は任意

(しばしば $\alpha = 0.5, p = 1$)



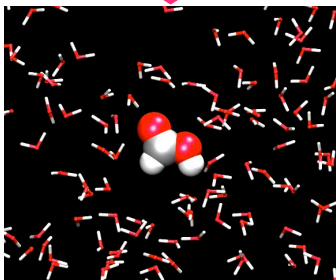
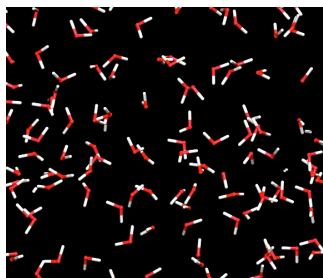
$\lambda = 0$ 近傍にて linear scaling
 $r = 0$ 辺りで「大きな」変化
 細かく λ を刻む必要あり



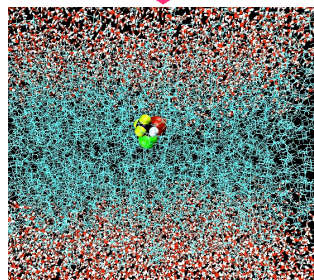
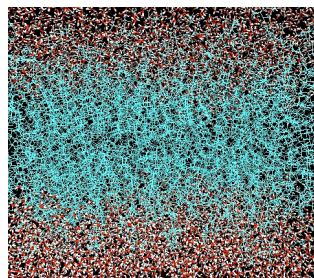
soft core ($\alpha = 0.5, p = 1$)
 数値的安定性が向上
 細かい λ 刻みは必要ない

統一的問題設定としての「溶媒和」

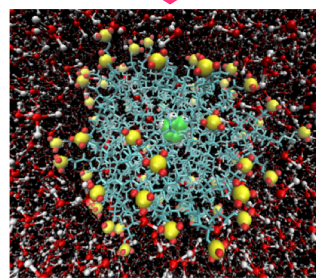
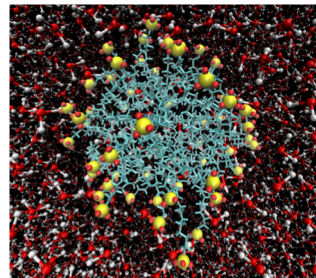
溶媒 = 系に初めからあるもの
溶質 = 系に後から入ってくるもの



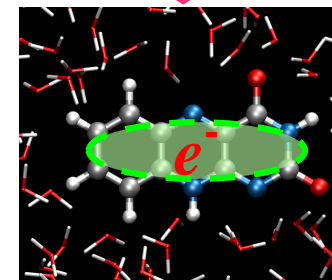
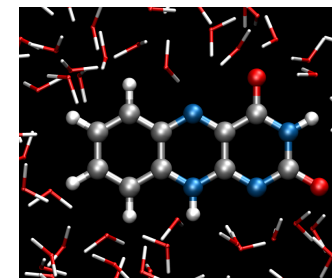
通常の意味での
溶媒和



脂質膜への
分子の分配



ミセルへの分子の
分配(可溶化)

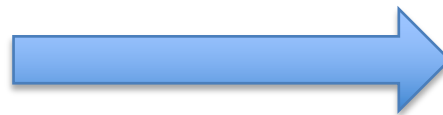


電子の付加
(還元)

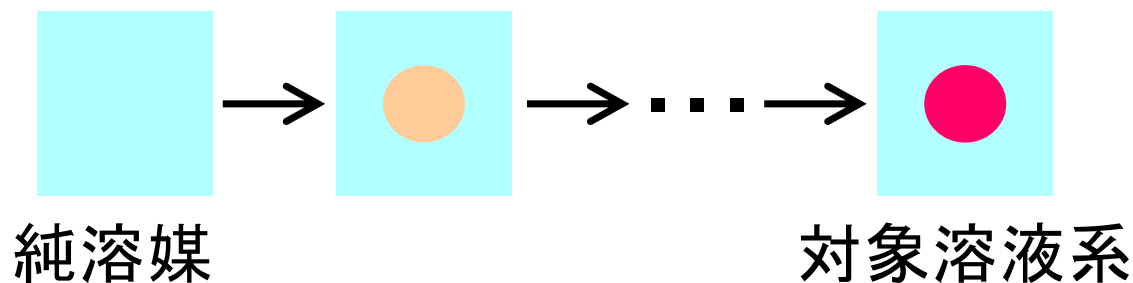
- 結合強度(どれだけくっつくか?)、結合サイト(どこにくっつくか?)
- 統一的問題設定・・・**溶媒和自由エネルギー**の計算に帰着
- 溶媒和自由エネルギー計算の課題：**速度、精度、適用範囲**

溶液理論を用いた自由エネルギー計算

標準的計算法



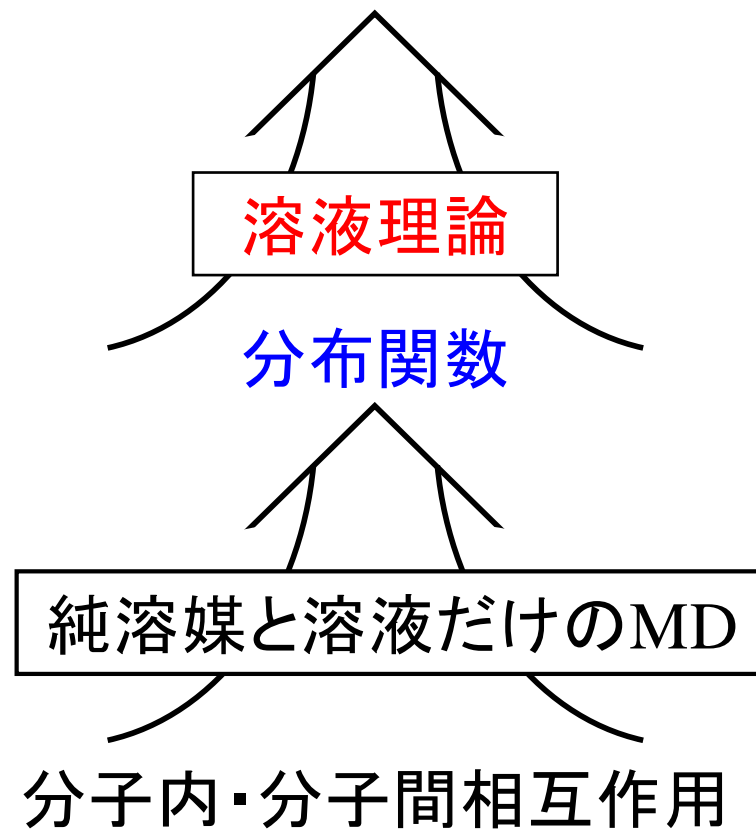
溶液理論と融合



純溶媒系と対象溶液系を結ぶ
(仮想的)中間状態を、多数用意

- 中間状態に物理的意味が無い
- 厳密だが、時間がかかる

溶媒和自由エネルギー



溶液理論をどのように構成するか?

動径分布関数とエネルギー分布関数

配置の多次元情報(アンサンブル)

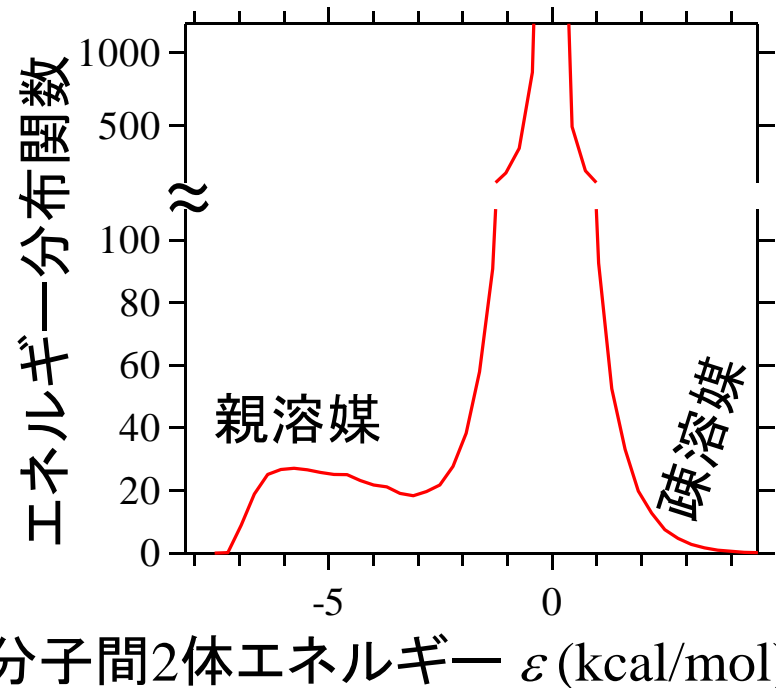
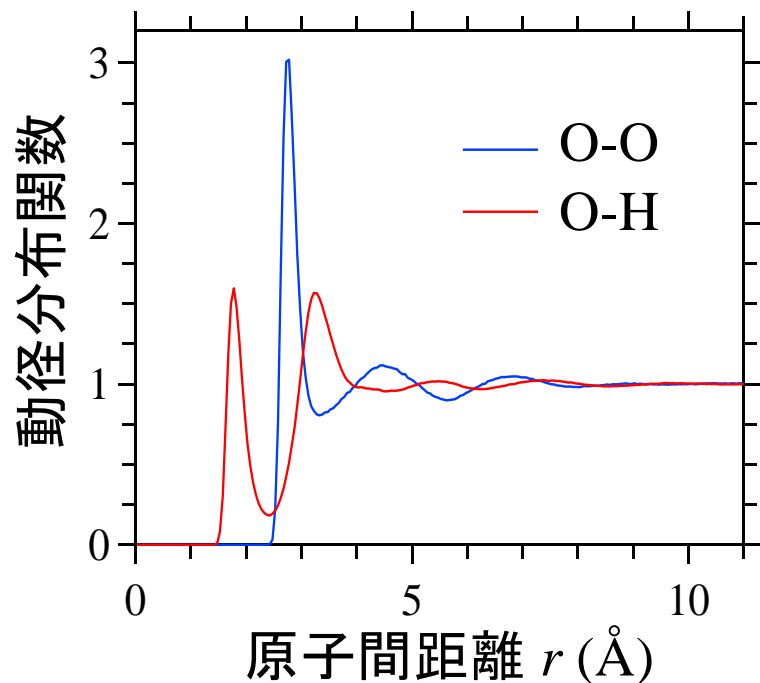
距離情報の抽出

エネルギー情報の抽出

動径分布関数

$\exp(-E/k_B T)$
(統計力学)

エネルギー分布関数

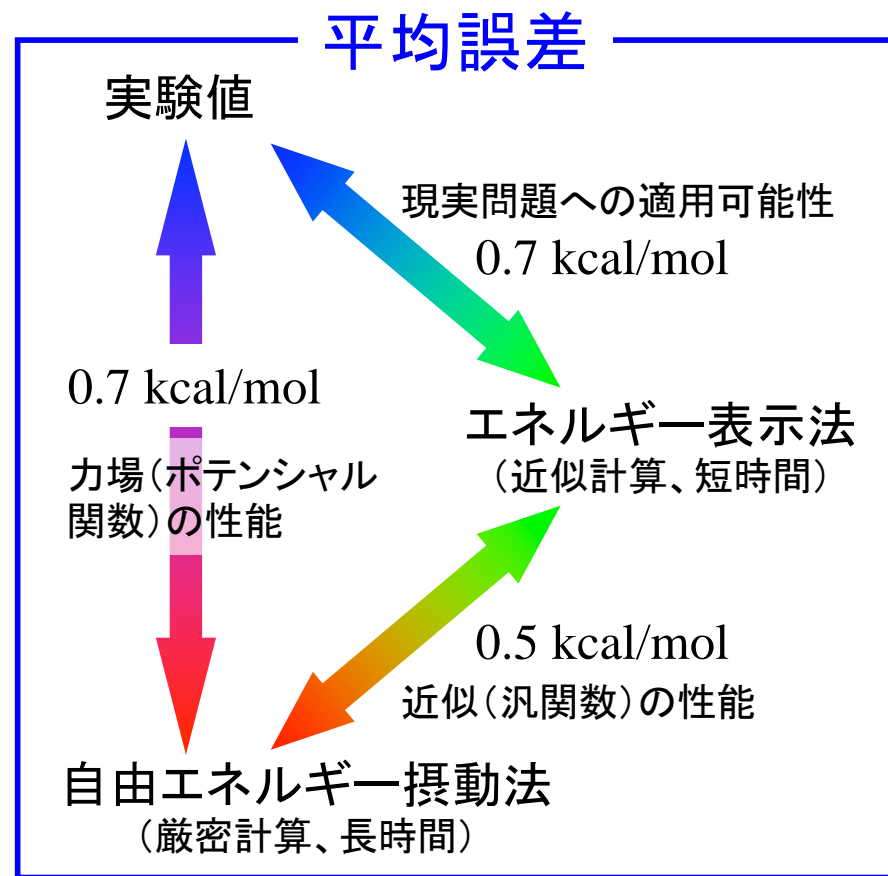
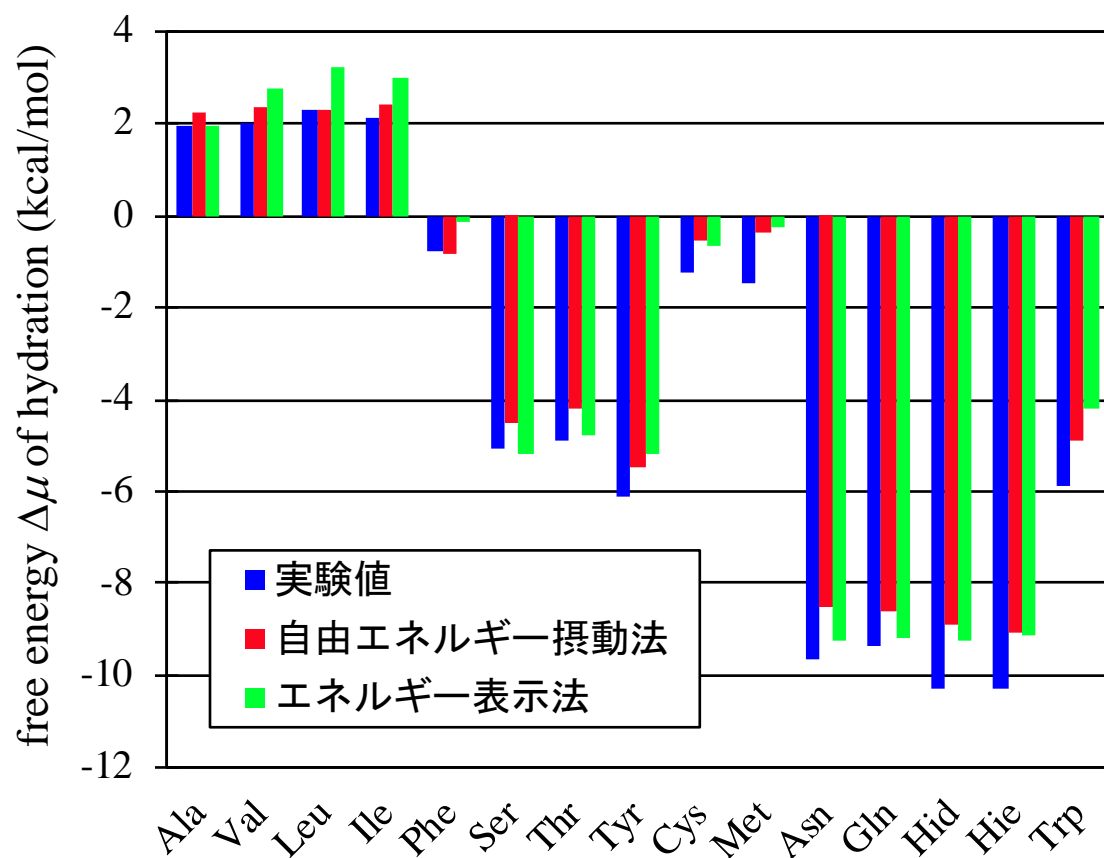


Kirkwood, 1930年代
本格的発展, 1970年代 ~ (RISM)

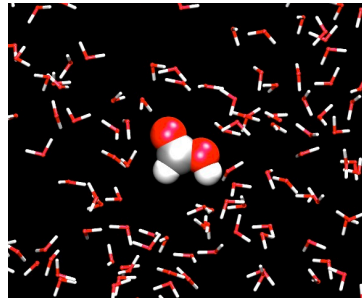
エネルギー表示溶液理論

アミノ酸アナログに対するテスト計算

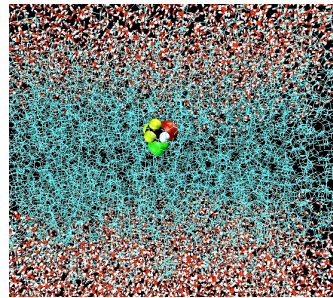
amino acid	analog solute	amino acid	analog solute	amino acid	analog solute
Ala	methane	Val	propane	Leu	<i>iso</i> -butane
Ile	<i>n</i> -butane	Ser	methanol	Thr	ethanol
Phe	toluene	Tyr	<i>p</i> -cresol	Cys	methanethiol
Met	methyl ethyl sulfide	Asn	acetamide	Gln	propionamide
Trp	3-methylindole	Hid	4-methylimidazole	Hie	4-methylimidazole



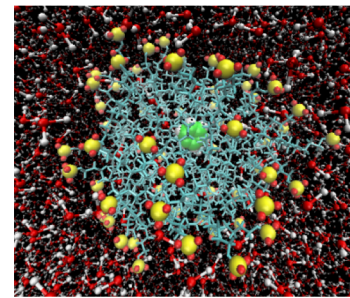
溶液自由エネルギー—理論構成の要件



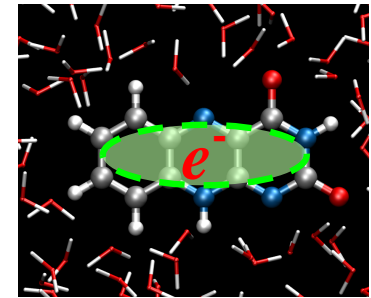
通常の意味での
溶媒和



脂質膜への
分子の分配

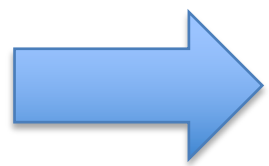


ミセルによる
可溶化

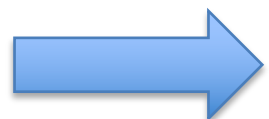


電子の付加
(還元)

- 内部自由度(構造柔軟性、flexibility)のある分子
- 外場のある系、不均一系、界面
- 混合溶媒、超臨界流体(低密度から高密度を連続的にカバー)
- 量子論との結合(QM/MM法)

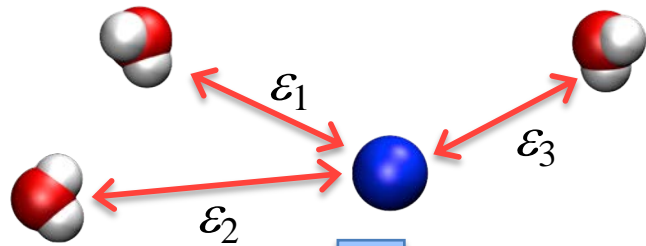


分子全体を1つとして扱う座標系で**統一的取り扱い**が可能
(しかし、実空間座標では高次元化により運用不可能)



エネルギー座標への射影(構造情報の捨象)

エネルギー表示溶液理論の構成



統計力学における溶質-溶媒相互作用
= 溶質がある時と無い時のエネルギー差
⇒ **エネルギー値だけを見て構造情報を捨象**

$$\hat{\rho}(\varepsilon) = \sum_i \delta(\varepsilon - v(\psi, \mathbf{x}_i))$$

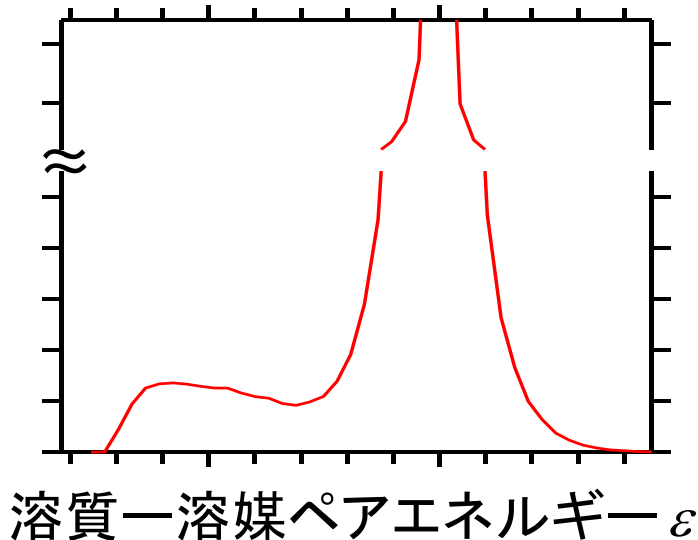
溶質-溶媒ペアエネルギー値 ε のヒストグラム

ψ : 溶質座標 \mathbf{x} : 溶媒座標 $v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質-溶媒間ペア相互作用

エネルギー分布

密度汎関数理論 (DFT)

... エネルギー分布を用いる新定式化



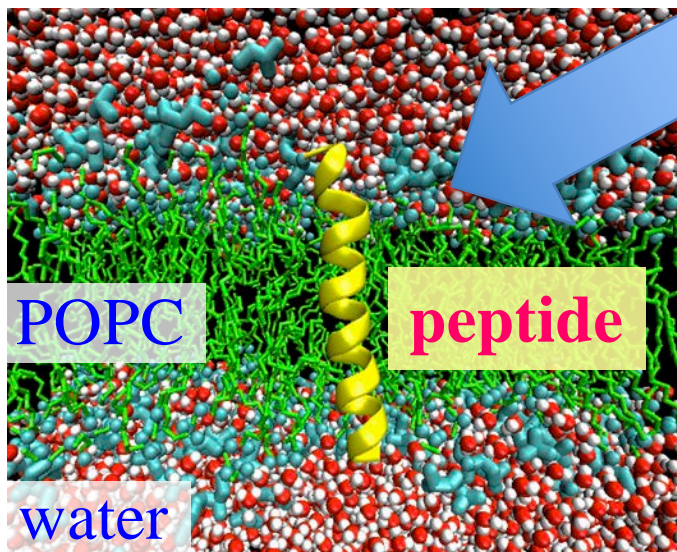
適用範囲の拡大: 超臨界流体、イオン液体、ポリマー、タンパク質、脂質膜、ミセル、界面、QM/MM、電子付加(還元)...

ペプチドと脂質膜の相互作用

- 👉 脂質膜内でどのような配置が安定か?
- 👉 配置の相対安定性を決める相互作用因子は?

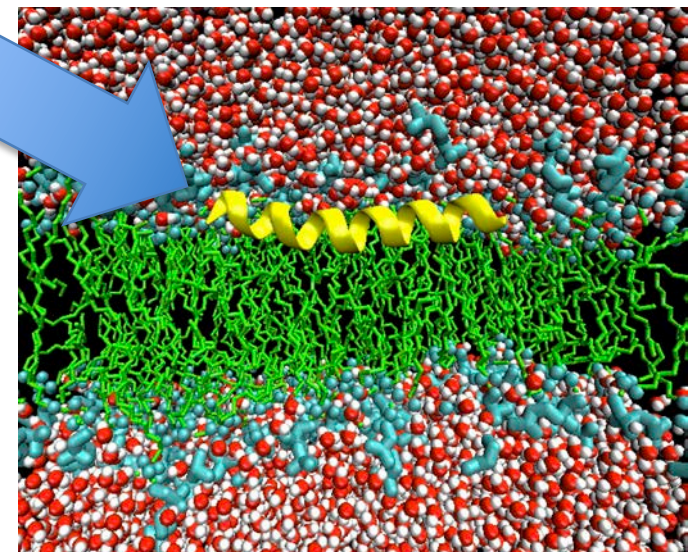
POPC膜中のアラメシチン (20残基, α ヘリックス)

溶質 = ペプチド (分子丸ごと)
溶媒 = 脂質 + 水 (混合溶媒)



溶媒和

(配置依存の自由
エネルギー計算)



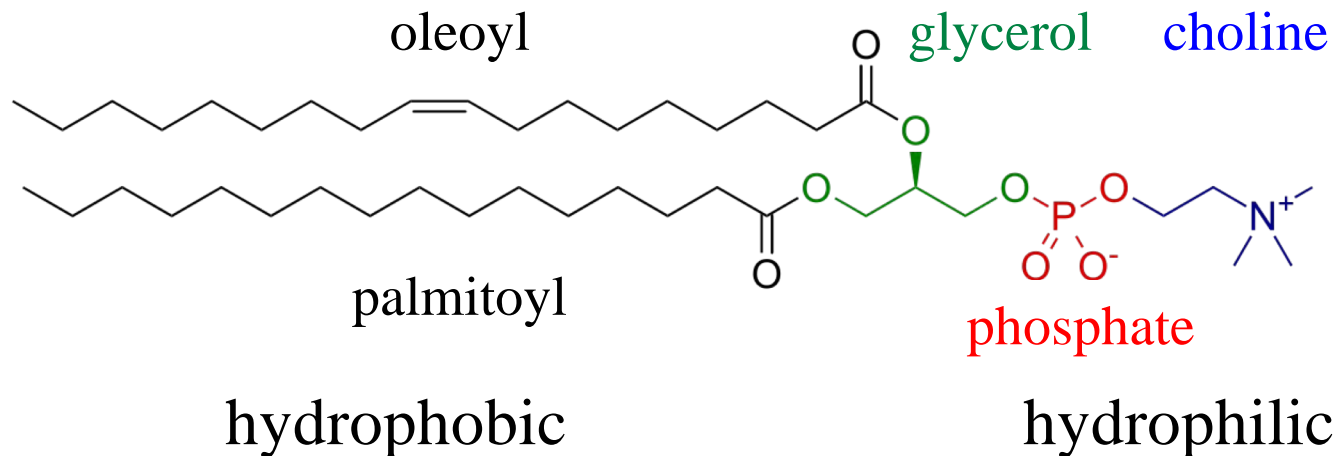
ペプチドと脂質膜

alamethicin: 20残基

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu-Gln-Phl

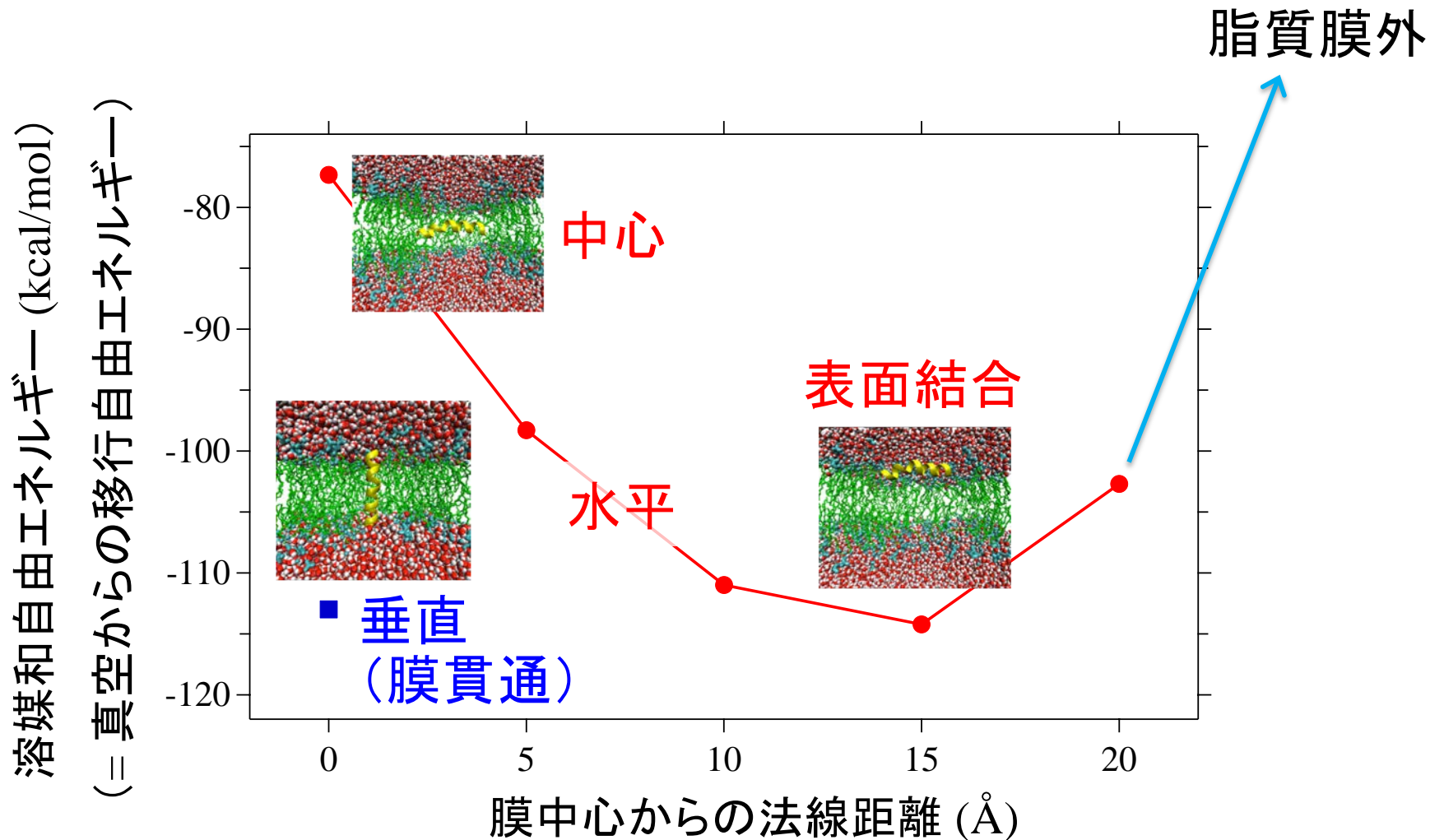
(Ac = acetyl, Phl = phenylalaninol, Aib = 2-Aminoisobutyric acid)

POPC: 1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine



POPCは平面状の2重膜を形成

ペプチドの配置と溶媒和自由エネルギー



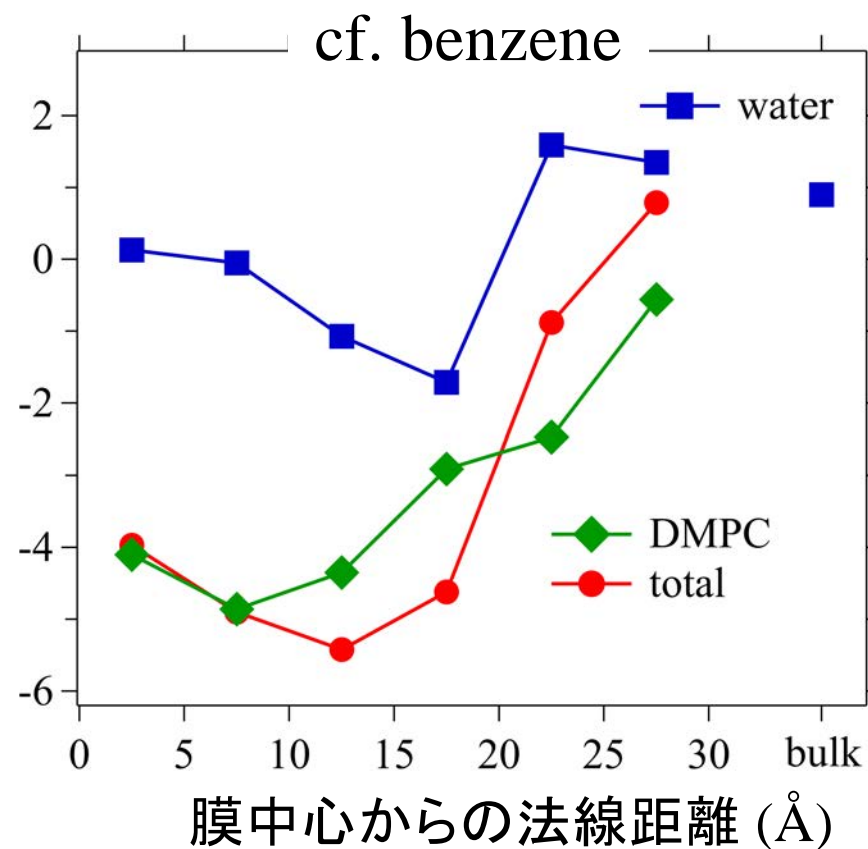
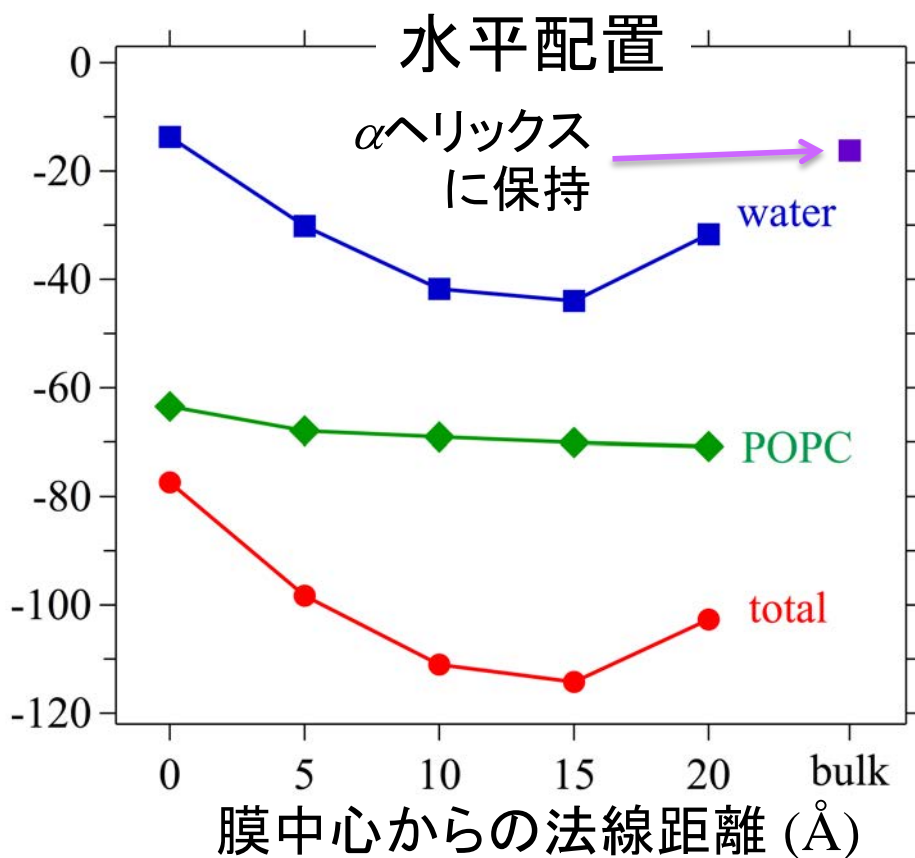
- 水平配置では、脂質膜表面が最安定
- 垂直 (膜貫通) 配置と表面結合配置が同程度に安定

混合溶媒としての脂質膜

混合溶媒中の溶媒和自由エネルギーを各溶媒種の寄与に分割

$$\Delta\mu = \sum_{k:\text{solvent}} \Delta\mu_k \text{ に基づき「解釈」}$$

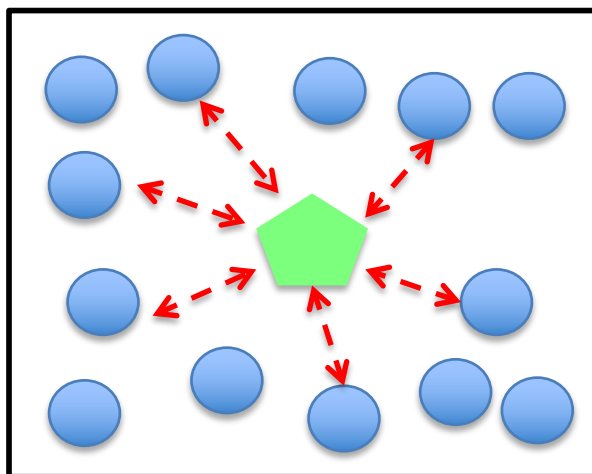
溶媒和自由エネルギー (kcal/mol)



水の寄与により、溶質が膜界面領域で安定化

溶媒和における引力と斥力

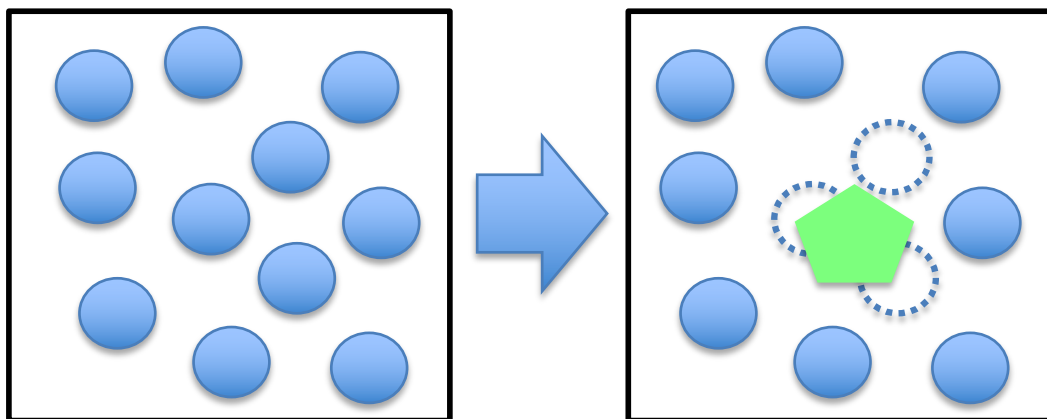
引力：溶媒和自由エネルギーをマイナスにする（安定化）



水素結合、分散引力、...

溶質が溶けた状態で働く

斥力：溶媒和自由エネルギーをプラスにする（不安定化）



疎水効果

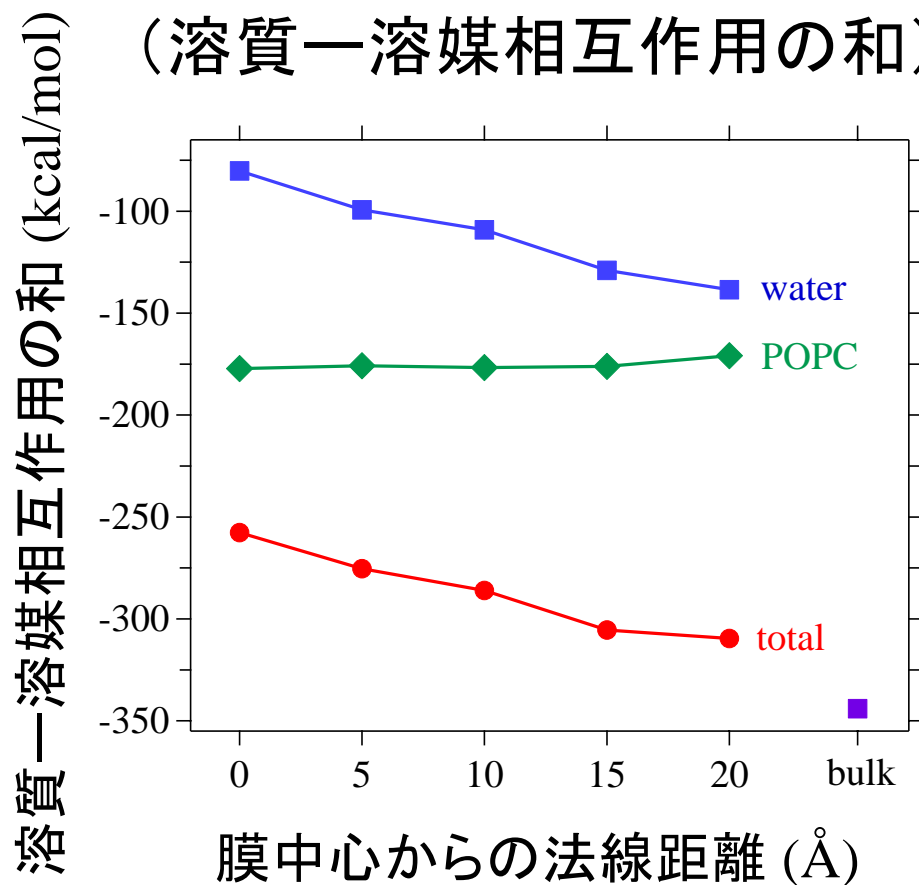
重なる溶媒分子を「除ける」

（排除体積効果）

脂質－水「混合溶媒」からの引力と斥力

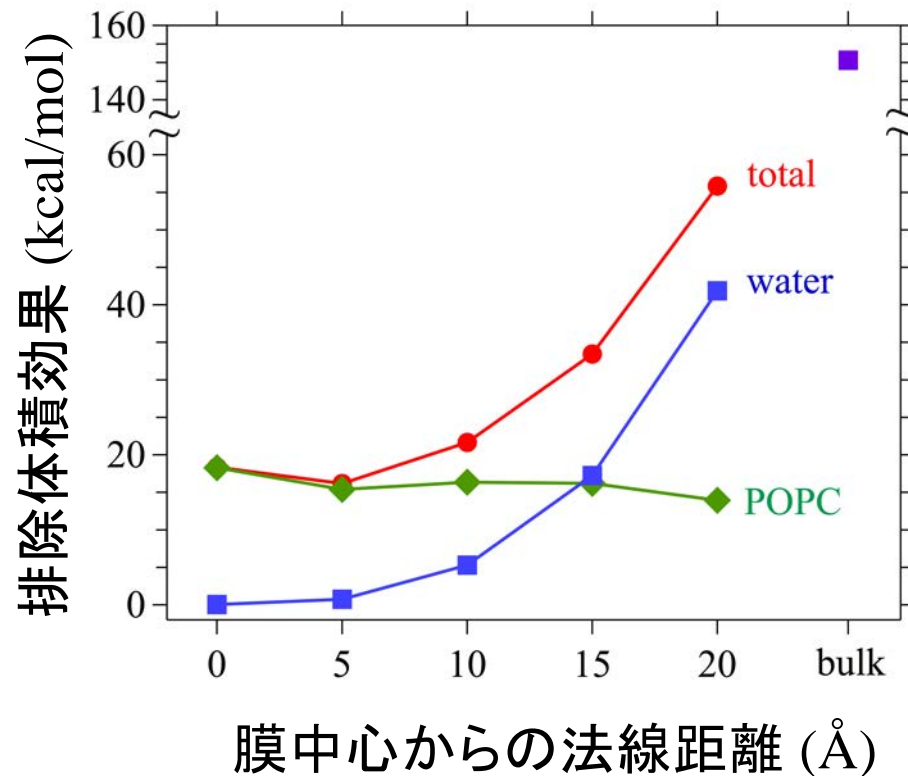
引力

(溶質－溶媒相互作用の和)



斥力

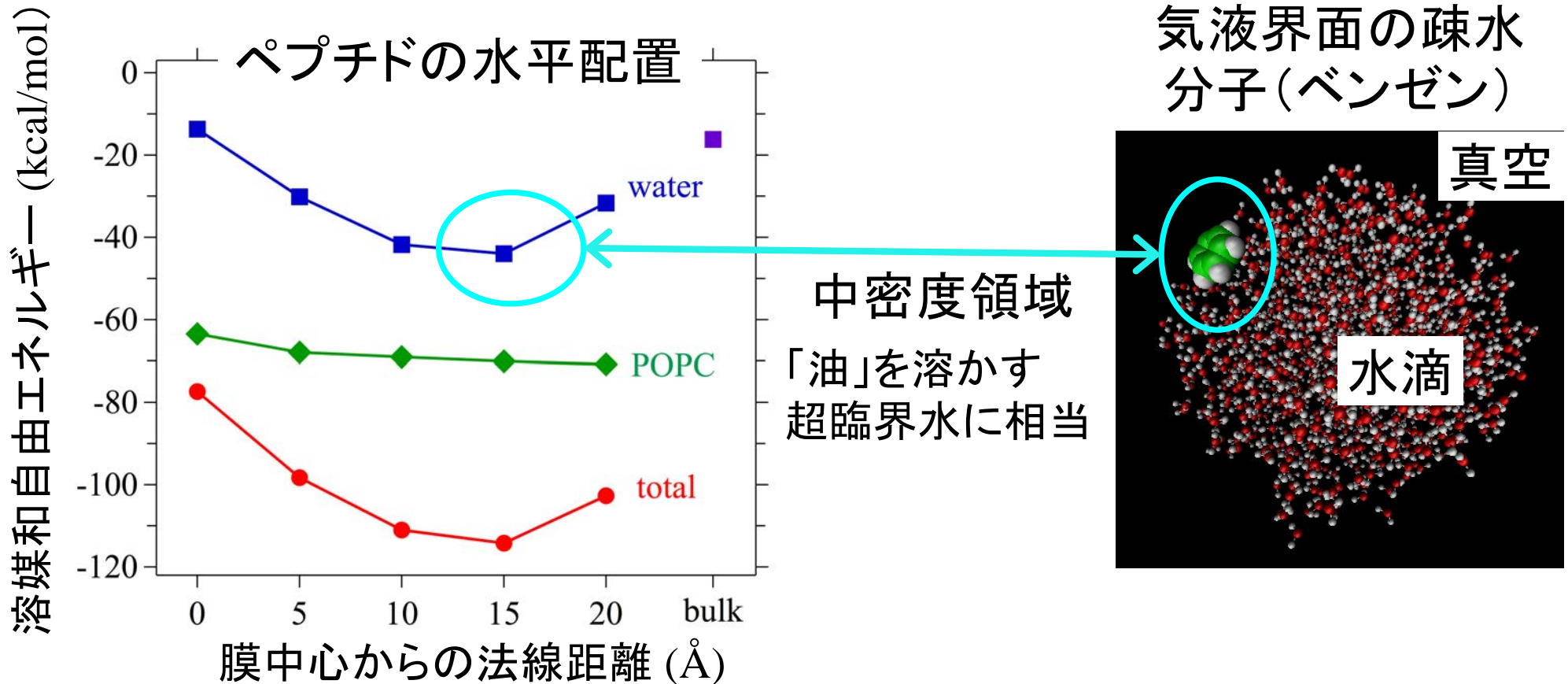
(排除体積効果)



- 水の寄与により、溶質(ペプチド)が膜界面領域で安定化
- 脂質膜界面、気液界面、超臨界水における水の役割の共通性

混合溶媒としての脂質膜と水の役割

混合溶媒中の溶媒和自由エネルギー
を各溶媒種の寄与に分割



中密度水により界面領域で安定化 (斥力の激減と引力の保持)

脂質膜／水界面、気液界面、超臨界水における水の役割の共通性

エネルギー表示溶液理論におけるMD

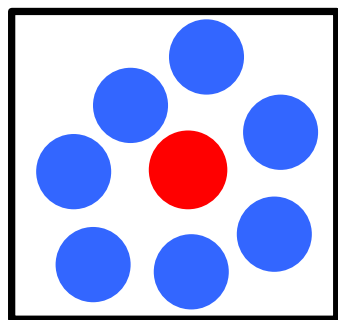
ψ : 溶質分子の座標

\mathbf{x}_i : i 番目の溶媒分子の座標

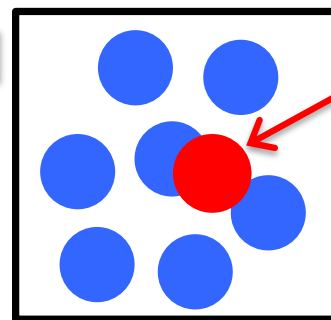
$v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質-溶媒間 2 体相互作用ポテンシャル

ε : 相互作用値 (分布関数の横軸)

対象溶液系



参照溶媒系 (純溶媒)



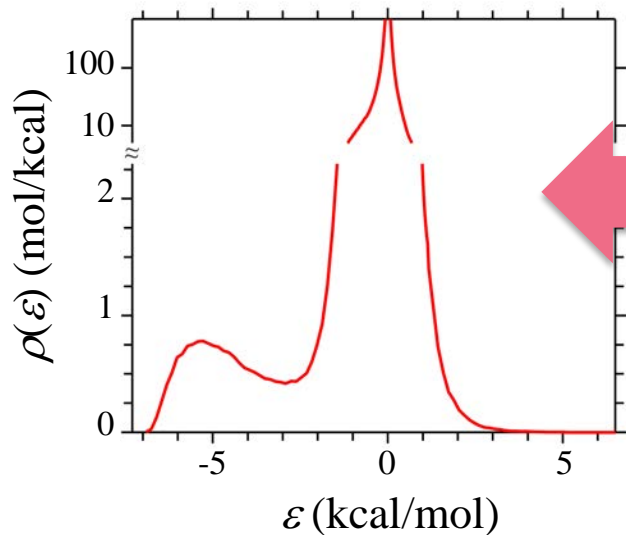
溶質分子の仮想的挿入
(アンサンブルは、溶質-溶媒相互作用無しで生成され、挿入時の溶質-溶媒の重なりは可)

瞬間配置 (スナップショット) での溶質-溶媒 2 体エネルギーのヒストグラム

$$\hat{\rho}(\varepsilon) = \sum_i \delta(\varepsilon - v(\psi, \mathbf{x}_i))$$

2 体相互作用ポテンシャルの状態密度
(に、溶媒の数密度をかけたもの)

2 体相互作用値の平均ヒストグラム

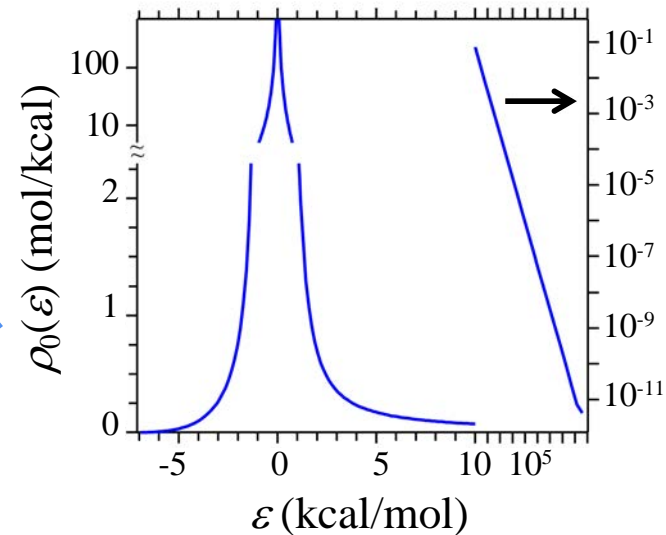


統計平均

統計平均

汎関数

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$



エネルギー表示溶液理論の構成

統計力学における溶質－溶媒相互作用

= 溶質が「無い時」と「ある時」のエネルギー（ハミルトニアン）の差

溶質－溶媒相互作用エネルギーの値のヒストグラム

統計平均

$$\hat{\rho}(\varepsilon) = \sum_i \delta(\varepsilon - v(\psi, \mathbf{x}_i))$$

構造情報の捨象

$v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質－溶媒間2体相互作用ポテンシャル

ψ : 溶質座標 \mathbf{x} : 溶媒座標

$$\Delta\mu = \int d\varepsilon \varepsilon \rho(\varepsilon) - k_B T \int d\varepsilon \left[\underbrace{(\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon))}_{\text{厳密}} - \rho(\varepsilon) \log \left(\frac{\rho(\varepsilon)}{\rho_0(\varepsilon)} \right) - \beta (\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) \Omega(\varepsilon) \right]$$

厳密

(溶質－溶媒
平均エネルギー)

厳密

(溶質－溶媒2体エントロピー)

近似を入れる

溶媒－溶媒相関 $\Omega(\varepsilon)$ (正確には、溶質の挿入による
溶媒－溶媒相関の変化)を1次摂動論的に扱う

タンパク質の平衡構造ゆらぎと溶媒和

cytochrome *c* (104 residues and heme, 1748 atoms) の全原子解析

$$\begin{aligned} & -k_B T \log P(\mathbf{X}) \\ & = E_{\text{intra}}(\mathbf{X}) + \Delta\mu(\mathbf{X}) + \text{const} \end{aligned}$$

\mathbf{X} : 溶質の(瞬間, 固定)構造
(右図の各点)

$P(\mathbf{X})$: 構造 \mathbf{X} の出現確率

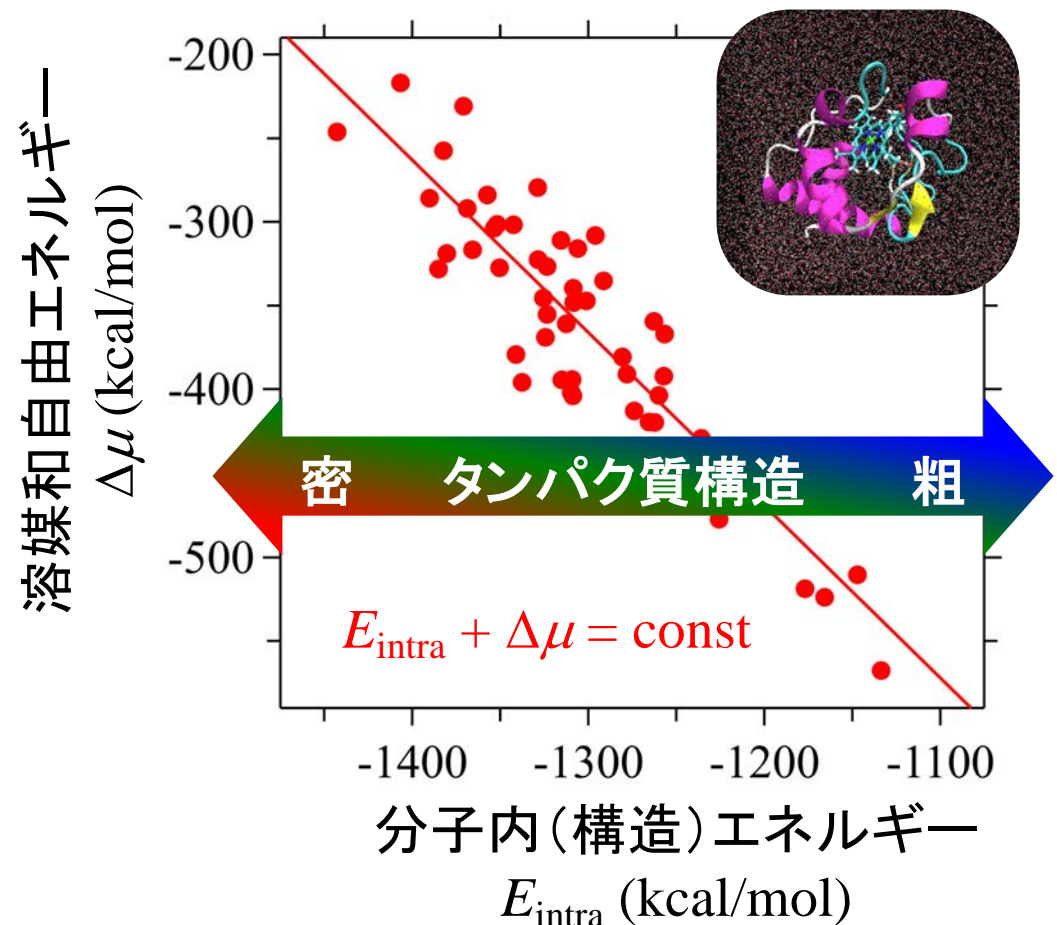
$E_{\text{intra}}(\mathbf{X})$: (固定)構造 \mathbf{X} における
溶質の分子内エネルギー

$\Delta\mu(\mathbf{X})$: (固定)構造 \mathbf{X} における溶
質の溶媒和自由エネルギー

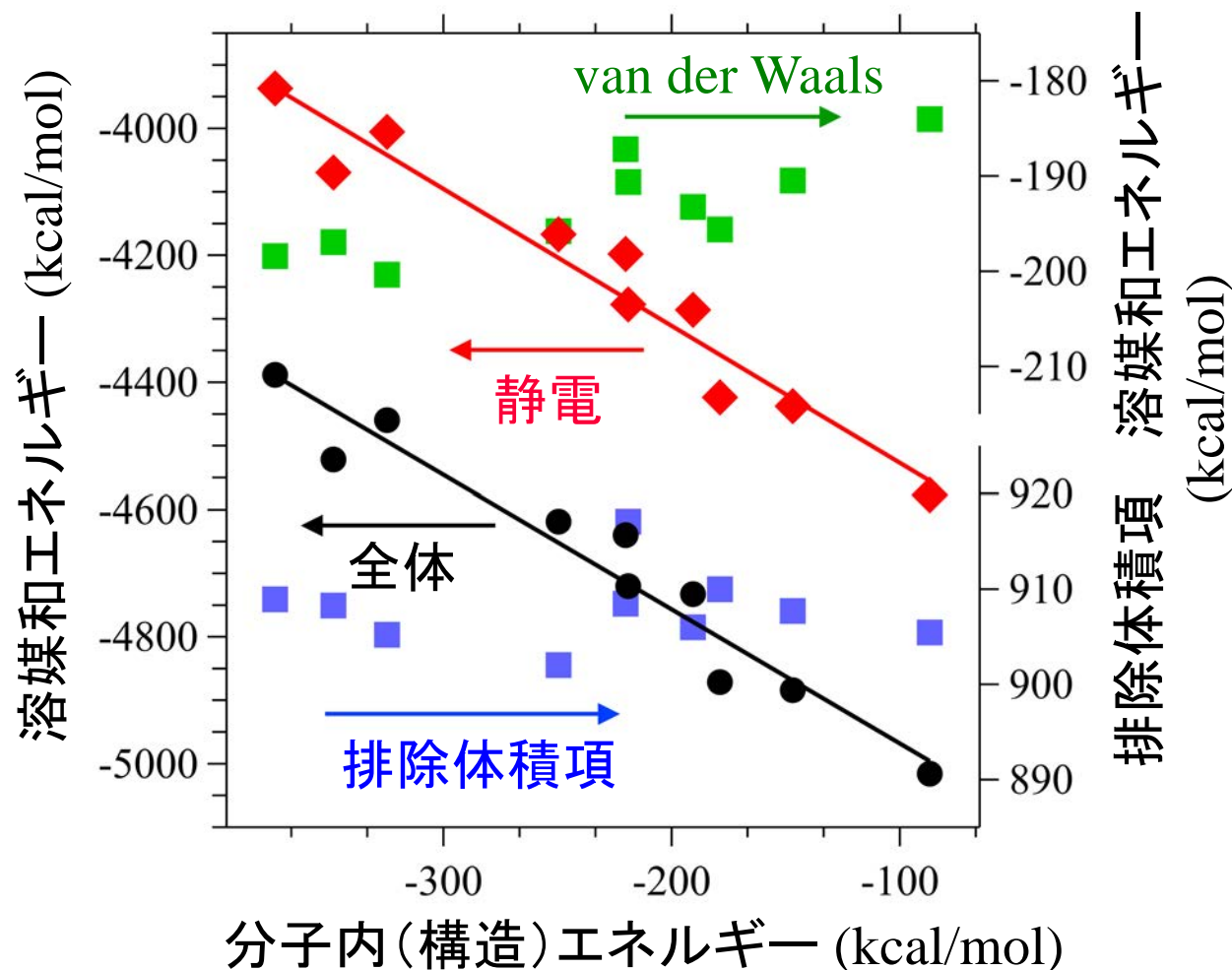
分子内(構造)エネルギーと

溶媒和(水和)自由エネルギーの補償(ずれが、鎖エントロピー)

⇒ 平衡ゆらぎを規定する相互作用は何か?



エネルギーゆらぎの相関解析



- 溶媒和エネルギーに対する線形応答的關係(1/2の傾き)
- エネルギーゆらぎは、静電相互作用と支配的に相関
- vdW項や排除体積項とは無相関

表面は周りの水と一体化しつつ、
中には水の入れないような硬いコアを持って、ゆらぐ

相互作用成分と相関解析

$$\Delta\mu = \langle v \rangle + \int d\varepsilon f(\varepsilon) = (\text{electrostatic}) + (\text{van der Waals}) + \int d\varepsilon f(\varepsilon) + \int_{\varepsilon_c}^{\varepsilon_c} d\varepsilon f(\varepsilon)$$

= 静電項 + van der Waals項 + 排除体積(空孔生成)項
+ 排除体積領域以外での溶媒再配向

※ 現実の分子構造や熱力学状態の変化では、相互作用成分を個別に操作できない



相関解析によって、支配的な項を同定
解釈や予測は、しばしば、相関で十分

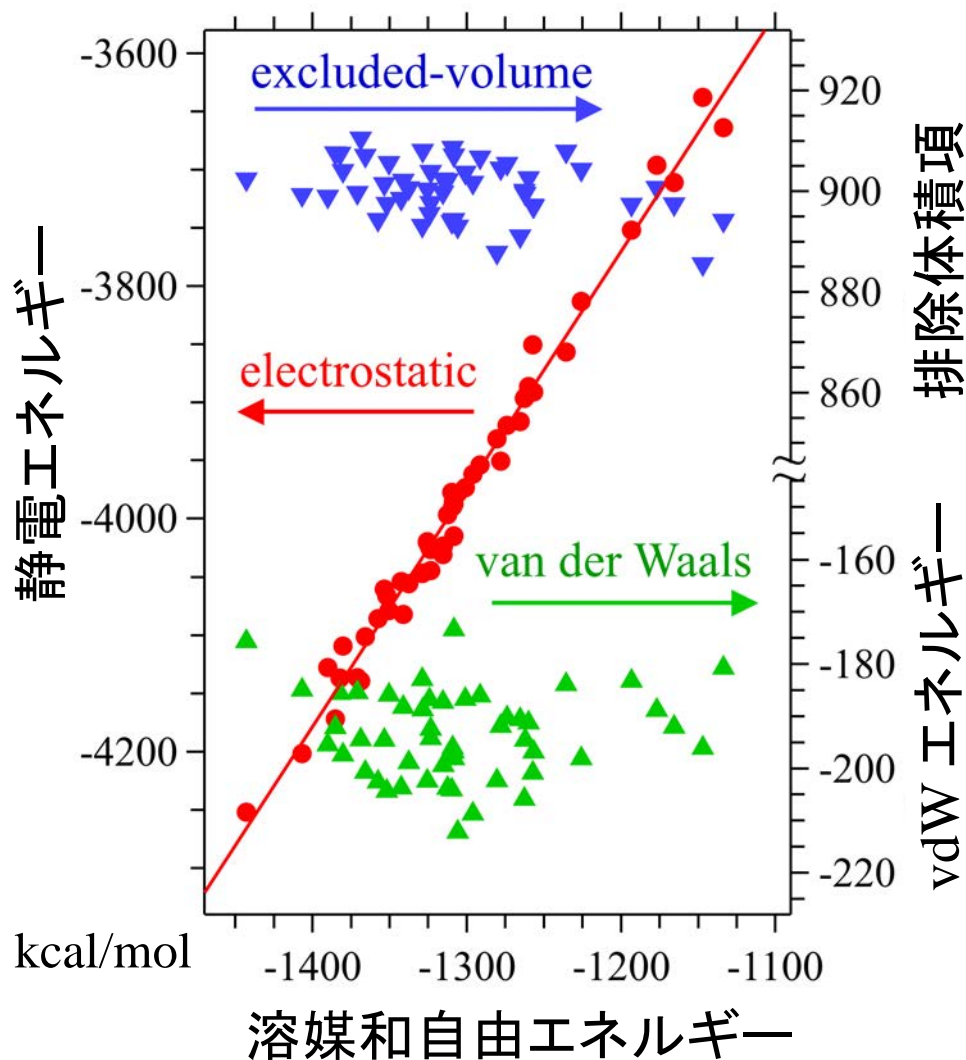


$\Delta\mu$: 溶媒効果の全てを含む

相関解析 \Rightarrow 全 $\Delta\mu$ の変化を規定する(部分)項を同定

相互作用成分と平衡ゆらぎ

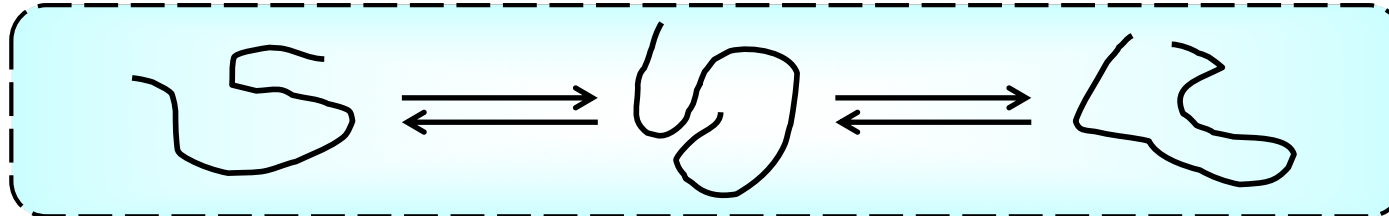
溶質－溶媒相互作用のどの成分(静電、van der Waals、または、排除体積項)のどの相互作用成分が平衡ゆらぎを規定するか?



- 左図の各点が、タンパク質の固定(瞬間)構造に対応
- 静電相互作用成分と支配的に相関
- vdWや排除体積項とは無相関
- 静電項に対する線形応答的関係(1/2の傾き)・・・水素結合数の保存に由来
- 純水中の平衡構造ゆらぎは、静電相互作用で駆動

共溶媒添加による溶質構造の変化

純水溶媒中での溶質（例：タンパク質）の構造 \mathbf{X} の平衡アンサンブル

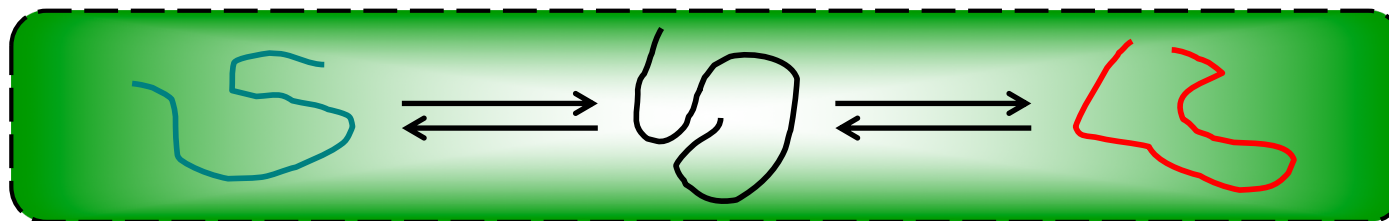


$$-k_B T \log P^0(\mathbf{X}) = E_{\text{intra}}(\mathbf{X}) + \Delta\mu^0(\mathbf{X}) + \text{const}$$

共溶媒の添加



共溶媒を加えた混合溶媒中での溶質の構造 \mathbf{X} の平衡アンサンブル



$$-k_B T \log P(\mathbf{X}) = E_{\text{intra}}(\mathbf{X}) + \Delta\mu(\mathbf{X}) + \text{const}$$

$$= -k_B T \log P^0(\mathbf{X}) + (\Delta\mu(\mathbf{X}) - \Delta\mu^0(\mathbf{X})) + \text{const}$$

溶質分子の構造分布の変化は、移行自由エネルギー
(transfer free energy) $\Delta\mu(\mathbf{X}) - \Delta\mu^0(\mathbf{X})$ によって決まる

移行の相互作用成分と尿素による変性

変性効果を担うものは?

- 👉 静電相互作用 or van der Waals 相互作用 (or 排除体積効果)
- 👉 直接効果 (尿素との直接相互作用) or 間接効果 (水の構造変化)
- 👉 主鎖 or 側鎖

$\Delta\mu$: 溶媒和自由エネルギー $\langle v \rangle$: 溶質-溶媒相互作用 F : 溶媒再配向

$$\Delta\mu^{\text{mix}} = \langle v \rangle^{\text{mix}} + F^{\text{mix}} \quad \Delta\mu^{\text{wat}} = \langle v \rangle^{\text{wat}} + F^{\text{wat}} \quad \text{各溶媒での自由エネルギー}$$

$$\Delta\mu^{\text{mix}} - \Delta\mu^{\text{wat}} = \left(\langle v \rangle^{\text{mix}} - \langle v \rangle^{\text{wat}} \right) + \left(\int d\varepsilon f^{\text{mix}}(\varepsilon) - \int d\varepsilon f^{\text{wat}}(\varepsilon) \right) \quad \text{移行自由エネルギー}$$

$$\langle v \rangle^{\text{mix}} - \langle v \rangle^{\text{wat}} = \underbrace{\langle v \rangle_{\text{urea}}^{\text{mix}}}_{\text{溶質-尿素相互作用}} + \underbrace{\left(\langle v \rangle_{\text{water}}^{\text{mix}} - \langle v \rangle^{\text{wat}} \right)}_{\text{溶質-水相互作用の変化}} = \text{静電項} + \text{van der Waals項}$$

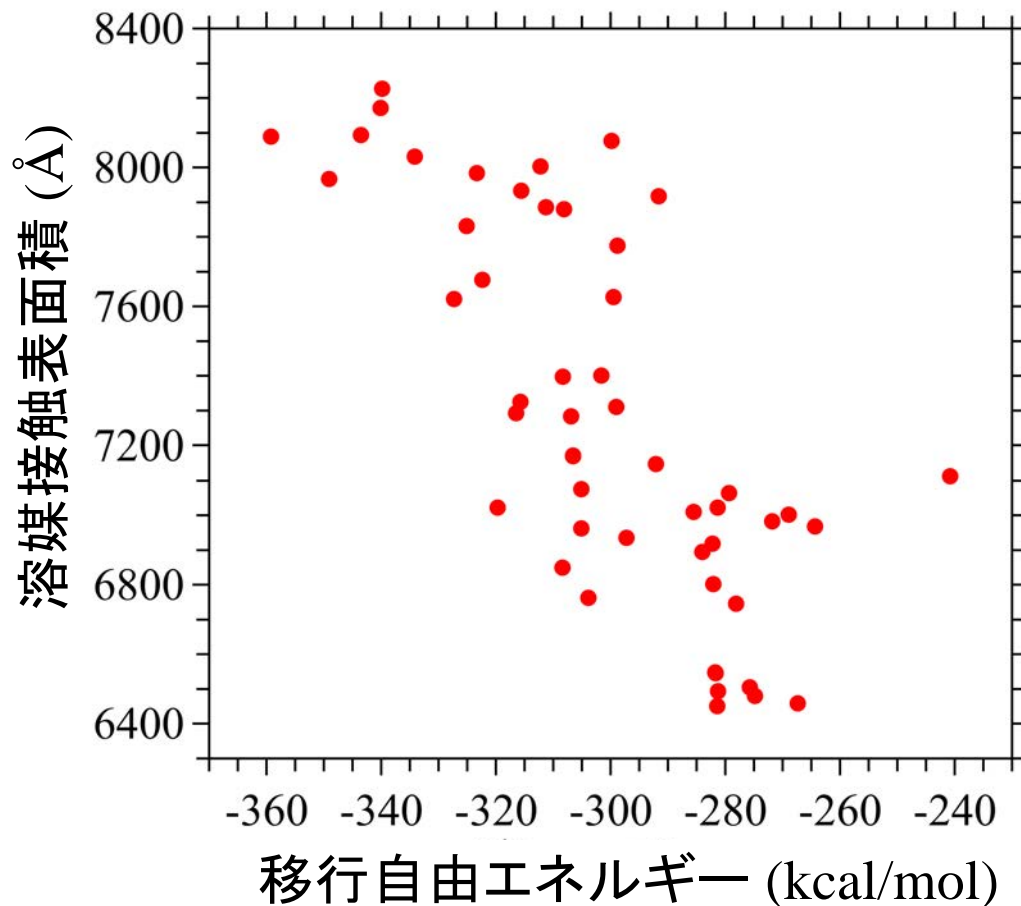
溶質-尿素相互作用 溶質-水相互作用の変化

$$\Delta\mu_{\text{excl}}^{\text{mix}} - \Delta\mu_{\text{excl}}^{\text{wat}} = \int_{\varepsilon_c}^{\infty} d\varepsilon f^{\text{mix}}(\varepsilon) - \int_{\varepsilon_c}^{\infty} d\varepsilon f^{\text{wat}}(\varepsilon) \quad \text{排除体積(空孔生成)項: 積分領域を } \varepsilon_c (>> k_B T) \text{ 以上に制限}$$

タンパク質構造と移行自由エネルギー

溶質：cytochrome *c* (104 residues and heme, 1748 atoms)

300 Kにおける純水溶媒から8 M尿素水溶液への移行



移行自由エネルギー

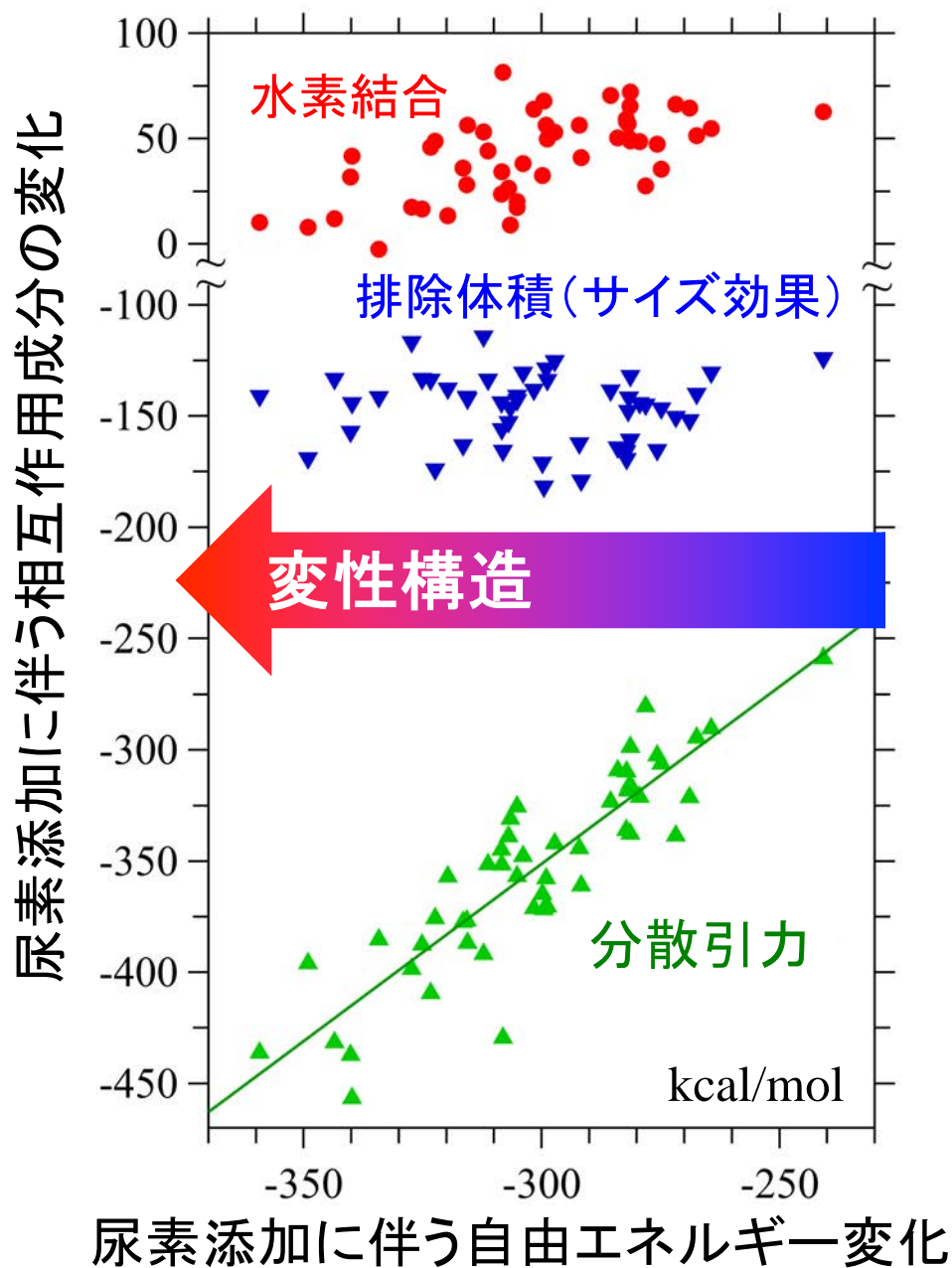
$$= \Delta\mu(\text{尿素-水混合溶媒})$$

$$- \Delta\mu(\text{純水溶媒})$$

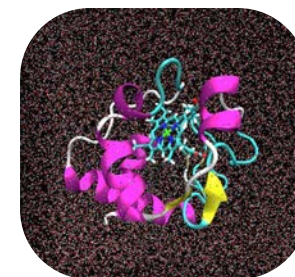
左図の各点が、タンパク質の固定(瞬間)構造に対応

移行自由エネルギーは、タンパク質の溶媒への露出度(溶媒接触表面積)に相関

タンパク質構造への共溶媒(尿素)効果



cytochrome *c* (104残基
&ヘム)の全原子解析



図の各点が、タンパク質の固定構造に対応(網羅的計算と相関解析)

尿素の変性効果を規定する相互作用成分は何か?

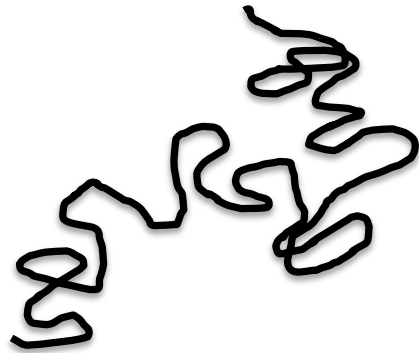
⇒ 分散引力が支配的



変性作用のエネルギー論的解明
変性(溶解)剤の提案と実験実証

ポリマー研究とMDシミュレーション

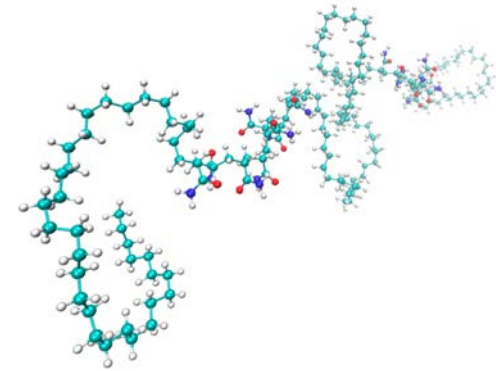
ポリマー物理
大域構造、レオロジー



ギャップ



ポリマー化学
原子レベル、溶解性、撥水性

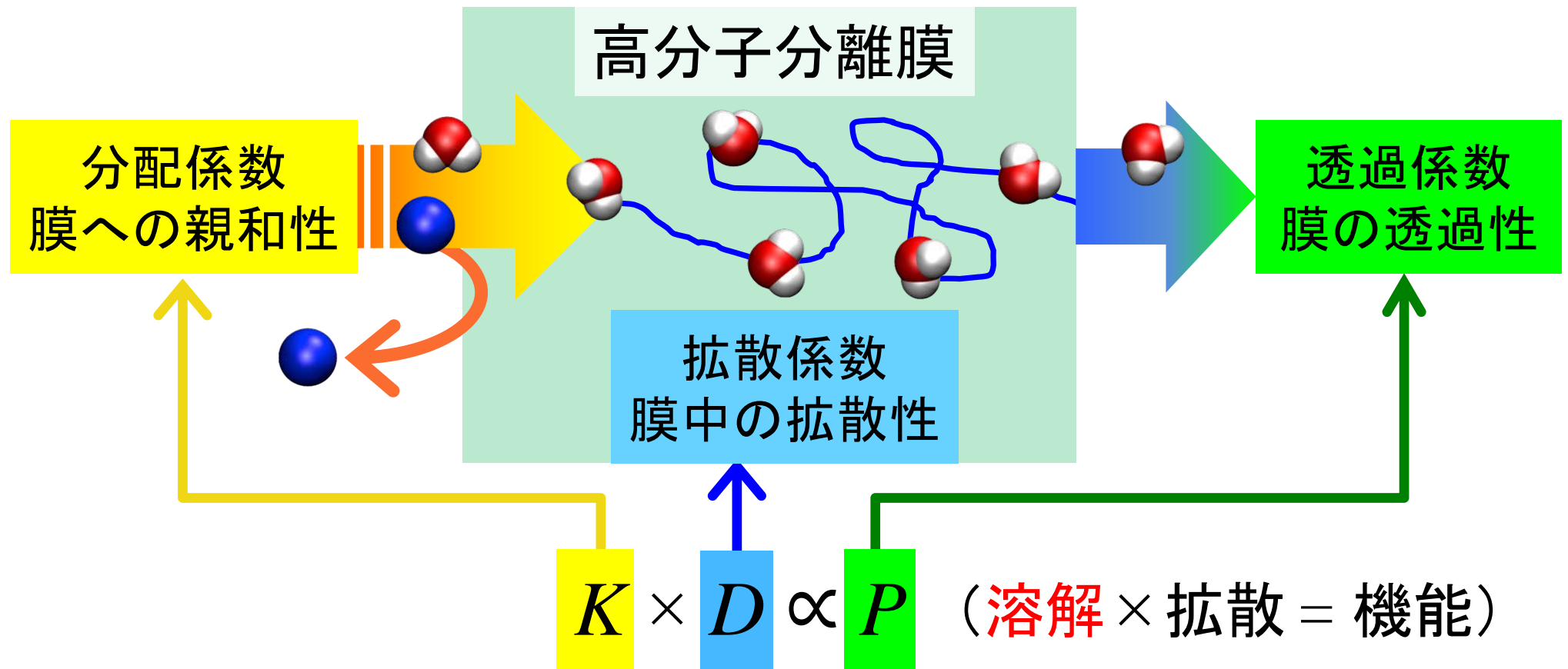


分子動力学 (molecular dynamics, **MD**) シミュレーション

- ✓ 原子レベルの相互作用 (水素結合、排除体積効果、・・・)
- ✓ ポリマー鎖構造の統計性・柔軟性
- ✓ ポリマー系ではこれからの手法

「京」プロジェクト (10～15年度) で分子集合系 (液体、ミセル、脂質膜、・・・) の課題
ポスト「京」プロジェクト (14年度～) でポリマー (などの) 課題

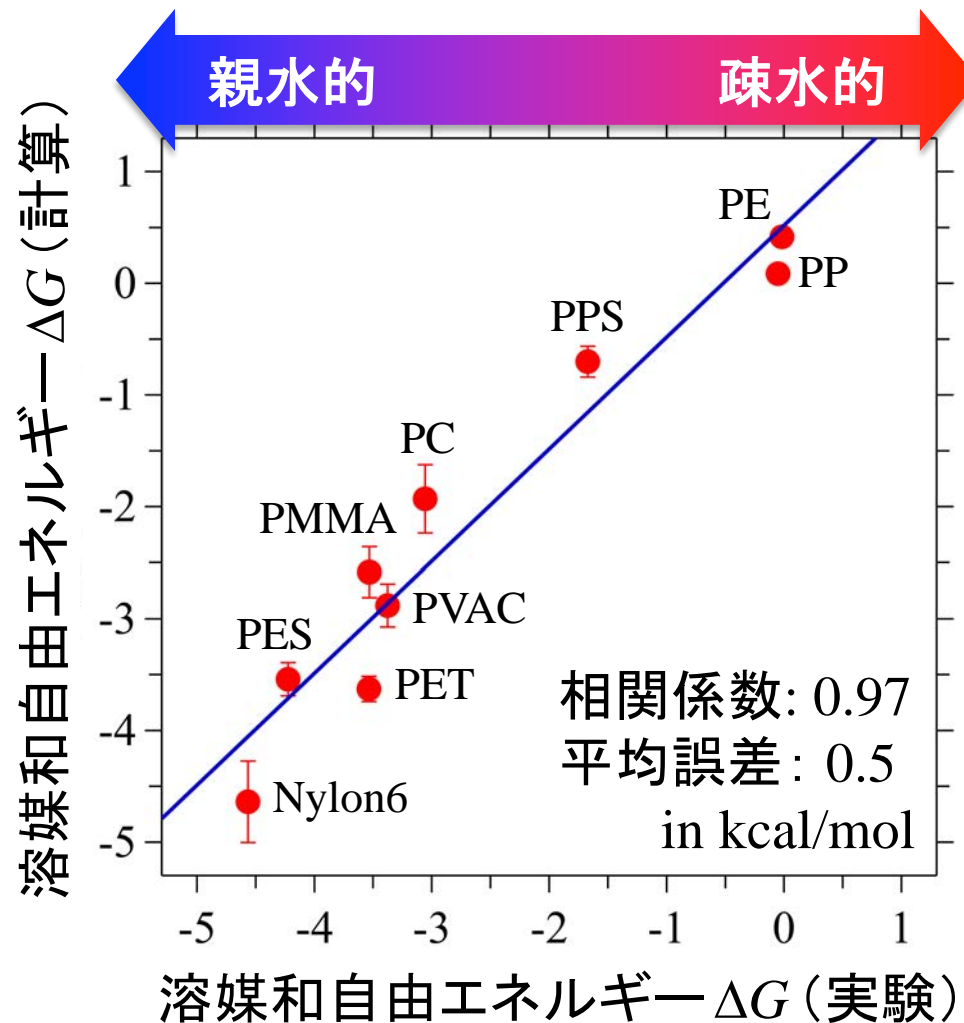
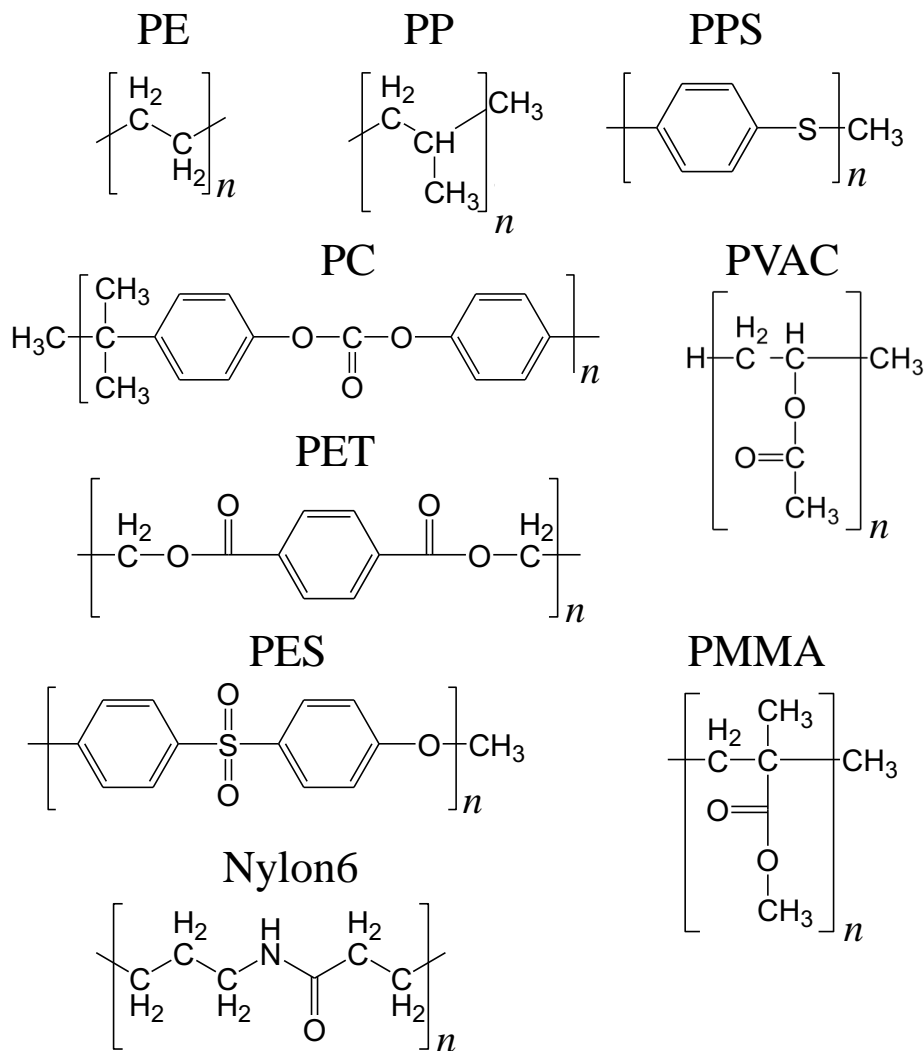
分離媒体としての高分子



- 鍵を握る量: 分配係数 (つまり、溶解の自由エネルギー ΔG)
- 高分子を溶媒と見なし、透過分子を溶質と見なす
- 溶液理論に基づく高分子系の全原子解析

高分子(溶媒)への水(溶質)の溶媒和

With 茂本、川上@東レ



原子レベルデザインに役立つ精度

高分子化学のための手法(全原子計算) cf. 高分子物理は粗視化

まとめ

分子シミュレーションや溶液理論は、

ソフト分子集合系の解析に好適な統計力学手法

まずは、流してみてください

・・・ 力場やソフトはしばしば無料、典型的な解析も無料ツールあり

新しい対象では、力場、統計集団生成法、解析法の開発が必要

・・・ ここで、統計力学、量子論、実験手続のより深い知識を実際の問題に即しながら得ていく

とりあえず流してツールで解析 ⇒ より深い勉強

⇒ 再度流して解析 …… をやってみて下さい