

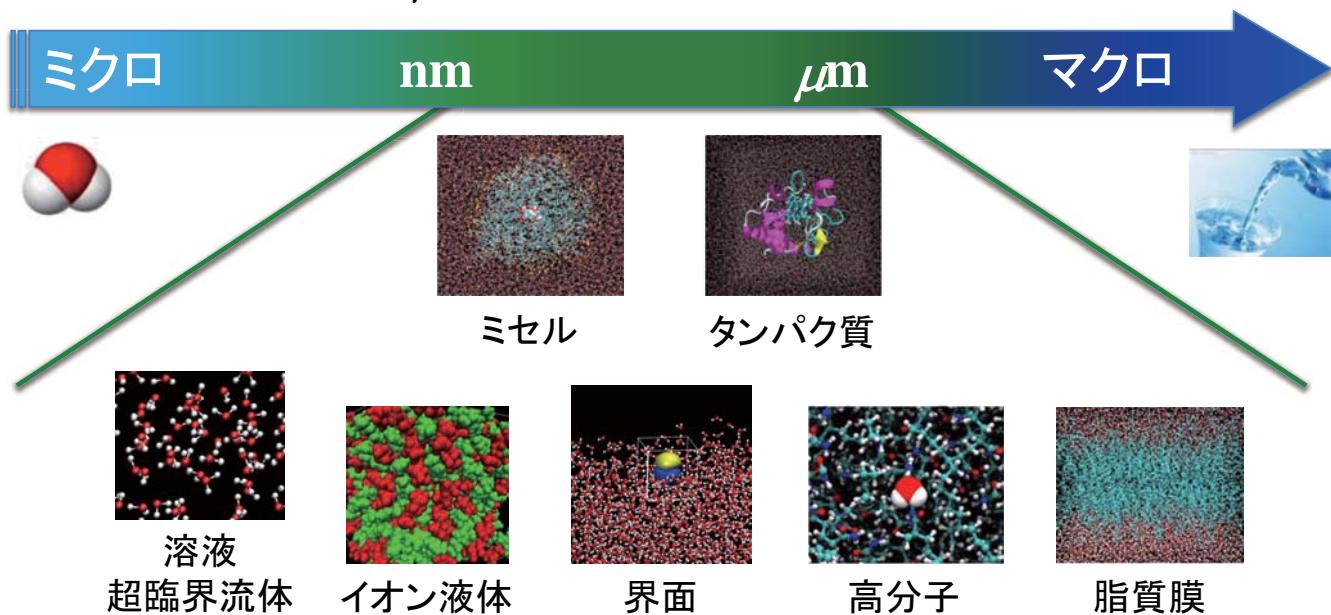
溶液中における生体関連分子複合系の 自由エネルギー解析

松林 伸幸

(大阪大学 基礎工学研究科 化学工学領域)

分子集合系

分子スケール～ μm 程度の秩序とゆらぎによって機能が規定



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、吸収、吸着、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

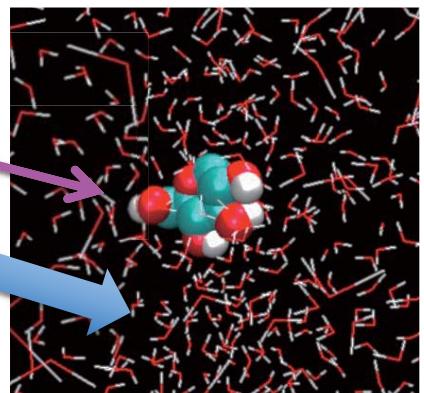
「溶媒和」の概念を基盤に、物質分配を理解しデザイン

溶媒和

溶質：溶けるもの

溶媒：溶かすもの

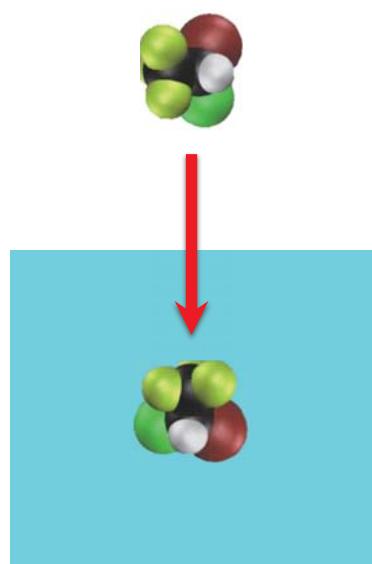
溶媒和：溶質が溶媒に取り囲まれること
(溶媒が水のとき、水和)



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

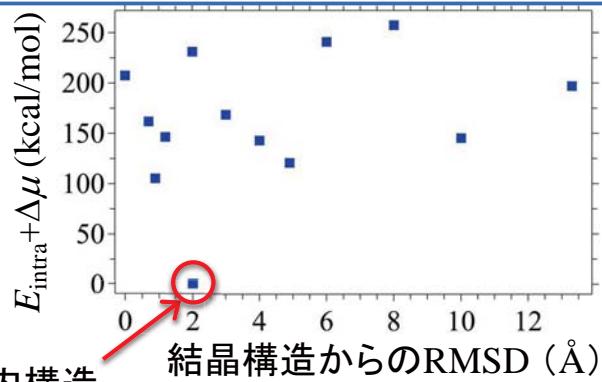
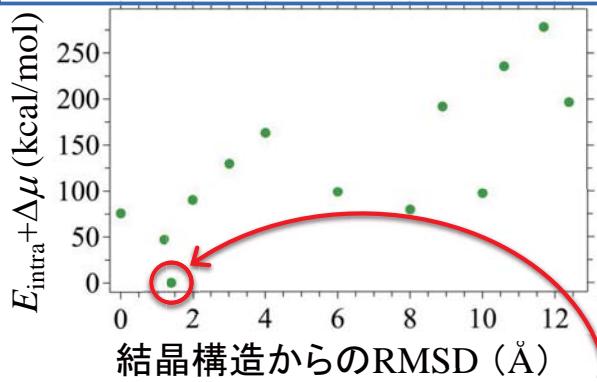
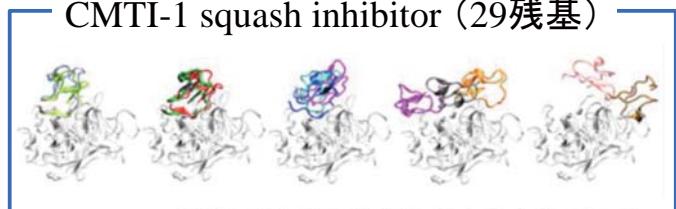
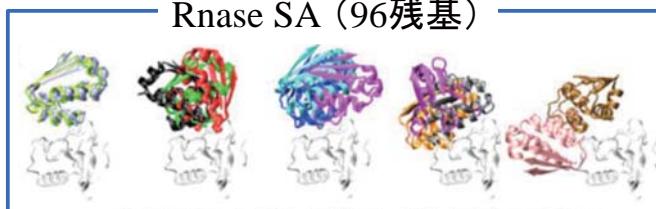
E_{intra} : 複合体内エネルギー, $\Delta\mu$: 溶媒和(水和)自由エネルギー

Barster(89残基)

Rnase SA(96残基)

Bovine trypsin(223残基)

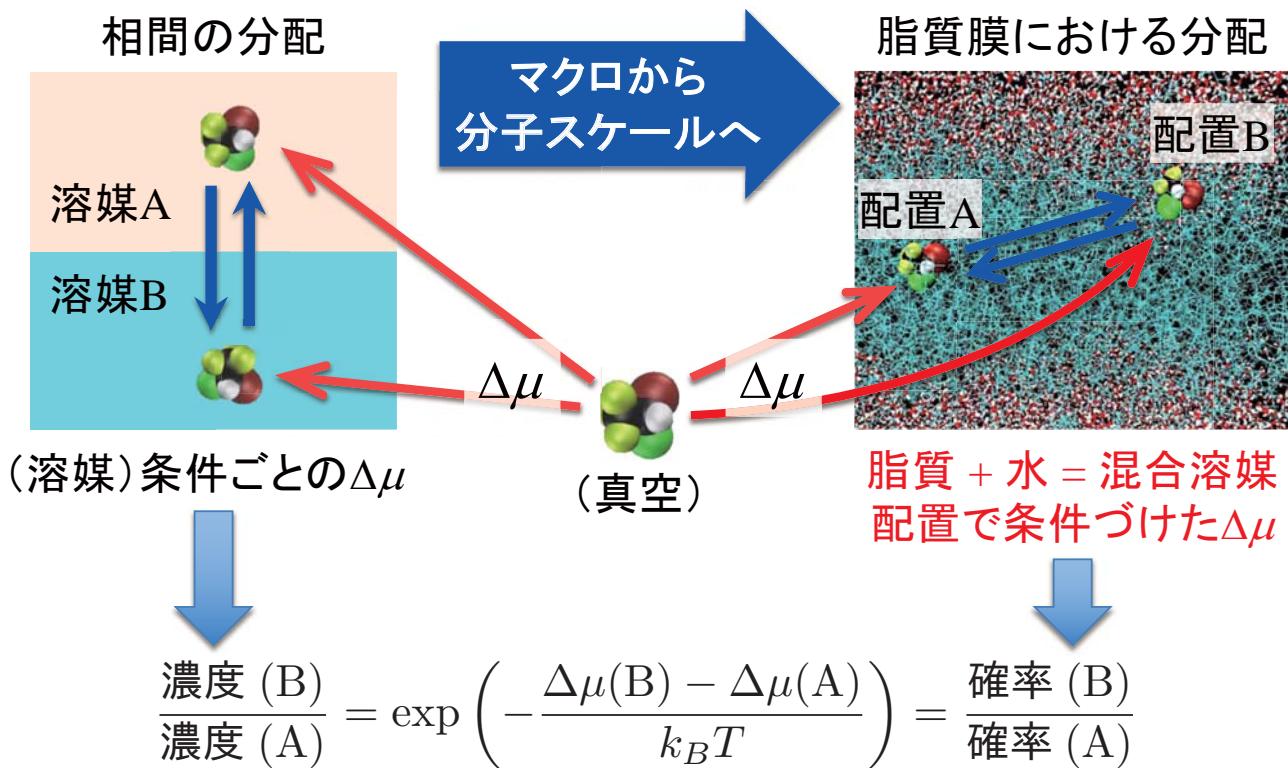
CMTI-1 squash inhibitor(29残基)



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

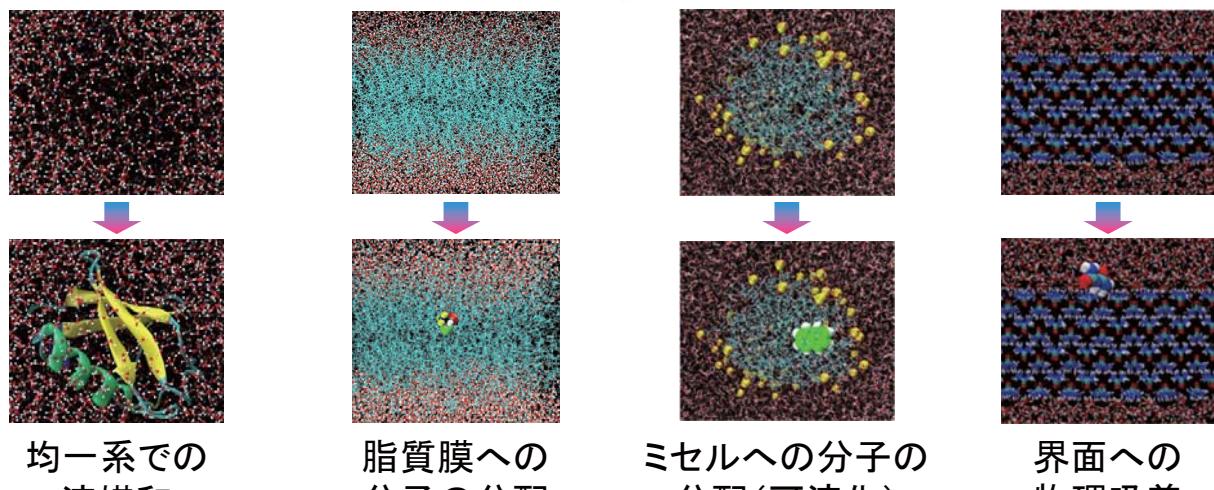
溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$

$\Delta\mu$: 真空からの溶質の導入(分配)に伴う自由エネルギー変化



「溶媒和」: 物質分配の統一的問題設定

溶質 = 溶けるもの
溶媒 = 溶かすもの → 普遍化 分配されるもの
溶質周りの分子集団

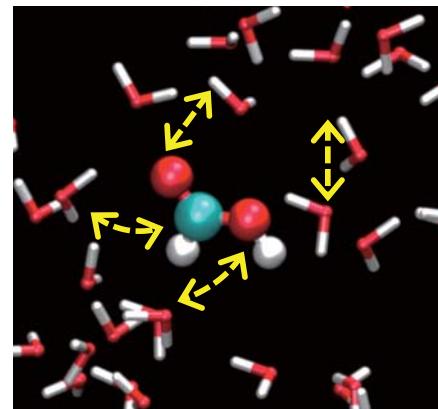


- 分配の強度: 溶媒和自由エネルギー
 - 分配のサイト: 配置に関する条件付きの溶媒和自由エネルギー
- 普遍化された溶媒和自由エネルギー → 分子集合系の物質分配

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熱力学量を構築

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

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

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

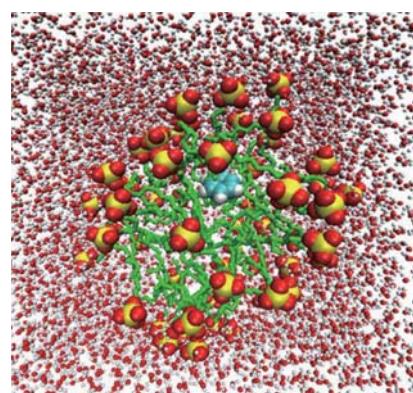
$$\hat{\rho}(\varepsilon) = \sum_i \delta(v(\psi, \mathbf{x}_i) - \varepsilon)$$

分子動力学(MD)シミュレーション

抽象的な統計力学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ー上で実現する

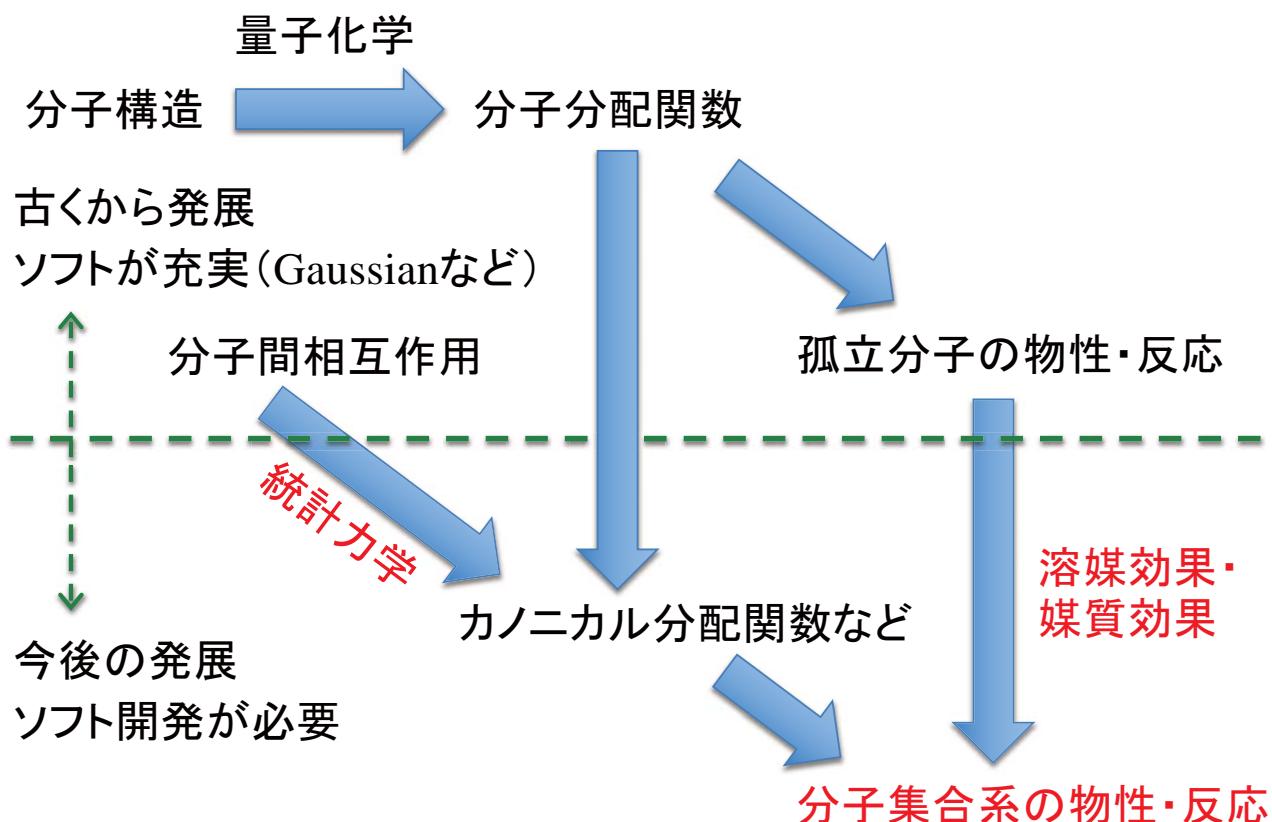
$$m \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} = - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{x}}$$



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



微視的状態と熱力学変数

微視的状態(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状態の数は多数(膨大)

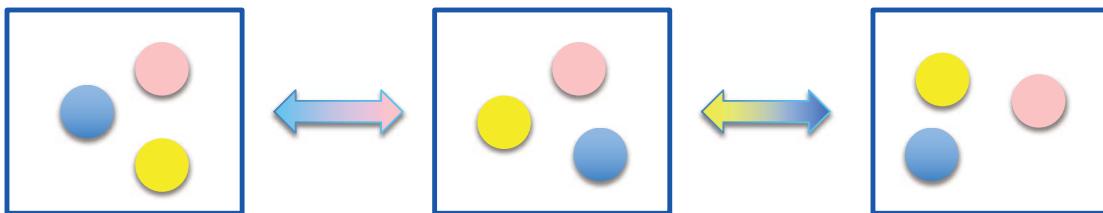
熱力学変数の指定の下で、系の微視的状態を確率的に記述

微視的状態の集合 = 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)が同じ微視的状態 Γ の出現確率 $P(\Gamma)$ は同じである



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

$W(E, V, N)$: 全微視的状態の数

Boltzmannの原理:

エントロピー $S(E, V, N) = k_B \log W(E, V, N) = -k_B \log(P(\Gamma))$

$\log(\text{場合の数}) \propto \text{熱力学}$ k_B : Boltzmann定数

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…

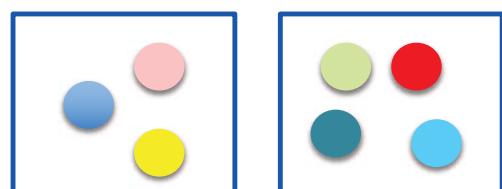
系のエネルギーが一定のときの等置率の原理を、そのまま拡張

→ 微視的状態の出現確率 $P(\Gamma)$ 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 $\rightarrow P_{I+II}(E_I + E_{II}) = P_I(E_I) P_{II}(E_{II})$

確率密度関数 P_\star の形は普遍的と仮定

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

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

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

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

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

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

$$\exp\left(-\frac{A}{k_B T}\right) = \sum_i \exp\left(-\frac{E_i}{k_B T}\right) \quad \begin{array}{l} \text{量子統計} \\ (E_i \text{ は } i \text{ 番目の固有状態のエネルギー}) \end{array}$$

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

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

$$G(T, P, N) = E(\Gamma, V) + PV + k_B T \log P(\Gamma, V) \quad \text{at each } (\Gamma, V)$$

$$= U - TS + P\langle V \rangle = \sum_{\Gamma, V} (E(\Gamma, V) + PV) P(\Gamma, V) + k_B T \sum_{\Gamma, V} P(\Gamma, V) \log P(\Gamma, V)$$

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

MDによる分子集合系の解析

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

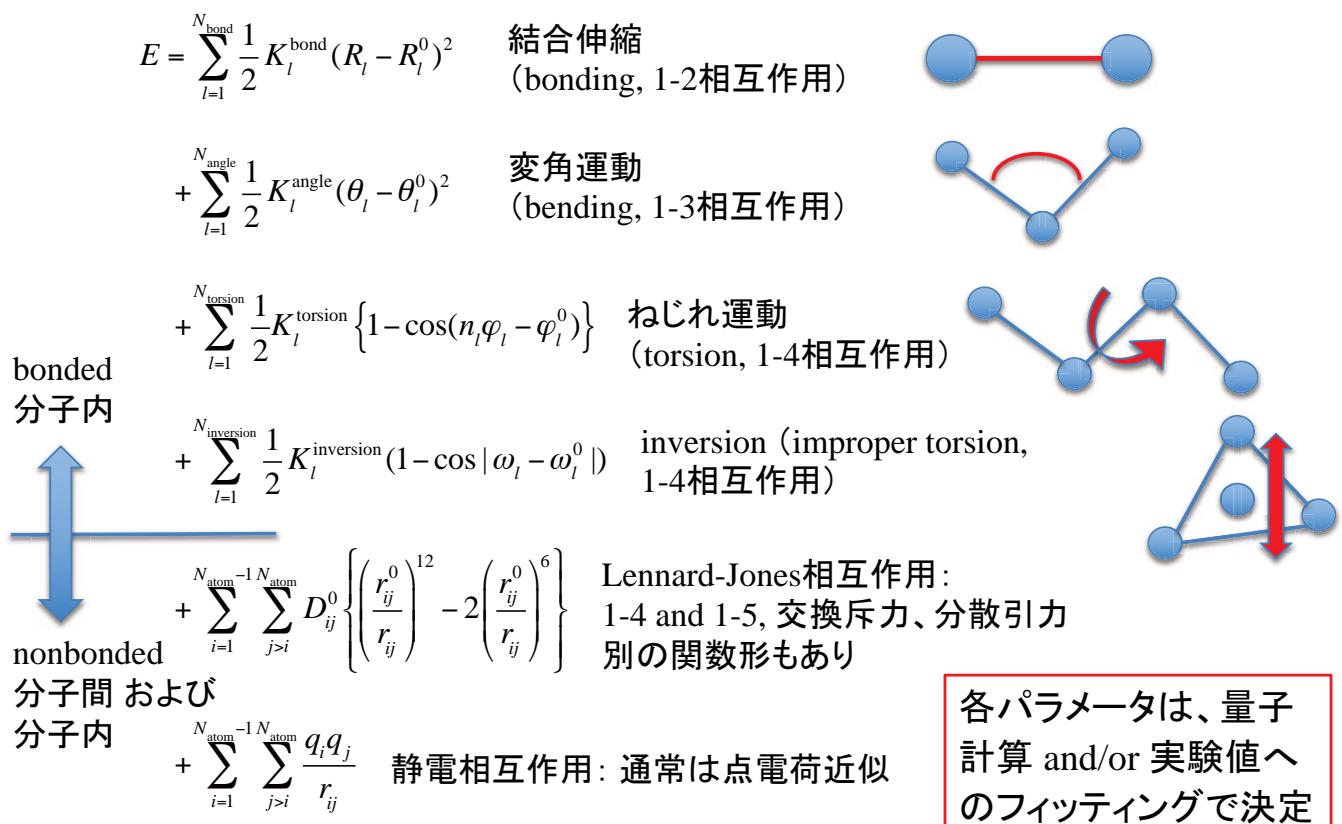
MDソフトを使用(GROMACS, LAMMPS, ...)

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)



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
 $P(\Gamma)$: 微視的状態 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

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

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

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

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

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 : 微視的状態)

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

$$Q = 0$$

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

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 热浴（摩擦力を用いる、数値的に安定）

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合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ある

(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

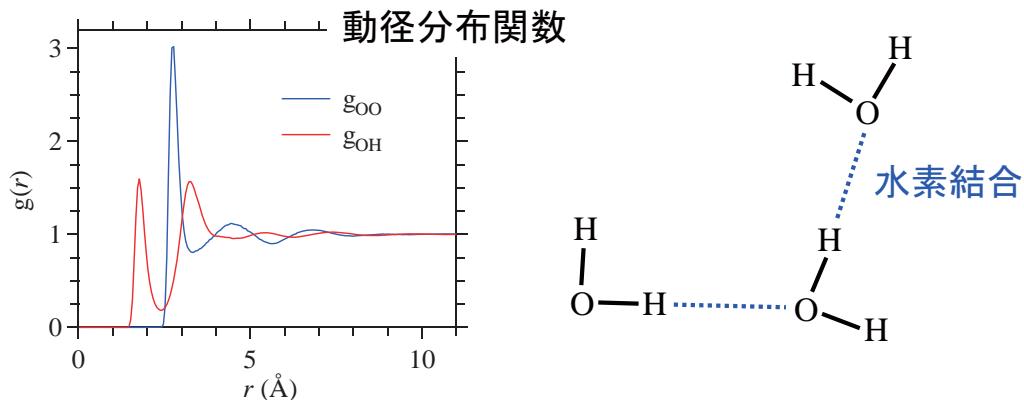
MDによる解析の流れ

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

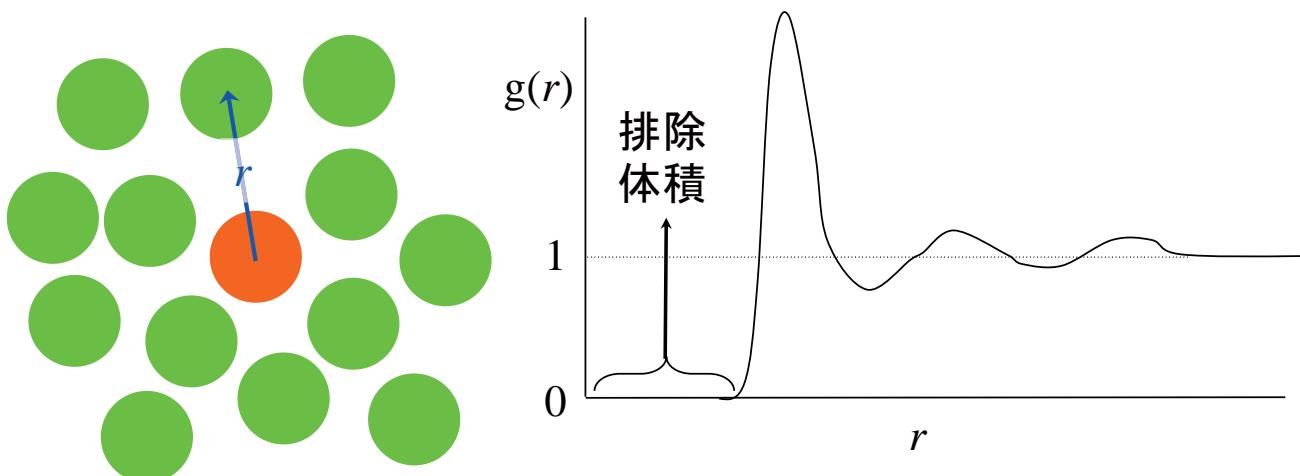
- ・ ソフト分子集合系の構造は一意ではなく、常に揺らいでいる
- ・ 分子レベルの記述は、確率論的なものになる
- ・ ある特定の分子(「溶質」)の周囲の分布
- ・ 「何の」分布を考えるか(何を「横軸」とするか)?
- ・ 热力学量などの観測量との関係?

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く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



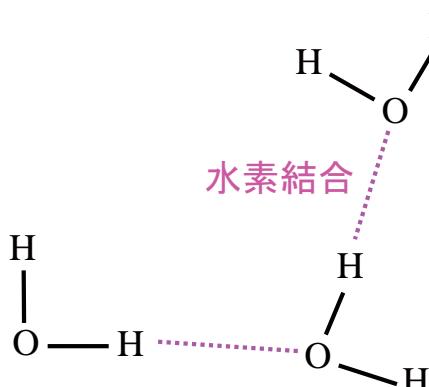
動径分布関数の一般的な挙動

水の動径分布関数

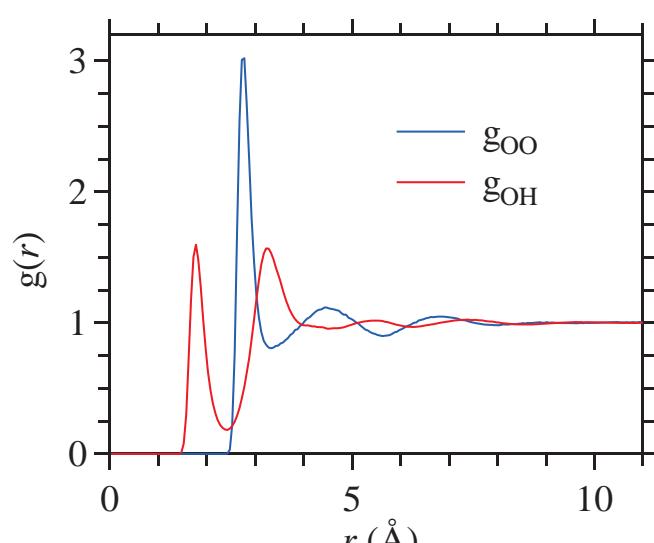
O-O原子間の動径分布関数(g_{OO})の第1ピーク → 隣合った水分子が約 2.8 \AA にいる
O-H原子間の動径分布関数(g_{OH})の第1ピーク → 分子間水素結合距離は、約 2 \AA
 g_{OO} の第2ピークは、第1ピークの約1.6倍の距離である約 4.5 \AA に出現



他の液体では、第1ピークの約2倍の距離に、第2ピークが出ることが通例

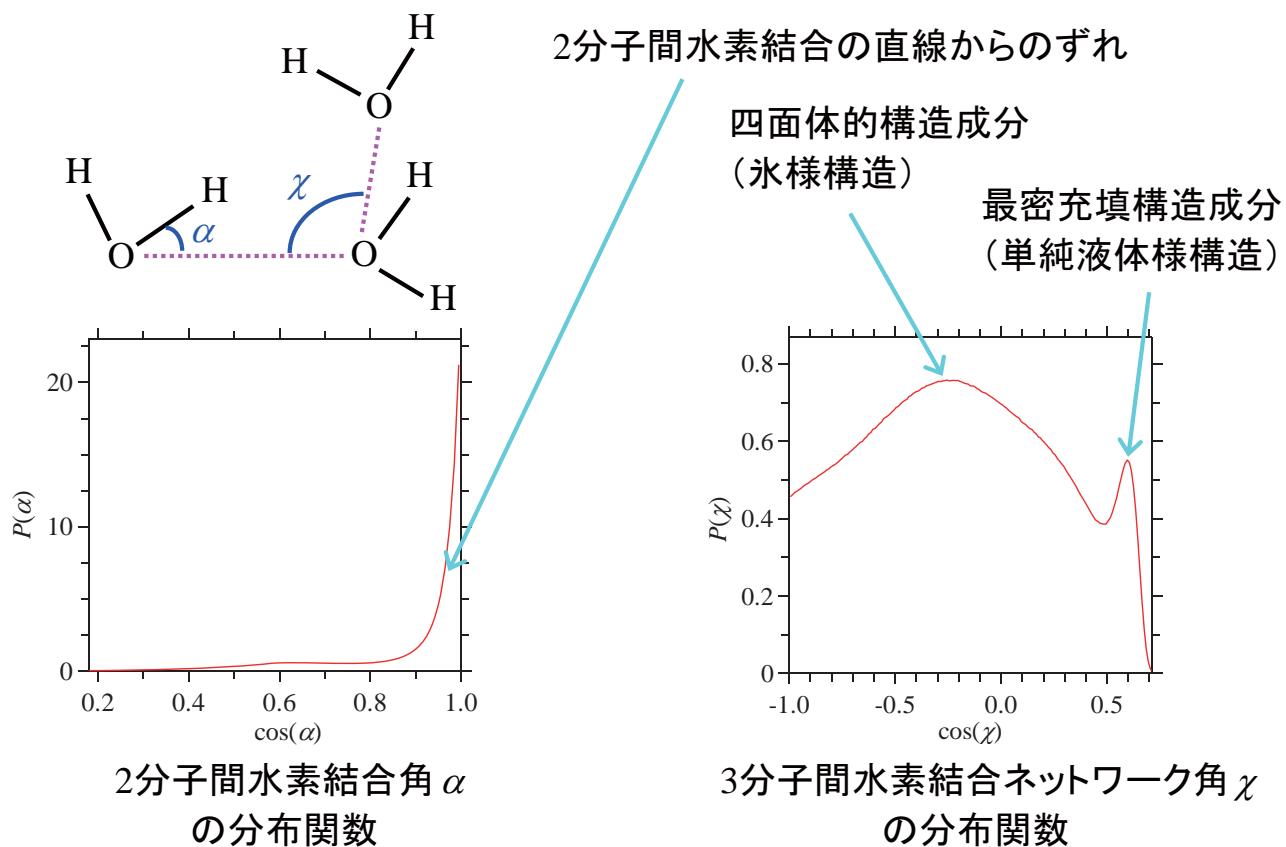


液体の水中における氷様構造の残存



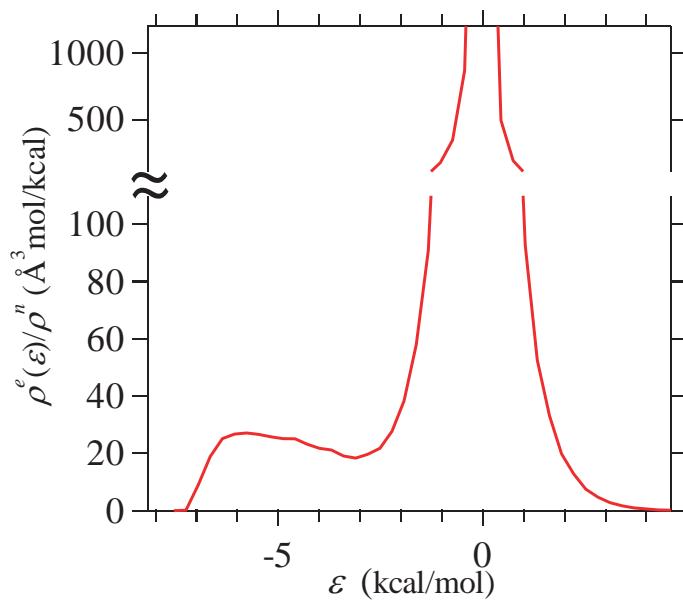
radial distribution function of water
at 1 g/cm^3 and 25°C

水の角度分布関数



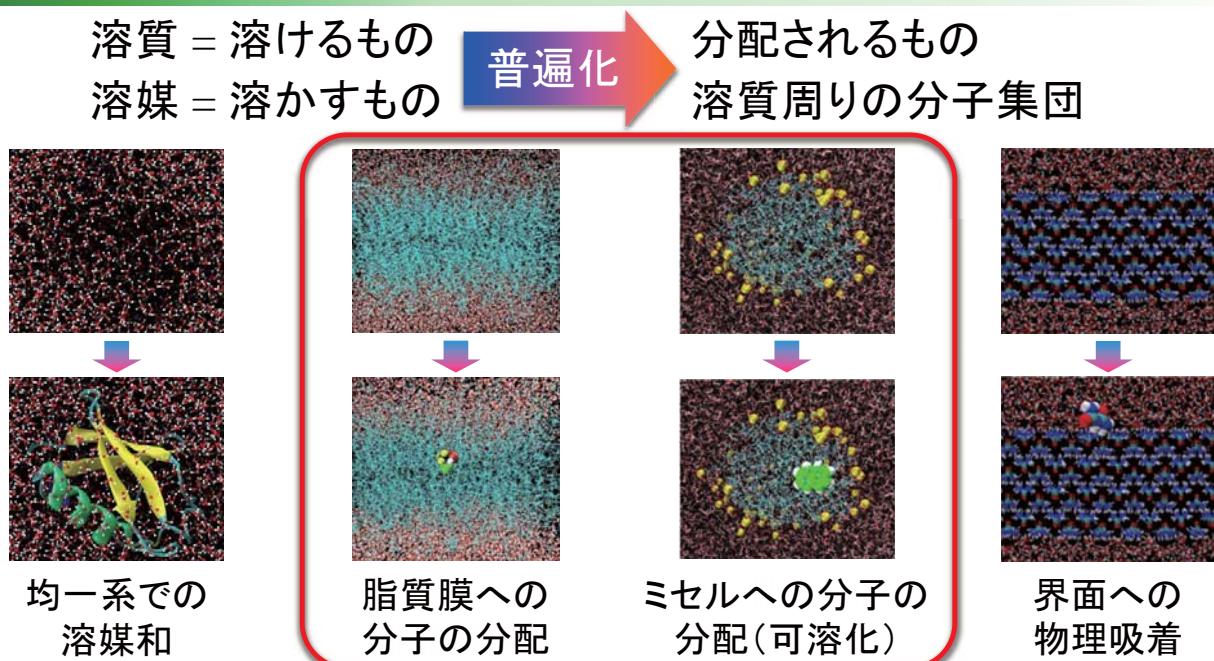
水のエネルギー分布関数

- ・ 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/cm^3 and 25°C

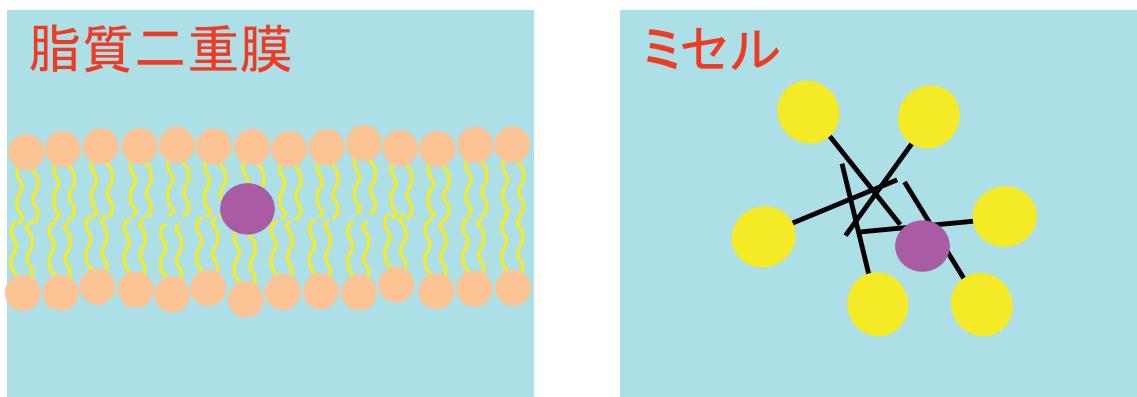
「溶媒和」：物質分配の統一的問題設定



- 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**
- 普遍化された溶媒和自由エネルギー → 分子集合系の物質分配

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

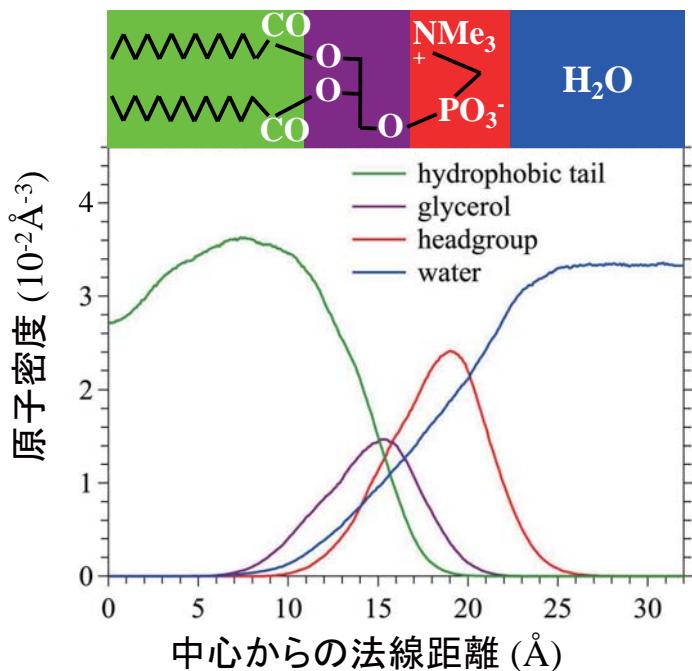


- 脂質膜: 脂質 + 水 = 混合溶媒
- ミセル: 界面活性剤 + 水 (+ 対イオン) = 混合溶媒
- 場所依存の溶媒和自由エネルギー**の計算により
結合強度と結合サイトを解析

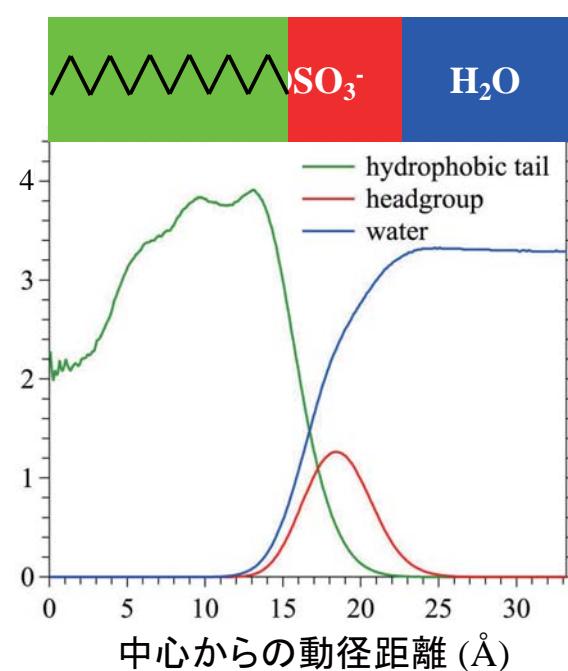
DMPC脂質二重膜とSDSミセル

With 篠田
@名大工

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



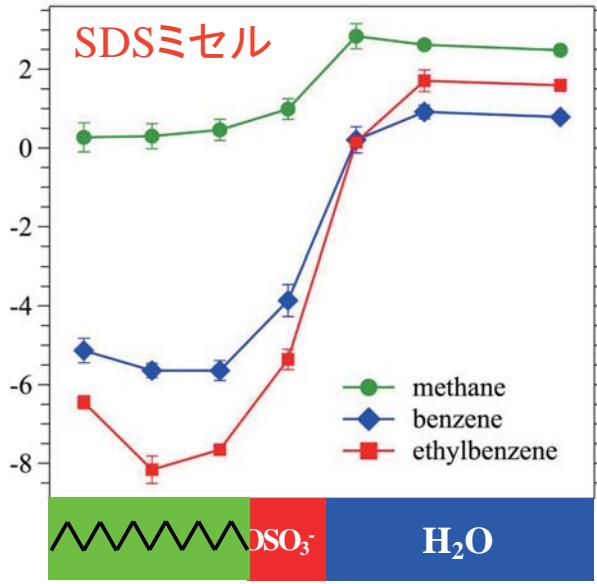
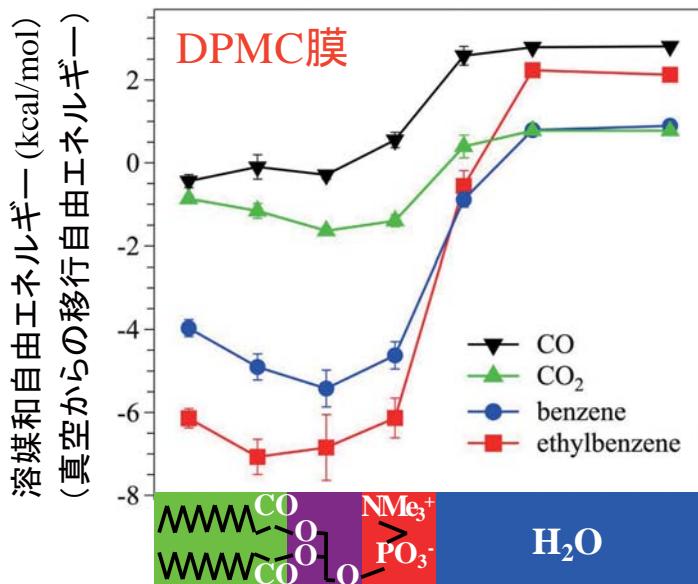
SDS (sodium dodecyl sulfate)



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

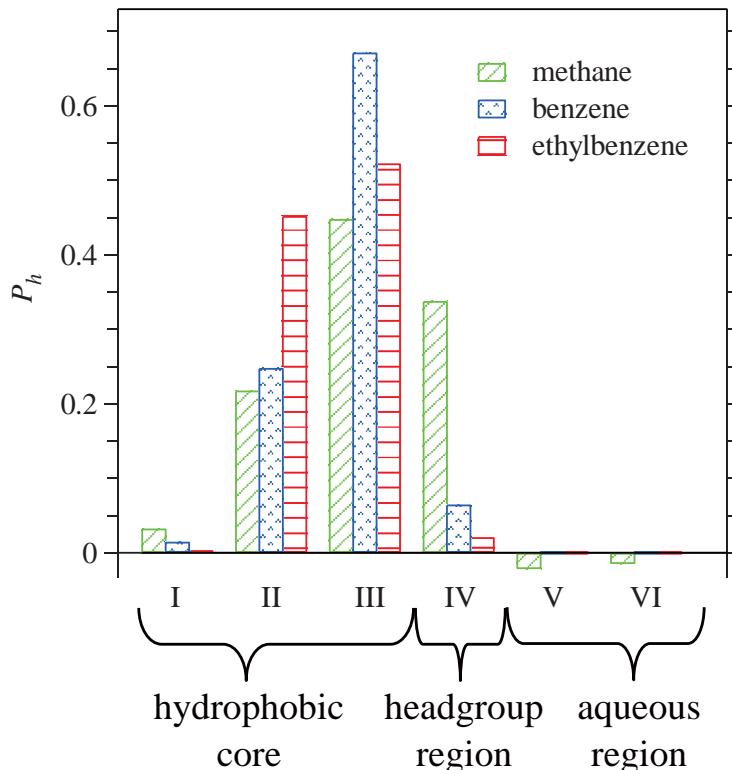
不均一混合溶媒系における、サイト依存の溶媒和自由エネルギー



- 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)

ある物理量 $Q(\mathbf{X})$ の値 ($= q$) の確率密度

$$P(q) = \frac{\int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}$$

微視的配置 \mathbf{X} の出現する確率(密度)

$Q(\mathbf{X}) = q$ となる微視的状態だけからなる系の自由エネルギー

$$\exp(-\beta G(q)) = \int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))$$

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

分布と自由エネルギー (2)

ある物理量 $Q(\mathbf{X})$ の値 ($= q$) の確率密度

$$P(q) = \frac{\int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}$$

$Q(\mathbf{X}) = q$ であるという条件付きの自由エネルギー

$$\exp(-\beta G(q)) = \int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))$$

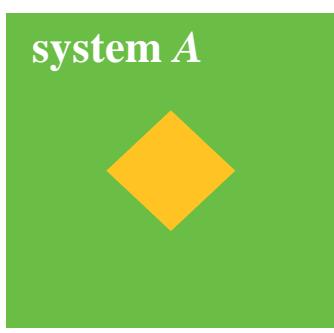
$$-k_B T \log \left(\frac{P(q_2)}{P(q_1)} \right) = G(q_2) - G(q_1)$$

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 (3)



分配係数、(反応)平衡定数

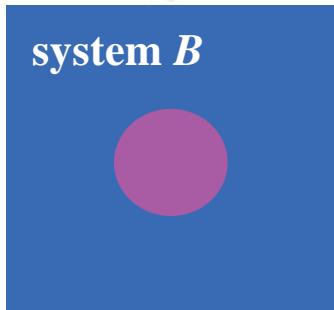
$$K = \frac{c(B)}{c(A)} = \exp \left(-\frac{G(B) - G(A)}{RT} \right)$$

$c(A)$: 相、状態、化学種 A の濃度

$c(B)$: 相、状態、化学種 B の濃度

物質の移行、反応

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

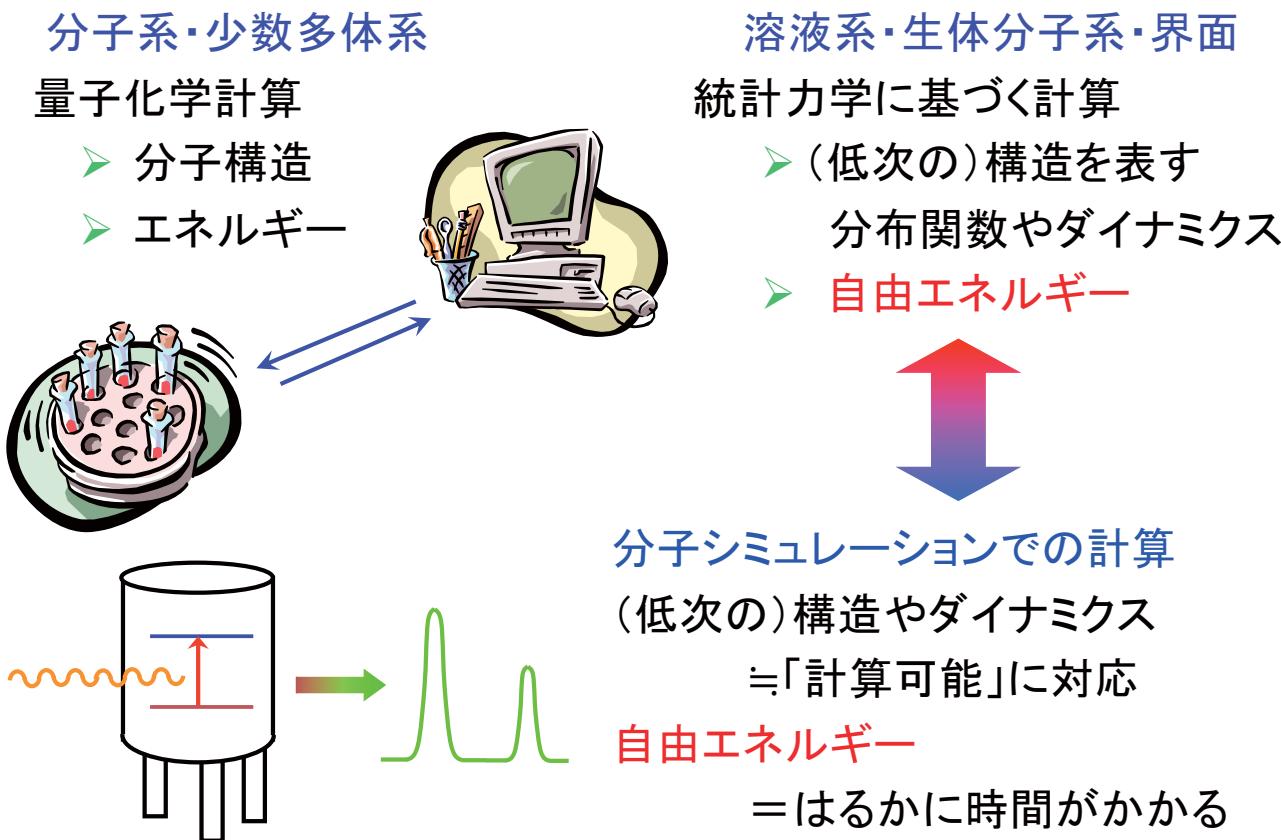


$$= \frac{\int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q_2) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \delta(Q(\mathbf{X}) - q_1) \exp(-\beta U(\mathbf{X}))}$$

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



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

$$\exp(-\beta\Delta G) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta \Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$$

$$= \left\langle \exp(-\beta \Delta U(\mathbf{X})) \right\rangle_A \quad \langle \cdots \rangle_A = \frac{\int d\mathbf{X} (\cdots) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$$

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

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

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

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

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

U_0 のポテンシャルで生成された(ψ, \mathbf{X})の

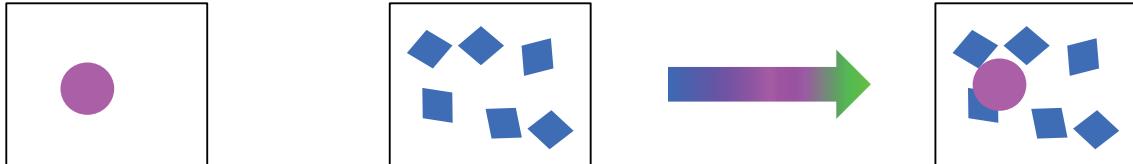
アンサンブルの上の平均

(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

溶媒一溶媒相互
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

統計
平均

$\langle \dots \rangle_0$

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)

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

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

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

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

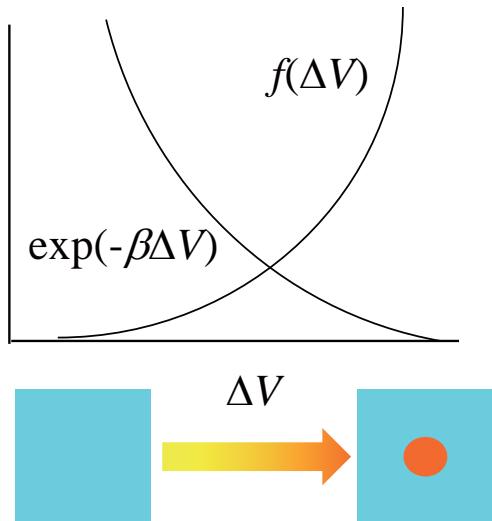
挿入された溶質分子と(元から居る)溶媒分子の重なり

$\Rightarrow \Delta V$ 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: 溶質一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…

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

$f(\Delta V)$ の $\pm 10^{-12}$ の誤差で、積分が ± 1 の誤差

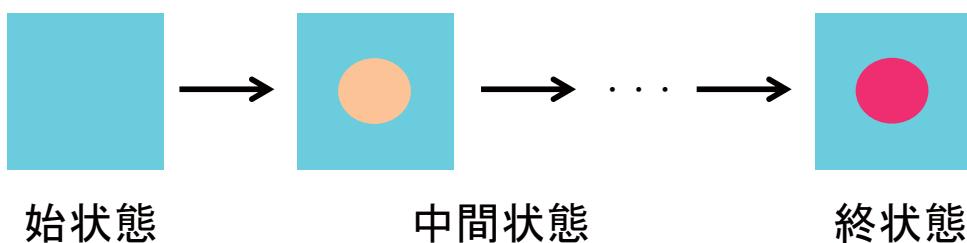
そもそも、 $f(\Delta V)$ は小さい(滅多にサンプルされない)ので、統計を上げるのは大変

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

中間状態の導入

$U_A(\mathbf{X})$: 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 $\Delta U_i = U_{i+1} - U_i$

$$\Delta G = \sum_{i=0}^{N-1} \Delta G_i \quad \exp(-\beta \Delta G) = \prod_{i=0}^{N-1} \exp(-\beta \Delta G_i)$$
$$\exp(-\beta \Delta G_i) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_{i+1})}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i)} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta \Delta U_i(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))} = \langle \exp(-\beta \Delta U_i) \rangle_i$$
$$\langle \cdots \rangle_i = \frac{\int d\mathbf{X} (\cdots) \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_i(\mathbf{X}))}$$

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
 $N = 10\text{-}20$ 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

「行き」($A \rightarrow B$) $\exp(-\beta \Delta G) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta \Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$

$$= \langle \exp(-\beta \Delta U(\mathbf{X})) \rangle_A \quad \langle \cdots \rangle_A = \frac{\int d\mathbf{X} (\cdots) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$$

「帰り」($B \rightarrow A$) $\exp(\beta \Delta G) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))} = \frac{\int d\mathbf{X} \exp(\beta \Delta U(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}$

$$= \langle \exp(\beta \Delta U(\mathbf{X})) \rangle_B \quad \langle \cdots \rangle_B = \frac{\int d\mathbf{X} (\cdots) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\int d\mathbf{X} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}$$

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

「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 $\Delta U_i = U_{i+1} - U_i$

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

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

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

式展開は
次ページ以降

$$= \frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^2} - \frac{1}{N_A} - \frac{1}{N_B}$$

誤差と関数 $w(\mathbf{X})$ に関する式展開

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

$$= \frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^2} - \frac{1}{N_A} - \frac{1}{N_B}$$

$$\frac{\left\langle \left\{ w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\}^2 \right\rangle_A}{N_A \left(\left\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\rangle_A \right)^2} = \frac{\int d\mathbf{X} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X}) - \beta U_A(\mathbf{X})) / Z_A}{N_A \left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\}^2 / Z_A^2}$$

$$= \frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\}^2}$$

$\langle \dots \rangle_B$ の項に
ついても同様

誤差の最小化による $w(\mathbf{X})$ の決定

N_A と N_B を固定して誤差を最小化するように $w(\mathbf{X})$ を決める

$$\frac{\delta(\sigma^2(\Delta G))}{\delta(w(\mathbf{X}))} = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{(k_B T)^2} \frac{\delta(\sigma^2(\Delta G))}{\delta(w(\mathbf{X}))} &= \frac{\delta}{\delta(w(\mathbf{X}))} \left[\frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^2} - \frac{1}{N_A} - \frac{1}{N_B} \right] \\ &= \frac{2w(\mathbf{X}) \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^2} \\ &- \frac{2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \right\} (w(\mathbf{X}))^2 \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X})))}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp(-\beta(U_A(\mathbf{X}) + U_B(\mathbf{X}))) \right\}^3} \end{aligned}$$

$$w(\mathbf{X}) = \frac{C}{\frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$$

C : \mathbf{X} に依存しない定数

関数 $w(\mathbf{X})$ と ΔG

$$\exp(-\beta \Delta G) = \frac{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \rangle_A}{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \rangle_B} \quad w(\mathbf{X}) = \frac{C}{\frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}$$

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

$$\begin{aligned} \langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \rangle_A &= C \left\langle \frac{\exp(-\beta U_B(\mathbf{X}))}{\frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \right\rangle_A = C \frac{N_A}{Z_A} \left\langle \frac{1}{1 + \frac{Z_B N_A}{Z_A N_B} \exp(\beta(U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X})))} \right\rangle_A \\ \langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \rangle_B &= C \left\langle \frac{\exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))}{\frac{Z_A}{N_A} \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) + \frac{Z_B}{N_B} \exp(-\beta U_A(\mathbf{X}))} \right\rangle_B = C \frac{N_B}{Z_B} \left\langle \frac{1}{1 + \frac{Z_A N_B}{Z_B N_A} \exp(\beta(U_A(\mathbf{X}) - U_B(\mathbf{X})))} \right\rangle_B \\ \frac{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_B(\mathbf{X})) \rangle_A}{\langle w(\mathbf{X}) \exp(-\beta U_A(\mathbf{X})) \rangle_B} &= \exp(\beta D) \frac{\left\langle \frac{1}{1 + \exp(\beta(U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X}) + D))} \right\rangle_A}{\left\langle \frac{1}{1 + \exp(\beta(U_A(\mathbf{X}) - U_B(\mathbf{X}) - D))} \right\rangle_B} = \exp(\beta D) \frac{\langle f(U_B(\mathbf{X}) - U_A(\mathbf{X}) + D) \rangle_A}{\langle f(U_A(\mathbf{X}) - U_B(\mathbf{X}) - D) \rangle_B} \\ \exp(\beta D) &= \frac{Z_B}{Z_A} \frac{N_A}{N_B} \end{aligned}$$

Bennett Acceptance Ratio (BAR)法

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

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

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



ΔG と D の連立方程式

Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法

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

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

手法の構成に関する考え方

1) 統計力学に基づく定式化

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

任意に設定可能な変数を含む(ここでは $w(\mathbf{X})$)

2) 任意に設定可能な変数に関わる方程式を定式化

誤差の最小化

3) 実際の誤差は何か? 使ってみてどうか?

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

$\epsilon_{ij}, \sigma_{ij}$: 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

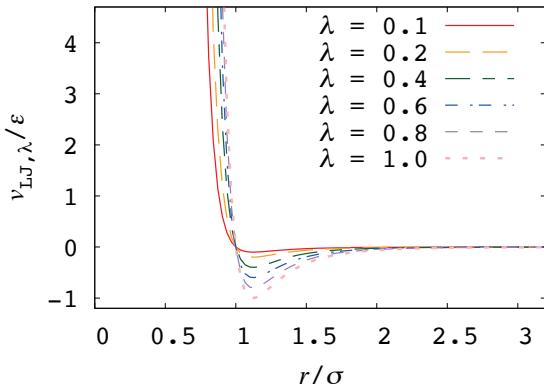
(v_{LJ} が λ に対して、常に「大きく」変化)

soft-core potential

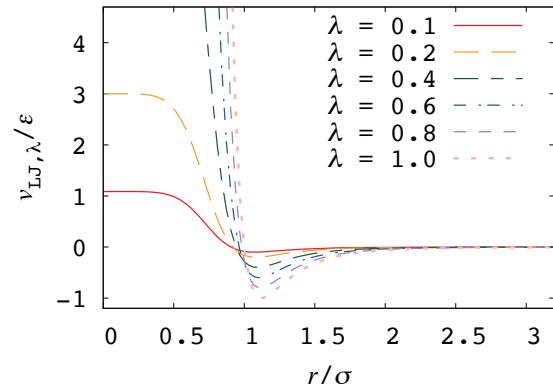
$r = 0$ の特異性を除去し $v_{\text{LJ},\lambda}$ の λ に対する変化を「小さく」
 ⇒ soft-core potential (排除体積効果の急激な印加を抑制)

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

α と p は任意
(しばしば $\alpha = 0.5, p = 1$)



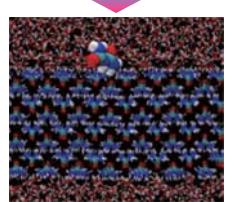
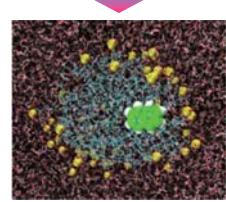
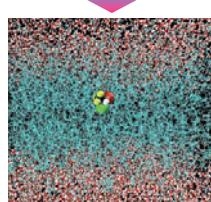
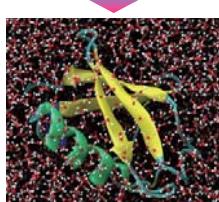
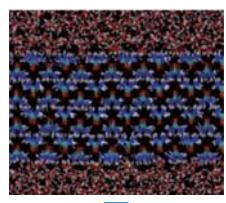
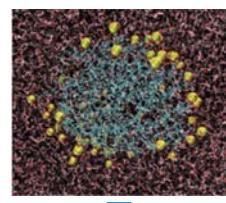
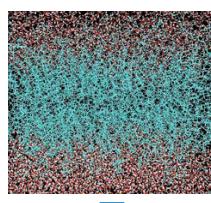
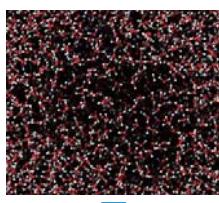
$\lambda = 0$ 近傍にて linear scaling
 $r = 0$ 辺りで「大きな」変化
 細かく λ を刻む必要あり



soft core ($\alpha = 0.5, p = 1$)
 数値的安定性が向上
 ほぼ必要ない

統一的問題設定としての「溶媒和」

溶質 = 分配されるもの
 溶媒 = 溶質周りの分子集団



均一系での
溶媒和

脂質膜への
分子の分配

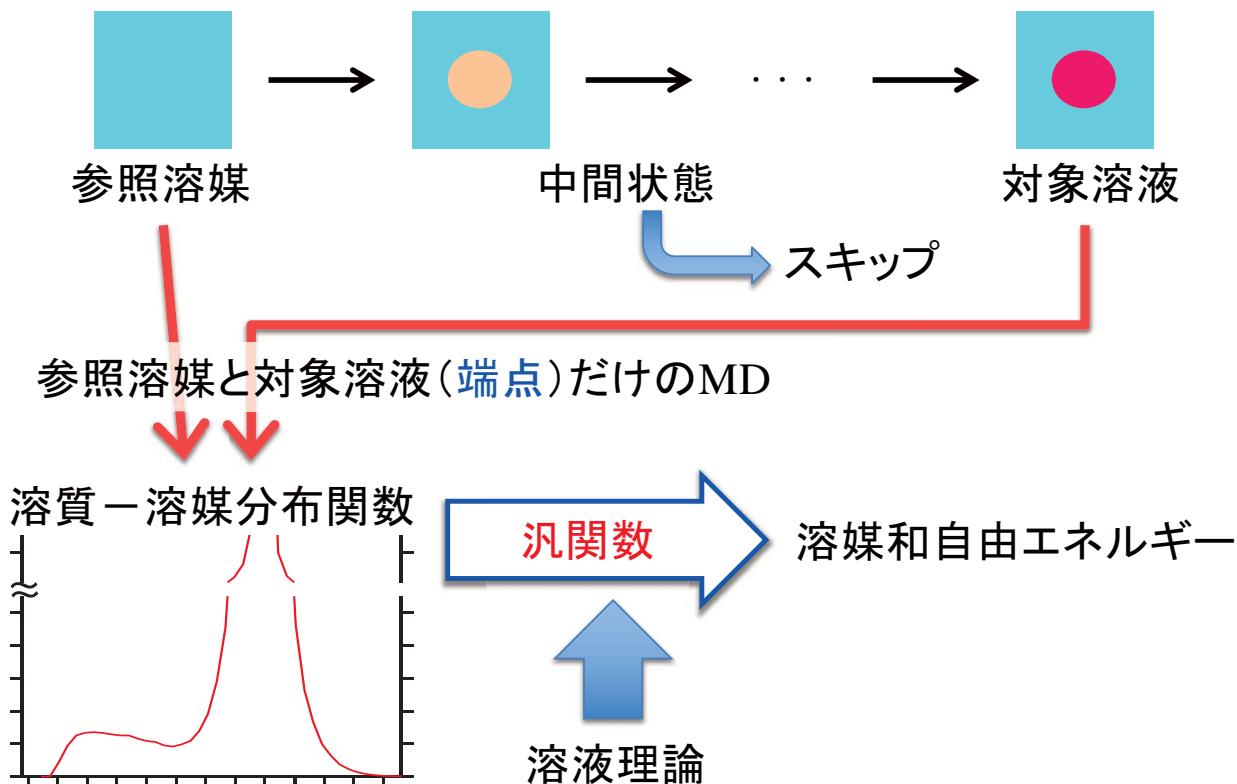
ミセルへの分子の
分配(可溶化)

界面への
物理吸着

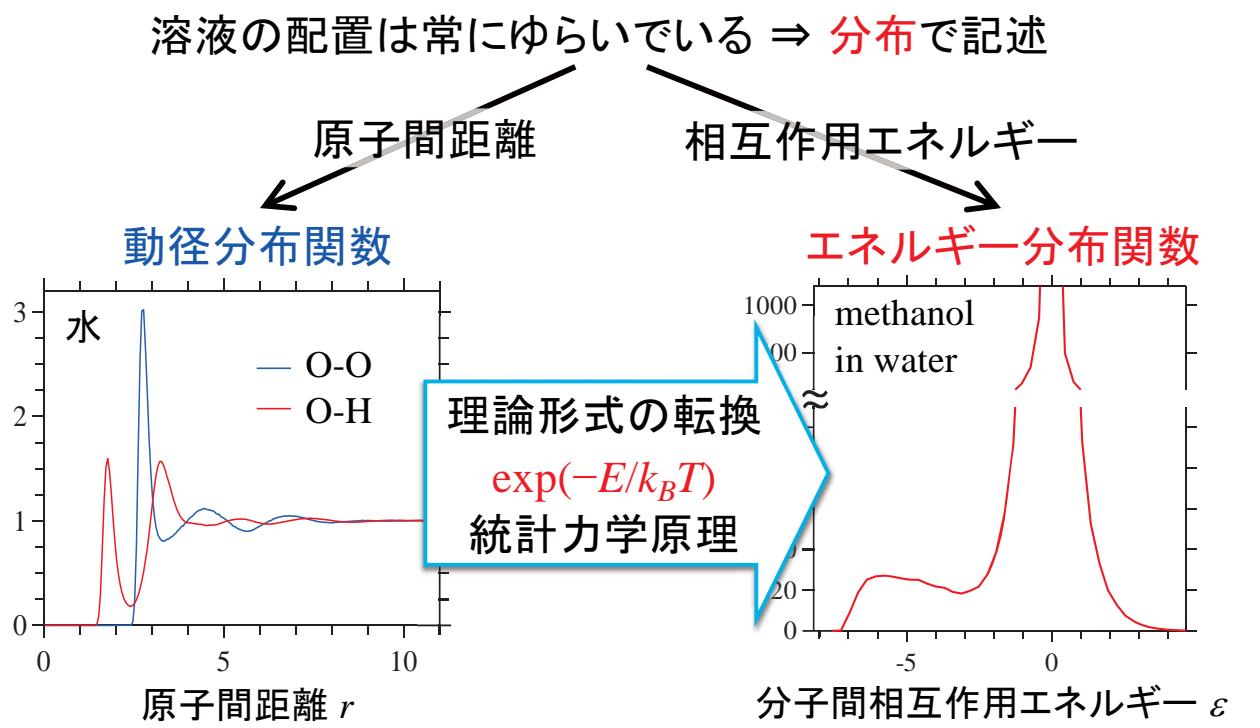
- 分配の強度とサイト: **溶媒和自由エネルギー** (配置条件付き)
- 統一的な問題設定: **溶媒和自由エネルギー** の計算に帰着
- 溶媒和自由エネルギー計算の課題: **速度、精度、適用範囲**

溶液理論に基づく自由エネルギー計算

MDシミュレーションでの標準手法



溶液の分布関数理論

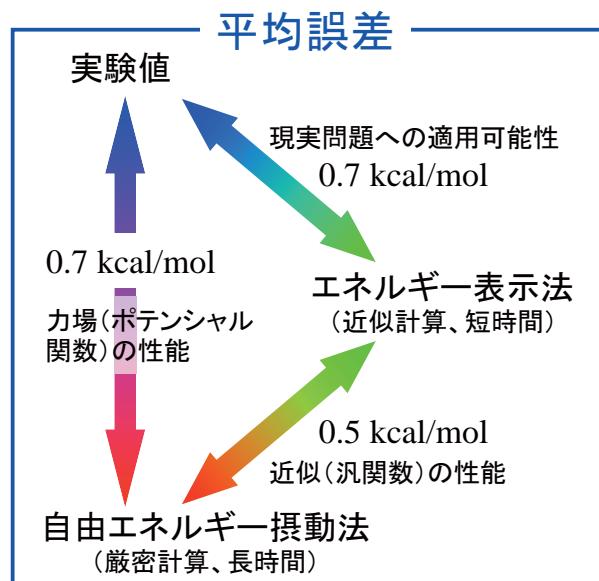
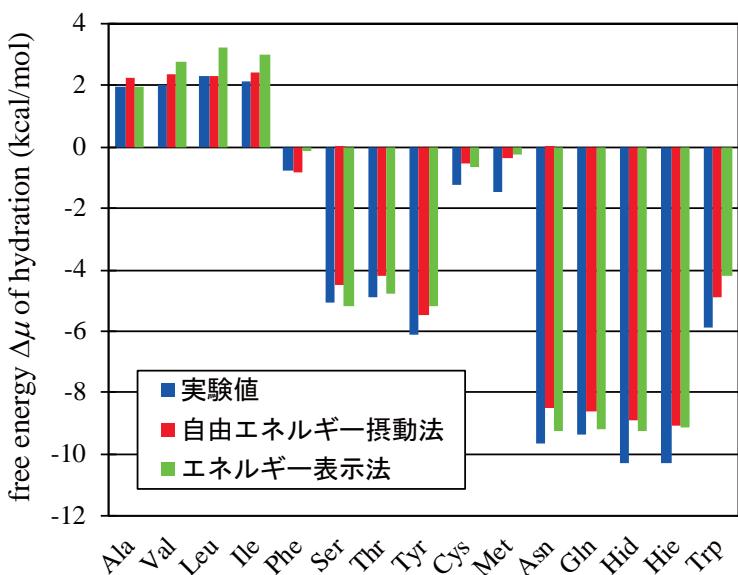


1930年代: Kirkwood
1970年代~: RISMなど

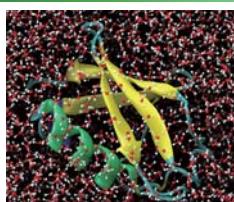
エネルギー表示溶液理論
エネルギー分布による新タイプのDFT

アミノ酸アナログに対するテスト計算

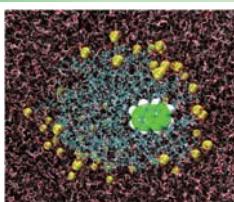
amino acid	analog solute	amino acid	analog solute	amino acid	analog solute
Ala	methane	Val	propane	Leu	<i>iso</i> -butane
Ile	<i>n</i> -butane	Ser	methanol	Thr	ethanol
Phe	toluene	Tyr	<i>p</i> -cresol	Cys	methanethiol
Met	methyl ethyl sulfide	Asn	acetamide	Gln	propionamide
Trp	3-methylindole	Hid	4-methylimidazole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



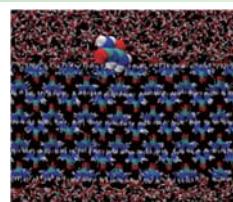
溶液自由エネルギー理論構成の要件



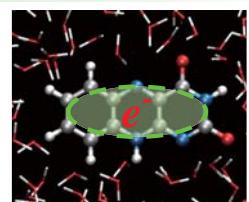
均一系での
溶媒和



ミセルによる
可溶化



界面への
物理吸着



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)

自由エネルギー計算ソフト ERmod



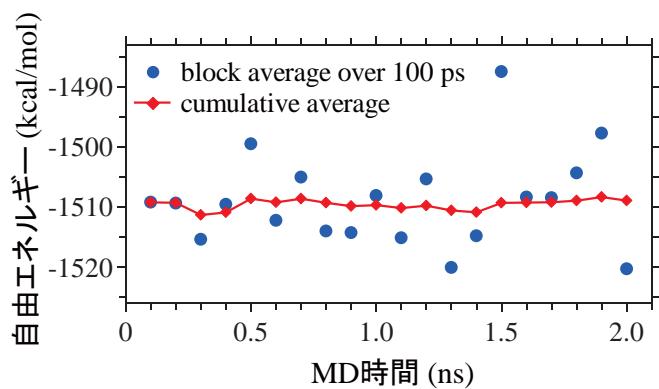
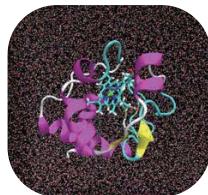
Software HP: <http://sourceforge.net/projects/ermod/>

With 櫻庭@原研

サンプルデータも用意して
簡単にテスト使用が可能

2012年2月の公開以来、57ヶ国
(日米中仏露独英台伯印…)
から
4000回以上ダウンロード

タンパク質の全原子自由
エネルギー計算の例
(cytochrome c, 104 residues
and heme, 1748 atoms)



タンパク質まるごとの溶媒和自由エネルギーが、1 ns 程度のMDで計算可能

ペプチドと脂質膜の相互作用

脂質膜内でペプチドのどのような配置が安定か？

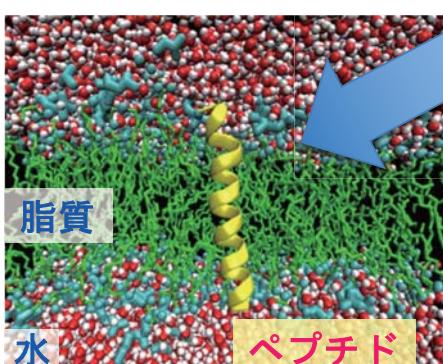
配置の安定性を決める相互作用は何か？

→ 全原子レベルの溶媒和自由エネルギー計算による解析

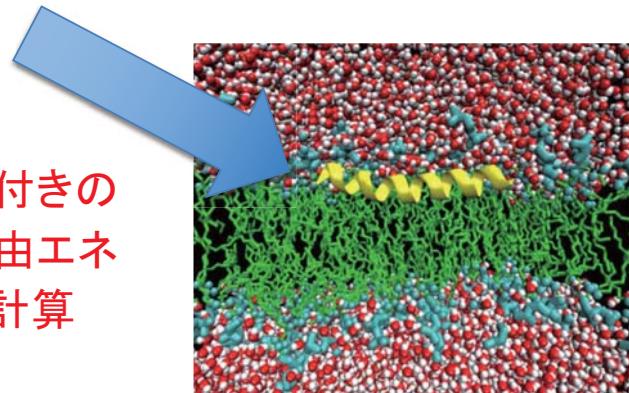
脂質膜中のペプチドの配置

溶質 = ペプチド

溶媒 = 脂質 + 水 (混合溶媒)

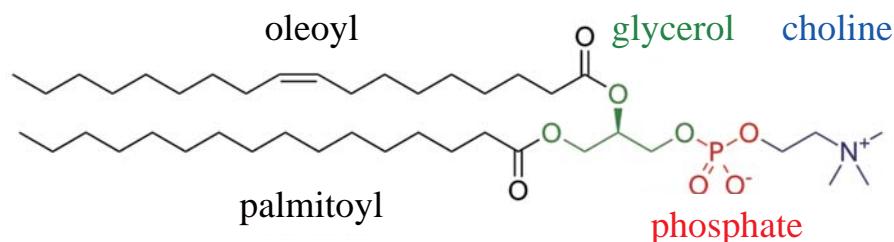


配置条件付きの
溶媒和自由エネ
ルギー計算



POPCとアラメシチン

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



平面状の2重膜を形成

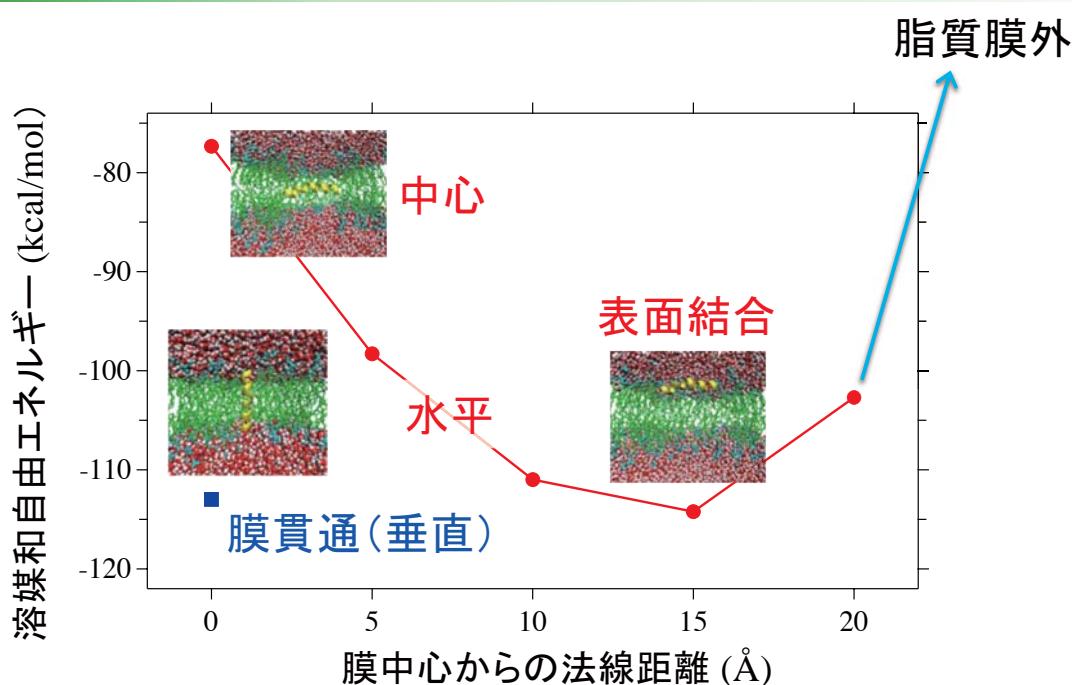
アラメシチン: 20残基

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)

α -ヘリックス、チャンネル形成

ペプチドの配置と溶媒和自由エネルギー

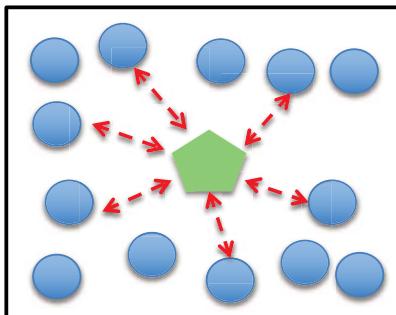


水平配置では膜表面が最安定

膜貫通配置と表面結合配置が同程度に安定

溶媒和における引力と斥力

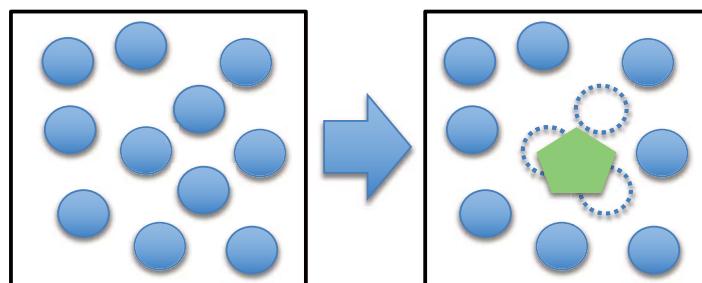
引力: 溶媒和自由エネルギーをマイナスにする(安定化)



水素結合、分散引力、…

溶質が溶けた状態で働く

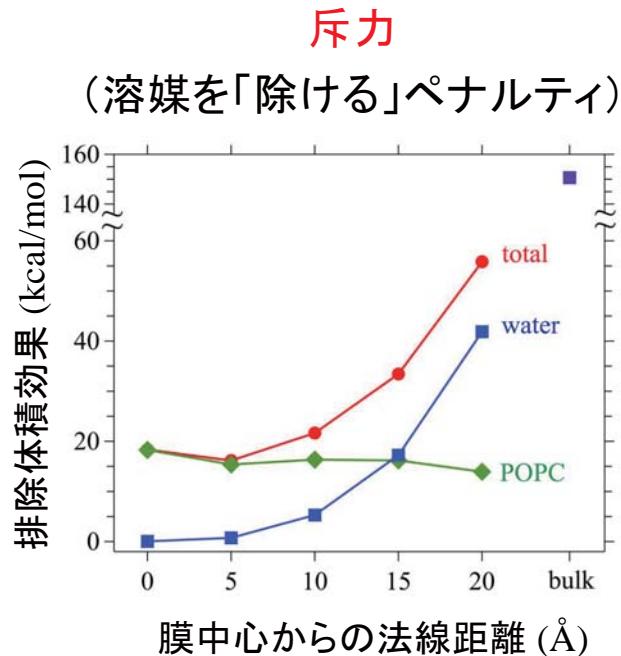
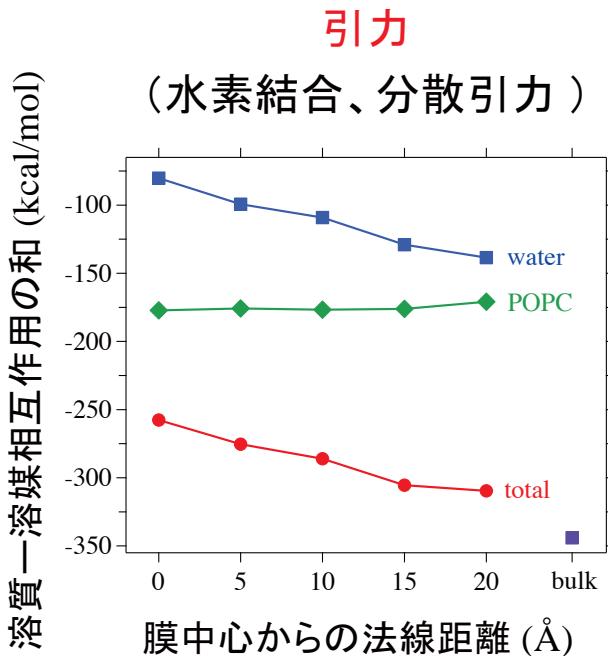
斥力: 溶媒和自由エネルギーをプラスにする(不安定化)



疎水効果

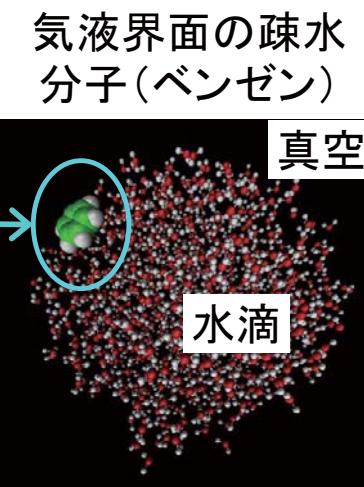
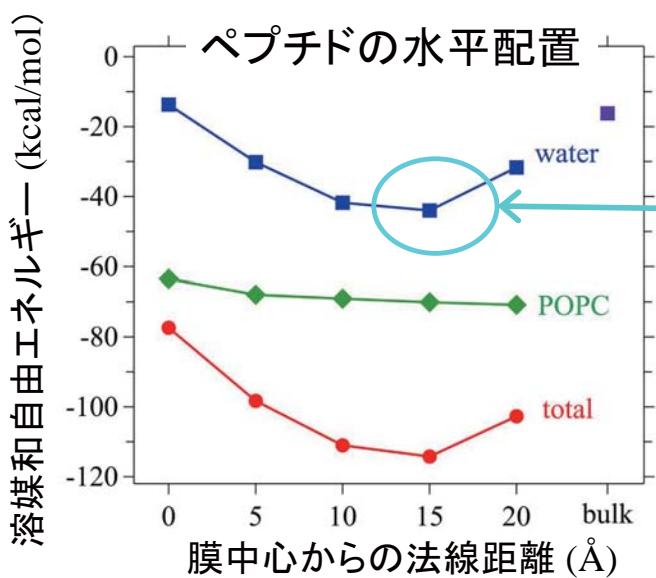
重なる溶媒分子を「除ける」
(**排除体積効果**)

脂質－水「混合溶媒」からの引力と斥力



ペプチド－脂質膜系において
水の寄与によりペプチド溶質が膜界面領域で安定化

密度可変領域における水の役割

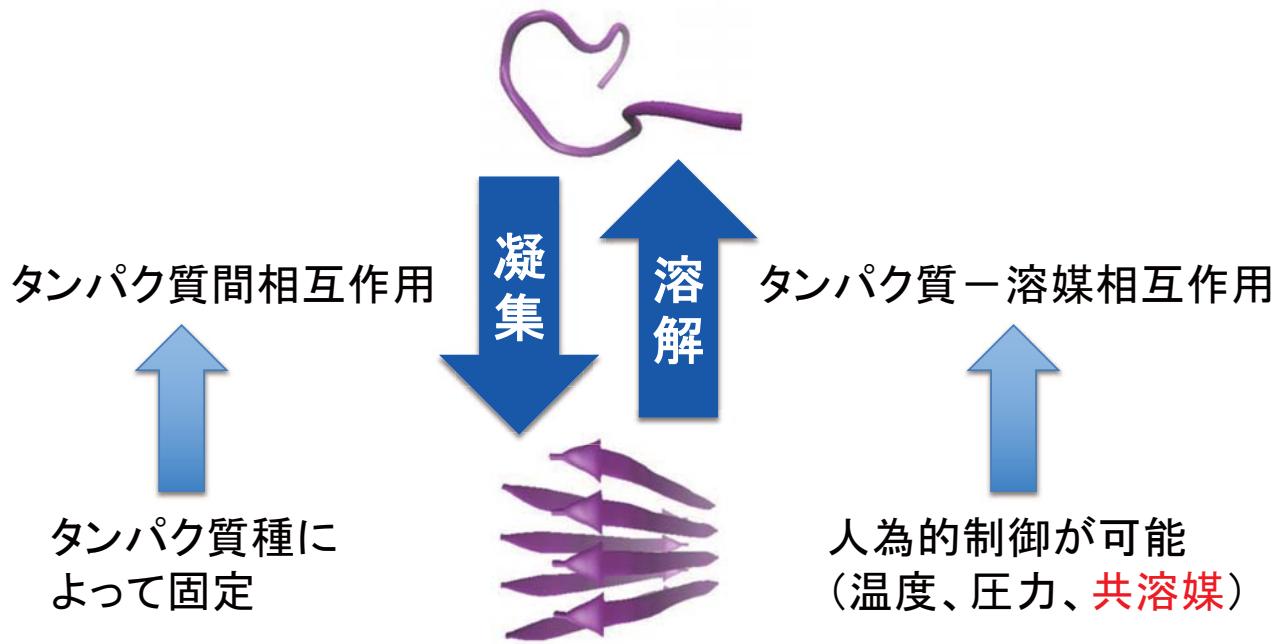


界面領域の水 = バルクと比べて斥力が減少し引力は保持
超臨界水(中密度)が疎水分子を溶解する機構も同様
界面(脂質膜、ミセル、気液)や超臨界水での水の役割の共通性

タンパク質と環境効果

タンパク質の凝集

アミロイド凝集: アルツハイマー病、パーキンソン病などの原因
ランダム凝集(封入体): タンパク質大量発現の障害



凝集体形成の平衡論

凝集体(n -mer)を丸ごとで、1つの溶質粒子とみなす

μ : 化学ポテンシャル、 ρ : 溶質濃度 $\mu = k_B T \log(\rho) + \mu^{\text{ex}}$

μ^{ex} : 過剰化学ポテンシャル

平衡: $\mu_n = n\mu_1$ (μ_n, μ_1 : n -mer、モノマーの化学ポテンシャル)

$$\rightarrow -k_B T \log K = -k_B T \log \left(\frac{\rho_n}{\rho_1^n} \right) = n \left(\frac{\mu_n^{\text{ex}}}{n} - \mu_1^{\text{ex}} \right)$$

$$\mu^{\text{ex}} = \int d\psi P(\psi) E_S(\psi) + \int d\psi P(\psi) \Delta\nu(\psi) + k_B T \int d\psi P(\psi) \log(P(\psi))$$

ψ : 溶質の配置(座標)

$E_s(\psi)$: 固定配置 ψ における溶質粒子内エネルギー

$\Delta\nu(\psi)$: 固定配置 ψ における溶質の溶媒和自由エネルギー

$P(\psi)$: 対象溶液内での溶質配置 ψ の確率密度

変分定理と共に溶媒効果

$$\mu^{\text{ex}} = \underbrace{\int d\psi P(\psi) E_S(\psi)}_{\text{溶質内: 易}} + \underbrace{\int d\psi P(\psi) \Delta\nu(\psi)}_{\text{溶媒和: 可}} + \underbrace{k_B T \int d\psi P(\psi) \log(P(\psi))}_{\text{鎖エントロピー: 難}}$$

溶質構造分布 $P(\psi)$ と溶媒和項 $\Delta\nu(\psi)$ が環境に応答

変分定理 $\frac{\delta \mu^{\text{ex}}}{\delta P(\psi)} \Big|_{E_s, \Delta\nu, T} = \text{constant independent of } \psi$

共溶媒濃度 c の定温変化

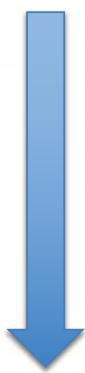
$$\frac{\partial \mu^{\text{ex}}}{\partial c} = \int d\psi P(\psi) \frac{\partial (\Delta\nu(\psi))}{\partial c}$$

c 変化への平衡定数の応答は溶媒和自由エネルギー $\Delta\nu$ の応答で決定

共溶媒効果と溶媒和自由エネルギー

$$\log K(n \text{ 量化}) = -\frac{n}{k_B T} \left(\frac{\mu_n^{\text{ex}}}{n} - \mu_1^{\text{ex}} \right) \quad \begin{array}{l} \mu^{\text{ex}}: \text{過剰化学ポテンシャル} \\ c: \text{共溶媒濃度} \end{array}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mu^{\text{ex}}}{\partial c} \Big|_{c=0} &= \int d\psi P_0(\psi) \frac{\partial \Delta\nu(\psi)}{\partial c} \Big|_{c=0} \approx \int d\psi P_0(\psi) \frac{\Delta\nu(\psi; c) - \Delta\nu(\psi; 0)}{c} \\ &= \frac{1}{c} (\langle \Delta\nu(\psi; c) \rangle - \langle \Delta\nu(\psi; 0) \rangle) \end{aligned}$$



ψ : 溶質(単量体 or 凝集体)の固定構造

$\Delta\nu(\psi)$: 固定構造 ψ における溶媒和自由エネルギー

$P_0(\psi)$: 純水溶媒中の溶質の構造分布

$\langle \dots \rangle$: $P_0(\psi)$ での平均

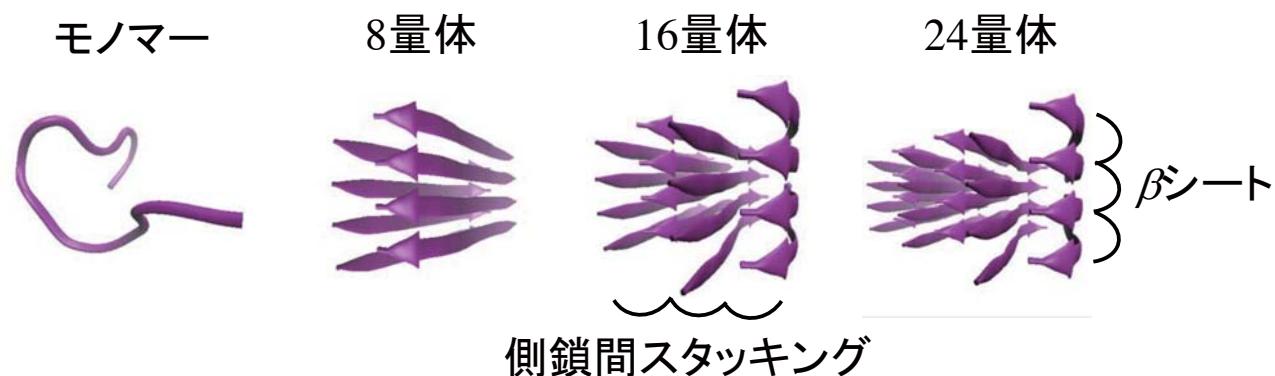
純水溶媒中で溶質構造を網羅的にサンプルし、各構造における
共溶媒のある／無しでの溶媒和自由エネルギーの差を平均

ペプチド凝集体の全原子計算

NACore: α シヌクレインのアミロイド凝集中心(11残基、148原子)

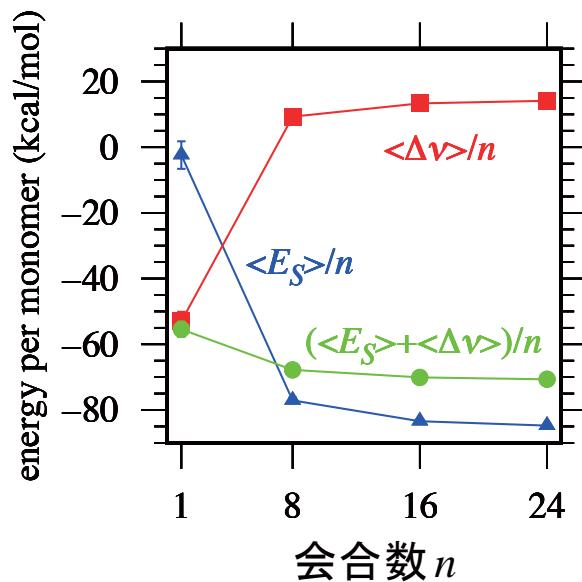
パーキンソン病の原因物質

Gly-Ala-Val-Val-Thr-Gly-Val-Thr-Ala-Val-Ala



溶媒和自由エネルギーの全原子計算
共溶媒: 尿素、DMSO at 3 mol/L

純水溶媒中の凝集

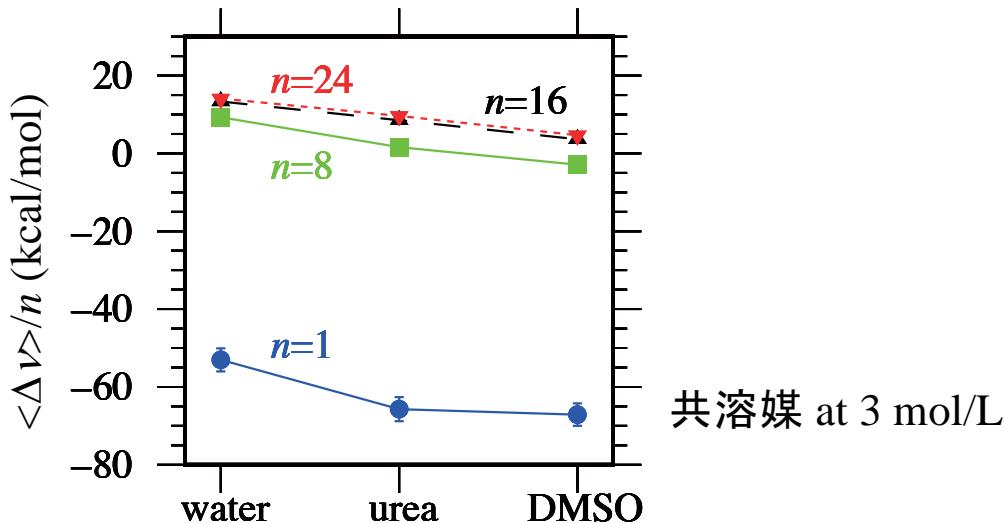


ペプチド同士の相互作用(E_s)は凝集を促進

溶媒水($\Delta\nu$)は凝集を阻害

会合数 n 依存性に対して、凝集体内相互作用 > 溶媒効果

混合溶媒中の溶媒和自由エネルギー



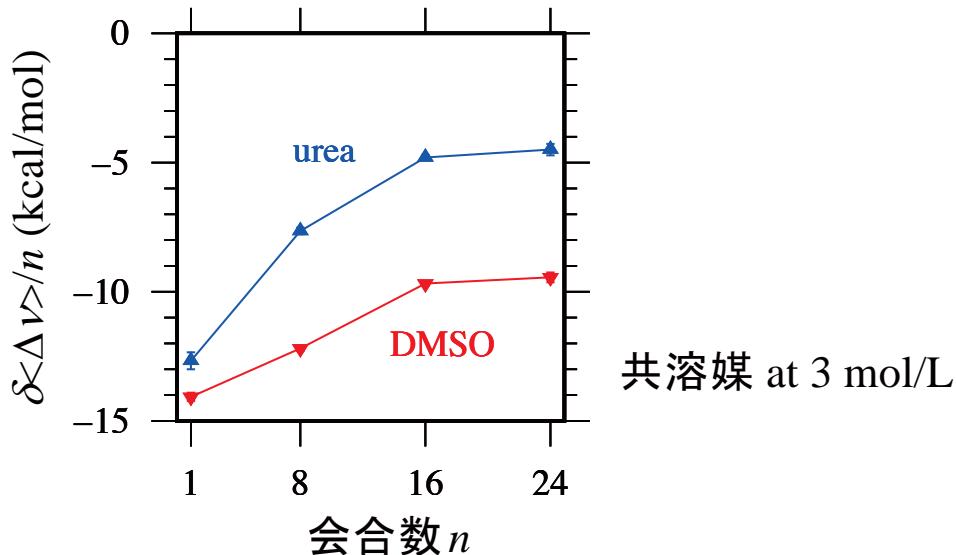
尿素とDMSOはともに溶質を安定化

安定化度合いはDMSOが大

会合数 n が小さいほど、共溶媒効果は強い

尿素およびDMSO共溶媒による安定化

$$\delta\langle\Delta\nu\rangle = \langle\Delta\nu\rangle(\text{共溶媒あり}) - \langle\Delta\nu\rangle(\text{純水溶媒})$$



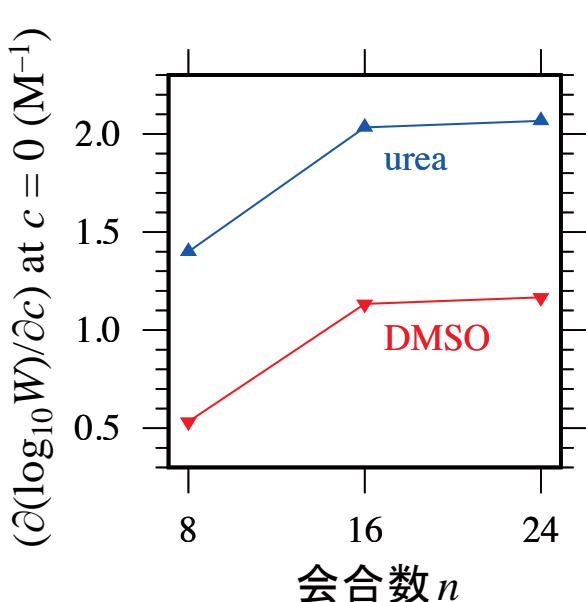
安定化度合: モノマー > 凝集体 \rightarrow 凝集阻害

モノマーと凝集体の差は尿素で大 \rightarrow 阻害能は尿素が大

凝集体形成への共溶媒効果

W : 凝集が起きるペプチド濃度 (W が大きいほど凝集しにくい)

$$\left(\frac{\partial \log W}{\partial c} \right)_{c=0} = \frac{n}{(n-1)k_B T} \left[\frac{1}{n} \left(\frac{\partial \langle \Delta\nu_n \rangle}{\partial c} \right)_{c=0} - \left(\frac{\partial \langle \Delta\nu_1 \rangle}{\partial c} \right)_{c=0} \right]$$

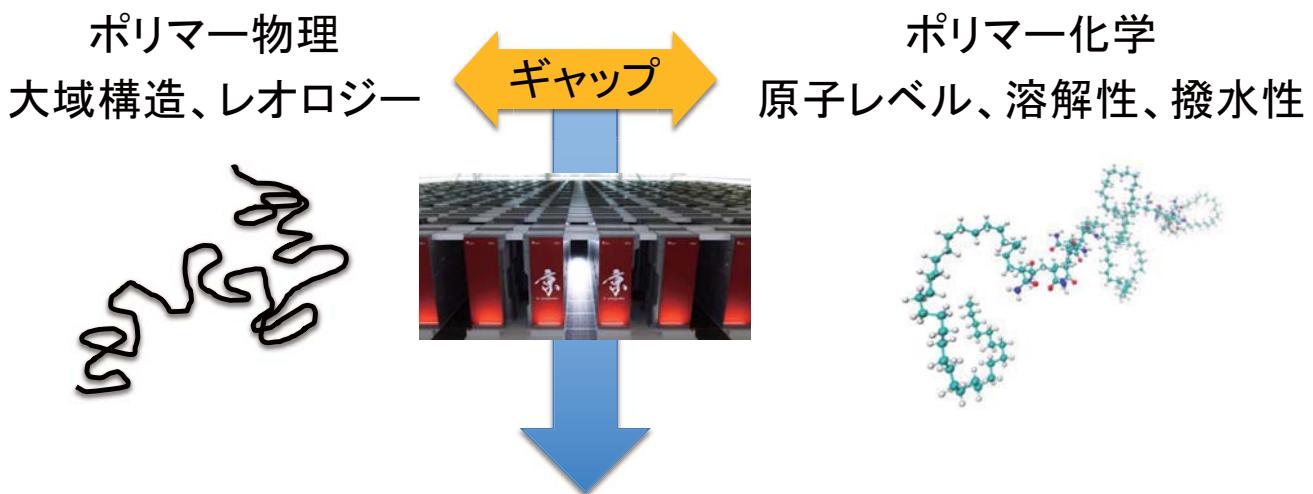


$W = \text{純水溶媒中で数 mM}$

n : 会合度
 c : 共溶媒濃度

\downarrow
mol/L程度の共溶媒添加で
凝集阻害
(阻害能: 尿素 > DMSO)

MDシミュレーションとポリマー研究



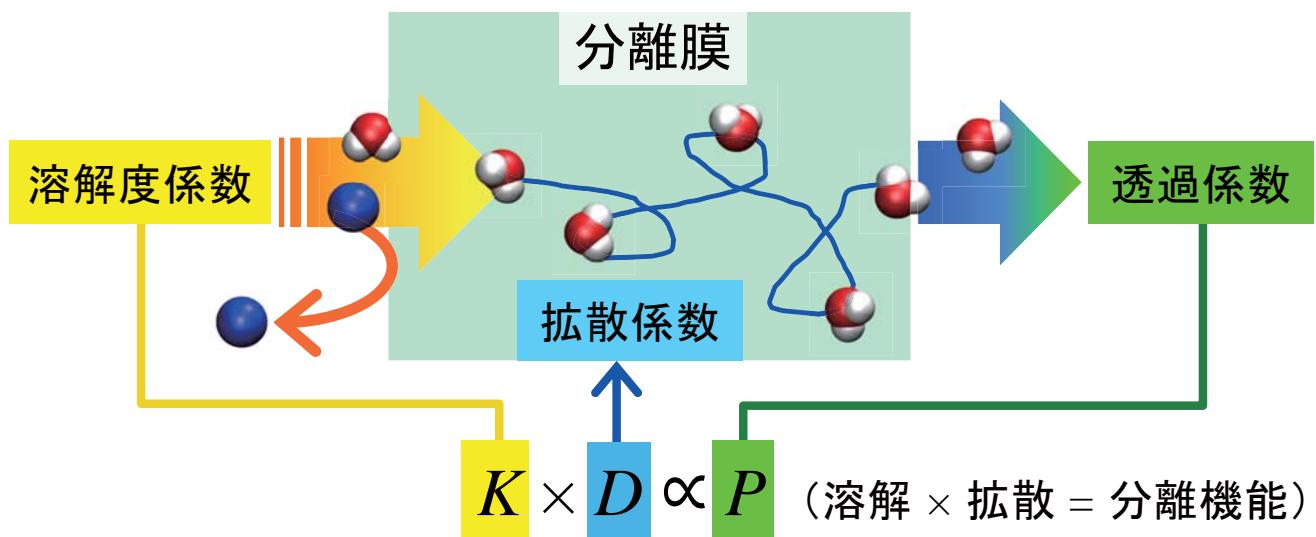
分子動力学(molecular dynamics, MD)シミュレーション

- ✓ 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

ポリマー系の**分離能**に着目した全原子解析

ポリマーと分離

化学工業での分離: ~35兆円／年(化学工業の半分、全産業の1/6)



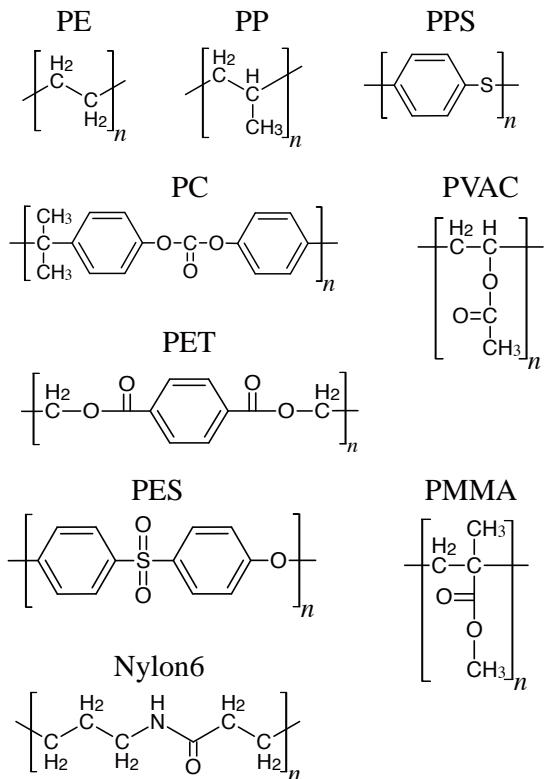
ポリマー: 化学工業の半分、分離膜として有用

鍵を握る量: 分配係数(つまり、溶解自由エネルギー)

ポリマー = 溶媒、透過分子 = 溶質、溶解 = 溶媒和

ポリマー(溶媒)への水(溶質)の溶媒和

with 茂木&川上@東レ



原子レベルデザインに役立つ化学精度

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