

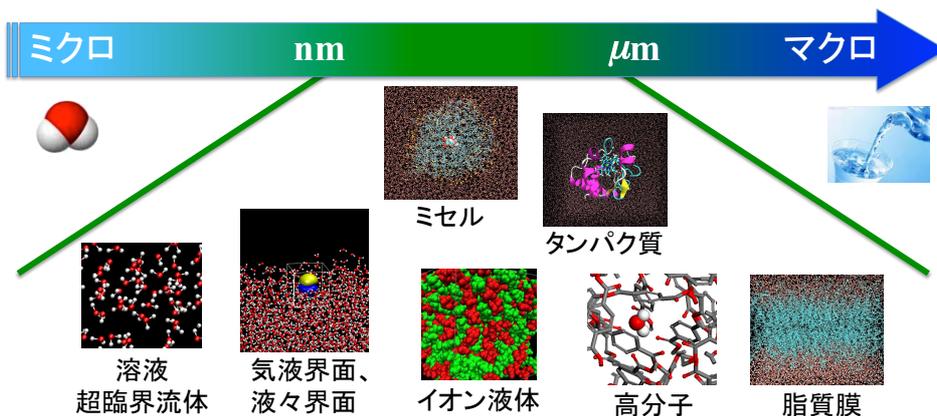
ソフト分子集合系における 物質分配の溶液理論による解析

松林 伸幸

(大阪大学 基礎工学研究科 化学工学領域)

ソフト分子集合系

nm \sim μ m程度の空間スケール、ps \sim μ s程度の時間スケールの
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多彩な機能

分子集合系の機能と溶媒和

分子間相互作用

集合様態(集合形状)

物質分配(くっつく/くっつける):

溶解、認識、吸収、反応への媒質効果...

輸送(動く/動かす): 電気伝導、拡散、粘性、熱伝導...

多様性

統一原理(概念)

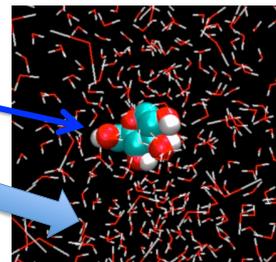
「溶媒和」の概念を基盤に、
「くっつく/くっつける」を理解し、デザインする

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
(溶媒が水の時、水和)



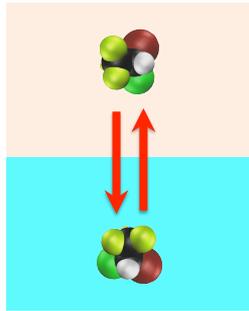
溶質-溶媒相互作用により、溶質の性質や安定性が変化

1対1の分子間相互作用(水素結合など)だけではなく、
多くの分子が関与する集合構造も反映

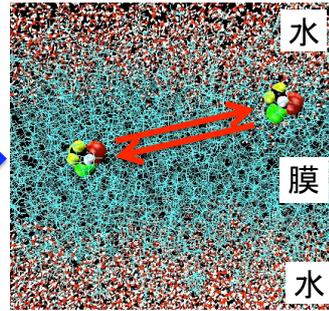
集合のさせ方で、溶質の性質を変えることができる

物質分配と溶媒和

相間の分配
(マクロ)



脂質膜への分配
(分子レベル、nmオーダー)



分配係数 K は、2相の溶媒和自由エネルギーの差で決定

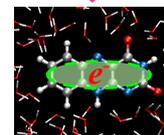
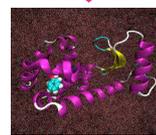
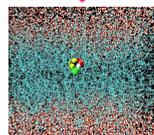
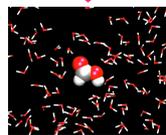
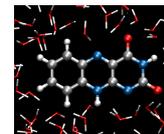
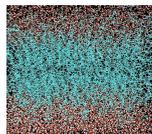
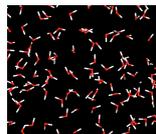
$$K = \frac{\text{concentration}(\text{region B})}{\text{concentration}(\text{region A})} = \exp\left(-\frac{\Delta\mu(\text{B}) - \Delta\mu(\text{A})}{k_B T}\right)$$

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

脂質膜やミセル
への分子の結合

タンパク質への
基質結合

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?)
- 統一的な問題設定 ... 溶媒和自由エネルギーの評価に帰着

溶媒和自由エネルギーの表式

溶質－溶媒相互作用の導入に伴う自由エネルギー変化

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

$\Delta\mu$: 溶媒和自由エネルギー

ψ : 溶質の座標

\mathbf{X} : 溶媒(全部)の座標

\mathbf{x}_i : i 番目の溶媒分子の座標

$\Psi(\psi)$: 溶質の分子内エネルギー

$v(\psi, \mathbf{x})$: 溶質－溶媒間の2体相互作用(ペア間の相互作用)

$U(\mathbf{X})$: 溶媒間の相互作用エネルギーの和

$\beta = 1/k_B T$ k_B : ボルツマン定数 T : 温度

化学ポテンシャルの分割

化学ポテンシャル μ の典型的な濃度依存性

ρ : 物質の濃度

$$\mu = RT \log(\rho/\omega) + \mu_{ex} \quad \omega: \text{標準状態を規定(取り方は、任意)}$$

1 mol/L, 1 atm, 純物質(モル分率 = 1), ...

理想項と過剰項への分割

理想項: 標準状態(=単位の取り方)と濃度値で規定

過剰項: 分子の個性や分子間相互作用を反映

溶媒和自由エネルギーとは、

過剰項の中で溶質－溶媒相互作用エネルギーに関わる

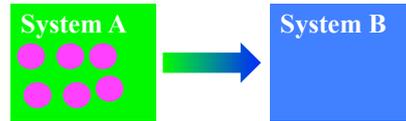
寄与を取り出したもの

化学ポテンシャルと物質移動

$$\mu = RT \log(c/\omega) + \mu_{ex}$$

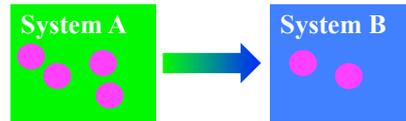
$$\mu(A) > \mu(B)$$

AからBへ物質移動



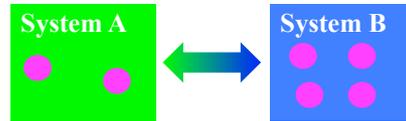
$$\mu(A) > \mu(B)$$

AからBへ物質移動

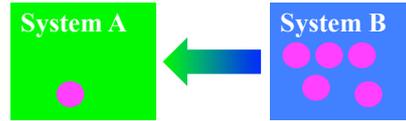


$$\mu(A) = \mu(B) \text{ ここで、平衡}$$

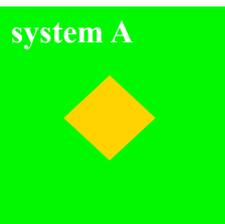
もう物質移動は起きない



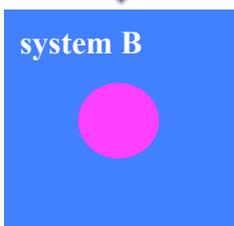
$$\mu(A) < \mu(B)$$



化学ポテンシャルと物質移動の平衡



物質の移行・反応



平衡状態では、始状態と終状態の化学ポテンシャル(の和)が等しい

2つの相の間の物質移動:

$$\mu(\text{物質 in phase A}) = \mu(\text{物質 in phase B})$$

同じ相内の別の領域間の移動:

$$\mu(\text{物質 in region A}) = \mu(\text{物質 in region B})$$

反応系と生成系の物質移動(化学反応):

$$\sum_{i:\text{reactant}} \nu_i \mu_i = \sum_{i:\text{product}} \nu_i \mu_i \quad (\nu_i: \text{stoichiometric coefficient})$$

平衡での物質の分布、分配、反応、分離、認識 ... は、化学ポテンシャルで(ほぼ)決定

化学ポテンシャルと物質分布

化学ポテンシャル μ の理想項と過剰項への分割

$$\mu = RT \log(c/\omega) + \mu_{ex}$$

c : 物質の濃度
 ω : 標準状態を規定(取り方は、任意)
 1 mol/L, 1 atm, 純物質(モル分率 = 1), ...

単一物質の移動・分配平衡 $\mu(\text{in region A}) = \mu(\text{in region B})$

標準状態をAとBで等しく取れば(ω が、AとBで共通)

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

分配係数、
不均一濃度分布...

化学平衡 $\sum_{i:\text{reactant}} \nu_i \mu_i = \sum_{i:\text{product}} \nu_i \mu_i$

$$K = \frac{\prod_{i:\text{product}} c(i)}{\prod_{i:\text{reactant}} c(i)} = \frac{\prod_{i:\text{product}} \omega(i)}{\prod_{i:\text{reactant}} \omega(i)} \exp\left(-\frac{\sum_{i:\text{product}} \nu_i \mu_{ex}(i) - \sum_{i:\text{reactant}} \nu_i \mu_{ex}(i)}{RT}\right)$$

↑ 平衡定数 K の単位を規定

溶媒和自由エネルギー

ψ : 溶質の自由度(座標)、 Ψ : 溶質の分子内エネルギー

\mathbf{X} : 溶媒(全部)の自由度、 U : 溶媒間の相互作用エネルギーの和

u : 溶質-溶媒相互作用エネルギーの和

G_{iso} : 真空中で位置を固定した孤立溶質の自由エネルギー

V : 系の体積、 T : 温度

$$G_{iso} = -k_B T \log\left(\frac{1}{V} \int d\psi \exp\left(-\frac{\Psi(\psi)}{k_B T}\right)\right)$$

量子化学計算で算出可能
孤立分子の個性のみを反映

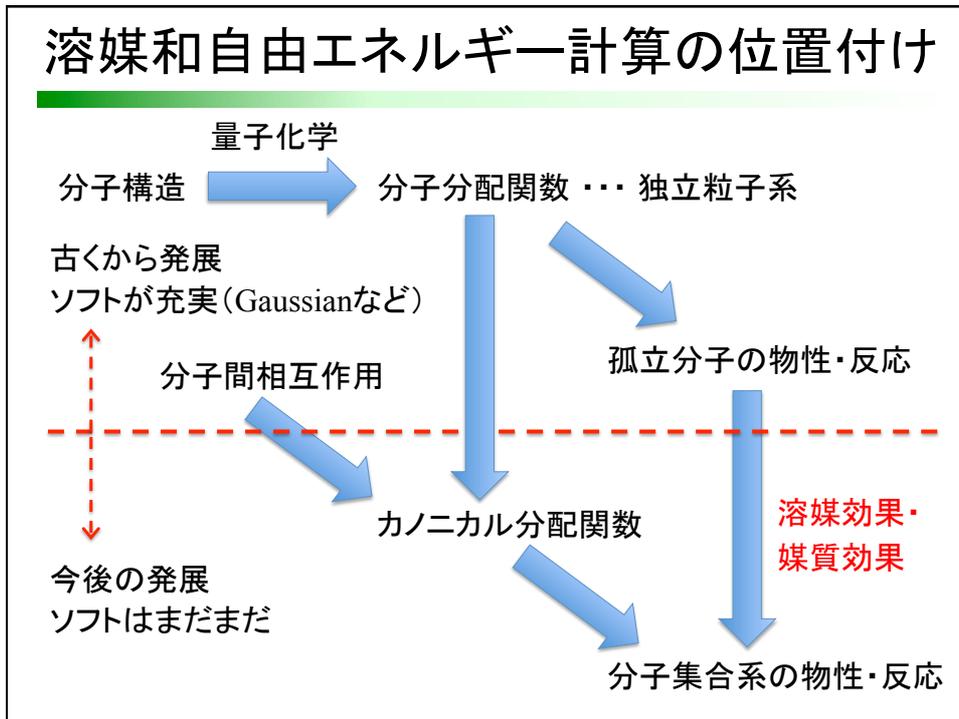
$$\mu = G_{iso} + k_B T \log(\rho/\lambda) - k_B T \log\left(\frac{\int d\mathbf{X} d\psi \exp\left(-\frac{U(\mathbf{X}) + \Psi(\psi) + u(\psi, \mathbf{X})}{k_B T}\right)}{\int d\mathbf{X} d\psi \exp\left(-\frac{U(\mathbf{X}) + \Psi(\psi)}{k_B T}\right)}\right)$$

溶質の濃度

溶質の運動エネルギーの寄与

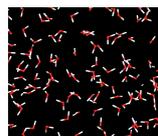
溶媒和自由エネルギー

溶媒和自由エネルギー計算の位置付け

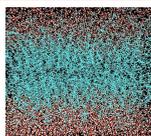


分子集合系での物質分配と「溶媒和」

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



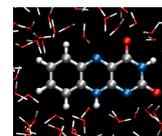
通常の意味での
溶媒和



脂質膜やミセル
への分子の結合



タンパク質への
基質結合



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

物質分布と条件付き溶媒和

溶質－溶媒配置の空間的制限

例：ミセル内部、脂質膜の界面、タンパク質の活性部位

方法：拘束ポテンシャル、条件付きサンプリング

特性関数 $\Theta(\psi, \mathbf{X}) = 1$: 対象とする配置

= 0: それ以外の配置

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

$$\frac{p(\Theta_1)}{p(\Theta_2)} = \exp(-\beta(\Delta\mu_1 - \Delta\mu_2))$$

$\Theta(\psi, \mathbf{X})$ の定義に基づき、サンプリング領域を規定し統計集団を生成
異なる Θ に対応する $\Delta\mu$ から物質分布が決定

ボルツマン分布とサンプリング

$$\langle Q \rangle = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} Q(\psi, \mathbf{X}) \exp(-\beta H(\psi, \mathbf{X}))}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta H(\psi, \mathbf{X}))}$$

ψ : 溶質の座標
 \mathbf{X} : 溶媒(全部)の座標

分子動力学シミュレーション(MD): (ψ, \mathbf{X}) を、 $\exp(-\beta H)$ に比例する
分布になるようにサンプルする数値手法

$\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta H(\psi, \mathbf{X}))$ 自体の計算は、極めて困難

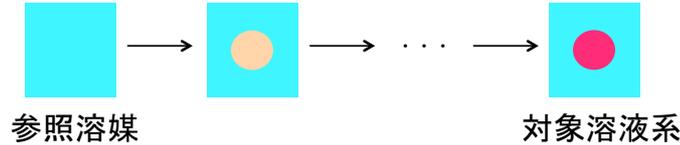
溶媒和自由エネルギー

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

そのままでは、(ほぼ)計算できない

自由エネルギー計算の標準手法

coupling parameter λ の導入 ($0 \leq \lambda \leq 1$)



溶質-溶媒相互作用 $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ を λ とともに連続的に変化させる

$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0$: 参照溶媒 (溶質-溶媒相互作用がない)

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$0 < \lambda < 1$ における $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ は任意 (中間状態)

$$\Delta\mu = \int_0^1 d\lambda \left\langle \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\psi, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad \text{Kirkwoodのcharging式}$$

$\langle \dots \rangle_\lambda$: 溶質-溶媒相互作用が u_λ であるときのアンサンブル平均

中間状態における統計平均

溶質-溶媒相互作用 $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ が λ とともに連続的に変化 ($0 \leq \lambda \leq 1$)

$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0$: 参照溶媒 (溶質-溶媒相互作用がない)

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$\langle \dots \rangle_\lambda$: 溶質-溶媒相互作用が $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ であるときの統計平均

$\rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$: 溶質-溶媒相互作用が $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ であるときの分布関数

$$\langle \dots \rangle_\lambda = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} (\dots) \exp\left(-\beta \left(\Psi(\psi) + \sum_i u_\lambda(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X}) \right)\right)}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp\left(-\beta \left(\Psi(\psi) + \sum_i u_\lambda(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X}) \right)\right)} \quad \beta = \frac{1}{k_B T}$$

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

$$\rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda) = \langle \hat{\rho}(\psi, \mathbf{x}) \rangle_\lambda$$

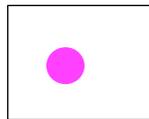
λ = 0 における統計平均

λ = 1: 興味の対象となっている溶質-溶媒相互作用を用いる

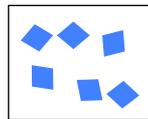
λ = 0: (ψ, X) のアンサンブル生成の際、溶質と溶媒はカップルしない

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

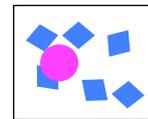
例えば、溶質分子と溶媒分子が重なっても構わない



分子内エネルギー
Ψ(ψ)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(X)のみを用いたMDによる溶媒配置Xの生成



テスト粒子挿入法による(ψ, X)の構成

統計平均
← < ... >_0

溶媒和自由エネルギーと参照溶媒

溶質-溶媒相互作用 $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ が λ とともに連続的に変化 ($0 \leq \lambda \leq 1$)

$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0$: 参照溶媒 (溶質-溶媒相互作用がない)

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$\langle \dots \rangle_\lambda$: 溶質-溶媒相互作用が $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ であるときの統計平均

溶媒和自由エネルギー

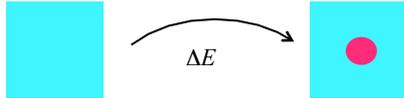
$$\begin{aligned} \exp(-\beta\Delta\mu) &= \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \exp\left(-\beta\left(\Psi(\psi) + \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X})\right)\right)}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp(-\beta(\Psi(\psi) + U(\mathbf{X})))} \\ &= \left\langle \exp\left(-\beta \sum_i v(\psi, \mathbf{x}_i)\right) \right\rangle_0 \end{aligned}$$

簡単な表式 (実際には、使えない)

自由エネルギー計算 (1)

粒子挿入法 (particle insertion method)

- 1) 溶質を物理的に含まない純溶媒のMDを行う
- 2) 純溶媒の配置にランダムに溶質分子を挿入し、溶質-溶媒相互作用の和 ΔE を計算する



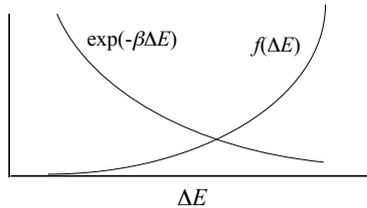
reference solvent

solution

- 3) ΔE の分布関数 $f(\Delta E)$ を構成し、

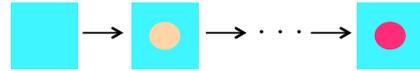
$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \int d(\Delta E) \exp(-\beta\Delta E) f(\Delta E)$$

よって $\Delta\mu$ を計算する



自由エネルギー摂動法・熱力学積分法

- 1) 純溶媒系と溶液系を結ぶ中間状態を (多数)用意する



reference solvent

solution

- 2) 隣り合う状態は似ており、その間での自由エネルギー計算を行う
- 3) 隣り合う状態間の自由エネルギー差を積算し、純溶媒系と溶液系の自由エネルギー差を決定する

$$\Delta\mu = \sum_i \Delta G_i$$

$$\exp(-\beta\Delta G_i) = \int d(\Delta E_{i \rightarrow i+1}) \exp(-\beta\Delta E_{i \rightarrow i+1}) f(\Delta E_{i \rightarrow i+1})$$

$$\Delta G_i = \left\langle \frac{\partial H_\lambda}{\partial \lambda} \right\rangle_i (\lambda_{i+1} - \lambda_i)$$

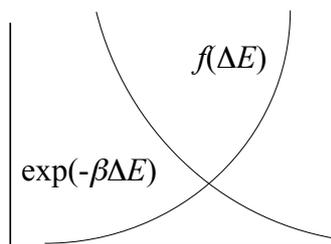
自由エネルギー計算 (2)

$\int d(\Delta E) \exp(-\beta\Delta E) f(\Delta E)$ の積分形について

ΔE : 瞬間配置 (スナップショット) における

終状態ポテンシャルと始状態ポテンシャルの値の差

$f(\Delta E)$: 始状態アンサンブルでの ΔE の確率分布



典型的挙動...

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

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

2つ目が問題 (大きな数 × 悪い統計)

例えば...

$$\exp(-\beta\Delta E) = 10^{-5} \quad (\Delta E = 6.8 \text{ kcal/mol})$$

$f(\Delta E)$ の $\pm 10^{-5}$ の誤差で、積分が ± 1 の誤差

そもそも、 $f(\Delta E)$ 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



自由エネルギー計算 (3)

自由エネルギー摂動法では・・・

隣り合う状態(ポテンシャル値の差をとる状態)を近づけ、
 ΔE の変動幅を小さくし、大きな数×悪い統計の問題を回避

熱力学積分法では・・・

始状態と終状態を結ぶ連続的なパラメータ λ を導入し、

自由エネルギー差を $\int_0^1 d\lambda \left\langle \frac{\partial E_\lambda}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda$ とすることで、

指数関数(急峻な関数)の取扱いを回避

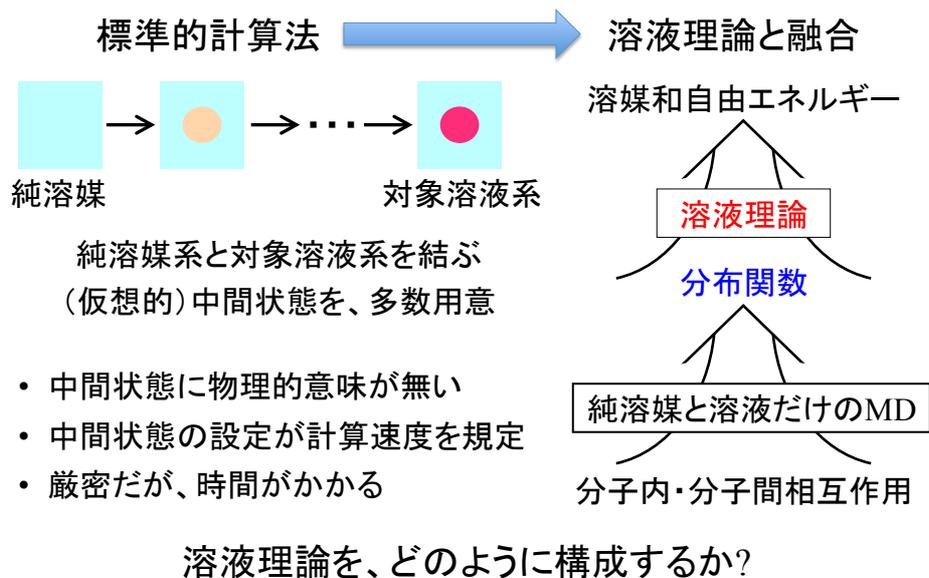
(λ 上の積分式については、次に述べる)

実際には、数値積分を行うので、被積分関数が、

λ に対して急峻に変化する領域では、注意が必要

例: Lennard-Jonesポテンシャルのcore領域 (soft-core法)

溶液理論を用いた自由エネルギー計算



分布関数

MD(やMC)では、多くの配置(スナップショット)が生成される

各スナップショットで、多数のデータ系列 x_1, x_2, \dots, x_N
 (例: 粒子対の距離、粒子対のエネルギー...)

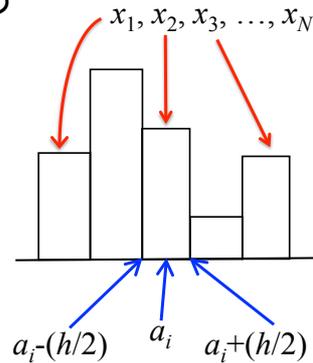
t 番目 ($t = 1, 2, \dots, T$) のスナップショットでの
 データ系列 $x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)$

各スナップショットで... (δ : デルタ関数)

$$\rho(i;t) = \sum_k \delta(x_k(t) - a_i)$$

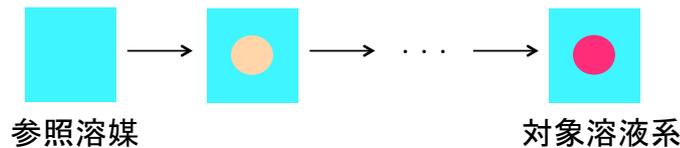
全スナップショットで平均して...

$$\langle \rho(i) \rangle = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \rho(i;t) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \left(\sum_k \delta(x_k(t) - a_i) \right)$$



自由エネルギー計算と分布関数

coupling parameter λ ($0 \leq \lambda \leq 1$) によって、溶質挿入を記述



$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0$: 純溶媒(溶質-溶媒相互作用がない)

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$0 < \lambda < 1$ における $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ は任意(中間状態)

$$\Delta \mu = \int_0^1 d\lambda \left\langle \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\psi, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda = \int_0^1 d\lambda \int d\psi d\mathbf{x} \frac{\partial u_\lambda(\psi, \mathbf{x})}{\partial \lambda} \rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$$

$\rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$: 溶質-溶媒相互作用が u_λ であるときの溶質-溶媒
 配置の分布関数

溶液系の密度汎関数理論 (1)

溶質-溶媒相互作用 $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ が λ とともに連続的に変化 ($0 \leq \lambda \leq 1$)

$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0$: 参照溶媒 (溶質-溶媒相互作用がない)

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$\rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$: 溶質-溶媒相互作用が u_λ のときの溶質-溶媒分布関数

$\rho(\psi, \mathbf{x}) = \rho(\psi, \mathbf{x}; u_1) = \rho(\psi, \mathbf{x}; v)$: 対象溶液系

$\rho_0(\psi, \mathbf{x}) = \rho(\psi, \mathbf{x}; 0)$: 参照溶媒系 (純溶媒)

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ に対する charging 式

$$\Delta\mu = \int_0^1 d\lambda \left\langle \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\psi, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda = \int_0^1 d\lambda \int d\psi d\mathbf{x} \frac{\partial u_\lambda(\psi, \mathbf{x})}{\partial \lambda} \rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$$

coupling parameter λ に関する部分積分

$$\Delta\mu = \int d\psi d\mathbf{x} v(\psi, \mathbf{x}) \rho(\psi, \mathbf{x}; v) - \int_0^1 d\lambda \int d\psi d\mathbf{x} \frac{\partial \rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)}{\partial \lambda} u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$$

対象溶液系 ($\lambda = 1$) における
溶質-溶媒相互作用の平均和

密度汎関数

溶液系の密度汎関数理論 (2)

$\rho(\psi, \mathbf{x}) = \rho(\psi, \mathbf{x}; v)$, $v(\psi, \mathbf{x}) = u_1(\psi, \mathbf{x})$: 対象溶液系

$\rho_0(\psi, \mathbf{x}) = \rho(\psi, \mathbf{x}; 0)$: 参照溶媒系 (純溶媒)

$\rho_\lambda(\psi, \mathbf{x}) = \rho(\psi, \mathbf{x}; u_\lambda)$: 中間状態 ($0 < \lambda < 1$)

溶媒-溶媒相関の効果 $\rho(\psi, \mathbf{x}; u) = \exp(-\beta(u(\psi, \mathbf{x}) + \omega(\psi, \mathbf{x}; u))) \rho_0(\psi, \mathbf{x})$

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu = \int d\psi d\mathbf{x} v(\psi, \mathbf{x}) \rho(\psi, \mathbf{x}) - F[\rho(\psi, \mathbf{x})]$

密度汎関数

$$F[\rho(\psi, \mathbf{x})] = k_B T \int d\psi d\mathbf{x} \left[(\rho(\psi, \mathbf{x}) - \rho_0(\psi, \mathbf{x})) - \rho(\psi, \mathbf{x}) \log \left(\frac{\rho(\psi, \mathbf{x})}{\rho_0(\psi, \mathbf{x})} \right) \right]$$

溶質-溶媒間の2体相関
の厳密な取扱い

この部分には近似は入っ
ていない

$$- \int_0^1 d\lambda \frac{\omega(\psi, \mathbf{x}; \rho_\lambda)}{k_B T} \frac{\partial \rho_\lambda(\psi, \mathbf{x})}{\partial \lambda}$$

溶媒-溶媒相関 (多体相関) の効果
摂動論的な近似を導入

溶液分布関数理論における射影

第一ステップ: 分子の配置を記述するための座標(横軸)の導入
 分子の配置の完全な記述 = 位置と配向(および分子内自由度)
 ⇒ 高次元空間上での記述

情報の縮約の必要性(射影された座標の導入)

相互作用点表示(原子サイト間の距離)

RISM 積分方程式

エネルギー表示(分子間相互作用による記述)

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)

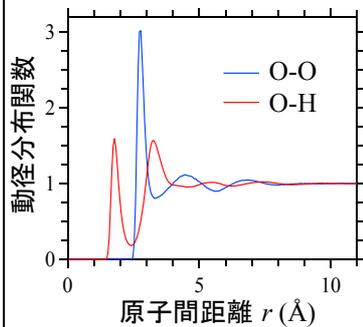
距離情報の抽出

エネルギー情報の抽出

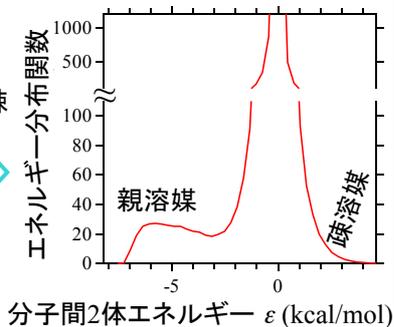
動径分布関数

$\exp(-E/k_B T)$

エネルギー分布関数



遠/近 親/疎
 溶液のとらえ方
 原子ごと 分子丸ごと

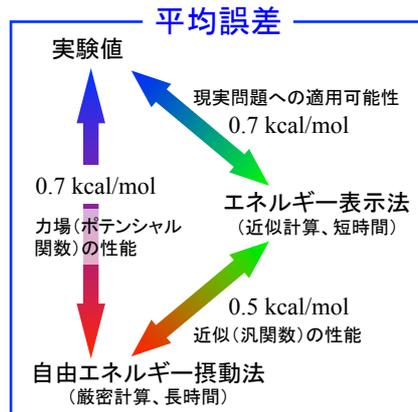
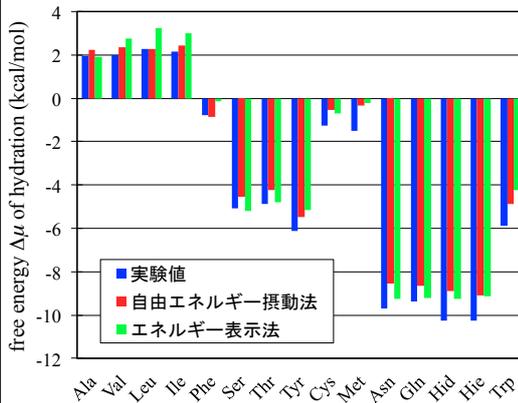


Kirkwood, 1930年代
 本格的発展, 1970年代~ (RISM)

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



エネルギー表示の密度汎関数法 (1)

溶質-溶媒相互作用 $u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ が λ とともに連続的に変化 ($0 \leq \lambda \leq 1$)

$u_\lambda(\psi, \mathbf{x})$ を $u_\lambda(v(\psi, \mathbf{x}))$ の形に制限 $\Leftrightarrow u_\lambda$ は $u_\lambda(\varepsilon)$ と書く $\varepsilon = v(\psi, \mathbf{x})$

$u_0(\psi, \mathbf{x}) = 0 \Leftrightarrow u_0(\varepsilon) = 0$

$u_1(\psi, \mathbf{x}) = v(\psi, \mathbf{x}) \Leftrightarrow u_1(\varepsilon) = \varepsilon$

$\rho(\varepsilon; u_\lambda)$: u_λ における溶質-溶媒エネルギー分布関数

$\rho(\varepsilon) = \rho(\varepsilon; u_1) = \rho(\varepsilon; v)$: 対象溶液系

$\rho_0(\varepsilon) = \rho(\varepsilon; 0)$: 参照溶媒系(純溶媒)

エネルギー表示における charging 式 $\Delta\mu = \int_0^1 d\lambda \int d\varepsilon \frac{\partial u_\lambda(\varepsilon)}{\partial \lambda} \rho(\varepsilon; u_\lambda)$

coupling parameter λ に関する部分積分

$$\Delta\mu = \int d\varepsilon \varepsilon \rho(\varepsilon) - \int_0^1 d\lambda \int d\varepsilon u_\lambda(\varepsilon) \frac{\partial \rho(\varepsilon; u_\lambda)}{\partial \lambda}$$

対象溶液系 ($\lambda = 1$) における
溶質-溶媒相互作用の平均和 密度汎関数

エネルギー表示の密度汎関数法 (2)

$\rho(\varepsilon; u_\lambda)$: 溶質-溶媒相互作用が u_λ のときの分布関数

$\rho(\varepsilon) = \rho(\varepsilon; v)$: 対象溶液系

$\rho_0(\varepsilon) = \rho(\varepsilon; 0)$: 参照溶媒系 (純溶媒)

$\rho_\lambda(\varepsilon) = \rho(\varepsilon; u_\lambda)$: 中間状態 ($0 < \lambda < 1$)

溶媒-溶媒相関の効果 $\rho(\varepsilon; u) = \exp(-\beta(u(\varepsilon) + \omega(\varepsilon; u)))\rho(\varepsilon; 0)$

溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu = \int d\varepsilon \varepsilon \rho(\varepsilon) - F[\rho(\varepsilon)]$

密度汎関数

$$F[\rho(\varepsilon)] = k_B T \int d\varepsilon \left[\underbrace{(\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) - \rho(\varepsilon) \log\left(\frac{\rho(\varepsilon)}{\rho_0(\varepsilon)}\right)}_{\text{溶質-溶媒間の2体相関}} - \underbrace{\int_0^1 d\lambda \frac{\omega(\varepsilon; \rho_\lambda)}{k_B T} \frac{\partial \rho_\lambda(\varepsilon)}{\partial \lambda}}_{\text{溶媒-溶媒相関(多体相関)の効果}} \right]$$

溶質-溶媒間の2体相関

の厳密な取扱い

この部分には近似は入っていない

溶媒-溶媒相関(多体相関)の効果
摂動論的な近似を導入

エネルギー表示の密度汎関数理論

ルジャンドル変換と密度汎関数の導入

$$\Delta\mu \equiv \int d\varepsilon \varepsilon \rho(\varepsilon) - F[\rho(\varepsilon)] \quad F[\rho(\varepsilon)] \text{ の定義}$$

溶質-溶媒相互作用エネルギーの平均和(厳密)

溶質-溶媒2体相関の厳密な取り扱いと、溶媒-溶媒相関への近似

$$F[\rho(\varepsilon)] = k_B T \int d\varepsilon \left[\underbrace{(\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) - \rho(\varepsilon) \log\left(\frac{\rho(\varepsilon)}{\rho_0(\varepsilon)}\right)}_{\text{厳密 (エントロピー的表式)}} - \beta(\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) \underbrace{\Omega(\varepsilon)}_{\text{ここに近似を入れる}} \right]$$

「面倒」な溶媒-溶媒相関(正確には、溶質の挿入による溶媒-溶媒相関の変化)は、 $\Omega(\varepsilon)$ によって記述され、1次摂動論的な近似で取扱われる

エネルギー座標の導入

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

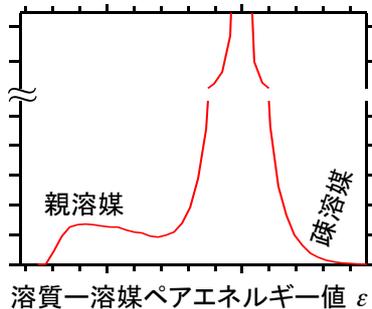
溶質-溶媒相互作用エネルギーの値のヒストグラム

統計平均

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

$v(\psi, \mathbf{x})$: 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



- 構造情報を明示的に取り扱わず、エネルギー軸に溶質-溶媒配置の情報を射影
- 新タイプの密度汎関数理論 (DFT) ... エネルギー密度による定式化

エネルギー座標の意義

スナップショット配置における2体エネルギー分布(ヒストグラム)

溶媒和自由エネルギー

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

$$\Delta\mu = -k_b T \log \left\langle \exp \left(-\beta \int d\varepsilon \varepsilon \hat{\rho}(\varepsilon) \right) \right\rangle_{\text{reference solvent}}$$

$v(\psi, \mathbf{x})$: 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 ε : 2体エネルギー値(分布関数の横軸)

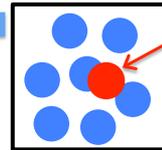
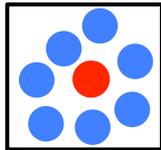
- 同じ溶質-溶媒相互作用を持つ配置(構造)をグループ化(射影)することで、同じ溶質-溶媒相互作用を持つ配置が溶媒和自由エネルギーに同じ重みで効くという統計力学の原理を破らない ⇒ 精度の高い計算
- どのようなポテンシャル関数に対しても1次元の座標 ⇒ 計算スピード向上
- エネルギー値へ射影し(空間構造情報は保持せず)、溶質および溶媒分子を、共に、全体として1つのものとして扱う
 - ⇒ 分子構造ゆらぎ(内部自由度) ⇒ 外場 ⇒ 不均一系、QM/MM系
 - ⇒ 低密度/濃度極限 ⇒ 超臨界流体、混合溶媒
- DFT(密度汎関数理論)的な理論構成 ⇒ 系統的定式化

エネルギー表示法におけるMD

ψ : 溶質分子の座標 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

参照溶液系 (純溶媒)



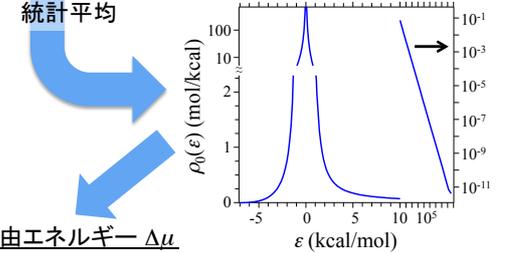
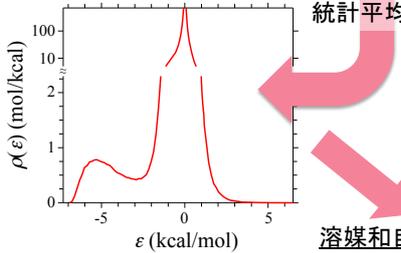
瞬間配置 (スナップショット) での溶質-溶媒 2 体エネルギーのヒストグラム

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

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)

2 体相互作用値の平均ヒストグラム

2 体相互作用ポテンシャルの状態密度 (に、溶媒の数をかけたもの)



溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$

自由エネルギー計算ソフト ERmod



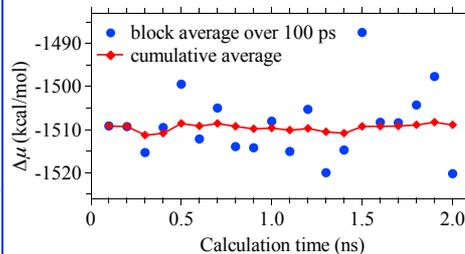
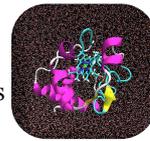
Software HP: <http://sourceforge.net/projects/ermod/>

Q&A page: <http://groups.google.com/group/ermod-users/members>

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、2000回以上、38ヶ国からダウンロード

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)



タンパク質分子まるごとの水和自由エネルギーが、1 ns 程度のMDで計算可能

タンパク質構造のスクリーニング

With 北尾@東大分生研

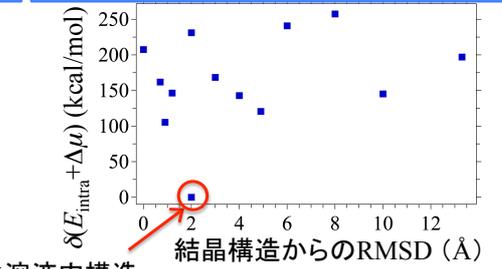
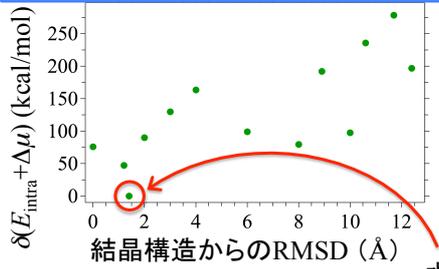
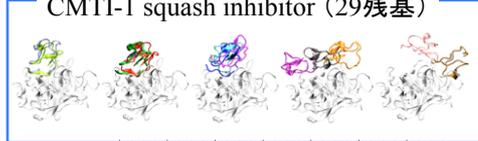
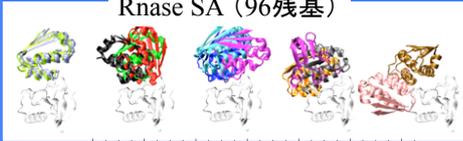
水和情報(水素結合や疎水効果)を全原子レベルで取り入れる
 (E_{intra} : タンパク質分子内エネルギー、 $\Delta\mu$: 水和自由エネルギー)

Barster (89残基)

Rnase SA (96残基)

Bovine trypsin (223残基)

CMTI-1 squash inhibitor (29残基)

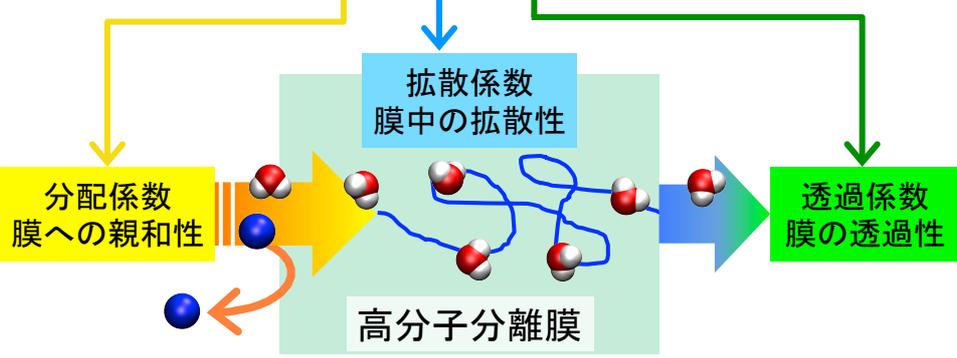


水溶液内構造
 水和効果を取り入れることで、水溶液内構造を正しく予測

高分子分離膜

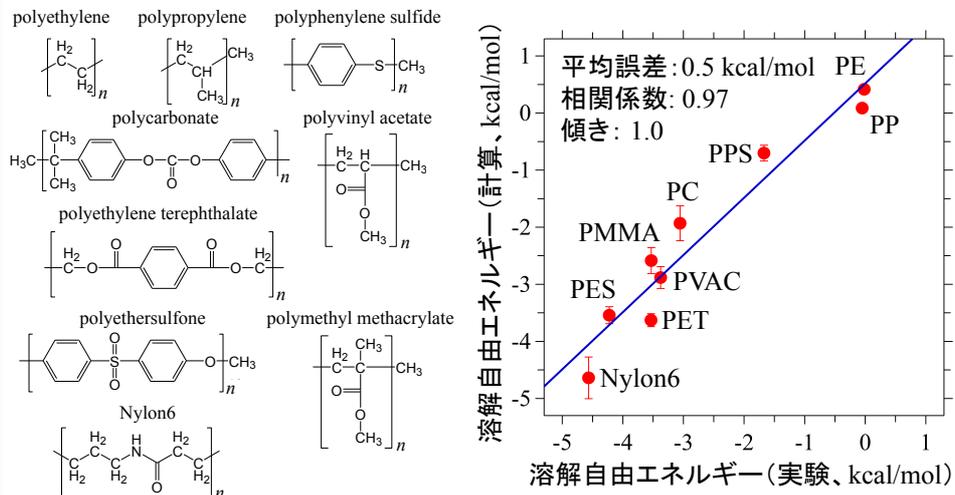
With 川上、茂本@東レ

溶解拡散モデル $K \times D \propto P$ (くつつく × 動く = 機能)



- 膜機能は、高分子の集合様態に依存
- 鍵を握る量: 分配係数(つまり、自由エネルギー)

高分子(溶媒)への水(溶質)の「溶媒和」

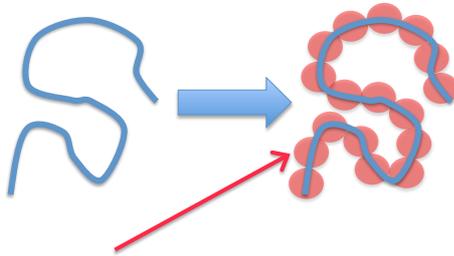


高分子の親水性／疎水性の程度によらず
分離膜のデザインに役立つレベルの精度

高分子系の溶媒和と粗視化

高分子をセグメントに分割し、セグメントを溶媒分子と捉える粗視化概念に基づき、高分子への溶解自由エネルギーを高速計算

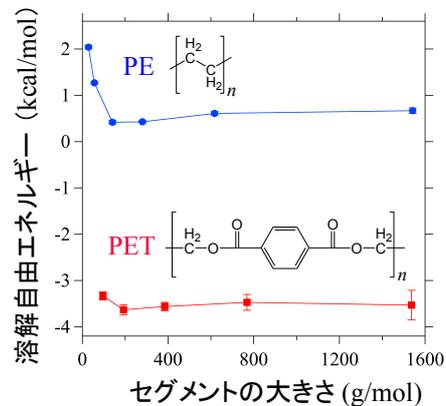
概念上のセグメント分割
(相互作用は全原子の取り扱い)



1溶媒分子 = 何モノマーユニット?

溶質-溶媒間の2体相互作用

エネルギー値からの自由エネルギーの構成



理論の問題と開発のターゲット

与えられた分布関数の組から得られる最適な自由エネルギー値は何か？

大粒子極限：小粒子極限は厳密になった(かつての溶液理論はそうではなかった)が、大粒子極限が未だ pV でない

可逆性：参照溶媒 \Rightarrow 対象溶液系の計算をしているが、始状態と終状態を入れ替えて、対象溶液系 \Rightarrow 参照溶媒の計算をすると、自由エネルギー値が元の値と一致しない

タンパク質への基質結合：タンパク質をポリマーと同様に、セグメント化して扱いたい、どうやってセグメントを導入したらよいか分からない

高分子-高分子の混合：低分子-低分子の混合であればルーチン的に可能であるが、高分子-高分子系を処理して、 χ パラメータのようなものを出す手法が欲しい

固体への分子の吸収：固体の化学ポテンシャルの分割法が良く分らない

第一原理MD：QM/MMとの連携はできるが、第一原理MDでは、参照溶媒系における溶媒-溶媒相互作用の取り扱いをどうするか

ダイナミクス：時間依存の現象の取扱い

セグメント化の問題

E : 溶質-溶媒相互作用の総和 $E = \sum_{\alpha,l} e_{\alpha,l}$ α : 溶質の各原子、 l : 溶媒の各原子

E で理論を構成すると、エネルギー表示理論は厳密(相関の問題が無い)
ただし、粒子挿入法と等価になり、使えない(E のサンプリングの問題)

$e_{\alpha,l}$ で理論を構成すると、従来法(RISM)に似た形になり、
サンプリング効率は良いが、計算結果が悪い(相関が強過ぎる)

現状のエネルギー表示法

$\varepsilon_i = \sum_{\alpha,l \in i} e_{\alpha,l}$ で理論を構成し、実際にサンプリング
溶質の全原子上での和
高分子以外の溶媒は、分子ごとの全原子の和(化学)
高分子溶媒は、セグメントごとの全原子の和(高分子物理)

「溶媒」の定義は任意 $\Rightarrow \varepsilon_i = \sum_{(\alpha,l) \in i} A_i^{\alpha,l} e_{\alpha,l}$ $\left(\sum_i A_i^{\alpha,l} = 1 \right)$ が

サンプリングしやすく(つまり、セグメントとして小さい)、相関が小さい
(つまり、セグメントとして大きい)ような $A_{\alpha,l}$ を決める処方が欲しい