

博士論文

マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法による
生体分子の自由エネルギー計算

指導教官 清水 謙多郎 教授

応用生命工学専攻
生物情報工学研究室

城野亮太

目次

| | | |
|-------|----------------------------------------|----|
| 第 1 章 | 序論 | 1 |
| 1.1 | 分子動力学法の適用と問題点・本研究の位置づけ | 2 |
| 1.2 | 本論文の構成 | 4 |
| 第 2 章 | マルチカノニカル <i>ab initio</i> 分子動力学法の開発と実装 | 6 |
| 2.1 | <i>ab initio</i> MO 法 | 7 |
| 2.2 | 分子動力学法 | 11 |
| 2.2.1 | ミクロカノニカルアンサンブル | 11 |
| 2.2.2 | 自由エネルギー | 13 |
| 2.2.3 | カノニカルアンサンブル | 16 |
| 2.3 | 非 Boltzmann 探索 | 21 |
| 2.3.1 | Boltzmann 探索 | 21 |
| 2.3.2 | アンブレラサンプリング | 21 |
| 2.3.3 | マルチカノニカル法 | 22 |
| 2.4 | マルチカノニカル <i>ab initio</i> 分子動力学法の実行 | 25 |
| 第 3 章 | 気相アラニントリペプチドへの適用:隣接残基との相互作用 | 29 |
| 3.1 | 背景 | 29 |
| 3.2 | 対象 | 29 |
| 3.3 | 結果と考察 | 30 |
| 3.3.1 | マルチカノニカル関数の構築 | 30 |
| 3.3.2 | 自由エネルギー地形 –Ramachandran マップ– | 31 |
| 3.3.3 | 自由エネルギー地形 –端間距離– | 32 |
| 3.3.4 | 電荷の揺らぎ | 36 |
| 3.3.5 | AMBER 力場との比較 | 41 |
| 3.4 | まとめ | 45 |

| | | |
|--------------|---------------------------------------------|-----------|
| 第 4 章 | 水中アラニンジペプチドへの適用:生体分子の溶媒効果 | 48 |
| 4.1 | 背景 | 48 |
| 4.2 | 計算手法 | 49 |
| 4.2.1 | TIP3P モデルと剛体 | 49 |
| 4.2.2 | 計算条件 | 49 |
| 4.3 | 結果と考察 | 51 |
| 4.3.1 | マルチカノニカル関数の構築 | 51 |
| 4.3.2 | 自由エネルギー地形 | 52 |
| 4.3.3 | 水の構造と電荷変動 | 53 |
| 4.3.4 | 双極子の分布 | 61 |
| 4.3.5 | 溶媒双極子場 | 63 |
| 4.3.6 | 連続誘電体モデルとの違い | 64 |
| 4.3.7 | HF/3-21G の信頼度 | 70 |
| 4.3.8 | AMBER 力場との比較 | 72 |
| 4.4 | まとめ | 74 |
| 第 5 章 | 総括と展望 | 76 |
| 付録 A | 古典力場開発の歴史 | 79 |
| A.1 | 力場 | 79 |
| A.2 | AMBER force field | 79 |
| A.2.1 | 概要 | 79 |
| A.2.2 | ff94, ff99, ff99m, ff94GS, ff99SP | 81 |
| A.2.3 | ff99SB — 現在最も新しい力場 — | 82 |
| A.2.4 | ff03 — PCM 中の電荷を持つ力場 — | 83 |
| A.2.5 | polarizable force field, ff02 | 84 |
| 付録 B | 誘起エネルギーの導出 | 86 |
| B.1 | 誘起双極子の静電エネルギー | 86 |
| B.2 | 双極子が作る電場 | 88 |
| B.3 | 古典力場における誘起双極子のポテンシャルエネルギーの形 | 89 |
| 付録 C | 剛体の運動 | 91 |
| C.1 | Euler 角による回転 | 91 |
| C.2 | 四元数による回転 | 92 |

謝辭

97

參考文獻

99

第 1 章

序論

したがって、われわれは、宇宙の現在の状態はそれに先立つ状態の結果であり、それ以後の状態の原因であると考えなければならない。ある知性が、与えられた時点において、自然を動かしているすべての力と自然を構成しているすべての存在物の各々の状況を知っていると、さらにこれらの与えられた情報を分析する能力を持っているとしたならば、この知性は、同一の方程式のもとに宇宙のなかの最も大きな物体の運動も、また最も軽い原子の運動をも包摂せしめるであろう。この知性にとって不確かなものは何一つ無いであろうし、その目には未来も過去と同様に現存することであろう。

Pierre-Simon Laplace[1], 内井惣七訳 [2]

Laplace は 1814 年に発表した著書の中で、のちに Laplace の悪魔と呼ばれる“知性”を考え、物質の運動についての考察をしている。当時はまだ化学の分野で Dalton によって原子説 (1808 年) が、Avogadro によって分子仮説 (1811 年) が提唱されたばかりであったが、この“知性”はその分子の運動を予測する可能性について触れたのである。Laplace 自身は反語的な意味合いでこの“知性”をだしているが、その後 Heisenberg の不確定性原理 (1927 年) によってこの“知性”はその存在を否定されることになる。

しかしこの“知性”は、原子の運動を古典的に考える分子動力学法の誕生によって蘇り [3,4]、次第にその力を発揮してきた。そして分子動力学法は現在、計算機の進歩により、原子レベルでの自然現象を解明するための有力な手法となっている。特にバイオインフォマティクス分野では、生体分子の振る舞いを解き明かすことは、創薬・食品などを通して健康的な生活に貢献するだけでなく、科学者として生命を理解するためのひとつのアプローチであるため、分子動力学法を用いた生体分子の研究は非常に注目されているといえ

よう。方法論としても剛体球から全原子系，部分束縛系，そして部分剛体系が扱えるように発展しより効率よく効果的な計算が行えるようになってきている [5].

このように発展してきた分子動力学法を用いてどのように自然現象を明らかにするかを考えるには，実験科学との連携と役割分担が意味を持つ。一般に実験は巨視的な量あるいは長時間にわたる平均値を観測する。この実験に対してより詳細な知見を与えるという目的に分子動力学法を用いるならば，原子の局所的な振る舞いを明らかにすることで実験では得られない高解像度かつ高時間分解能な解析を行い，分子の持つ性質や構造間の遷移・安定性を記述することが求められる。すなわち，速度論的な取り扱いと，熱力学を説明するための統計力学として分子動力学法を使用することで，実験科学と計算科学の接続が可能になる。

1.1 分子動力学法の適用と問題点・本研究の位置づけ

分子動力学法とは与えられた構造におけるエネルギーと力を用いて Newton の運動方程式を数値的に解くことで，分子の時間発展すなわち運動を記述する方法である。分子動力学法による研究にはいくつかの解決すべき問題があるが，そのなかで最も重要なものはエネルギーと力を規定する力場の正確さである。全原子分子動力学法で用いられる古典力学近似の力場パラメータはシミュレーションの成否を決める鍵であるが，特にタンパク質の構成要素であるアミノ酸の配座を決定する二面角パラメータについては様々なものが混在している状況にある。しかしそれらの力場は，あるものは α ヘリックスを過大評価し，またあるものは β スtrandを過大評価するなどの個性がある [6]。現在力場の信頼度は蛋白質の分子動力学シミュレーションが安定に実行できるか否かによって評価されており，経験的な知見の集積によるところが大きい。すなわち力場に精通した者を除く，実験科学者を含めた多くの研究者にとって，力場を用いた分子動力学計算の結果をどの程度信用してよいのかを判断する指標が不足している。

分子動力学法によるアラニンジペプチドの研究は，力場開発を目的として行われてきたこともあり，これまで数多く行われてきた [6-23]。古典力場のうち特に AMBER 力場 [6,11-17] については付録 A で詳述するが，その他のプログラムパッケージで利用される力場 [18,20,21] も含め，多くの力場がアラニンジペプチドをモデルに作られている [11,12,16-18,20,21]。したがって，アラニンジペプチドについての正確な知見が得られれば，これらの力場がアラニンジペプチドをどの程度再現できているかを調べることで，力場の信頼度を評価する指標を示すことができる。

アラニンジペプチド (*N*-acetyl-L-alanine-*N'*-methanamide, Ace-Ala-Nme, $C_6H_{12}O_2N_2$) は実質的な自由度が主鎖二面角 ϕ/ψ のみの，最小の生体分子であり，蛋白質などのより大規模な生体分子を構成するペプチドのモデル分子として，非常に多くの実験/計算手法に

よって研究されている [7-12,16-54]. 図 1.1 にアラニンジペプチドの構造式と二面角 ϕ/ψ の定義を示す.

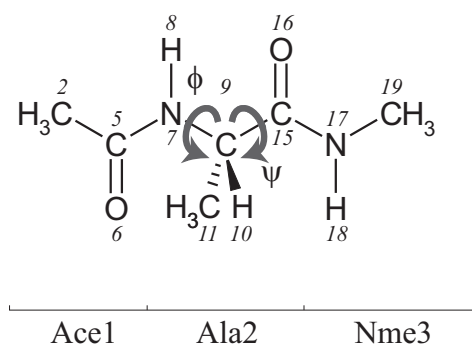


図 1.1 アラニンジペプチドの構造式と残基番号・二面角の定義

気相中の構造は気体電子線回折 (ED) によって $(\phi, \psi) = (-160, 160)$ 付近の C5 構造 [24], マイクロ波分光 (MW) によって $(\phi, \psi) = (-80, 70)$ 付近の C7_{eq} 構造 [25] が安定と報告されている. これら C5 および C7_{eq} の名前は分子内水素結合によりそれぞれ五員環, 七員環構造を形成する事に由来する. C5 や C7_{eq} は気相での実験が行われる前から非極性溶媒を用いてその存在が示唆されており [26-29], アラニンジペプチドの主要な構造として知られている. 一方で水溶液中では, 非極性溶媒中に存在していた C7_{eq} 構造は, 水中では $(\phi, \psi) = (-80, 150)$ 付近の P_{II} 構造と $(\phi, \psi) = (-80, -50)$ 付近の α_R 構造に変化し, C5 構造については非極性溶媒と同等程度存在することが核磁気共鳴 (NMR) 実験によって報告されている [29]. これ以後, 水中のアラニンジペプチドは NMR, 赤外分光 (IR), Raman 分光, 円偏光二色性分光 (CD) によって多くの研究が行われ, 現在では P_{II} 構造が非常に安定であり [30-32], α_R [33-36], C7_{eq} [35] および C5 構造 [29] が存在する可能性が指摘されている.

一方で量子化学計算によってアラニンジペプチドの二面角 ϕ/ψ に対するエネルギー地形が報告されている [38,45-48]. 気相条件下の 3-21G 基底で Hartree-Fock 理論を解いて得られた構造は 6-31+G(d) 基底のものと一致し, 多くの構造 C7_{eq} $(\phi, \psi) = (-84.5, 67.3)$, C5 $(-168.4, 170.5)$, C7_{ax} $(74.1, -57.3)$, β_2 $(-128.0, 29.7)$, α_L $(63.8, 32.7)$, α' $(-178.6, -44.1)$, α_D $(67.5, -177.3)$ が報告されている [38]. より高精度な計算も行われており [39-48], 用いた理論と基底の違いによるポテンシャルエネルギー地形や構造の違いについて議論されているが, 基本的には HF/3-21G レベルによるものと同じ構造である. 連続誘電体モデルによる水中を模した量子化学計算も行われており, α_R や P_{II} 構造などが安定になることが知られている [45,48]. 一方連続誘電体モデルでアラニンジペプチドと四分子の水からなる系を取り扱い, 二分子の水が二つのペプチド基を二通りの方法で架橋することで P_{II} 構造を安定化する機構が示されている [43]. この安定化機構は NMR 実験の解析にも引用さ

れており、水中では P_{II} が支配的な構造であると考えられている。しかし、従来の量子化学計算は系の電子状態を正確に取り扱うことにより様々な知見をもたらしたが、原子核の運動が凍結されたいわば絶対零度の環境であるために、統計熱力学的な取り扱いが困難であった。

現在はアラニンジペプチドやその類似分子について、半経験的分子軌道法である AM1 や PM3, また SCC-DFTB 法など高速に実行できる手法を力場として用いる分子動力学計算 [49-51] や Car-Parrinello 法によるもの [52], 通常密度汎関数法を用いた DFT-MD[53,54] などが行われている。しかしこれらの手法は量子化学的であっても信頼度の問題があったり、限られた構造空間のみの探索にとどまるなどの問題があり、力場の信頼度の基準となるには不十分である。

そこで本研究では、幅広い構造探索を実現する非経験的分子軌道法に基づく *ab initio* 分子動力学法を開発し、アラニンペプチドに適用することで、可能な限り正確な生体分子の自由エネルギー地形を求め、蛋白質立体構造の構築原理の主要な因子である隣接算期間の相互作用と溶媒効果について考察し、その結果を基に数多く存在する古典力場の選択の指標を与えることを目的とした。

1.2 本論文の構成

次章で、開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の理論および実装について述べた後、アラニンペプチドの解析を通して第 3 章では隣接残基の相互作用を、第 4 章では溶媒効果について述べ、それぞれの章末で古典力場 AMBER ff99 および ff99SB と比較し、考察を行う。第 5 章では本研究を総括し、今後の展望について述べる。

第 2 章

マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の開発と実装

ab initio [Latina][副詞]/アブイニシオ・アビイニシオ/
最初から、転じて経験的なデータ・パラメータに頼らずに、基本的な
方程式のみによって自然現象を解明しようとするアプローチ。

ab initio 分子動力学法は、Born-Oppenheimer 近似によって電子と原子核の運動を分離し、ポテンシャルエネルギーおよび原子核にはたらく力の計算を *ab initio* 分子軌道 (MO) 法によって解き、核の運動を Newton の運動方程式にしたがって解く、基礎方程式のみによって系の状態を記述する方法である [55-57]。従来の分子動力学法と比べ計算コストが高いが、量子化学によって裏づけされた信頼度の高い計算が可能であり、従来の量子化学計算に対しても分子のダイナミクスや統計熱力学量を直接計算できる点で優れている。

正確な統計熱力学量を求めるためには構造空間全域を探索する必要がある。特にローカルミニマム問題として知られるエネルギー極小構造にとらわれてしまう現象を回避することは正確な統計量を得る上で重要である。また、*ab initio* 分子動力学法は膨大な計算時間を必要とするためこの問題はより重要である。そこで本研究では *ab initio* 分子動力学法において効率的な探索を行うために、エネルギー空間上でのランダムウォークを実現することでローカルミニマムに陥りにくくするマルチカノニカル法 [58-62] を組み合わせたマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を開発し、生体分子の自由エネルギー計算へ適用した [63]。

本章ではマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を構成する *ab initio* MO 法と分子動力学法、マルチカノニカル法についてそれぞれ述べる。特に分子動力学法については、自由エネルギー計算を行うための手続き、プログラム実装の方法について詳細を述べる。

2.1 *ab initio* MO 法

原子核は電子と比べ非常に重いので、電子に対して静止していると近似することができる。これは **Born-Oppenheimer** 近似と呼ばれる [64]。この近似のもとでは電子は核の運動に対し無限に速く追従する事になるが、プロトン移動などを除いて良い近似を与えることが知られている。このとき N 電子 M 原子系の電子状態 Φ は電子のハミルトニアン

$$\mathcal{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_A|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (2.1)$$

を用いて **Schrödinger** 方程式によって記述される。

$$\mathcal{H} \Phi = \mathcal{E}_{\text{elec}} \Phi \quad (2.2)$$

原子核を含めた系全体の古典的なハミルトニアン \mathcal{H} は原子核の運動エネルギー K_{nuc} と原子核間反発 V_{nuc} を含むことにより以下のように表される。

$$\mathcal{H} = K_{\text{nuc}} + E_{\text{tot}} \quad (2.3)$$

$$= K_{\text{nuc}} + \mathcal{E}_{\text{elec}} + V_{\text{nuc}} \quad (2.4)$$

Schrödinger 方程式は電子状態を記述する基礎方程式であるが、解析的には水素原子のような非常に簡単な系しか解くことはできない。多電子分子の電子状態については数値的に求める方法がいくつか提案されている。このような方法には、得られる構造や物性が実験値などに良く合うようにパラメータを調整したり価電子のみを取り扱う半経験的分子軌道法などがある。一方、非経験的分子軌道法は物理定数のみを用いてすべての電子を取り扱うため *ab initio* 分子軌道法と呼ばれ、そのなかで最も基本的かつ重要な方法が **Hartree-Fock** 理論である。この理論については多くの参考文献・参考書籍 [65] があり、また本研究で開発したプログラムでは市販のプログラムパッケージ **Gaussian03**[66] を用いているので、ここでは概要と本研究に必要なエネルギー $\mathcal{E}_{\text{elec}}$ とその一次微分 $\partial \mathcal{E}_{\text{elec}} / \partial x$ の表式についてのみ述べる。

Hartree-Fock 理論

位置 \mathbf{r}_i とスピン ω_i によって指定される電子 i の状態を記述する波動関数を軌道と捉え、軌道番号 p の $\chi_p(\mathbf{x}_i) = \chi_p(\mathbf{r}_i, \omega_i)$ として表すことにする。電子はそれぞれ区別がつかず、**Pauli** の排他原理から同じスピンを持つ電子が同じ空間 \mathbf{r} を占めることは禁止されている。**Slater** 行列式 Ψ はこの条件を満足する表現の一つであり、 N 個の軌道 χ_p から作られる行

列式である.

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_N(\mathbf{x}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\mathbf{x}_N) & \dots & \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \dots & \chi_N(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (2.5)$$

$$= |\chi_1 \cdots \chi_i \chi_j \cdots \chi_N\rangle \quad (2.6)$$

$$= |1 \cdots i j \cdots N\rangle \quad (2.7)$$

K 個の軌道の組 $\{\chi_p\}$ を用意したとするとこの軌道の組み合わせによって得られる N 電子系の Slater 行列式の数は一項係数 C を用いて ${}_K C_N$ で表される. ここで系の電子状態 Φ をこの Slater 行列式 Ψ の線形結合として表現する.

$$\Phi = \sum_i c_i \Psi_i \quad (2.8)$$

軌道の組 $\{\chi_p\}$ および Slater 行列式 Ψ の数を増やせば増やすほど正確な電子状態を記述することができる. 特に無限個の Slater 行列式 Ψ を用いた時は完全配置間相互作用 (full CI) と呼ばれる. しかし, 行列式の数が増やすにつれ計算を実行するのに必要な時間も膨大なものとなるので, 望む精度と利用できる時間とのバランスをとることになる. N 電子系の基底状態を考える場合, エネルギーが低い N 個の軌道が重要となるので, 波動関数 Φ の近似として一つの Slater 行列式のみを取り扱うのは良い選択になり得る.

$$\Phi = \Psi \quad (2.9)$$

これが Hartree-Fock 理論である.

基底関数の導入

軌道 χ を K 個の基底関数 ω_μ の線形結合によって展開することで (2.2) を解く. 基底関数の組 $\{\omega_\mu\}$ が完全系であれば正確な展開となる. このときのエネルギーは Hartree-Fock 理論における正確なエネルギーであり, Hartree-Fock 極限と呼ばれる. しかし実際は有限の数しか扱えないため, この K 個の基底関数 $\{\omega_\mu\}$ によって近似し, この基底関数が張る部分空間における正確な軌道を求めることになる.

$$\chi_p = \sum_{\mu}^K c_{\mu p} \omega_{\mu} \quad (2.10)$$

Schrödinger 方程式 (2.2) を解くことで p 番目の軌道 χ_p ごとに係数 $c_{\mu p}$ とエネルギー ϵ_p が与えられる. 系の基底状態は, K 個のうちエネルギー ϵ_p の低い N 個の軌道 χ_p によって記述される. この軌道の選び方は自己無撞着場 (Self-Consistent Field) にしたがって解

くことによって得られる。その時のエネルギーが Hartree-Fock 基底状態エネルギー \mathcal{E}_{HF} であり、係数 $c_{\mu p}$ から作られる密度行列 $P_{\mu\nu} = \sum_{i=1}^N c_{\mu i}^* c_{\nu i}$ を用いて以下のように表される。

$$\mathcal{E}_{\text{HF}} = \frac{\langle \Psi | \mathcal{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (2.11)$$

$$= \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\lambda || \nu\sigma \rangle \quad (2.12)$$

ここで規格直交条件を満たすために

$$\sum_{\mu\nu} c_{\mu p}^* S_{\mu\nu} c_{\nu q} = \delta_{pq} \quad (2.13)$$

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu | \nu \rangle = \int \omega_{\mu}^* \omega_{\nu} d\tau \quad (2.14)$$

が要求され、また $H_{\mu\nu}$ と二電子積分 $\langle \mu\lambda || \nu\sigma \rangle$ はそれぞれ

$$H_{\mu\nu} = \int \omega_{\mu}^*(1) \left(- \sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_A|} \right) \omega_{\nu}(1) d\tau_1 \quad (2.15)$$

$$\langle \mu\lambda || \nu\sigma \rangle = \iint \omega_{\nu}^*(1) \omega_{\lambda}^*(2) r_{12}^{-1} [\omega_{\nu}(1) \omega_{\sigma}(2) - \omega_{\sigma}(1) \omega_{\nu}(2)] d\tau_1 d\tau_2 \quad (2.16)$$

で与えられる。また、原子核にはたらく力 \mathbf{F} などを求めるエネルギーの勾配は以下のように求められる。

$$\frac{\partial \mathcal{E}_{\text{HF}}}{\partial x} = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \left(\frac{\partial H_{\mu\nu}}{\partial x} \right) + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} \left(\frac{\partial}{\partial x} \right) \langle \mu\lambda || \nu\sigma \rangle - \sum_{\mu\nu} \sum_{p=1} \epsilon_p c_{\mu p}^* c_{\nu p} \left(\frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial x} \right) \quad (2.17)$$

得られる電子状態の精度は基底関数の質に影響される。続く第3章、第4章で用いた 3-21G 基底 [67,68] は、たとえば炭素原子については、電子を内殻電子 (1s) と価電子 (2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z) に分け、内殻電子には3つの Gauss 関数型軌道から求めた一つの軌道 g_{1s} を、価電子は2つの Gauss 関数型軌道からなる一つの軌道 g^1 と一つの Gauss 関数型軌道 g^2 の線形結合によって表され、全部で9つ ($g_{1s}, g_{2s}^1, g_{2s}^2, g_{2p_x}^1, g_{2p_x}^2, g_{2p_y}^1, g_{2p_y}^2, g_{2p_z}^1, g_{2p_z}^2$) の関数を用いる。この基底関数は計算にかかる時間を比較的短く抑えられる一方、より多くの関数を使う基底と構造が一致するように調整されている。この基底の精度については第4章で後述する。

Hartree-Fock 理論は Slater 行列式を一つだけ用いるので、一電子の Schrödinger 方程式 (2.2) を解くことに対応する。自己無撞着場における手続きは、他の電子が形成する平均的な場の中で p 番目の電子の最適な電子状態を求め、このようにして得られた新しい平均的な場の中で q 番目の電子状態を求めるといった操作を収束するまで繰り返すことに対応する。

ひとたび電子状態が求めれば、様々な物理量が計算できる。電荷はその一つであるが、電子雲のように分子の周辺に分布しているため、古典力学で扱いやすいように電子を原子核に割り当てる方法はいくつか存在する。CHELPG(CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid based) 法は、求められた電子状態から得られる電場を再現するように各原子に電荷を割り振る方法であり、少ない計算時間で双極子モーメントを良く再現する [69]。その他の電荷を割り振る方法として、AIM(Atoms In Molecules)[70] などがある。AIM は電荷密度 ρ の勾配 $\nabla\rho$ とその法線ベクトル \mathbf{n} の内積 $\nabla\rho \cdot \mathbf{n}$ がゼロとなるような面で電子密度を分割するものであるが、計算に時間がかかる。

QM/MM 法

ほとんどの化学反応、特に生体反応は水溶液中で起きている。従って、理論計算からその現象を解明しようとする際、溶媒としての水分子を考慮することは重要である。しかし、現在の計算機資源では、溶質の周りに多数の水分子を配置し、現実系と同様の環境を構築しての *ab initio* 分子動力学シミュレーションは困難である。このジレンマを打破するために近年いくつかの方法が用いられている。

一つは誘電連続体モデル (自己無撞着反応場) である [71-74]。この方法は水を陽に配置せず、溶媒が一様な誘電体として溶質の周りを取り囲んでいるとし、波動関数の最適化の中で系の双極子と誘電体の相互作用が矛盾無く働くようにする物である。

二つ目はフラグメント分子軌道法 (FMO) である [75,76]。FMO は溶媒を含めた系全体をいくつかのフラグメントに分割し、各フラグメントから得られた波動関数を元に全体の波動関数を計算する方法である。

三つ目は QM/MM (Quantum mechanical Molecular Mechanics) 法である [77-79]。QM/MM 法は系を量子化学計算で計算する部分と古典力学近似で計算する部分の 2 つあるいは 3 つ以上に分けて計算する方法である。

これらの方法のうち、反応場モデルは水分子そのものの影響を考慮できないこと、FMO 法は三分子の水を分子ごとに分割し力の計算を行ったところ、FMO 法を用いずに全てを通常の方法で計算した時と比べ大きく力の値が異なったことから、第 4 章で水中の生体分子の計算を行う際には QM/MM 法を採用することにした。尚、FMO 法で水の精度が悪い問題は文献 [76] によって最近解決された。

QM/MM 法は Gaussian プログラムパッケージでは ONIOM 法 [78,79] として利用することができ、電子状態を周辺の古典力学で取り扱った原子の点電荷が形成する場の中で解く [79]。したがってハミルトニアン \mathcal{H} は量子力学で取り扱う部分のハミルトニアン \mathcal{H}_0 と点電荷による電場との相互作用を用いて以下のように表される。

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_0 - \sum_i \sum_N \frac{s_N q_N}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_N|} + \sum_J \sum_N \frac{Z_J s_N q_N}{|\mathbf{r}_J - \mathbf{r}_N|} \quad (2.18)$$

2.2 分子動力学法

2.2.1 ミクロカノニカルアンサンブル

N 原子系において、座標 $\mathbf{r} = \{\mathbf{r}_i\}$ と運動量 $\mathbf{p} = \{\mathbf{p}_i\}$ によって張られる $6N$ 次元位相空間 $\Gamma(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = (\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t))^T$ の時間発展について考える。系のポテンシャルエネルギー $E(\mathbf{r})$ は座標 \mathbf{r} のみに依存し量子化学計算から求め、核の運動については量子効果や不確定性原理は考慮せず古典力学によって表現するとき、系を記述する方程式は (2.19)-(2.22) である。

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{p}_i} = \frac{\partial K}{\partial \mathbf{p}_i} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (2.19)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{q}_i} = -\frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{q}_i} = \mathbf{F}_i \quad (2.20)$$

$$\mathcal{H}\Psi = \mathcal{E}_{elec}\Psi \quad (2.21)$$

$$E(\mathbf{r}) = \mathcal{E}_{elec} + \sum_{i>j} \frac{Z_i Z_j}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (2.22)$$

ここで \mathcal{H} は古典的な系のエネルギーを示すハミルトニアン、 K は古典的な原子核の運動エネルギー、 \mathcal{E}_{elec} は系の電子のポテンシャルエネルギー、 $E(\mathbf{r})$ は系のポテンシャルエネルギーの総和である。(2.19) と (2.20) は Hamilton による正準力学形式で表された運動方程式であり、Newton の運動方程式 (2.23) を一般化したものである。

$$\ddot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \quad (2.23)$$

これらの方程式 (2.19)-(2.22) を解くことにより任意の時刻 t における粒子の座標を決定論的に得ることが可能である。調和振動子などの非常に簡単な系を除いて (2.21) 式は解析的には解けない。分子動力学法はこの運動方程式を数値的に解くことで粒子の運動を記述する方法である。以下数値的にこの方程式を解く方法について述べる。

位相空間 Γ は \mathbf{r} と \mathbf{p} の関数であるからその時間に対する全微分は

$$\frac{d}{dt}\Gamma(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \Gamma}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} + \frac{\partial \Gamma}{\partial \mathbf{p}_i} \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} \right) \quad (2.24)$$

$$= \sum_{i=1}^N \left(\dot{\mathbf{r}}_i \frac{\partial \Gamma}{\partial \mathbf{r}_i} + \dot{\mathbf{p}}_i \frac{\partial \Gamma}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \quad (2.25)$$

$$= i\mathcal{L}\Gamma \quad (2.26)$$

のように表される。ここで $i\mathcal{L}$ は以下のように定義される Liouville 演算子である。

$$i\mathcal{L} = \sum_{i=1}^N \left(\dot{\mathbf{r}}_i \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \dot{\mathbf{p}}_i \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \quad (2.27)$$

(2.26) は形式的に解くことができ

$$\Gamma(t + \Delta t) = \exp [i\mathcal{L}\Delta t] \Gamma(t) \quad (2.28)$$

を得る. (2.28) は時刻 t の位相空間 $\Gamma(t)$ に対し $\exp [i\mathcal{L}\Delta t]$ を作用させることにより Δt 後の位相空間 $\Gamma(t + \Delta t)$ を得ることができることを意味し, (2.26) の微分方程式を解くことに対応する. 数値計算では (2.21) の解は構造 \mathbf{r} のごく近傍のみ信頼できる結果を与えるので, \mathbf{r} の変化すなわち Δt は小さければ小さいほど良い.

$\exp [i\mathcal{L}\Delta t]$ の作用のさせ方についてはいくつか方法があるが, 本研究では時間の反転に対し不変かつ位相空間の体積を保存し, 精度向上のための拡張が容易である指数摂動展開法を用いて, $\exp [i\mathcal{L}\Delta t]$ を以下のように分割する.

$$\exp [i\mathcal{L}\Delta t] \Gamma(t) = \left(\exp \left[i\mathcal{L}_p \frac{\Delta t}{2} \right] \exp [i\mathcal{L}_r \Delta t] \exp \left[i\mathcal{L}_p \frac{\Delta t}{2} \right] + O(\Delta t^3) \right) \Gamma(t) \quad (2.29)$$

ここで

$$i\mathcal{L}_r = \sum_{i=1}^N \dot{\mathbf{r}}_i \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (2.30)$$

$$i\mathcal{L}_p = \sum_{i=1}^N \dot{\mathbf{p}}_i \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \quad (2.31)$$

と定義した. 以上から位相空間 Γ の時間発展, すなわち $\Gamma(t)$ から $\Gamma(t + \Delta t)$ への遷移は誤差 $O(\Delta t^3)$ の精度で

$$\Gamma(t + \Delta t) \approx \exp \left[i\mathcal{L}_p \frac{\Delta t}{2} \right] \exp [i\mathcal{L}_r \Delta t] \exp \left[i\mathcal{L}_p \frac{\Delta t}{2} \right] \Gamma(t) \quad (2.32)$$

のように表される.

$\exp [i\mathcal{L}_p \tau] \Gamma$ の演算

$\exp [i\mathcal{L}_p \tau] \Gamma$ によって得られる位相空間 Γ' とすると

$$\Gamma' = \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} = \exp [i\mathcal{L}_p \tau] \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} \quad (2.33)$$

$$= \left(1 + i\mathcal{L}_p \tau + \frac{1}{2!} (i\mathcal{L}_p \tau)^2 + \dots \right) \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} \quad (2.34)$$

$$= \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} + \sum_{i=1}^N \dot{\mathbf{p}}_i \tau \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^N \dot{\mathbf{p}}_i \tau \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} \dots \quad (2.35)$$

$$= \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \dot{\mathbf{p}} \tau \end{pmatrix} \quad (2.36)$$

$$\begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} + \mathbf{F} \tau \end{pmatrix} \quad (2.37)$$

を得る. ここで (2.36) から (2.37) への変換には (2.20) を用いた.

$\exp[i\mathcal{L}_r\tau]\Gamma'$ の演算

$\exp[i\mathcal{L}_r\tau]\Gamma'$ によって得られる位相空間 Γ'' とすると

$$\Gamma'' = \begin{pmatrix} \mathbf{r}'' \\ \mathbf{p}'' \end{pmatrix} = \exp[i\mathcal{L}_r\tau] \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} \quad (2.38)$$

$$= \left(1 + i\mathcal{L}_r\tau + \frac{1}{2!} (i\mathcal{L}_r\tau)^2 + \dots \right) \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} \quad (2.39)$$

$$= \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} + \sum_{i=1}^N \dot{r}_i\tau \frac{\partial}{\partial r_i} \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^N \dot{r}_i\tau \frac{\partial}{\partial r_i} \right)^2 \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} \dots \quad (2.40)$$

$$= \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \dot{\mathbf{r}}\tau \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.41)$$

$$\begin{pmatrix} \mathbf{r}'' \\ \mathbf{p}'' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{r}' + (\dot{\mathbf{r}}\tau) \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} \quad (2.42)$$

を得る. ここで (2.41) から (2.42) への変換には (2.19) を用いた. 以上より (2.32) は

$$\mathbf{p}' = \mathbf{p}(t) + \mathbf{F}(\mathbf{r}(t)) \frac{\Delta t}{2} \quad (2.43)$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \frac{\mathbf{p}'}{m} \Delta t \quad (2.44)$$

$$\mathbf{p}(t + \Delta t) = \mathbf{p}' + \mathbf{F}(\mathbf{r}(t + \Delta t)) \frac{\Delta t}{2} \quad (2.45)$$

によって置き換えられる. \mathbf{F} は構造 \mathbf{r} にのみ依存することを強調し $\mathbf{F}(\mathbf{r}(t))$ として表した. このようにして位相空間上の遷移 $\Gamma(t) \rightarrow \Gamma(t + \Delta t)$ を繰り返すことにより, 任意の時刻における分子の運動を記述することができる. この手続きによって得られる構造群はハミルトニアン \mathcal{H} が保存するマイクロカノニカルアンサンブル (マイクロカノニカル分布) をなす [80].

2.2.2 自由エネルギー

前節の手続きによって得られる分子の運動は Newton の運動方程式の解であり, Laplace の想定した “知性” が知る運動である. この運動は位相空間を走る軌跡 (トラジェクトリ) となるが, 重なり周回することは有りえても決して交わることはない. したがってシミュレーションから得られる構造変化が現実には起こりえるほど確からしいものかどうかを統計的に判断するには, ミクロカノニカルアンサンブルを埋め尽くすまで, すなわちトラジェクトリが再び同じ軌跡をたどるまで運動方程式を解くか, 様々な条件からトラジェクトリを出発させた計算を行う必要がある. そのような計算によって得られたマイクロカノニカル

アンサンブルのうち、構造変化が起きた部分がどのくらいの割合を占めているかを知ることによってその確からしさを知ることができる。しかし扱う原子数が増えるにつれ、相互作用は膨大な数にのぼり運動は複雑化する。数値計算を行う計算機の能力は日々発展しているものの有限であり、十分な確からしさで科学的な解析を行うためには工夫が必要である。

通常我々が取り扱う系は注目する部分とそれを取り巻く環境に分けることができ、その環境の運動については興味の対象外となることも多い。この環境を熱浴として考え、ミクロカノニカルアンサンブルの部分集合となっている、注目する系の温度が一定となっているアンサンブルを考えることにする。このような分布はカノニカルアンサンブルあるいは Boltzmann 分布と呼ばれ、ハミルトニアン $\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = K(\mathbf{p}) + E(\mathbf{r})$ で表される状態が占める割合 $P(\mathcal{H})$ が

$$P(\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})) \propto \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})] \quad (2.46)$$

で表される [80]。 β は Boltzmann 定数 k_B と温度 T の積の逆数 $1/(k_B T)$ で表される逆温度、 $\exp[-\beta\mathcal{H}]$ は Boltzmann 因子と呼ばれる。通常確率はその総和が 1 であるから比例定数を用いて

$$P(\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})) = \frac{1}{Z} \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})] \quad (2.47)$$

のように表すことができる。この Z はカノニカルアンサンブルを構成するすべての Boltzmann 因子の和であり、分配関数と呼ばれる [80]。

$$Z = \sum \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})] \quad (2.48)$$

このような分布によって定義されるカノニカルアンサンブルからは、多くの有用な統計熱力学量が導かれている。そのうちの 하나가 Helmholtz の自由エネルギーである。

Helmholtz の自由エネルギー変化量は、温度一定・体積一定の条件下で系から得ることができる仕事の最大値に対応する。すなわち系自身に変化するために自由に使うことができるエネルギーであり、すべての系は自由エネルギーが最小となる状態へ自発的に変化する。構造変化における自由エネルギーの最小点は有限温度における系の最安定点に相当し、また、化学反応における自由エネルギー変化は、反応の駆動力を表す物理量である。したがって系の自由エネルギーを求めることは構造変化や化学反応を理解する上で重要であり、分子動力学法などのシミュレーションを行う目的の一つでもある。

Helmholtz の自由エネルギー (A) はエネルギー (E) 最小の原理とエントロピー (S) 最大の原理を含む量であり、以下のように定義される [80]。

$$A = E - TS \quad (2.49)$$

ここで T は系の温度である。また、統計力学ではこの Helmholtz の自由エネルギーは分配関数 Z を用いて

$$A = -\frac{1}{\beta} \ln Z \quad (2.50)$$

で与えられる [80].

この定義に基づいて、カノニカルアンサンブルを生成する分子動力学シミュレーションを行うことにより、分配関数 Z から自由エネルギーを求めることができる。しかしそのためにはマイクロカノニカルアンサンブルの時と同様カノニカルアンサンブルを埋め尽くすような長時間のシミュレーションが必要になる。マイクロカノニカルアンサンブルと比べカノニカルアンサンブルの空間の広さは狭いとはいえ、やはり現在の計算機では到達不可能である。したがって、任意の状態の自由エネルギーの絶対値を求めるのではなく、状態間の自由エネルギー差を求めることに問題を置き換える。通常実験ではエネルギーの絶対値ではなく相対値を観測するため、この置き換えは妥当なものである。

分子動力学シミュレーションによって十分な密度を持つカノニカルアンサンブルを生成すれば、その部分集合もカノニカル分布を形成することが期待できる。全体のカノニカルアンサンブルの中での、ある反応座標 ξ で限定された構造群 $\Gamma(\xi)$ が占める割合すなわち出現確率は

$$P(\Gamma(\xi)) = \frac{1}{Z(\Gamma)} \sum_{\Gamma} \delta(\Gamma - \Gamma(\xi)) \exp[-\beta E(\Gamma)] \quad (2.51)$$

$$= \frac{1}{Z(\Gamma)} \sum_{\Gamma(\xi)} \exp[-\beta E(\Gamma(\xi))] \quad (2.52)$$

で与えられる。ここで δ は Dirac のデルタ関数であり、 Γ が $\Gamma(\xi)$ と一致するものだけを抽出するための関数である。さらに $\sum_{\Gamma(\xi)} \exp[-\beta E(\Gamma(\xi))]$ は反応座標 ξ で限定された構造群 $\Gamma(\xi)$ のカノニカルアンサンブルを定義する分配関数 $Z(\Gamma(\xi))$ とみなせるので、最終的に分配関数の比が出現確率となる。

$$P(\Gamma(\xi)) = \frac{Z(\Gamma(\xi))}{Z(\Gamma)} \quad (2.53)$$

分子動力学シミュレーションから分配関数の絶対値を計算するという技術的な困難さを伴う問題を、任意の構造を含む部分集合の出現確率の比を求める比較的簡単な問題へ置き換えることによって、ある基準構造 $\Gamma(0)$ に対する構造 $\Gamma(\xi)$ の自由エネルギー差

$\Delta A(\Gamma(\xi))$ を以下の式によって求めることができる。

$$\Delta A(\Gamma(\xi)) = A(\Gamma(\xi)) - A(\Gamma(0)) \quad (2.54)$$

$$= -\frac{1}{\beta} \ln Z(\Gamma(\xi)) + \frac{1}{\beta} \ln Z(\Gamma(0)) \quad (2.55)$$

$$= -\frac{1}{\beta} \ln \frac{Z(\Gamma(\xi))}{Z(\Gamma(0))} \quad (2.56)$$

$$= -\frac{1}{\beta} \ln \frac{P(\Gamma(\xi))}{P(\Gamma(0))} \quad (2.57)$$

したがってカノニカルアンサンブルを生成することによって、構造間の自由エネルギー差を求めることが可能である。

2.2.3 カノニカルアンサンブル

カノニカルアンサンブルを生成する方法には能勢の方法 [81-83] と Gauss の最小束縛法 [84] が知られている。本研究ではこの後に続く 2.3 節中で述べるマルチカノニカル法との相性から Gauss の最小束縛法によってカノニカルアンサンブルを生成した。

\mathbf{r} , $\dot{\mathbf{r}}$, t を変数として表される任意の物理量 $g(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t)$ を時間に対して厳密に一定値に保つことを考える。一般に

$$g(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) - g_0 = 0 \quad (2.58)$$

$$\frac{d}{dt}g(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = 0 \quad (2.59)$$

が満たされるとき、 g は $g = g_0$ を満たす超曲面上で拘束されることになる。より正しく言えば (2.59) が満たされれば $g = g_0$ から始めた g の軌跡は超曲面上から外れることは無い。(2.59) の計算を進めると

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \frac{\partial g}{\partial \mathbf{r}} \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial t} + \frac{\partial g}{\partial \dot{\mathbf{r}}} \frac{\partial \dot{\mathbf{r}}}{\partial t} = 0 \quad (2.60)$$

$$\dot{\mathbf{r}} \frac{\partial g}{\partial \dot{\mathbf{r}}} + \dot{\mathbf{r}} \frac{\partial g}{\partial \mathbf{r}} + \frac{\partial g}{\partial t} = 0 \quad (2.61)$$

$$\dot{\mathbf{r}} n(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) + \omega(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = 0 \quad (2.62)$$

を得る。したがって (2.62) を満たすことが条件である。ここで n と ω は以下のように定義した。

$$n(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = \frac{\partial g}{\partial \dot{\mathbf{r}}} \quad (2.63)$$

$$\omega(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = \dot{\mathbf{r}} \frac{\partial g}{\partial \mathbf{r}} + \frac{\partial g}{\partial t} \quad (2.64)$$

通常の拘束無しの運動方程式

$$\ddot{\mathbf{r}}_u = \mathbf{F} \quad (2.65)$$

ではこの拘束超曲面 $g = g_0$ から離れその近傍をさまよっていると考えられる．そこで加速度 $\ddot{\mathbf{r}}$ を補正することにより超曲面上に拘束されるようにする．このような補正は必要最小限に抑えたいので，Gauss の最小束縛法 (最小二乗法) によって決定する．拘束をかけた後の力を $\ddot{\mathbf{r}}$ とすると

$$\ddot{\mathbf{r}} = \frac{\mathbf{F}}{m} + \mathbf{a} \quad (2.66)$$

であり，すべての原子について \mathbf{a} の絶対値が最小になるように (2.62) の条件下で解く．Lagrange の未定乗数法により

$$L = (\mathbf{a})^2 + \lambda(\dot{\mathbf{r}}n + \omega) \quad (2.67)$$

を最小にするような $\ddot{\mathbf{r}}, \lambda$ を求める．

$$\frac{\partial L}{\partial \ddot{\mathbf{r}}} = 2\left(\ddot{\mathbf{r}} - \frac{\mathbf{F}}{m}\right) + \lambda\left(n + \dot{\mathbf{r}}\frac{\partial n}{\partial \ddot{\mathbf{r}}} + \frac{\partial \omega}{\partial \ddot{\mathbf{r}}}\right) \quad (2.68)$$

$$= 2\left(\ddot{\mathbf{r}} - \frac{\mathbf{F}}{m}\right) + \lambda\left(n + \dot{\mathbf{r}}\frac{\partial^2 g}{\partial \dot{\mathbf{r}}\partial \ddot{\mathbf{r}}} + \frac{\partial g}{\partial \ddot{\mathbf{r}}} + \dot{\mathbf{r}}\frac{\partial^2 g}{\partial \dot{\mathbf{r}}\partial \ddot{\mathbf{r}}} + \frac{\partial^2 g}{\partial \dot{\mathbf{r}}\partial t}\right) \quad (2.69)$$

$$= 2\left(\ddot{\mathbf{r}} - \frac{\mathbf{F}}{m}\right) + 2\lambda n = 0 \quad (2.70)$$

$$\therefore \ddot{\mathbf{r}} = \frac{\mathbf{F}}{m} - \lambda n \quad (2.71)$$

ここで λ は (2.71) を (2.62) に代入し

$$\left(\frac{\mathbf{F}}{m} - \lambda n\right)n + \omega = 0 \quad (2.72)$$

$$\lambda = \frac{\mathbf{F}n + \omega}{n^2} \quad (2.73)$$

である．以上より束縛系の運動方程式は

$$\ddot{\mathbf{r}} = \frac{\mathbf{F}}{m} - \lambda n \quad (2.74)$$

で与えられる．

温度を一定にすることは運動エネルギーを一定にすることに他ならない．従って

$$g(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i \dot{\mathbf{r}}_i^2 \quad (2.75)$$

$$g_0 = E_{kin} \quad (2.76)$$

とおく．このとき

$$n = \sum_{i=1}^N \frac{\partial g}{\partial \dot{\mathbf{r}}_i} = \sum_{i=1}^N m_i \dot{\mathbf{r}}_i \quad (2.77)$$

$$\omega = 0 \quad (2.78)$$

であるから

$$\ddot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} - \left(\frac{\sum_{j=1}^N \dot{\mathbf{r}}_j \mathbf{F}_j}{\sum_{j=1}^N m_j \dot{\mathbf{r}}_j^2} \right) \dot{\mathbf{r}}_i \quad (2.79)$$

$$= \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} - \xi \dot{\mathbf{r}}_i \quad (2.80)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \xi \mathbf{p}_i \quad (2.81)$$

を得る。ただし

$$\xi = \frac{\sum_{j=1}^N \dot{\mathbf{r}}_j \mathbf{F}_j}{\sum_{j=1}^N m_j \dot{\mathbf{r}}_j^2} = \frac{\sum_{j=1}^N \mathbf{p}_j \mathbf{F}_j / m_j}{\sum_{j=1}^N \mathbf{p}_j^2 / m_j} = \frac{\sum_{j=1}^N \mathbf{p}_j \mathbf{F}_j / m_j}{N_f k_B T} \quad (2.82)$$

である。最後の等号では系の温度 T を自由度 N_f を用いて

$$\frac{N_f k_B T}{2} = \sum_j^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \quad (2.83)$$

によって定義した。この運動方程式 (2.81) は原子の種類によらない均一な摩擦係数 ξ の摩擦力が原子核に働いていると考えることができる。

次にこの運動方程式を解くことによって得られるアンサンブルの確率密度 ρ がカノニカルアンサンブルに従うことを示す [85,86]。位相空間内の座標空間と運動量空間の分布はそれぞれ総和が常に 1 であるから連続の式が成り立つ。

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \text{div}(\rho \mathbf{v}) = 0 \quad (2.84)$$

\mathbf{v} は座標空間および運動量空間のそれぞれの分布の流束の速度 $(\dot{\mathbf{r}}, \dot{\mathbf{p}})$ である。したがって

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} (\rho \dot{\mathbf{r}}_i) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} (\rho \dot{\mathbf{p}}_i) \right\} = 0 \quad (2.85)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i + \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{p}_i} \dot{\mathbf{p}}_i + \rho \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \right\} = 0 \quad (2.86)$$

また位相空間の分布は時間に対する全微分がゼロになる **Liouville** の定理から以下が成り立つ。

$$\frac{d}{dt} \rho = \frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i + \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{p}_i} \dot{\mathbf{p}}_i \right) = 0 \quad (2.87)$$

したがって $\partial \rho / \partial t$ を消去すると

$$\frac{d}{dt} \rho = -\rho \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \quad (2.88)$$

を得る. (2.19)(2.20) さらに (2.81) から

$$\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} = 0 \quad (2.89)$$

$$\sum_{i=1}^N \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} = - \sum_{i=1}^N \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{p}_i} \mathbf{p}_i - \sum_{i=1}^N \xi \frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial \mathbf{p}_i} = - \sum_{i=1}^N \left(\frac{\mathbf{F}_i}{m_i N_f k_B T} \mathbf{p}_i + 3\xi \right) = -(3N+1)\xi \quad (2.90)$$

$$\therefore \frac{d\rho}{dt} = \rho(3N+1)\xi \quad (2.91)$$

を得る. ここで (2.82) より

$$\xi = \frac{\sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \mathbf{F}_i / m_i}{N_f k_B T} \quad (2.92)$$

$$= \frac{1}{N_f k_B T} \sum_{i=1}^N \dot{\mathbf{r}}_i \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{r}_i} \right) \quad (2.93)$$

$$= \frac{1}{N_f k_B T} \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial t} \right) \quad (2.94)$$

よって (2.91) から

$$\frac{d\rho}{dt} = \rho \frac{3N+1}{N_f k_B T} \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial t} \right) \quad (2.95)$$

$$\rho \propto \exp \left[- \frac{3N+1}{N_f k_B T} \mathcal{H} \right] \quad (2.96)$$

$$\rho \propto \exp \left[- \frac{3N+1}{N_f} \beta \mathcal{H} \right] \quad (2.97)$$

と求まることから ρ は $N_f = 3N+1$ のときにカノニカルアンサンブルを形成することが示される. これは N 原子系に熱浴の自由度を一つ考慮したものとして解釈できる.

この束縛から得られる分布は運動量空間については厳密に運動エネルギーが $N_f k_B T/2$ に保たれるため (2.97) 式のハミルトニアン \mathcal{H} のうち運動エネルギー \mathbf{K} は定数項に含めることができる. したがって, 座標空間においてのみカノニカルアンサンブルを形成することが示される. 自由エネルギーを求める際分配関数は商の形で現れるため, これらの定数項は消え, 座標空間の情報のみから自由エネルギーを計算することが可能である.

(2.30)-(2.32) を用いてこの運動方程式を数値的に解く手順について述べる [86,87]. $\exp[i\mathcal{L}, \tau]\Gamma$ の演算については (2.42) と同様の手続きなので省略する.

$\exp[i\mathcal{L}_p\tau]\Gamma$ の演算

$\exp[i\mathcal{L}_p\tau]\Gamma$ によって得られる位相空間 Γ' とすると

$$\Gamma' = \begin{pmatrix} \mathbf{r}' \\ \mathbf{p}' \end{pmatrix} = \exp[i\mathcal{L}_p\tau] \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} \quad (2.98)$$

$$= \left(1 + i\mathcal{L}_p\tau + \frac{1}{2!} (i\mathcal{L}_p\tau)^2 + \cdots \right) \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} \quad (2.99)$$

$$= \begin{pmatrix} \mathbf{r} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ i\mathcal{L}_p\tau\mathbf{p} \end{pmatrix} \quad (2.100)$$

が得られる。しかし、 \mathbf{p}_i は $N_f k_B T = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i^2 / (2m_i) = N_f k_B T / 2$ を満たすため運動量空間中の超曲面上に拘束され、 \mathbf{p}_i と \mathbf{p}_i' は独立ではなく $\partial\mathbf{p}/\partial\mathbf{p}_i$ の計算に注意が必要である。そこでこの $\exp[i\mathcal{L}_p\tau]\Gamma$ の演算に対応する微分方程式 (2.81)

$$\dot{\mathbf{p}} = i\mathcal{L}_p\mathbf{p} \quad (2.101)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \xi\mathbf{p}_i = \mathbf{F}_i - \frac{1}{N_f k_B T} \left(\sum_j \frac{\mathbf{p}_j \mathbf{F}_j}{m_j} \right) \mathbf{p}_i \quad (2.102)$$

を解く。一般に係数関数 $P(x), Q(x)$ をもつ微分方程式

$$\frac{d}{dx}y = -P(x)y + Q(x) \quad (2.103)$$

の解は積分定数 C を用いて以下のように与えられる。

$$y = \exp\left[-\int P(x)dx\right] \left(\int Q(x) \exp\left[\int P(x)dx\right] dx + C \right) \quad (2.104)$$

したがって、(2.102) の解は

$$\alpha = \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{F}_i^2}{m_i N_f k_B T} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.105)$$

$$\gamma = \frac{\alpha + \xi}{-\alpha + \xi} \quad (2.106)$$

$$g_1(t) = \frac{1 - \gamma}{\exp[-\alpha t] - \gamma \exp[\alpha t]} \quad (2.107)$$

$$g_2(t) = \frac{1 + \gamma - \exp[-\alpha t] - \gamma \exp[\alpha t]}{(1 - \gamma)\alpha} \quad (2.108)$$

を用いて

$$\mathbf{p}'_i = g_1(t) (\mathbf{p}_i + g_2(t)\mathbf{F}_i) \quad (2.109)$$

である。積分定数は初期条件 $t = 0 \rightarrow \mathbf{p}' = \mathbf{p}$ より求めた。このようにしてカノニカルアンサンブルを生成するような位相空間 Γ の遷移を記述するシミュレーションをカノニカルシミュレーションと呼ぶ。

2.3 非 Boltzmann 探索

2.3.1 Boltzmann 探索

計算機を用いたシミュレーションは限られた時間から統計量を算出しなくてはならないので、信頼度の高い情報を得るためには効率的な探索手法を用いることが必須である [5]. 特に自由エネルギーなどの熱力学量は系の分配関数 Z はエネルギー E を通して座標 \mathbf{r} に依存するためこれら座標空間の探索が重要である.

$$Z(\Gamma) = \sum_{\Gamma} \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})] \quad (2.110)$$

$$= \sum_i \Omega(E_i) \exp[-\beta E_i] \quad (2.111)$$

分配関数 Z はすべての構造 \mathbf{r} に対するエネルギー $E(\mathbf{r})$ の Boltzmann 因子 $\exp[-\beta E]$ の総和として表される. これは $E_i \sim E_i + \Delta E$ の範囲にある構造の数, すなわち状態密度 $\Omega(E_i)$ を用いて (2.111) のように書きなおせる. Boltzmann 因子はエネルギーの低い構造ほど, 状態密度はエネルギーの高いものほど重みが大きくなるので, これらの釣り合いの取れたエネルギーで最大値をとる Boltzmann 分布となる.

一方で通常のカノニカルシミュレーションによって得られる構造は, Boltzmann 分布にしたがう確率 P で存在している.

$$P(E_i) = \frac{1}{Z} \Omega(E_i) \exp[-\beta E_i] \quad (2.112)$$

したがってカノニカルシミュレーションはエネルギーの高い構造をほとんど探索しないため, エネルギー空間上にある障壁周辺および障壁の先にあるエネルギーの低い構造の探索が不十分となり, 位相空間内の探索効率がまばらになってしまいがちである. 正確な統計熱力学量を求めるためには位相空間全域かつ分配関数への寄与が大きい構造を重点的に探索することが望ましい.

2.3.2 アンブレラサンプリング

非 Boltzmann 探索法はカノニカルシミュレーションの枠内で, 任意の反応座標 ξ 上の遷移を促進させることで, 状態間の位相空間探索の効率を上げるものである. このような手法として代表的なものにアンブレラサンプリング法がある [88]. これは反応座標 ξ 上に存在するエネルギー障壁 ΔE を真のエネルギー E から取り去った $E^0 = E - \Delta E$ の下でカノニカルシミュレーションを行うことで, エネルギー障壁を越えた構造探索を実現するものである. このとき, それぞれのシミュレーションから得られるエネルギーの分布は分配

関数 Z あるいは Z^0 を用いて

$$P(E_i) = \frac{1}{Z} \Omega(E_i) \exp[-\beta E_i] = \frac{\Omega(E_i) \exp[-\beta E_i]}{\sum \Omega(E_i) \exp[-\beta E_i]} \quad (2.113)$$

$$P^0(E_i^0) = \frac{1}{Z^0} \Omega(E_i^0) \exp[-\beta E_i^0] = \frac{\Omega(E_i^0) \exp[-\beta E_i^0]}{\sum \Omega(E_i^0) \exp[-\beta E_i^0]} \quad (2.114)$$

であり，各構造は

$$P(\Gamma_i) = \frac{1}{Z} \exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)] \quad (2.115)$$

$$P^0(\Gamma_i) = \frac{1}{Z^0} \exp[-\beta \mathcal{H}^0(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)] \quad (2.116)$$

の確率でアンサンブル中に含まれることになる．したがって (2.115) を (2.116) で割ること

$$P(\Gamma_i) = P^0(\Gamma_i) \frac{Z^0}{Z} \exp[\beta \mathcal{H}^0(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) - \beta \mathcal{H}(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)] \quad (2.117)$$

$$= P^0(\Gamma_i) \frac{Z^0}{Z} \exp[-\beta \Delta E(\mathbf{r}_i)] \quad (2.118)$$

$$\propto P^0(\mathbf{r}_i) \exp[-\beta \Delta E(\mathbf{r}_i)] \quad (2.119)$$

を得る．ここで通常運動量 \mathbf{p} はポテンシャルエネルギー E と分離可能であること，分配関数は定数であることを用いた．この式は E^0 を用いたシミュレーションから得られたアンサンブル P^0 から真のアンサンブル P へ変換できる可能性があることを示しており，この変換操作を再重法と呼ぶ．

2.3.3 マルチカノニカル法

マルチカノニカル法は反応座標 ξ をエネルギー E とした非 Boltzmann 探索法である．カノニカル分布を形成する上で重要な低エネルギー領域と，エネルギー空間上に存在する障壁を越えるのに十分な高エネルギー領域の両方を均等に探索するために，エネルギーの出現確率 P^{mc} が広い範囲で一定の値をとるような分布を形成するカノニカルシミュレーションを行う [58-62]．このような分布を実現するためのエネルギー関数を E^{mc} とすると，この勾配 $-\partial E^{mc}/\partial \mathbf{r}_i$ を原子 i にはたらく力 \mathbf{F}_i として温度 T_{sim} のカノニカルシミュレーションを行うと， E 空間では

$$P^{mc}(E) = \frac{1}{Z^{mc}} \Omega(E) \exp[-\beta_0 E^{mc}(E)] = const. \quad (2.120)$$

が満たされる. このような条件下で得られる分布は以下の再重法を用いることによって真のエネルギー空間におけるカノニカル分布へ変換することが可能である.

$$P(\Gamma_i) = P^{mc}(\Gamma_i) \frac{Z^{mc}}{Z} \exp[\beta_{sim} E^{mc}(\mathbf{r}_i) - \beta E(\mathbf{r}_i)] \quad (2.121)$$

$$\propto P^{mc}(\mathbf{r}_i) \exp[\beta_{sim} E^{mc}(E) - \beta E] \quad (2.122)$$

次にこのような分布を生じるマルチカノニカルエネルギー関数 E^{mc} の具体的な形について考える. (2.122) の両辺の \log を取り E について偏微分すると [62]

$$\frac{\partial}{\partial E} \ln P(E, T) = \frac{\partial}{\partial E} \ln P^{mc}(E) + \beta_{sim} \frac{\partial E^{mc}(E)}{\partial E} - \beta \quad (2.123)$$

を得る. 任意の温度 T で最もよく現れるエネルギーを $E = E_{max,T}$ とすると, このエネルギーはそれぞれの温度のカノニカル分布の頂点に対応するため

$$\left. \frac{\partial}{\partial E} \ln P(E, T) \right|_{E=E_{max,T}} = 0 \quad (2.124)$$

が成り立つ. この $E = E_{max,T}$ の逆関数を, あるエネルギー E で $P(E, T)$ が最大となるような分布を生じる温度 $T = E_{max,T}^{-1}$ として捉え直す. このような温度 T の下では

$$\frac{1}{k_B T_{sim}} \frac{\partial E^{mc}}{\partial E} - \frac{1}{k_B E_{max,T}^{-1}} = 0 \quad (2.125)$$

$$\therefore \frac{\partial E^{mc}}{\partial E} = \frac{T_{sim}}{E_{max,T}^{-1}} \quad (2.126)$$

が成り立つ. ここから両辺エネルギー E で積分して

$$E^{mc}(E) = T_{sim} \int \frac{dE}{E_{max,T}^{-1}(E)} \quad (2.127)$$

を得る. 本研究では文献 [62] にならい, いくつかの温度における $E_{max,T}$ から $E_{max,T}^{-1}$ を線形補間によって $E_{max,T}^{-1} = \alpha E + \beta$ で近似した. すなわち N 種の温度 $T_0 > T_1 > \dots > T_{N-1}$ のカノニカルシミュレーションからそれぞれの温度における最頻のエネルギー $E_{max,T_0}, E_{max,T_1}, \dots, E_{max,T_{N-1}}$ を求め,

$$E_{max,T}^{-1} = \begin{cases} T_0 & E_{max,T_0} < E \\ \frac{T_i - T_{i+1}}{E_i - E_{i+1}} E + \frac{T_{i+1} E_i - T_i E_{i+1}}{E_i - E_{i+1}} & E_{i+1} < E < E_i \\ T_{N-1} & E < E_{max,T_{N-1}} \end{cases} \quad (2.128)$$

のように設計した. このマルチカノニカルエネルギー関数 E^{mc} 上での運動において, 座標 \mathbf{r}_i で表される原子 i に働く相互作用 $\mathbf{F}_{mc,i}$ はカノニカルシミュレーションにおける相互作用 \mathbf{F}_i を用いて

$$\mathbf{F}_{mc,i} = -\frac{\partial E^{mc}}{\partial \mathbf{r}_i} = -\frac{\partial E^{mc}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial \mathbf{r}_i} = \frac{T_{sim}}{E_{max,T}^{-1}} \mathbf{F}_i \quad (2.129)$$

によって与えられる。シミュレーション温度は、原理的にはどのような温度でも選ぶことができる。低温のシミュレーション温度の場合はエネルギー地形の起伏を小さくすることに対応するためスケール因子 $T_{sim}/E_{max,T}^{-1}$ が 1 以下の値となり、高温のシミュレーション温度を選んだ場合はエネルギー地形の起伏は大きくなるがスケール因子が 1 以上の値であるためにエネルギー極小構造から脱しやすくなる。

$E_{max,T}^{-1}$ を正確に設計することが重要であるが、カノニカルシミュレーションから得られた最頻エネルギーは、ローカルミニマムなどの問題により正確でないこと多いため、この最頻エネルギーから設計したマルチカノニカルシミュレーションを行っても特定のエネルギー領域に捕らわれてしまうことがある。このような場合は新しく得られたマルチカノニカル分布 P^{mc} を (2.122) から得られる

$$P(E, T) = P^{mc}(E) \exp[\beta_{sim} E^{mc}(E) - \beta E] \quad (2.130)$$

によって任意の温度における分布へ変換することで、より精密な $E_{max,T}^{-1}$ を設計することができる。

2.4 マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の実行

本節ではマルチカノニカルエネルギー関数の設計手順および再重法によるカノニカルアンサンブルの生成について、アラニンジペプチドを用いて説明する。シミュレーションは開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法によって HF/3-21G レベルで行った。

各温度における最頻エネルギーを見積もるために、250, 300, 400, 500, 600, 750, 900, 1000 K のカノニカルシミュレーションを行った。エネルギーに対する確率密度の対数をとったもの $\ln P(E, T)$ を図 2.1a に示す。それぞれの温度における最頻エネルギー $E_{\max, T}$ では $\ln P(E, T)$ は頂点となっており、(2.124) が成り立つ。この最頻エネルギー $E_{\max, T}$ を基に (2.128) によって $T = E_{\max, T}^{-1}$ を設計した。図 2.1b は得られた E に対する $T = E_{\max, T}^{-1}$ を示したものである。このときのマルチカノニカルエネルギー関数は (2.127) から $T = E_{\max, T}^{-1}$ を用いて計算される。エネルギー E に対する $E^{mc}(E)$ のグラフは図 2.1c のようになる。

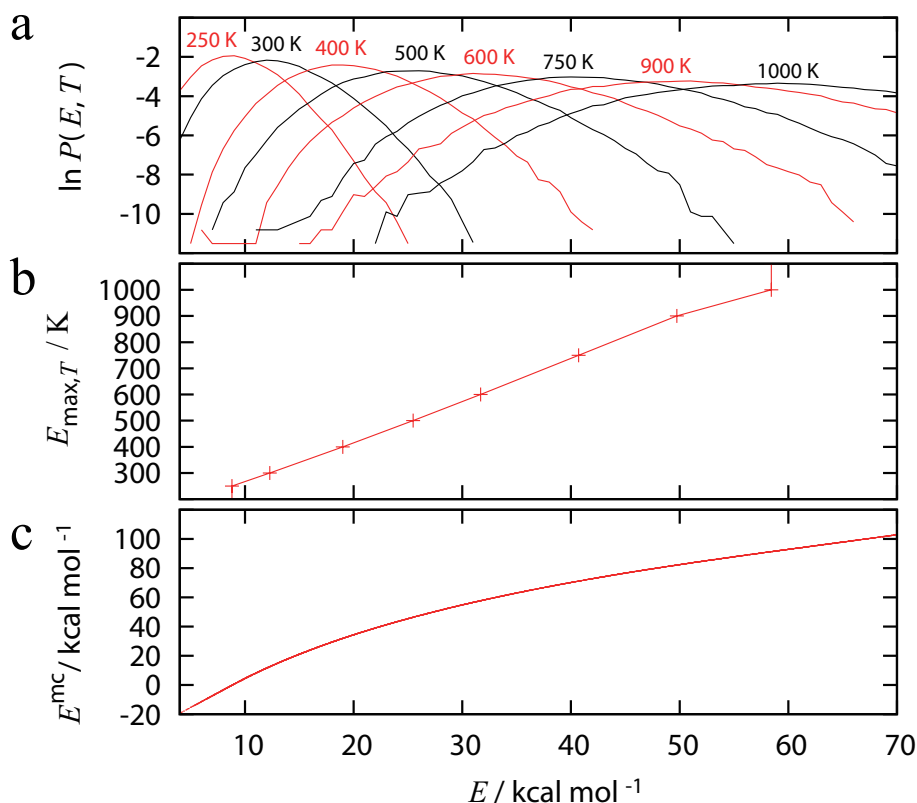


図 2.1 a:カノニカルシミュレーションによるエネルギー分布, b:a から見積もった各温度の最頻エネルギー, c:b から設計したマルチカノニカルエネルギー関数

このように構築したマルチカノニカル関数を元に 250 ps のシミュレーションを行った結果、ポテンシャルエネルギーは 300 K から 1000 K の最頻エネルギーの間を覆うほぼ平らなエネルギー分布を得ることができた。エネルギー遷移とその分布を図 2.2 に示す。

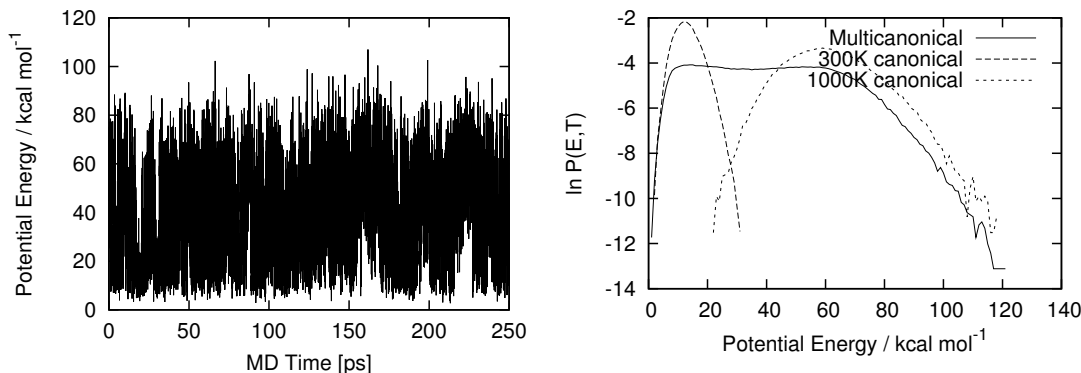


図 2.2 アラニンジペプチドのエネルギー遷移とエネルギー分布

高エネルギー範囲を探索したことによって構造空間の探索を効率良く行うことができた。図 2.3 に構造探索を行った領域を二面角 (ϕ, ψ) に対して示す。比較のため通常の 300 K カノニカルシミュレーションを 150 ps 実行した結果を併記した。

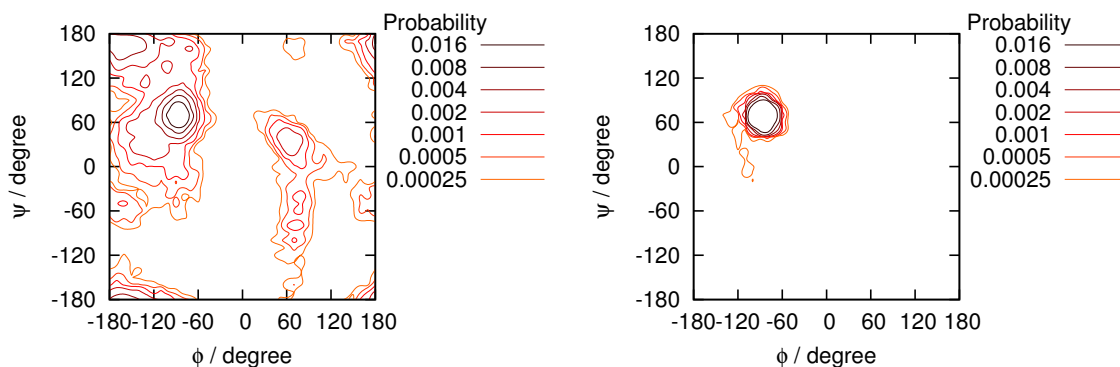


図 2.3 アラニンジペプチドの探索範囲。左：マルチカノニカルシミュレーション，右：カノニカルシミュレーション

300 K カノニカルシミュレーションでは初期構造周辺の最小値 $C7_{eq}$ へ到達後、この構造に捕らわれてしまい他の構造の探索ができていない。このような現象はローカルミニマム問題として知られており、一般的にエネルギー最小構造を探索できない可能性がある他、捕らわれた構造を過大に安定と評価する。一方でマルチカノニカルシミュレーションの結果はエネルギー極小構造に捕らわれることなく ϕ/ψ 二面角空間を幅広く探索することができている。一般に $\phi=0^\circ$ 付近は $i-1$ 番目の残基の酸素原子と i 番目の残基のカルボ

ニル基の反発により不安定であり，また $\phi=90^\circ$ 以上の領域では $i-1$ 番目の酸素原子と i 番目の $C\beta$ の立体障害， $\psi=-90^\circ$ 以下の領域では $i+1$ 番目のアミド基水素と i 番目の $C\beta$ の立体障害により不安定となっている [89]．したがって実際に探索できる空間はこれらの不安定な領域，禁制領域をのぞいた領域であり，本研究におけるマルチカノニカルシミュレーションではそのほぼ全域について探索できていることがわかる．このようにある特定の構造に落ち込むことなく構造空間全域を探索することができたことにより，探索した構造間の相対的な自由エネルギー差を正しく求めることが可能になる．

シミュレーションから得られたマルチカノニカルアンサンブル中の構造を再重法によって 300 K におけるカノニカル分布へ変換した．変換後の分布から ϕ/ψ に対して自由エネルギー地形を計算した (図 2.4)．また，表 2.1 に示した領域によって構造を定義し，それぞれの熱力学量を示した．

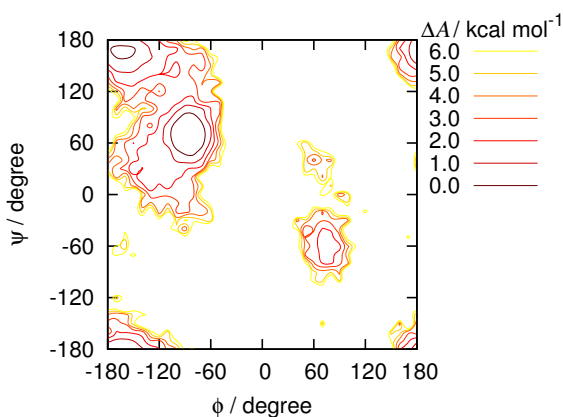


図 2.4 アラニンジペプチドの ϕ/ψ 自由エネルギー地形

以上の結果から，適切なマルチカノニカルエネルギー関数を用いることで，マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法によってエネルギー極小構造に捕らわれないシミュレーションが行えることを確認した．本手法は分子動力学法による最も正確な自由エネルギー計算が行えるものであり，様々な自然現象の解明に役立つと考えられる．

表 2.1 気相中アラニンジペプチドの構造の定義と自由エネルギー・ポテンシャルエネルギー

| Conf. | ϕ | ψ | ΔA^a | ΔU^a | Probability |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------|-------------|
| C7 _{eq} | $-150^\circ < \phi < 0^\circ$ | $50^\circ < \psi < 120^\circ$ | 0.00 | 0.00 ± 3.31 | 0.749 |
| C5 | $-240^\circ < \phi < -120^\circ$ | $120^\circ < \psi < 240^\circ$ | 3.44 | 1.11 ± 3.31 | 0.188 |
| C7 _{ax} | $0^\circ < \phi < 180^\circ$ | $-120^\circ < \psi < 0^\circ$ | 11.1 | 2.92 ± 3.21 | 0.008 |

a : kcal mol⁻¹

第 3 章

気相アラニントリペプチドへの適用:隣接残基との相互作用

3.1 背景

蛋白質の隣り合うアミノ酸の間に生じる相互作用を解明することは、蛋白質の立体構造の構築原理の解明の第一歩として重要である。このような相互作用を正しく見積もることにより、局所的な構造の揺らぎ、構造に対するアミノ酸の働きなどを明らかにすることができるようになる。現在蛋白質の相互作用を計算する古典分子動力学法では、あらかじめ規定されたパラメータやエネルギー表式によって記述できる範囲内ではしか系の状態を表現できない。一方で *ab initio* 分子動力学法では相互作用を *ab initio* MO 法によって第一原理的に記述するので、エネルギー表式の不備やパラメータの調整などの問題点とは無縁であり、隣接残基との相互作用に対する正しい知見が得られると考えられる。

本章では、開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を気相中のアラニントリペプチド (Ace-Ala-Ala-Nme) に適用することで、隣接する残基間の相互作用について考察する。

3.2 対象

アラニントリペプチド (Ace-Ala-Ala-Nme) は図 3.1 に示したような構造式で表される。本研究ではアラニントリペプチドは一残基目をアセチル基、二および三残基目をアラニル基、四残基目を *N* メチル基とした。実質的な自由度は $(\phi_2/\psi_2/\phi_3/\psi_3)$ のみである。

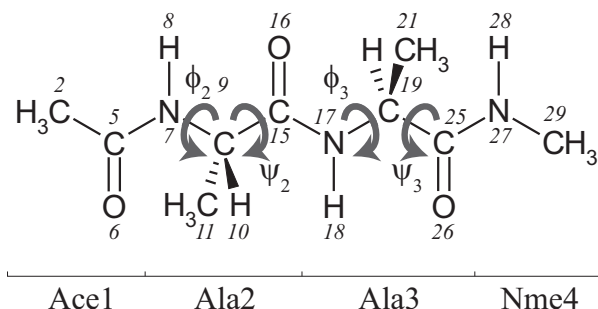


図 3.1 アラニントリペプチドの構造式と残基番号・二面角の定義

3.3 結果と考察

3.3.1 マルチカノニカル関数の構築

AMBER プログラムパッケージ [90] の LEaP モジュールを用いてアラニントリペプチドの伸展した初期構造を生成し、一般的な気体の速度分布である Maxwell 分布をなすように初速度を与え 300, 400, 500, 600, 750, 900, 1000 K のカノニカルシミュレーションを時間刻み 0.5 fs で 5 ps ずつ行った。全ての電子状態は HF/3-21G レベルで求めた。それぞれの温度における最頻エネルギーからマルチカノニカル関数を設計した。構築したマルチカノニカル関数を元に 100 ps のシミュレーションを行った結果、ポテンシャルエネルギーは 300 K から 1000 K の最頻エネルギーの間を覆うほぼ平らなエネルギー分布を得ることができた。エネルギー遷移とその分布を図 3.2 に示す。

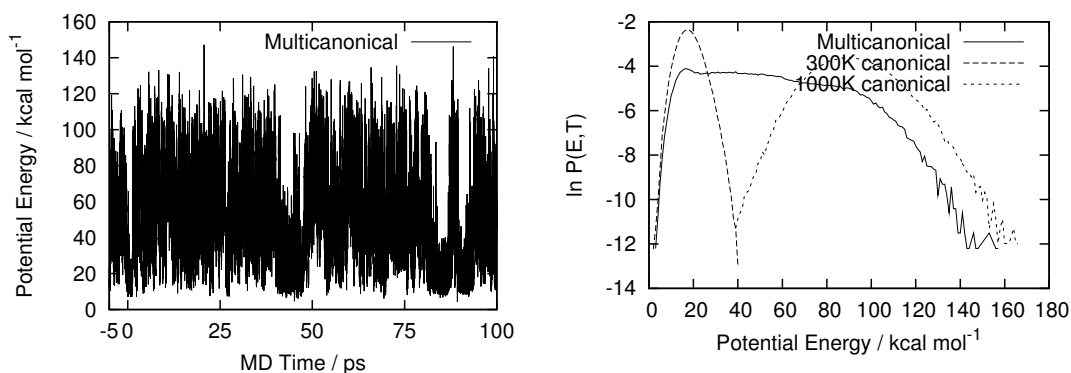


図 3.2 アラニントリペプチドのエネルギー遷移とエネルギー分布

図 3.3 に構造探索を行った領域を二面角 (ϕ_2, ψ_2) と (ϕ_3, ψ_3) に対して示す。

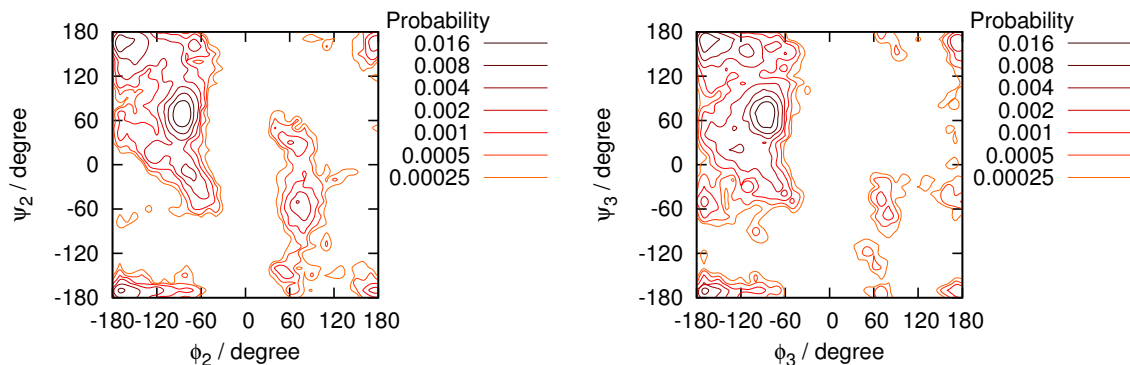


図 3.3 アラニントリペプチドの探索範囲. 左: Ala2(ϕ_2/ψ_2) 右: Ala3(ϕ_3/ψ_3)

3.3.2 自由エネルギー地形 –Ramachandran マップ–

シミュレーションから得られたマルチカノニカルアンサンブル中の構造を再重法によって 300 K におけるカノニカル分布へ変換した. 変換後の分布から ϕ_2/ψ_2 および ϕ_3/ψ_3 に対して自由エネルギー地形を計算した (図 3.4).

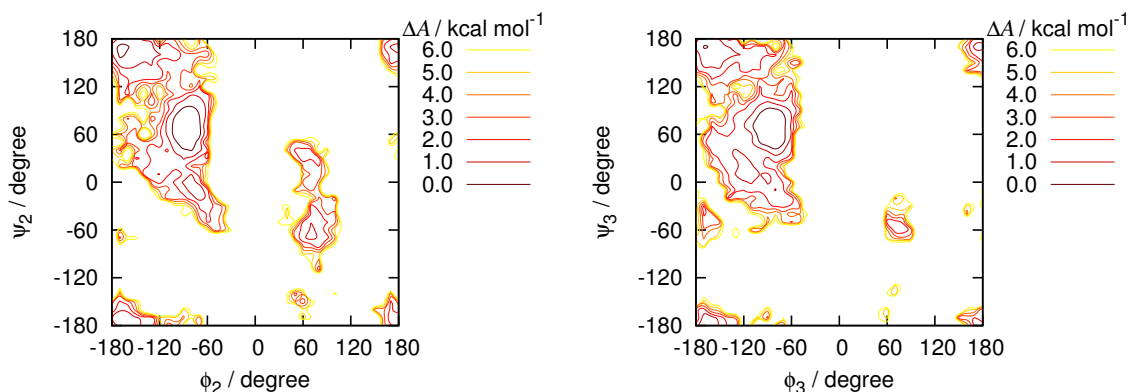


図 3.4 アラニントリペプチドの ϕ/ψ 自由エネルギー地形. 左: Ala2(ϕ_2/ψ_2) 右: Ala3(ϕ_3/ψ_3)

アラニントリペプチドは前章で求めたアラニンジペプチドの自由エネルギー地形 (図 2.4) と比べ $\alpha_R(\phi, \psi) = (-60^\circ, -30^\circ)$ の領域が安定となった他, $\phi > 0^\circ$ の領域において二残基目は $\alpha_L(60^\circ, 30^\circ)$ と $C7_{ax}(60^\circ, -60^\circ)$ のエネルギー差が減少したが, 三残基目では α_L と $C7_{ax}$ の構造は共にほとんど観測されなかった.

3.3.3 自由エネルギー地形 –端間距離–

Ramachandran マップはアラニンジペプチドとアラニントリペプチドの違いを示すには適当であるが, 全体構造に対する理解は得られない. そこでアラニントリペプチドの端間距離をアセチル基酸素と *N* メチル基アミド水素間の距離 $r(\text{OH})$ として定義し, 端間距離 $r(\text{OH})$ に対する自由エネルギーを図 3.5 に示す.

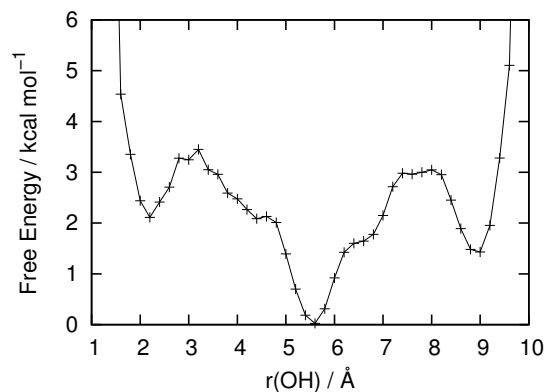


図 3.5 $r(\text{OH})$ を反応座標にとった時の自由エネルギー曲線

この自由エネルギー曲線は大まかに 3 つの領域に分類することができ, 表 3.1 に示すような特徴的な構造の分布を形成する. ここでアラニントリペプチドの構造を二残基目・三残基目の構造の順で表し, それぞれの構造の示す領域は図 3.6 のとおりとした. すなわちそれぞれの構造は $\pm 45^\circ$ の遊びを持たせ, $(\phi, \psi) = (-150^\circ, 150^\circ)$ の C5 構造は $-195^\circ < \phi < -105^\circ$, $105^\circ < \psi < 195^\circ$ の範囲などのように定義した.

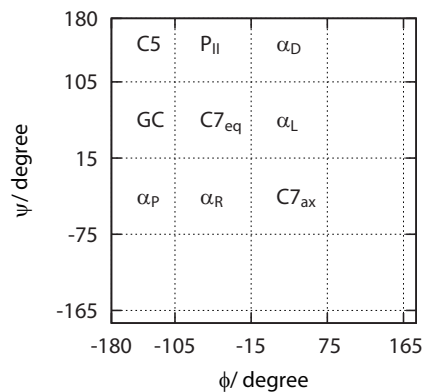


図 3.6 ϕ/ψ 空間上のアラニン残基構造の定義

表 3.1 端間距離 $r(\text{OH})$ によって 3 つに分類した時の構造の分布.

| | $r < 3.5 \text{ \AA}$ | $3.5 \text{ \AA} < r < 7.5 \text{ \AA}$ | $7.5 \text{ \AA} < r < 10.0 \text{ \AA}$ |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| α_R GC | 38.5 % | $C7_{\text{eq}} C7_{\text{eq}}$ 81.9 % | C5 C5 90.0 % |
| $\alpha_R \alpha_R$ | 19.2 % | C5 $C7_{\text{eq}}$ 5.3 % | C5 P _{II} 2.5 % |
| $C7_{\text{eq}} \alpha_P$ | 11.5 % | $C7_{\text{eq}}$ GC 4.9 % | P _{II} C5 2.5 % |
| $\alpha_R \alpha_P$ | 11.5 % | GC $C7_{\text{eq}}$ 1.9 % | GC C5 2.5 % |
| $C7_{\text{eq}}$ GC | 7.7 % | $C7_{\text{ax}}$ $C7_{\text{eq}}$ 0.9 % | α_P C5 2.5 % |
| $\alpha_R C7_{\text{eq}}$ | 7.7 % | $C7_{\text{eq}} \alpha_R$ 0.8 % | |
| $C7_{\text{eq}} \alpha_R$ | 3.8 % | $C7_{\text{eq}} \alpha_P$ 0.7 % | |
| | | $C7_{\text{eq}}$ C5 0.6 % | |
| | | C5 GC 0.4 % | |
| | | P _{II} $C7_{\text{eq}}$ 0.4 % | |
| | | $\alpha_P C7_{\text{eq}}$ 0.4 % | |
| | | GC C5 0.3 % | |
| | | GC GC 0.2 % | |
| | | $C7_{\text{eq}}$ P _{II} 0.2 % | |
| | | $C7_{\text{eq}}$ $C7_{\text{ax}}$ 0.2 % | |
| | | α_R C5 0.2 % | |
| | | $\alpha_R C7_{\text{eq}}$ 0.2 % | |
| | | α_L C5 0.1 % | |
| | | $\alpha_L C7_{\text{eq}}$ 0.1 % | |
| | | α_P C5 0.1 % | |

$r(\text{OH})=3.5 \text{ \AA}-7.5 \text{ \AA}$ および $r(\text{OH})=7.5 \text{ \AA}-10.0 \text{ \AA}$ の構造

この領域は $r(\text{OH})=5.6 \text{ \AA}$ 付近の $C7_{\text{eq}}C7_{\text{eq}}$ (図 3.7) あるいは $r(\text{OH})=9.0 \text{ \AA}$ 付近の C5C5 (図 3.8) と、その一部がほどけた構造の集合である。これらの安定化機構は、 $C7_{\text{eq}}$ や C5 構造はアラニンジペプチドでも安定な構造であるため容易に理解できる。 $C7_{\text{eq}}$ と $C7_{\text{ax}}$ は共に水素結合により七員環を形成するので、代替可能であり、 $C7_{\text{eq}}C7_{\text{ax}}$ や $C7_{\text{ax}}C7_{\text{eq}}$, $C7_{\text{ax}}C7_{\text{ax}}$ 構造も $r(\text{OH})=5.6 \text{ \AA}$ 付近の領域に含まれる。しかしアラニンジペプチドでは表 2.1 に示したように、 $C7_{\text{eq}}$ は $C7_{\text{ax}}$ よりも自由エネルギーで $11.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ 安定であるため、この領域の構造は $C7_{\text{eq}}C7_{\text{eq}}$ 構造が支配的である。三残基目のアラニル基の $\phi > 0^\circ$ の領域があまり探索されなかったため $C7_{\text{ax}}C7_{\text{ax}}$ 構造は観測できなかったが、より長時間の構造探索を

行っても、この構造が主要な構造になることは無いと考えられる。

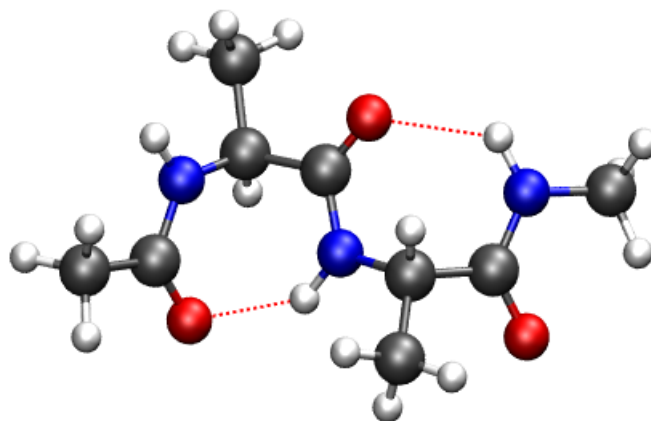


図 3.7 アラニントリペプチドの $C7_{eq}C7_{eq}$ 構造. 赤点線は水素結合を示す.

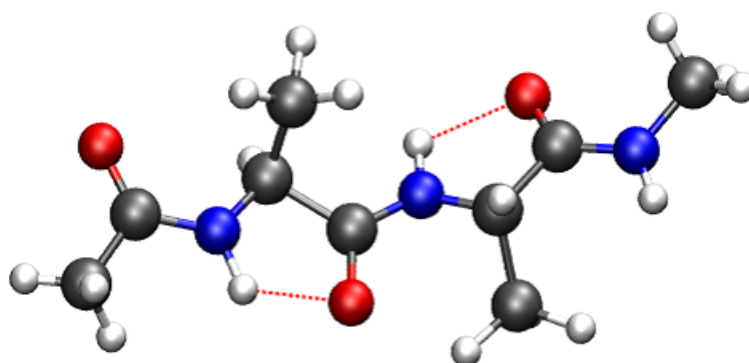


図 3.8 アラニントリペプチドの $C5C5$ 構造. 赤点線は水素結合を示す.

表 3.2 アラニントリペプチドの構造の出現確率.

| 構造 | 確率 | 構造 | 確率 |
|-----------------|-------|------------------|-------|
| 二残基目が $C7_{eq}$ | 0.752 | $C7_{eq}C7_{eq}$ | 0.669 |
| 三残基目が $C7_{eq}$ | 0.797 | $C5C5$ | 0.068 |
| 二残基目が $C5$ | 0.123 | $C5C7_{eq}$ | 0.045 |
| 三残基目が $C5$ | 0.085 | $C7_{eq}C5$ | 0.005 |

次に隣り合うアラニン残基間の構造の影響について考える. 表 3.2 はアラニントリペプチドのうち, $C7_{eq}$ と $C5$ の組み合わせによって表される構造の出現確率を示したもので

ある。ただしここでは全ての端間距離 $r(\text{OH})$ にわたって計算した。二残基目と三残基目のアラニンジペプチドは互いに独立に構造を形成すると仮定すると、二残基目および三残基目が C7_{eq} 構造をとる確率はそれぞれ 0.752 および 0.797 であるから $\text{C7}_{\text{eq}}\text{C7}_{\text{eq}}$ 構造をとる確率は $0.752 \times 0.797 = 0.599$ となるはずである。しかし、実際は 0.669 であったことから、どちらか片方のアラニン残基が C7_{eq} 構造をとるともう片方のアラニン残基も C7_{eq} をとりやすくなることを示している。同様のことが、 C5C5 構造についても言える。一方二残基目が C7_{eq} 構造を、三残基目が C5 形成するときにはそれぞれが独立に振舞う時には $0.752 \times 0.085 = 0.063$ となるのに対し、実際は 0.005 であった。 C5C7_{eq} についても同様である。これらのことから、各アミノ酸残基は完全に独立には構造を形成せず、片方が構造を形成するともう片方の構造形成が促進あるいは抑制することが示唆された。尚、 C7_{eq} と C5 構造の組み合わせに限定して、カイ二乗検定により隣接アミノ酸がそれぞれ独立に構造を形成すると仮定したときに表 3.2 のようになる確率 (p-value) は 2.2×10^{-16} 以下であった。

$r(\text{OH})=1.0 \text{ \AA}-3.5 \text{ \AA}$ の構造

$r(\text{OH})=1.0 \text{ \AA}-3.5 \text{ \AA}$ の構造では $\alpha_{\text{R}}\text{GC}$ および $\alpha_{\text{R}}\alpha_{\text{R}}$ (図 3.9) 構造が基本となっている。アラニンジペプチドでは α_{R} 領域は不安定だが、アラニントリペプチドでは一残基分主鎖が伸長したことによってアセチル基カルボニル酸素 (6O) と N メチル基アミド水素 (28H) の間で水素結合を作ることができるようになる。二残基目と三残基目のペプチド基が揺らぐことにより ψ_2 および ϕ_3 が連動し表 3.1 に挙げたような構造を生じる。これらの構造は $\alpha_{\text{R}}\alpha_{\text{R}}$ の時が TypeIII, $\text{GC}\alpha_{\text{R}}$ の時が TypeI の β ターンとして知られている [91]。GC 領域は α_{R} 領域と自由エネルギー地形上で広い平地を形成しており、このような構造変化は容易に起こると考えられる。

一方ターンを形成するペプチド基が通常と逆の面が上になっている場合、すなわち二残基目が P_{II} 、三残基目が α_{L} をとるような構造 (図 3.10) は TypeII の β ターンとして知られるが [91]、本研究では観測できなかった。 P_{II} や α_{L} は α_{R} 構造と比べ不安定であることが存在しない理由であると考えられる。また、形成されたターン構造も $\alpha_{\text{R}}\alpha_{\text{R}}$ 構造ではアセチル基酸素 (6O) に対しアラニル基と N メチル基のアミド水素 (18H および 28H) が水素結合するような配置であるのに対し、 $\text{P}_{\text{II}}\alpha_{\text{L}}$ 構造ではアセチル基酸素 (6O) とアラニル基カルボニル酸素 (16O) を 1 つのアミド水素 (28H) で安定化しなくてはならず、十分な安定化エネルギーが得られないと考えられる。実際、 $\text{P}_{\text{II}}\alpha_{\text{L}}$ 構造を初期構造として $r(\text{OH})$ 間を拘束したシミュレーションを行ったところ、すぐに $\alpha_{\text{R}}\alpha_{\text{R}}$ 構造へ変化し、 $\text{P}_{\text{II}}\alpha_{\text{L}}$ 構造へは戻らなかった。このようなターンを形成するにはより長いペプチド鎖でターン形成部以外で十分な安定化エネルギーが得られるような構造が必要である。

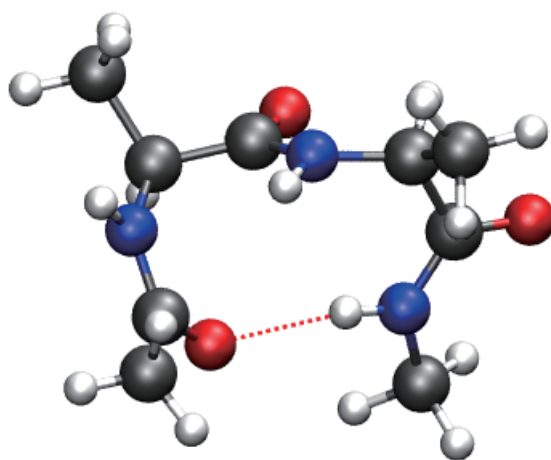


図 3.9 アラニントリペプチドの β ターン ($\alpha_R\alpha_R$) 構造. 赤点線は水素結合を示す.

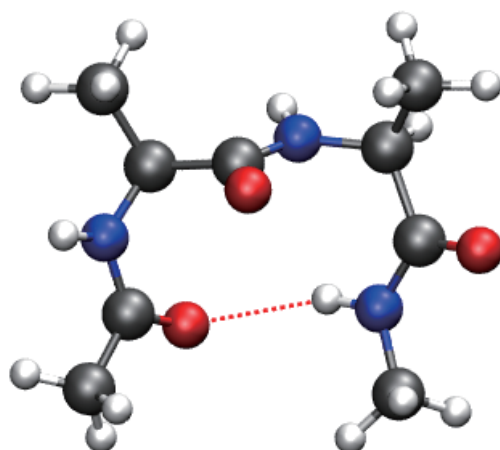


図 3.10 アラニントリペプチドの β ターン構造 ($P_{II}\alpha_L$) 構造. 赤点線は水素結合を示す.

3.3.4 電荷の揺らぎ

ab initio 分子動力学法は全電子状態を全てのエネルギー計算について考慮するので、各構造に対して最適な電荷が得られる。前章で求めたアラニンジペプチドと本章のアラニントリペプチドについて各原子に割り当てられた CHELPG 電荷のアンサンブル平均と標準偏差を表 3.3 に示した。

アラニンジペプチドとアラニントリペプチドの電荷はほぼ共通の傾向を示し、炭素や窒素の電荷の揺らぎが大きかった。揺らぎの小さかった酸素と揺らぎの大きかった α 炭素について、二面角 ϕ/ψ に対する電荷の分布をそれぞれ図 3.11-3.13 に示した。酸素はどち

表 3.3 各原子の点電荷

| アラニンジペプチド | | | アラニントリペプチド | | |
|-----------|---------------------|----------|------------|---------------------|----------|
| No. | $\langle q \rangle$ | σ | No. | $\langle q \rangle$ | σ |
| 1H | 0.147 | 0.019 | 1H | 0.150 | 0.020 |
| 2C | -0.539 | 0.051 | 2C | -0.539 | 0.051 |
| 3H | 0.148 | 0.019 | 3H | 0.151 | 0.019 |
| 4H | 0.149 | 0.019 | 4H | 0.150 | 0.019 |
| 5C | 0.919 | 0.047 | 5C | 0.915 | 0.048 |
| 6O | -0.660 | 0.018 | 6O | -0.657 | 0.018 |
| 7N | -0.796 | 0.079 | 7N | -0.791 | 0.082 |
| 8H | 0.372 | 0.024 | 8H | 0.369 | 0.022 |
| 9C | 0.233 | 0.109 | 9C | 0.278 | 0.105 |
| 10H | 0.047 | 0.030 | 10H | 0.051 | 0.029 |
| 11C | -0.337 | 0.083 | 11C | -0.391 | 0.077 |
| 12H | 0.097 | 0.028 | 12H | 0.111 | 0.024 |
| 13H | 0.100 | 0.026 | 13H | 0.113 | 0.027 |
| 14H | 0.097 | 0.027 | 14H | 0.113 | 0.024 |
| 15C | 0.742 | 0.063 | 15C | 0.746 | 0.075 |
| 16O | -0.611 | 0.018 | 16O | -0.632 | 0.023 |
| | | | 17N | -0.777 | 0.111 |
| | | | 18H | 0.371 | 0.039 |
| | | | 19C | 0.291 | 0.121 |
| | | | 20H | 0.031 | 0.033 |
| | | | 21C | -0.351 | 0.078 |
| | | | 22H | 0.099 | 0.026 |
| | | | 23H | 0.101 | 0.027 |
| | | | 24H | 0.100 | 0.026 |
| | | | 25C | 0.710 | 0.067 |
| | | | 26O | -0.607 | 0.018 |
| 17N | -0.703 | 0.079 | 27N | -0.677 | 0.086 |
| 18H | 0.367 | 0.030 | 28H | 0.349 | 0.034 |
| 19C | 0.065 | 0.120 | 29C | 0.063 | 0.125 |
| 20H | 0.055 | 0.033 | 30H | 0.053 | 0.035 |
| 21H | 0.054 | 0.034 | 31H | 0.053 | 0.035 |
| 22H | 0.054 | 0.034 | 32H | 0.054 | 0.035 |

らの二面角に対しても強い相関は見られなかったが、 α 炭素については ψ との相関が見られた。

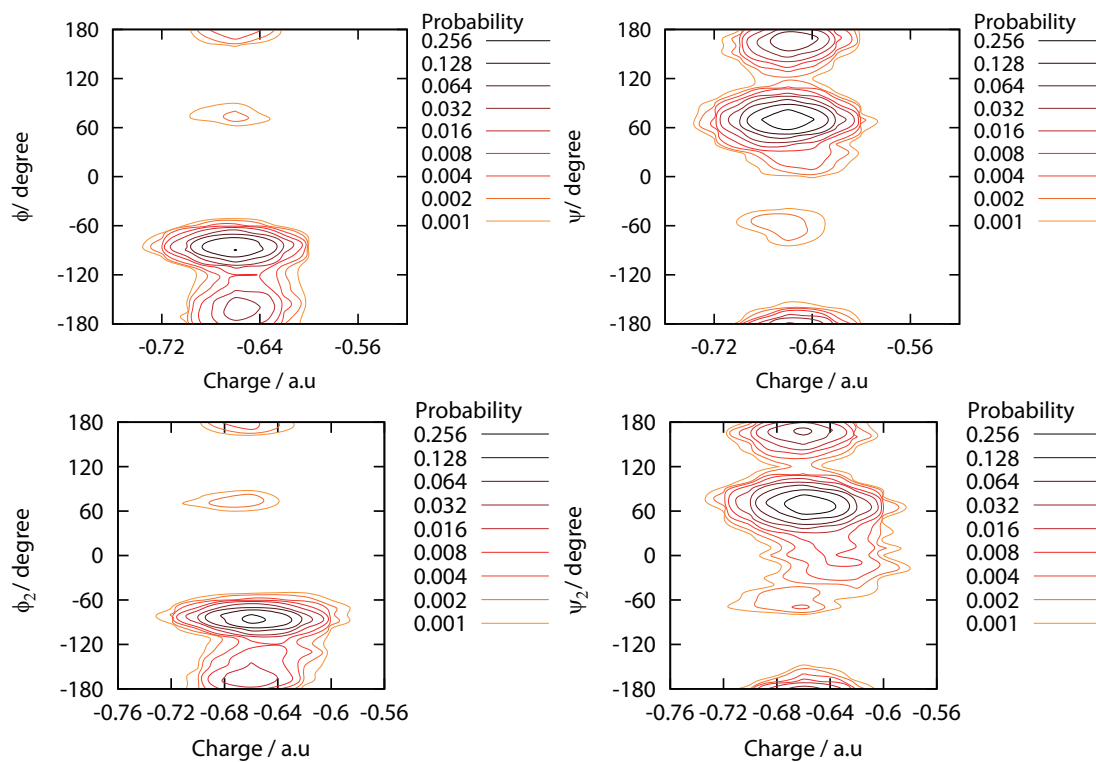


図 3.11 二面角に対するアセチル基酸素の電荷の確率分布. 左列: ϕ , 右列: ψ に対する, 上段: アラニンジペプチド, 下段: アラニントリペプチドの分布

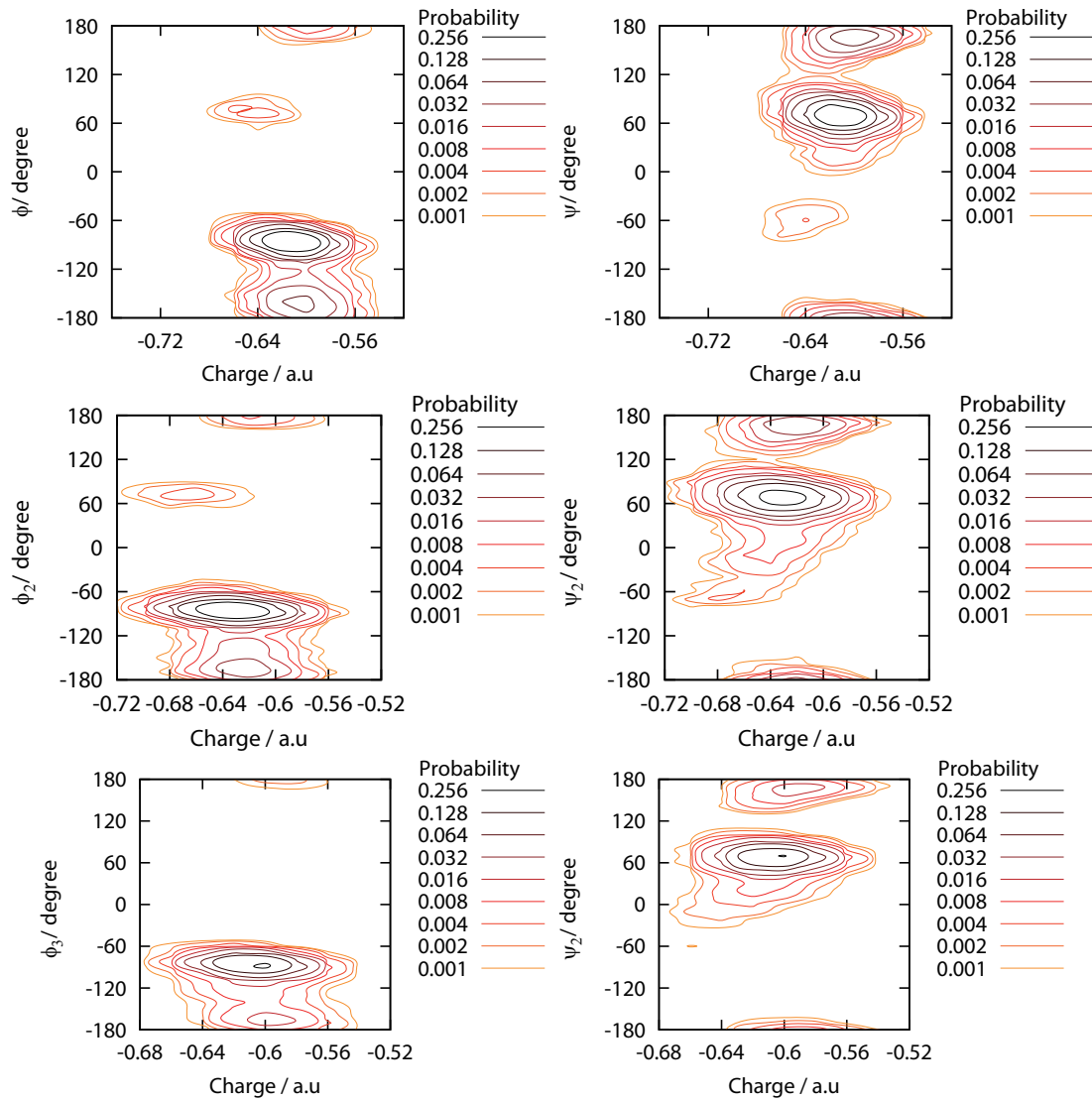


図 3.12 二面角に対するアラニル基酸素の電荷の確率分布. 左列: ϕ , 右列: ψ に対する, 上段: アラニンジペプチド, 中段: アラニントリペプチド二残基目, 下段: アラニントリペプチド二残基目の分布

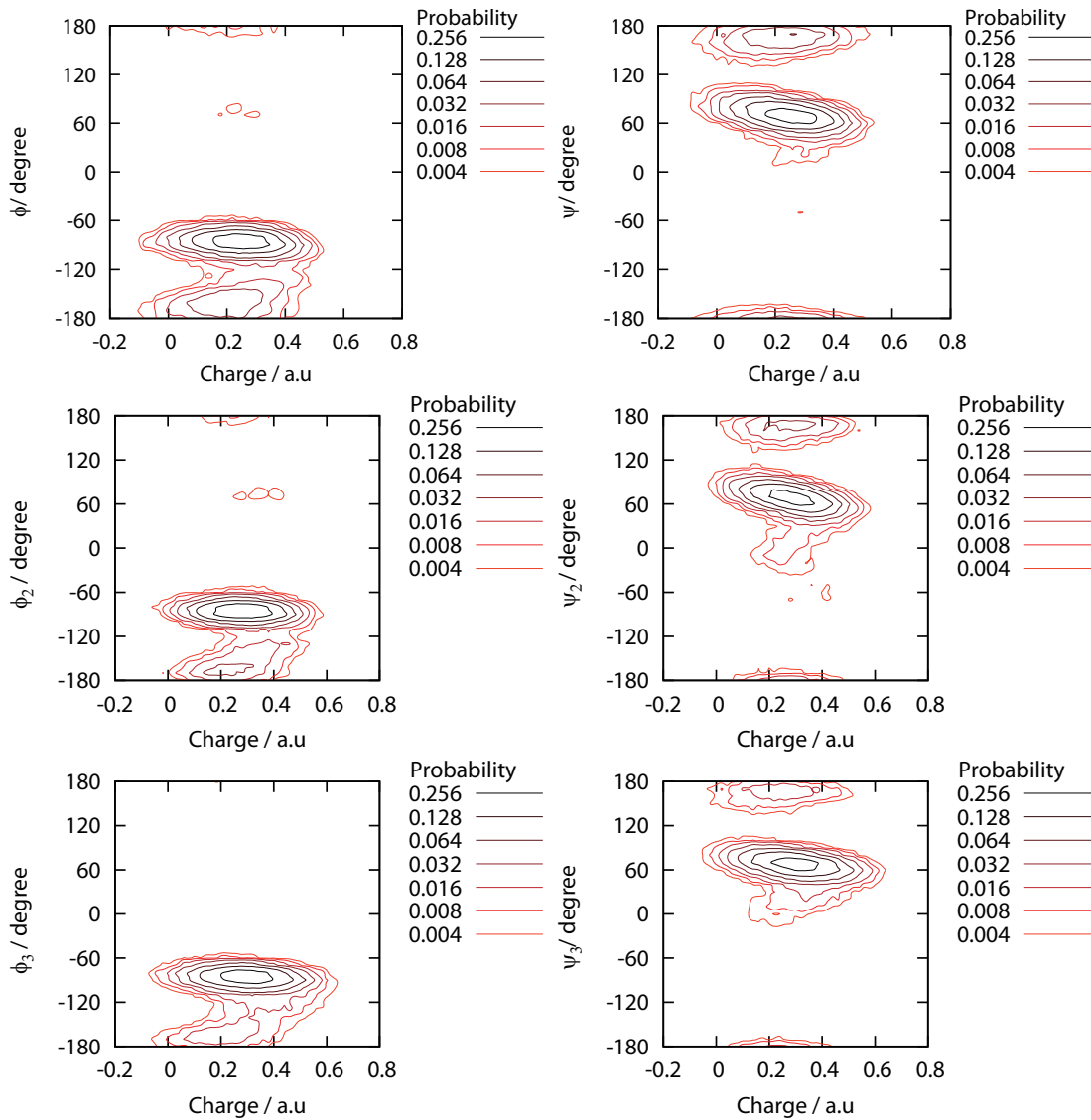


図 3.13 二面角に対する α 炭素の電荷の確率分布. 左列: ϕ , 右列: ψ に対する, 上段: アラニンジペプチド, 中段: アラニントリペプチド二残基目, 下段: アラニントリペプチド二残基目の分布

3.3.5 AMBER 力場との比較

AMBER をはじめとする古典近似の分子動力学法ではポテンシャルエネルギー $U(\mathbf{q})$ を

$$U(\mathbf{q}) = \sum K_{bond}(l - l_0)^2 + \sum K_{angle}(\theta - \theta_0)^2 + \sum \frac{V_n}{2}(1 - \cos(n\phi - \gamma)) + \sum_{i>j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{Z_i Z_j}{\epsilon r_{ij}} \right] \quad (3.1)$$

と近似することで、原子種ごとに共通のパラメータを用いた表現を可能にしている。ここで K_{bond} , K_{angle} は伸縮・変角振動を調和振動子で近似したときの力の定数, V_n は n -fold のエネルギー障壁, A_{ij} および B_{ij} は van der Waals のパラメータである。これらのパラメータは実験値あるいは量子化学計算による値を良く再現するように決められているが、AMBER ff99 および ff99SB 力場では二面角のエネルギー項のパラメータはその他すべてのパラメータが決定された後に決められる。したがって、二面角のパラメータには 3.1 式で表現できないエネルギーや、パラメータの誤差などが含まれてしまっている。特に、点電荷の揺らぎや van der Waals 相互作用の非加算性といった性質は、AMBER ff99 や ff99SB では考慮されていないため、このような項が二面角のパラメータに混入し精度向上を難しくしている。さらに、二面角の回転を記述するエネルギー表式はそもそも古典力学からは説明できないものもあり [92]、この項のパラメータ決定は非常に困難な作業である。

その一方で Hartree Fock 法は最も基本的な *ab initio* MO 法であるが、誘起力 [93] のような AMBER ff99 や ff99SB では考慮されない van der Waals 力のある程度考慮することが可能である。したがって、*ab initio* 分子動力学法は古典力場の信頼度を評価するための指標となりえる。

アラニントリペプチドについて AMBER ff99 力場および ff99SB 力場を用いてマルチカノニカル分子動力学シミュレーションを行い、本研究の結果と比較した。プログラムは AMBER6[90] を用いた。計算は本研究と同じ初期条件から始め、それぞれ 10 ns 実行した。得られた自由エネルギーをそれぞれ図 3.14, 図 3.15 に示す。

図 3.14 からわかるように AMBER ff99 力場は α_R 領域に片寄った分布を形成している。このことは経験的に AMBER ff99 は α ヘリックスを形成しやすいと評価されていること [6] と一致する。AMBER ff99 力場はアラニンジペプチドをモデル分子に設計されている。アラニンジペプチドは i 番目と $i+4$ 番目の残基間で水素結合を作る α ヘリックス、あるいは本研究で用いた i 番目と $i+3$ 番目の残基間で水素結合を作る β ターンのような構造を形成できないため、図 2.4 で示したように α_R 領域はエネルギー極小構造ではない。

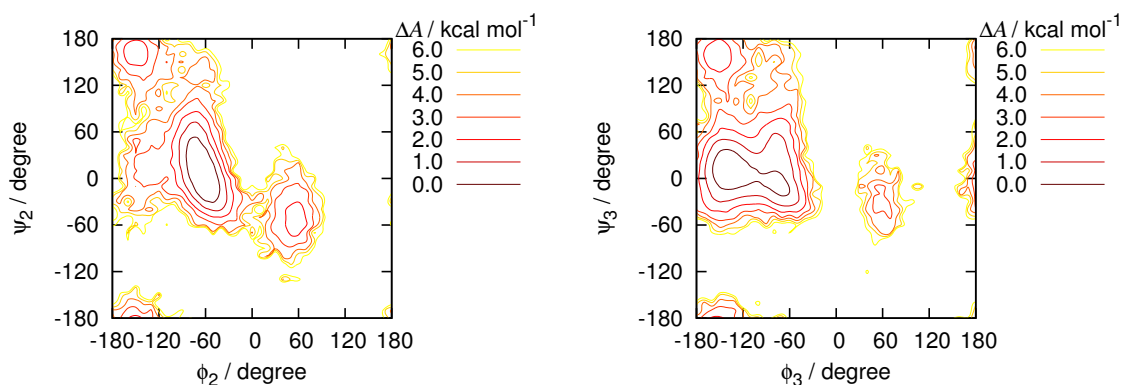


図 3.14 AMBER ff99 による自由エネルギー地形

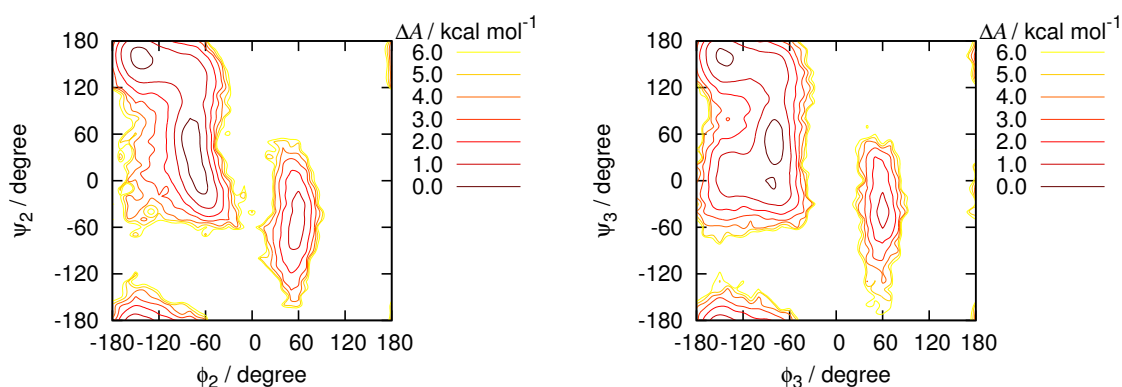


図 3.15 AMBER ff99SB による自由エネルギー地形

AMBER ff99 のパラメータはアラニンジペプチドの数点のエネルギー極小構造のエネルギーを再現するように決められているため、結果として α_R 構造のエネルギーを過大安定評価するものになったと考えられる。これに対して図 3.15 に示した AMBER ff99SB 力場はモデル分子としてアラニントラペプチド (Ace-Ala-Ala-Ala-Nme) を用いており、ff99 と比べ α_R 構造のエネルギー評価の信頼度は高くなると考えられる。

三残基目のアラニル基は AMBER ff99, ff99SB 共に $(\phi, \psi) = (-180^\circ, 0^\circ)$ 付近でエネルギー極小となっている。本研究による結果、また HF/3-21G によるポテンシャルエネルギー地形 [38] ではこの近傍の α_P 構造 $(\phi, \psi) = (-180^\circ, -30^\circ)$ がわずかに極小構造であるが、エネルギーが高く、より高精度な LMP2/cc-PVTZ 以上のエネルギー計算を行っても重要な構造にはなり得ない [21]。AMBER 力場では二面角のエネルギーを特徴づけるパラメータ ϕ/ψ はいずれの力場も $(\phi, \psi) = (-180^\circ, 0^\circ)$ が最小となっており [6,15]、過大に安定と見積もっているため、この構造は古典力場による偽極小であると考えられる。

次に端間距離 $r(\text{OH})$ による構造の分布について考察する。図 3.16 はアラニントリペ

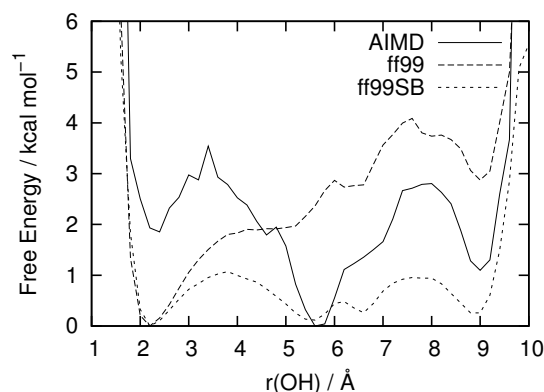


図 3.16 アラニントリペプチドの端間距離 $r(\text{OH})$ に対する自由エネルギー地形

プチドの端間距離 $r(\text{OH})$ に対する自由エネルギー地形について本研究の結果と AMBER ff99 および ff99SB による結果を比較したものである。先に述べたように AMBER ff99 力場は α_{R} 構造を過大に安定評価しているため、その組み合わせである $\alpha_{\text{R}}\alpha_{\text{R}}$ 構造が圧倒的に安定となっている。それに対して AMBER ff99SB 力場は本研究と同様 $r(\text{OH})$ によって大まかに 3 つの領域に分類することができる。AMBER ff99SB 力場における構造分布を表 3.1 と同様の領域に分類したものを表 3.4 に示す。

$r(\text{OH})=3.5 \text{ \AA}-10.0 \text{ \AA}$ の領域においては、本研究と同様 C7_{eq} 構造と C5 構造の組み合わせからなっているが、 GC 構造が減少し、 P_{II} 構造の占める割合が増加している。AMBER ff99SB による Ramachandran マップでの自由エネルギー地形図 3.15 から GC 領域は不安定であり、また、 P_{II} 構造は C7_{eq} 構造と C5 構造の間にある遷移状態として比較的安定と見積もられる。 $7.5 \text{ \AA} < r(\text{OH}) < 10.0 \text{ \AA}$ 領域の $\text{P}_{\text{II}}\text{P}_{\text{II}}$ 構造は、どの酸素原子も水素結合形成に関与しておらず、二面角のエネルギーのみによって安定化していた。このような構造がわずかながらも出現していることから、ff99SB 力場は P_{II} 領域を安定に見積もりすぎている可能性がある。 $r(\text{OH})=1 \text{ \AA}-3.5 \text{ \AA}$ の区分においても β ターン $\text{TypeII}(\text{P}_{\text{II}}\alpha_{\text{L}})$ として P_{II} 構造が見られる事から、 P_{II} 構造のエネルギーを正しく評価することが重要であることが示唆される。その一方で、本研究における自由エネルギー地形 (図 3.4, 図 3.5) が AMBER 力場と比べ凹凸の激しいものとなっていることからわかるように、HF/3-21G はエネルギーの相対値がより高精度な量子化学計算と比べ悪いことが知られている。現在の計算機資源では高精度な量子化学計算を用いた *ab initio* 分子動力学計算を実行することは現実的ではないが、計算機の発展によってより確かな検証が行えるようになると考えられる。

AMBER 力場によって出現する偽極小領域 $(\phi, \psi) = (-180^\circ, 0^\circ)$ は、その周辺の α_{P} 構造や GC 構造とはエネルギー曲面上の性質は大きく異なるが、アラニントリペプチドについては、これらの構造は水素結合形成などにはあまり影響してないため α_{P} 構造や GC 構造

表 3.4 端間距離によって3つに分類した AMBER ff99SB による構造の分布

| | $r < 3.5 \text{ \AA}$ | $3.5 \text{ \AA} < r < 7.5 \text{ \AA}$ | $7.5 \text{ \AA} < r < 10.0 \text{ \AA}$ |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| $\alpha_R \alpha_R$ | 28.1 % | $C7_{eq} C7_{eq}$ 36.0 % | $C5 C5$ 66.0 % |
| $C7_{eq} \alpha_P$ | 19.9 % | $C5 C7_{eq}$ 12.1 % | $C5 P_{II}$ 19.9 % |
| $\alpha_R \alpha_P$ | 10.5 % | $P_{II} C7_{eq}$ 6.9 % | $P_{II} C5$ 9.7 % |
| $\alpha_R GC$ | 9.4 % | $C7_{eq} \alpha_R$ 6.7 % | $P_{II} P_{II}$ 2.4 % |
| $C7_{eq} \alpha_R$ | 7.5 % | $C7_{eq} C7_{ax}$ 4.6 % | $C5 GC$ 0.5 % |
| $C7_{ax} \alpha_P$ | 5.2 % | $C7_{eq} P_{II}$ 3.6 % | $C5 C7_{eq}$ 0.5 % |
| $\alpha_R C7_{eq}$ | 4.9 % | $\alpha_R C7_{eq}$ 3.4 % | $GC C5$ 0.5 % |
| $C7_{eq} GC$ | 4.5 % | $P_{II} C5$ 3.3 % | $\alpha_P C5$ 0.5 % |
| $C7_{ax} \alpha_R$ | 1.5 % | $C7_{eq} C5$ 3.3 % | |
| $P_{II} C7_{ax}$ | 1.1 % | $C7_{ax} C7_{eq}$ 3.1 % | |
| $P_{II} \alpha_L$ | 0.7 % | $\alpha_R C5$ 2.9 % | |
| $\alpha_D \alpha_R$ | 0.7 % | $P_{II} P_{II}$ 2.7 % | |
| $C7_{eq} C7_{eq}$ | 0.4 % | $C7_{eq} GC$ 2.1 % | |
| $C7_{ax} GC$ | 0.4 % | $C7_{ax} P_{II}$ 1.9 % | |
| | | $C7_{eq} \alpha_P$ 1.0 % | |
| | | $C5 \alpha_R$ 0.8 % | |
| | | $C7_{ax} C5$ 0.8 % | |
| | | $C5 C7_{ax}$ 0.6 % | |
| | | $P_{II} C7_{ax}$ 0.6 % | |
| | | $C5 P_{II}$ 0.4 % | |
| | | $C5 GC$ 0.4 % | |
| | | $P_{II} \alpha_R$ 0.4 % | |
| | | $GC C7_{eq}$ 0.4 % | |
| | | $\alpha_R GC$ 0.4 % | |
| | | $\alpha_R \alpha_R$ 0.4 % | |
| | | $C7_{ax} C7_{ax}$ 0.4 % | |

の代替構造として機能していると考えられる。この領域で ψ が約 20° の精度での議論が必要な時にこれらの力場を使うことには注意が必要である。

最後に隣り合う残基間の構造の影響について考察する。AMBER ff99SB 力場から得られた各残基の $C7_{eq}$ 構造と $C5$ 構造の割合は表 3.5 のようになった。

表 3.5 アラニントリペプチドの構造の出現確率。

| 構造 | 確率 | 構造 | 確率 |
|-----------------|-------|------------------|-------|
| 二残基目が $C7_{eq}$ | 0.220 | $C7_{eq}C7_{eq}$ | 0.073 |
| 三残基目が $C7_{eq}$ | 0.203 | $C5C5$ | 0.102 |
| 二残基目が $C5$ | 0.218 | $C5C7_{eq}$ | 0.044 |
| 三残基目が $C5$ | 0.182 | $C7_{eq}C5$ | 0.015 |

各残基がそれぞれ独立に構造を形成すると仮定したときにこのような分布になる可能性をカイ二乗検定から推定したところ 2.2×10^{-16} 以下であり、本研究と同様構造形成に影響を及ぼしあうことがわかった。古典分子動力学法の範疇でも再現されたことから、この現象はエネルギー表式のうち二面角項などが主要な役割を果たすような局所的なものよりも、静電相互作用や van der Waals 相互作用のような原子間相互作用エネルギーによるものと考えられる。そのような相互作用として双極子双極子相互作用が挙げられる。片方のアミノ酸残基が構造を形成した際局所的な双極子が生じ、この双極子と相互作用する様な構造が隣接残基で形成されやすくなっていると考えられる。このような考え方の基では、 $C7_{eq}$ と $C5$ ではこのような局所的な双極子の向きが逆向きであるため、 $C7_{eq}C5$ や $C5C7_{eq}$ のような構造では不安定化することになる。

3.4 まとめ

アラニントリペプチドの構造は、アラニンジペプチドで安定な構造の組み合わせである $C7_{eq}C7_{eq}$ や $C5C5$ の他に、ペプチド鎖が伸長したことによって β ターンを形成するような構造が安定となった。 β ターンについては $\alpha_R\alpha_R$ と $P_{II}\alpha_L$ の二つの構造が考えられるが、 $P_{II}\alpha_L$ は観測できなかった。一方古典力場 AMBER ff99SB を用いた計算では $P_{II}\alpha_L$ はわずかに存在した。 P_{II} 領域の自由エネルギー地形を比較した結果、AMBER ff99SB は P_{II} 構造をやや安定に評価している可能性があるが、本研究で用いた HF/3-21G レベルはエネルギー地形の信頼度は高くは無いため、より高精度な *ab initio* 分子動力学計算を行うことで明らかにできると考えられる。

P_{II} も α_L もアラニンジペプチドではあまり安定ではないことから、この構造の出現確率を正しく見積もることが古典力場の設計に重要である。また、各アミノ酸残基の構造は独

立に形成するのではなく、片方が形成されることによりもう片方の形成が促進される傾向があった。

CHELPG法によって原子に割り当てられた電荷はアラニンジペプチドとアラニントリペプチド共に同じような傾向を示した。特に α 炭素の電荷は結合する ψ の回転に対して強い相関が見られた。

第 4 章

水中アラニンジペプチドへの適用: 生体分子の溶媒効果

4.1 背景

古典力場を用いた分子動力学法は高速に計算できるため、生体分子のシミュレーションに広く用いられている。付録 A で詳しく述べるように、力場はモデル分子を基に設計されており、蛋白質の場合はアラニンペプチドが基になっていることが多い。標準的な力場には準備されていないような特別な化学種を含む系を計算する際には力場を自作する必要があるが、通常は系そのものあるいは系を単純化したモデル分子から量子化学計算によって組み立てることになる。

力場を作成する際、蛋白質を構成するアミノ酸は側鎖の有無によって二分することができ、アラニンとグリシンがそれぞれのモデル分子となっている。例えば AMBER ff99 力場はモデル分子として気相のアラニンジペプチドを採用していることから、この力場はアラニンジペプチドに関しては実験を忠実に再現すると考えられる。実際 AMBER ff99 力場を用いて計算した気相中アラニンジペプチドの自由エネルギー地形は、これまでに報告されてきた実験結果をほぼ説明することができる。

一方でこの力場を水を陽に配置した水中のアラニンジペプチドに適用すると、実験で最も安定と報告されている P_{II} 構造を過小評価し、実験で観測されていない α_P 構造を安定に見積もってしまうなど、実験と大幅に異なる結果になってしまう。生体分子はその多くが水中に存在するため、生体分子の振る舞いを計算機シミュレーションから明らかにするためには、生体分子と水の相互作用すなわち溶媒効果を正しく表現できなくてはならない。

ab initio 分子動力学法は系の状態を第一原理的に求める手法であり、力場のようなパラメータを必要としないので水的环境に対して正しく応答することが期待できる。そこで本研究では、計算コストの観点から水分子間の相互作用は古典力場によって近似し、アラニ

ンジペプチドにかかわる相互作用を *ab initio* MO 法を用いることで生体分子の振る舞いおよび溶媒効果を明らかにし、生体高分子のシミュレーションを行う際の指標を打ち立てることを目的とした。

4.2 計算手法

4.2.1 TIP3P モデルと剛体

本研究では水のモデルとして TIP3P モデルを用いた [94]。これは水分子を剛体として扱う方法で、水中の生体分子のシミュレーションに広く用いられている。剛体はその重心の位置と向きを指定することによって一意的に記述することが可能である。したがって 1 つの剛体系の状態を記述するのに必要な変数は重心の座標と速度、そして四元数 $\mathbf{q} = (q_0, q_1, q_2, q_3)^T$ と慣性主軸周りの角速度 $\boldsymbol{\omega} = (\omega_1, \omega_2, \omega_3)^T$ である。重心の運動は Newton の運動方程式を解き、向きの変化は以下の式を解くことによって表される [95,86]。

$$\begin{pmatrix} \ddot{q}_0 \\ \ddot{q}_1 \\ \ddot{q}_2 \\ \ddot{q}_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\omega_1 & -\omega_2 & -\omega_3 \\ \omega_1 & 0 & \omega_3 & -\omega_2 \\ \omega_2 & -\omega_3 & 0 & \omega_1 \\ \omega_1 & \omega_2 & -\omega_3 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_0 \\ q_1 \\ q_2 \\ q_3 \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

この角速度 $\boldsymbol{\omega}$ の時間発展は、 T は剛体に働くトルク、 I は慣性モーメントを用いて Euler の運動方程式によって記述される。この剛体の回転を記述する運動方程式の導出は付録 C で行った。

$$\dot{\omega}_i = T_i - \frac{I_k - I_j}{I_i} \omega_j \omega_k \quad (4.2)$$

ここで j, k は慣性主軸の i 軸と直交する他の慣性主軸を表す。

4.2.2 計算条件

水中アラニンジペプチドの密度は文献に明示されていなかったため、あらかじめ AMBER ff99 力場を用いて 1 気圧下 300 K 定温定圧環境のシミュレーションを行い、本系の密度を 0.988 g cm^{-3} と定めた。この密度を再現するようにアラニンジペプチドを中心に半径 14.295 \AA の範囲に 410 個の TIP3P で近似した水分子を配置し、水滴中のアラニンジペプチドの系を構築した。初期構造を図 4.1 に示す。この半径を超えた水分子には中心に向かって力の定数 $k=1.5 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$ の力がかかるように束縛した。またアラニンジペプチドが水滴の中心に配置されるように、アラニンジペプチドの重心の運動量を常にゼロにした。この系について AMBER ff99 で平衡化を行った後、時間刻み 0.5 fs で 1 ns のマルチカノニカル QM/MM 分子動力学シミュレーションを行った。その際アラニンジペ

プチドの電子状態は，水分子が形成する電場中のハミルトニアン \mathcal{H} を用いて HF/3-21G レベルで求めた．アラニンジペプチドと水の間の van der Waals 力は Hartree-Fock 理論では記述できないが，本研究では液体の物性を再現するように決定され広く使われている古典力場 AMBER ff94[11] を用いて近似した．このような QM 領域と MM 領域の相互作用の取り扱いには Electronic Embedding 法とよばれるものである．

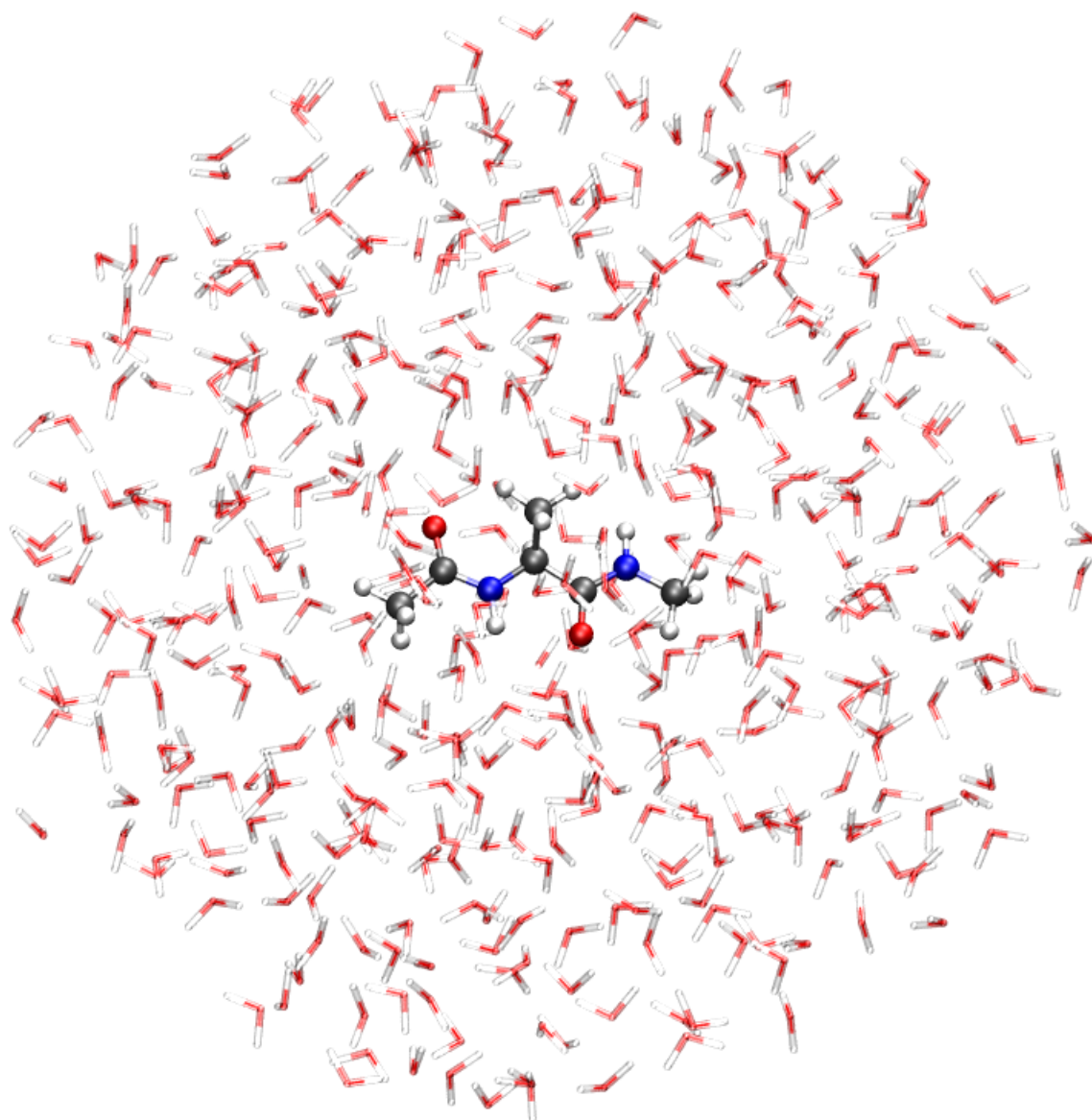


図 4.1 水滴中アラニンジペプチドの初期構造

4.3 結果と考察

4.3.1 マルチカノニカル関数の構築

前章と同様 AMBER プログラムパッケージの LEaP モジュールを用いて伸展した初期構造を発生させた。その後 AMBER ff99 力場を用いて 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 700, 800 K の 13 種のカノニカル MD シミュレーションにより平衡化を行った。この 13 種の平衡化後の構造を初期構造および初期速度としてカノニカル QM/MM シミュレーションを 25 ps ずつ行い、初期のマルチカノニカル関数を設計した。本系では水分子間の相互作用が多いため 300 K から 800 K の温度範囲に相当するエネルギー幅は $1700 \text{ kcal mol}^{-1}$ と広く、初期のマルチカノニカル関数では全域にわたるエネルギー分布を得ることはできなかった。これは QM/MM MD 計算には 1 ステップあたりの計算コストが大きいため、マルチカノニカル関数を設計するために必要なサンプル数が不足し、不正確なマルチカノニカル関数になってしまいがちとなるからである。そこで本研究ではエネルギー領域を互いに重なりをもった 3 つの領域に分け、そのそれぞれのマルチカノニカル関数を設計した後これらの融合とマルチカノニカル関数の精密化を行う過程を繰り返すことで、300 K から 800 K に対応する幅広いエネルギー領域を覆うエネルギー分布を生成するマルチカノニカル関数を構築することができた。このようにして得られたエネルギー分布およびマルチカノニカルシミュレーションによって探索した領域を図 4.2 に示す。

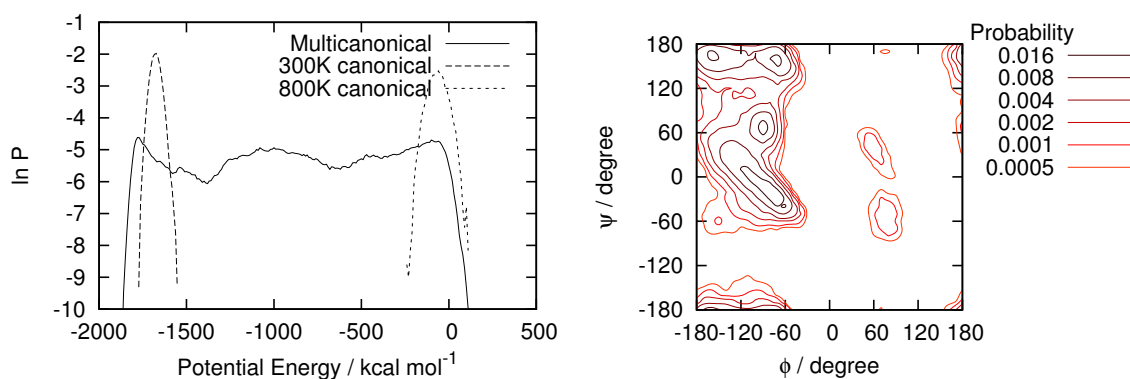


図 4.2 左：マルチカノニカルシミュレーションから得られたエネルギー分布，右：探索した空間

4.3.2 自由エネルギー地形

マルチカノニカルアンサンブルを変換して得られた 300 K カノニカル分布から計算した自由エネルギー地形を図 4.3 に示す. また比較のために気相中での自由エネルギー (図 2.4) を再掲する. 水中では, 気相中で安定な C7, C5 構造よりも α_R , P_{II} 構造が安定と

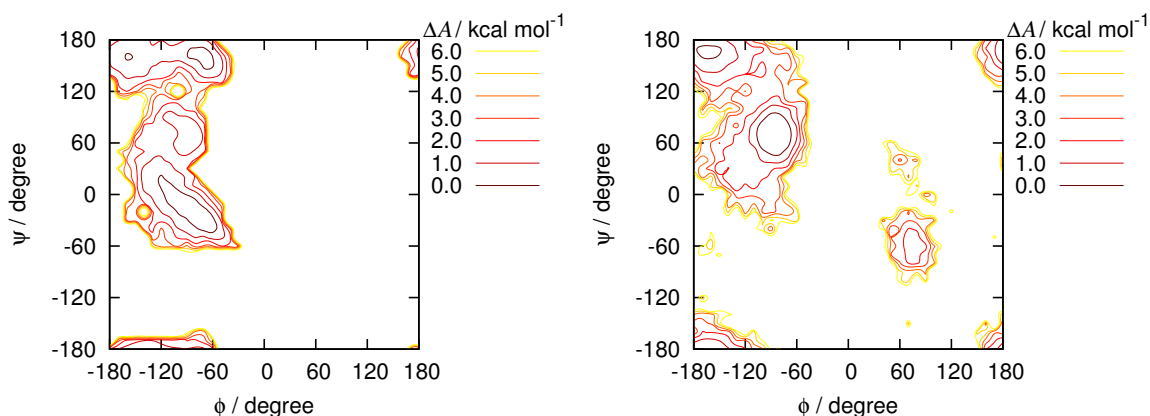


図 4.3 左: 水中, 右: 気相 alanine dipeptide の自由エネルギー地形

なった. 以降各構造を表 4.1 に示した領域によって定義する. 尚, ポテンシャルエネルギーはアンサンブル平均と標準偏差の値を示した. NMR 実験では P_{II} 構造は α_R 構造よりも 1 kcal mol⁻¹ 以上安定と考えられている [30]. 本研究では P_{II} よりも α_R の方が安定と見積もったが, 実験で指摘されている構造 (P_{II}, α_R , C5, C7_{eq})[29-36] を過不足無く再現したことから, 溶媒効果を正しく取り込んだシミュレーションを行うことができたと考えられる.

表 4.1 水中アラニンジペプチドの構造の定義と自由エネルギー・ポテンシャルエネルギー

| Conf. | ϕ | ψ | ΔA^a | ΔU^a | Probability |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------|-------------|
| α_R | $-240^\circ < \phi < 0^\circ$ | $120^\circ < \psi < 50^\circ$ | 0.00 | 0.00 ± 29.61 | 0.559 |
| P _{II} | $-120^\circ < \phi < 0^\circ$ | $120^\circ < \psi < 240^\circ$ | 2.70 | 5.56 ± 29.77 | 0.190 |
| C5 | $-240^\circ < \phi < -120^\circ$ | $120^\circ < \psi < 240^\circ$ | 3.13 | 13.50 ± 28.87 | 0.159 |
| C7 _{eq} | $-150^\circ < \phi < 0^\circ$ | $50^\circ < \psi < 120^\circ$ | 4.53 | 5.06 ± 27.96 | 0.091 |

a : kcal mol⁻¹

4.3.3 水の構造と電荷変動

本研究の従来研究に対する主な優位点は、水を陽に考慮している点と量子化学計算によって電荷の揺らぎを取り扱っている点である。まず水分子の分布の様子を知るために三次元密度分布を求めた(図4.4)。

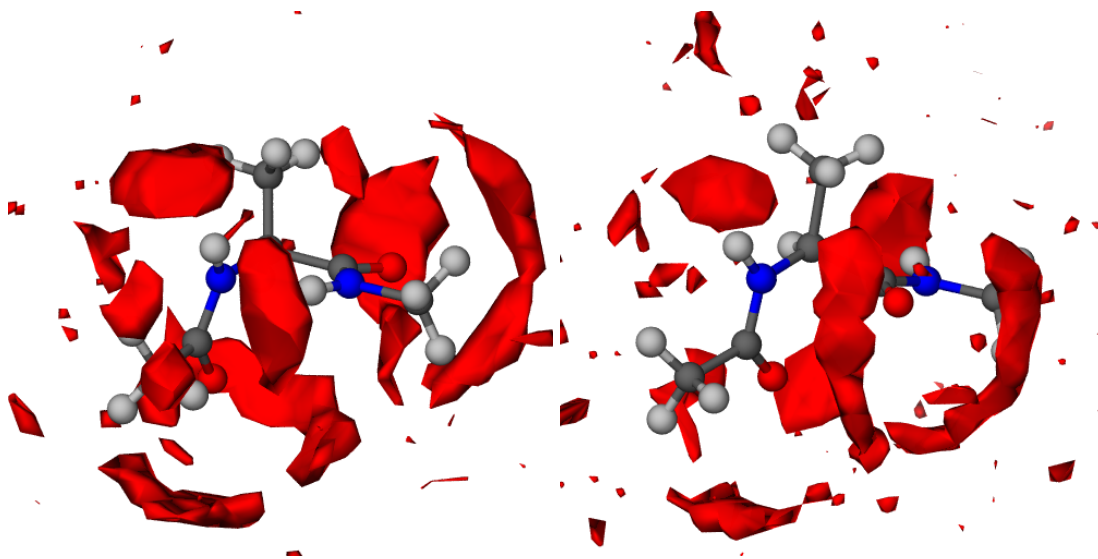


図4.4 左： α_R 構造，右： P_{II} 構造の周りの水の三次元密度分布．およそ 2 \AA^3 のグリッドにつき1つの水分子が入ることに対応する $g(x, y, z) > 15$ 以上の密度分布を表示している．

これはアラニンジペプチドに対する水の分布をアンサンブル平均したものであり， $\mathbf{r}(x, y, z)$ における水分子の数密度 $\langle n(x, y, z) \rangle$ を用いて以下のように表される，バルクの水に対する水分子の存在比率を表す指標である．

$$g(x, y, z) = \frac{\rho(x, y, z)}{\rho_0} = \frac{\langle n(x, y, z) \rangle}{\rho_0 \Delta x \Delta y \Delta z} \quad (4.3)$$

ここで ρ_0 はバルクの水の数密度， $\rho(x, y, z)$ および $\langle n(x, y, z) \rangle$ は位置 (x, y, z) における水分子の数密度と水分子の数のアンサンブル平均であり，グリッド辺を $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 1 \text{ \AA}$ の立方格子として計算した．シミュレーション中に水分子はアラニンジペプチドの周りを流れたり，交換したりといったことが起きているが，安定に存在し続けられる部位はある程度限定されており，疎水性官能基であるメチル基の周りには水はあまり存在せず，親水性官能基であるペプチド基の周りを包むように水が分布していることがわかった．特にカルボニル基周辺では酸素原子を頂点とする円錐のふちに沿うように水分子が分布した．この部分を平面に写像したものを図4.5に示す．

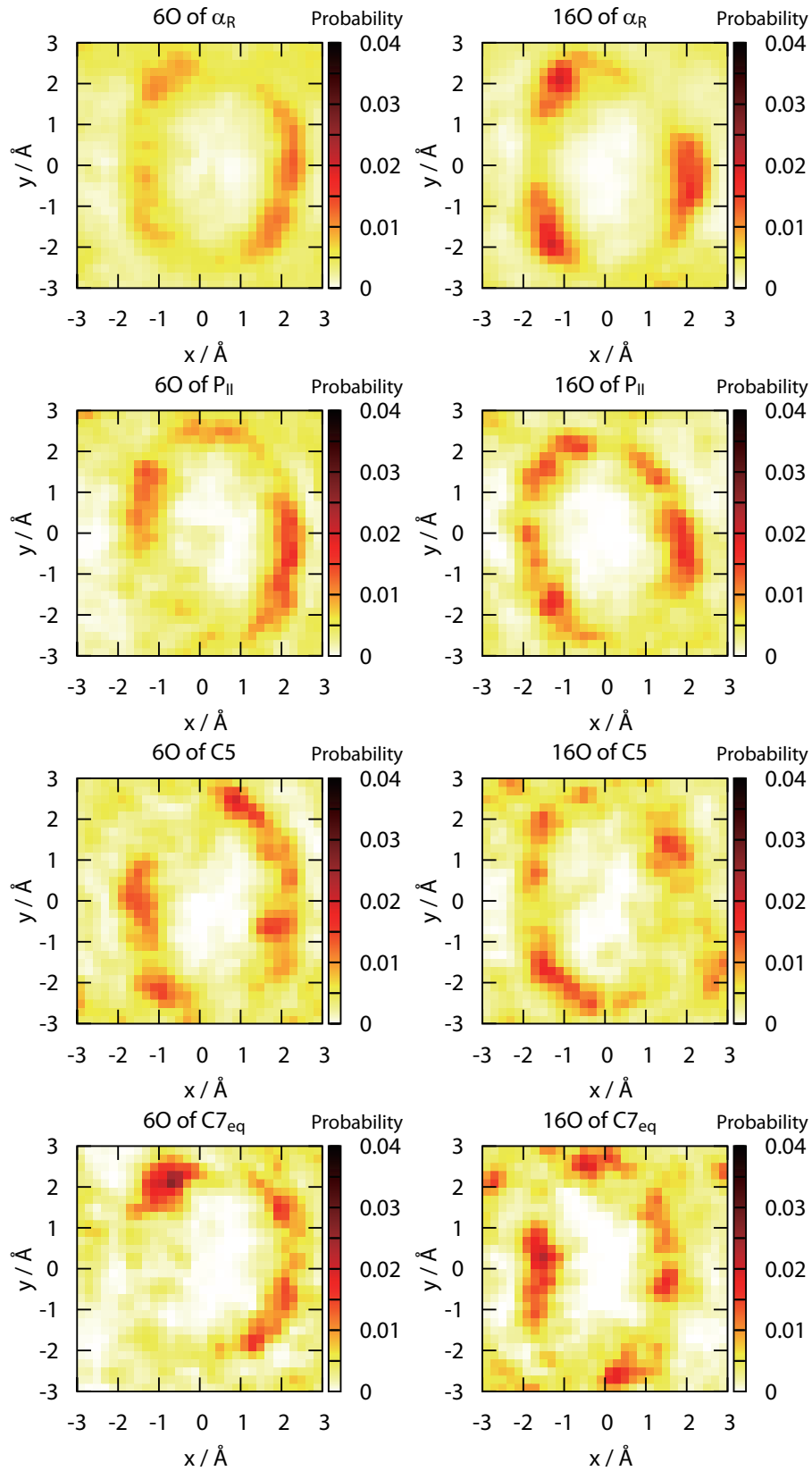


図 4.5 カルボニル酸素周りの水の分布. カルボニル酸素原子を原点, アセチル基メチル炭素あるいは α 炭素を $x > 0$ の x 軸上に配置した時の分布を示している.

アラニル基酸素周りの水分子は、構造に限らず、3~4箇所特に高密度に分布している。ペプチド基の酸素原子の電子軌道は sp^2 混成軌道であることを考えると、孤立電子対を介してペプチド平面上に水分子がそろう時のみ水素結合を形成すると考えられるが、Protein Data Bank 中のペプチド基の周りの結晶水の分布も本研究と同様に円錐のふちに沿っていることが知られている [96]。したがってこのように分布することで、酸素原子と接する水分子の数が最大になり Coulomb 相互作用により安定化していると考えられる。また、 $C7_{eq}$ 構造のアセチル基酸素 (6O) は N メチル基アミド水素 (18H) と水素結合しているため、 $x < 0, y < 0$ の領域に水分子は存在できないことがわかる。

次に動径分布関数を図 4.6, 図 4.7 に示す。動径分布関数は任意の原子から水分子までの距離の分布を示したものであり以下の式で表される。

$$g(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{\rho_0 4\pi r^2 \Delta r} \quad (4.4)$$

第一のピークがカルボニル酸素については $r(O...OW)=2.6 \text{ \AA}$ 、アミド水素については $r(H...OW)=1.8-2.0 \text{ \AA}$ 付近に来た後に極小点がそれぞれ $r=3.2 \text{ \AA}$, 2.4 \AA にあることから、第一水和圏までの距離をそれぞれ 3.2 \AA , 2.4 \AA とした。この領域について動径分布関数を積分することで水分子の配位数を知ることができる。表 4.2 に第一水和圏内の水分子の数を示した。アラニル基酸素の周りには約 3 個、アミド基水素の周りには約 1 個の水分子が配位していた。ただし、 $C7_{eq}$ および $C5$ は分子内水素結合を形成しているため対応するアミド水素 18H, 8H の水和水はやや少ない。

表 4.2 カルボニル酸素あるいはアミド水素からの距離と水和水の数の関係

| | | $r < 3.2$ | | $r < 2.4$ | |
|------------|-----|-----------|------------|-----------|------|
| α_R | 6O | 2.84 | α_R | 8H | 1.02 |
| α_R | 16O | 3.01 | α_R | 18H | 0.89 |
| P_{II} | 6O | 2.90 | P_{II} | 8H | 1.03 |
| P_{II} | 16O | 2.80 | P_{II} | 18H | 1.00 |
| C5 | 6O | 2.91 | C5 | 8H | 0.86 |
| C5 | 16O | 2.98 | C5 | 18H | 1.02 |
| $C7_{eq}$ | 6O | 2.49 | $C7_{eq}$ | 8H | 1.06 |
| $C7_{eq}$ | 16O | 2.93 | $C7_{eq}$ | 18H | 0.33 |

ペプチド基を構成する酸素と水素は水分子によって電荷分極を引き起こされるが、水はペプチド基の軸の周りに均等に配置していることから、ペプチド基の双極子が向きを変えずに、軸に沿って増大させるように電荷の分極が引き起こされている。表 4.3 は水中での

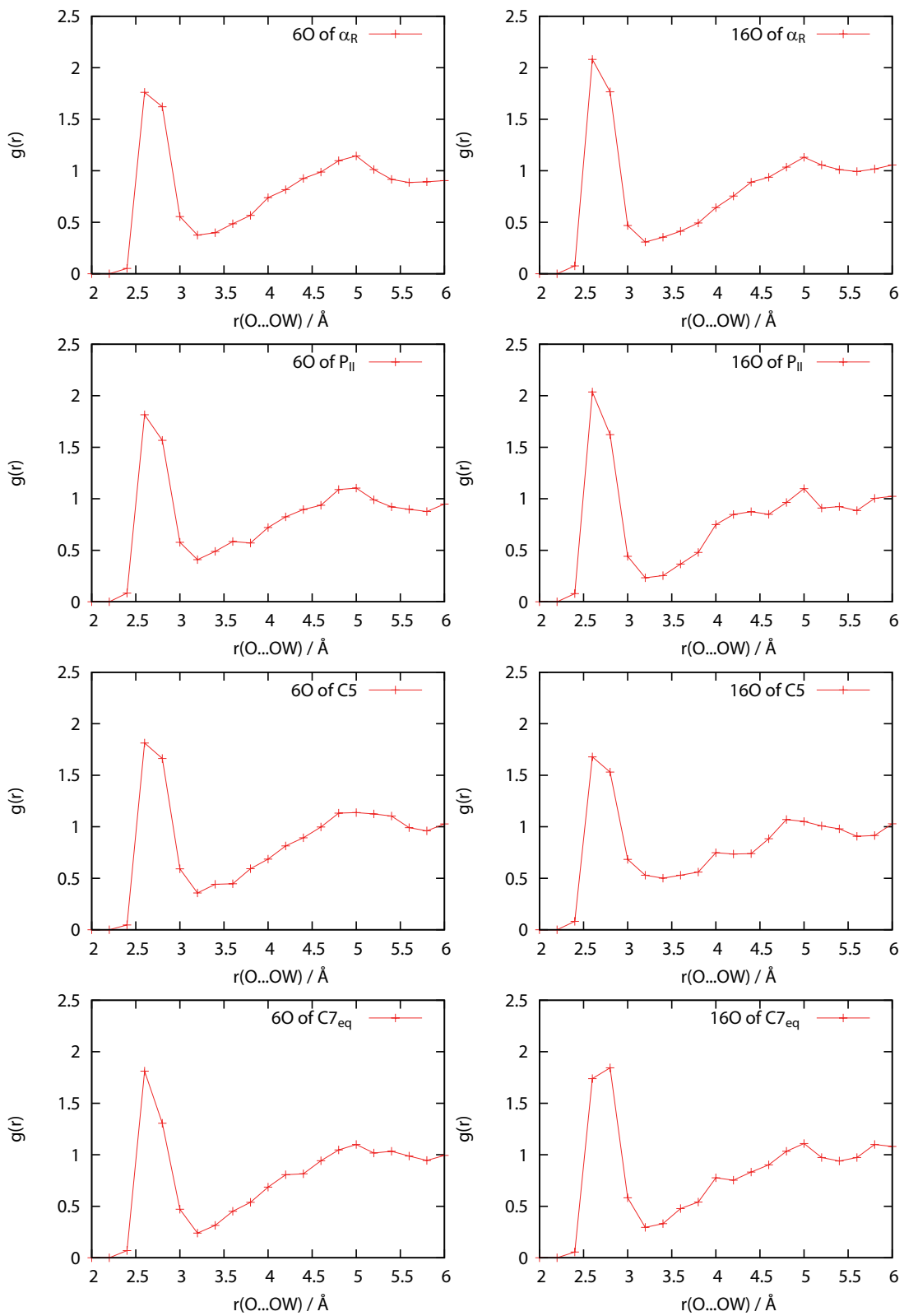


図 4.6 カルボニル酸素からの水分子の動径分布関数

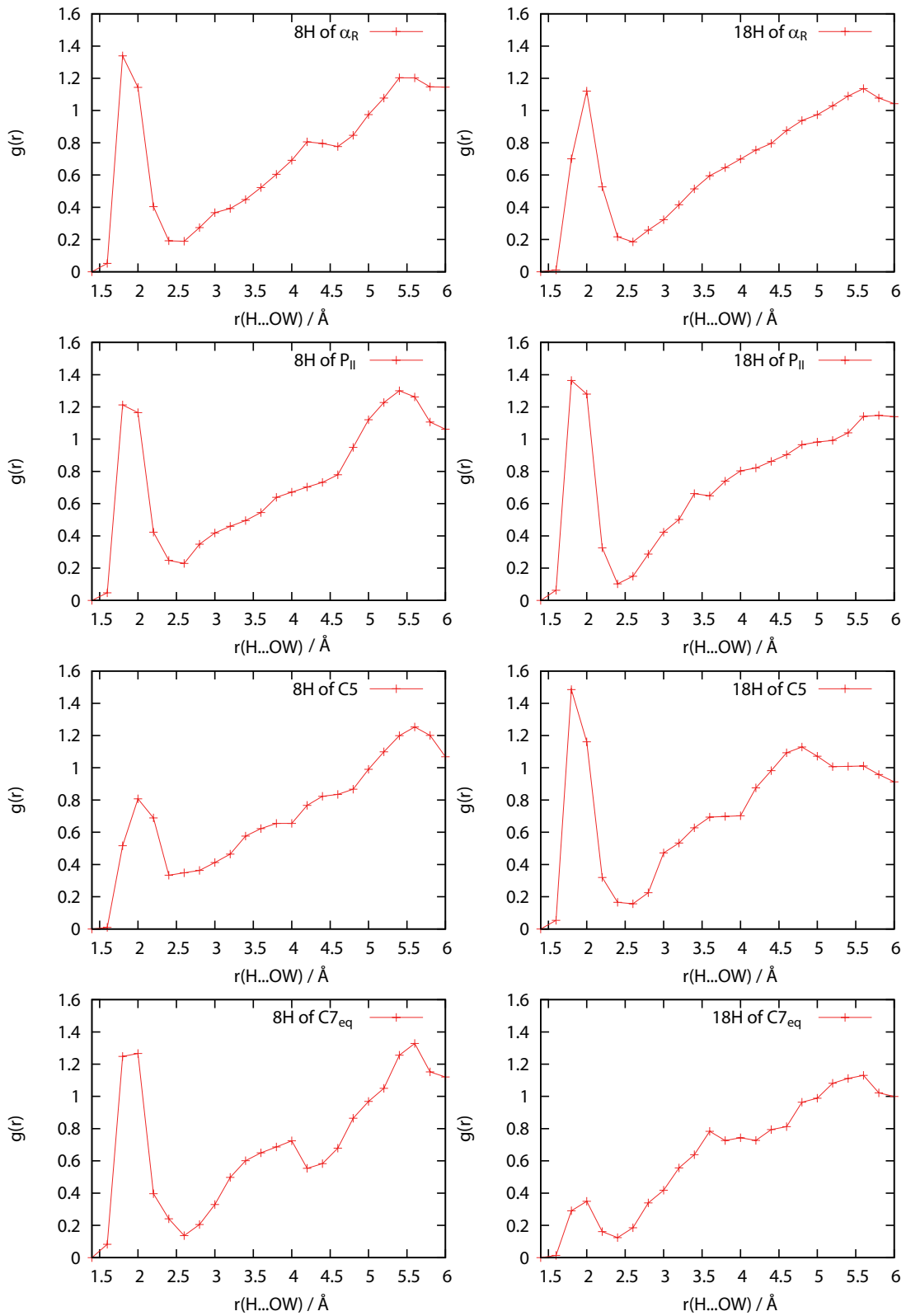


図 4.7 アミド水素からの水分子の動径分布関数

各原子の構造ごとの電荷平均を示したものである。また図 4.8 に全構造の電荷の平均について気相中との差を示した。ペプチド基は気相よりも水中の方が電荷分極していることがわかる。気相と同様酸素の電荷は分散が小さく、 α 炭素の電荷は 0.226 ± 0.126 と分散が大きかった。また、図 4.9 にアラニル基カルボニル酸素 (16O) と α 炭素の電荷の揺らぎの二面角 ϕ/ψ 依存性を示す。 α 炭素の電荷は二面角 ψ の変化に対して相関があり、前章でみた気相とほぼ共通の傾向があった。

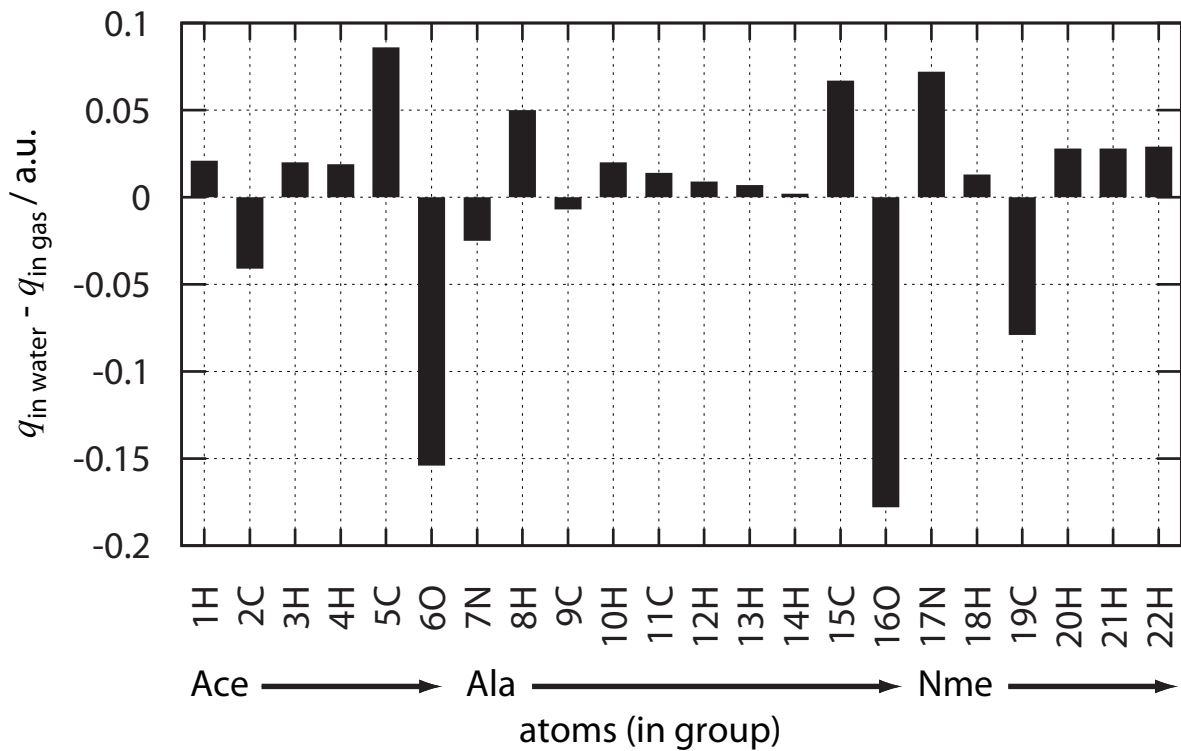


図 4.8 各原子における水中と気相の電荷のアンサンブル平均の差.

表 4.3 水中アラニンジペプチドの CHELPG 法による点電荷

| No. | α_R | | P _{II} | | C5 | | C7eq | | all | |
|-----|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| | $\langle q \rangle$ | σ | $\langle q \rangle$ | σ | $\langle q \rangle$ | σ | $\langle q \rangle$ | σ | $\langle q \rangle$ | σ |
| 1H | 0.168 | 0.023 | 0.166 | 0.023 | 0.168 | 0.026 | 0.171 | 0.023 | 0.168 | 0.024 |
| 2C | -0.578 | 0.059 | -0.579 | 0.063 | -0.590 | 0.058 | -0.579 | 0.064 | -0.580 | 0.060 |
| 3H | 0.169 | 0.023 | 0.167 | 0.025 | 0.166 | 0.024 | 0.170 | 0.025 | 0.168 | 0.024 |
| 4H | 0.168 | 0.024 | 0.166 | 0.024 | 0.168 | 0.025 | 0.171 | 0.022 | 0.168 | 0.024 |
| 5C | 0.995 | 0.063 | 1.027 | 0.054 | 1.035 | 0.055 | 0.974 | 0.054 | 1.005 | 0.063 |
| 6O | -0.814 | 0.037 | -0.828 | 0.031 | -0.810 | 0.033 | -0.799 | 0.029 | -0.814 | 0.036 |
| 7N | -0.801 | 0.090 | -0.860 | 0.075 | -0.860 | 0.088 | -0.789 | 0.088 | -0.821 | 0.092 |
| 8H | 0.422 | 0.028 | 0.433 | 0.027 | 0.405 | 0.039 | 0.423 | 0.027 | 0.422 | 0.031 |
| 9C | 0.203 | 0.110 | 0.267 | 0.131 | 0.242 | 0.155 | 0.255 | 0.119 | 0.226 | 0.126 |
| 10H | 0.080 | 0.034 | 0.052 | 0.041 | 0.049 | 0.044 | 0.049 | 0.035 | 0.067 | 0.040 |
| 11C | -0.319 | 0.085 | -0.361 | 0.075 | -0.270 | 0.089 | -0.363 | 0.079 | -0.323 | 0.088 |
| 12H | 0.102 | 0.031 | 0.120 | 0.032 | 0.098 | 0.034 | 0.115 | 0.030 | 0.106 | 0.033 |
| 13H | 0.105 | 0.027 | 0.118 | 0.029 | 0.095 | 0.028 | 0.117 | 0.028 | 0.107 | 0.029 |
| 14H | 0.106 | 0.035 | 0.103 | 0.030 | 0.073 | 0.033 | 0.096 | 0.026 | 0.099 | 0.035 |
| 15C | 0.792 | 0.070 | 0.848 | 0.081 | 0.820 | 0.080 | 0.806 | 0.063 | 0.809 | 0.077 |
| 16O | -0.805 | 0.037 | -0.786 | 0.037 | -0.750 | 0.035 | -0.765 | 0.036 | -0.789 | 0.042 |
| 17N | -0.575 | 0.079 | -0.707 | 0.086 | -0.700 | 0.081 | -0.691 | 0.091 | -0.631 | 0.103 |
| 18H | 0.362 | 0.032 | 0.404 | 0.030 | 0.413 | 0.028 | 0.380 | 0.037 | 0.380 | 0.038 |
| 19C | -0.051 | 0.112 | 0.020 | 0.122 | 0.031 | 0.122 | 0.057 | 0.123 | -0.014 | 0.124 |
| 20H | 0.091 | 0.033 | 0.075 | 0.035 | 0.078 | 0.034 | 0.064 | 0.037 | 0.083 | 0.035 |
| 21H | 0.088 | 0.034 | 0.077 | 0.036 | 0.071 | 0.034 | 0.069 | 0.036 | 0.082 | 0.035 |
| 22H | 0.090 | 0.033 | 0.076 | 0.035 | 0.072 | 0.035 | 0.071 | 0.033 | 0.083 | 0.035 |

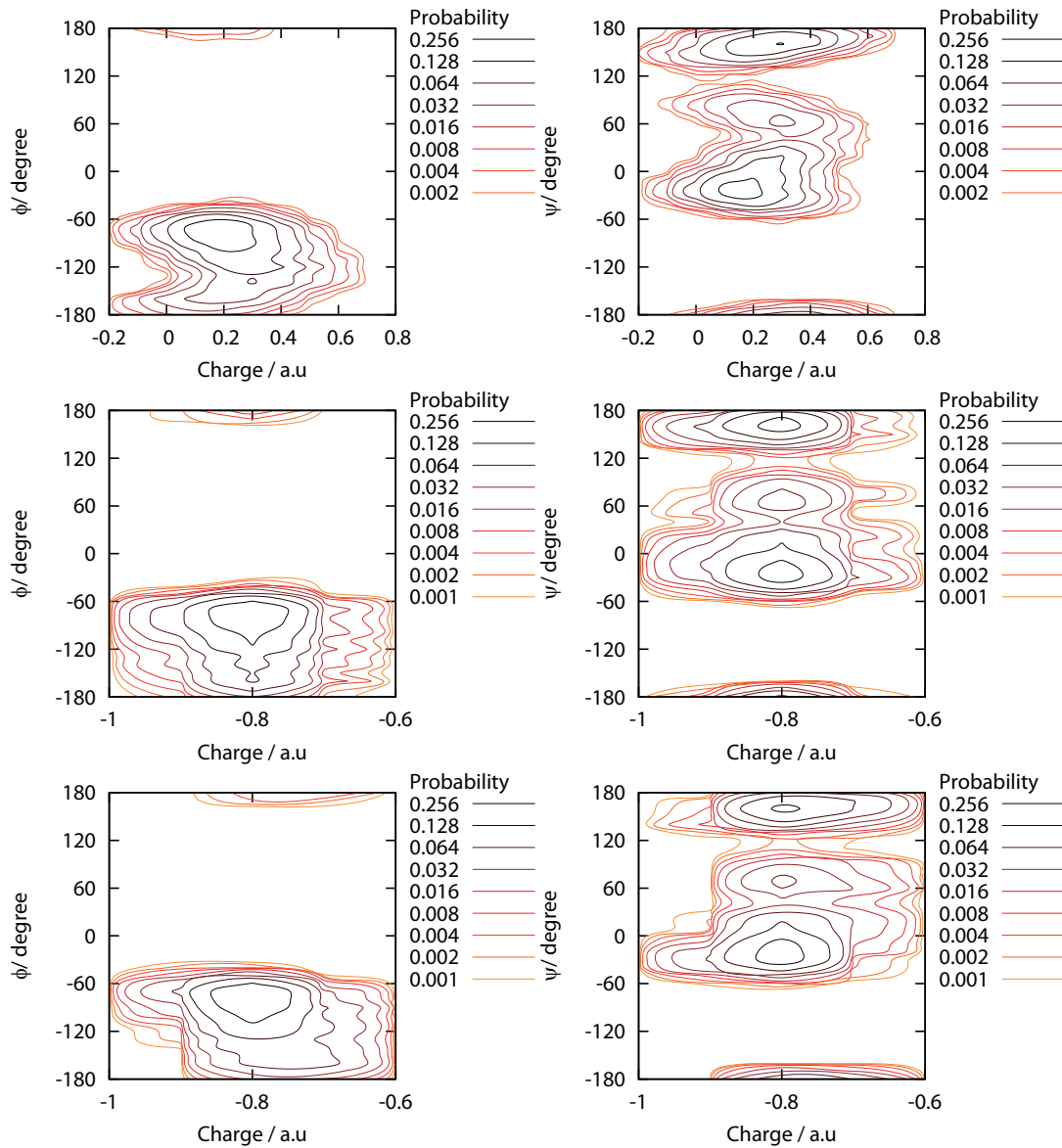


図 4.9 水中 α 炭素およびカルボニル酸素の電荷分布. 左列: 二面角 ϕ , 右列: 二面角 ψ に対する, 上段: α 炭素, 中段: アセチル基酸素 (6O), 下段: アラニル基酸素 (16O) の分布.

4.3.4 双極子の分布

気相中と水中のアラニンジペプチドの構造変化について考える. 図 4.10 はアラニンジペプチドの双極子モーメントの分布を示したものである.

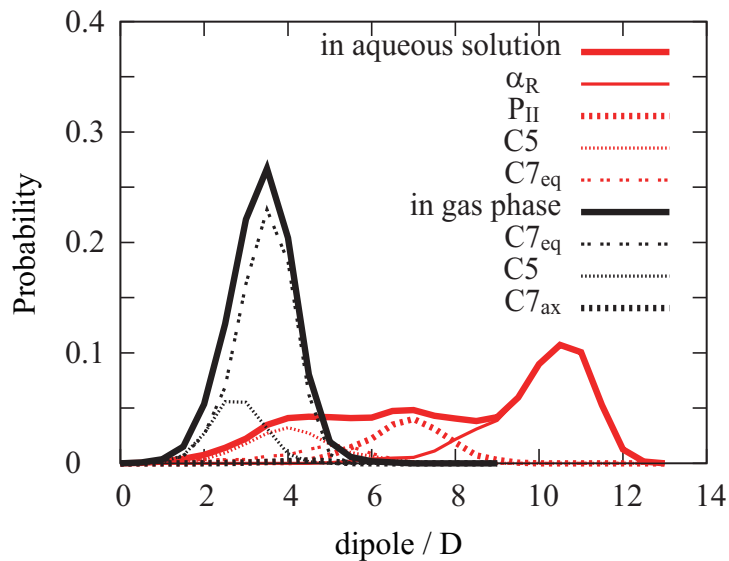


図 4.10 アラニンジペプチド双極子の分布

気相での安定構造 $C7, C5$ は 3.5 Debye 付近に集中しているのに対し, 水中では 4~11 Debye と幅広く分布していた. 構造と双極子およびその安定性の関係は, アラニンジペプチドの双極子を 2 つのペプチド双極子へと分割することで容易に説明できる. ここで図 4.11 に示すように, ペプチド双極子のなす角 φ を OCCO のなす二面角として定義する. この角 φ とアラニンジペプチドの双極子のアンサンブル平均との関係を図 4.12 に示す.

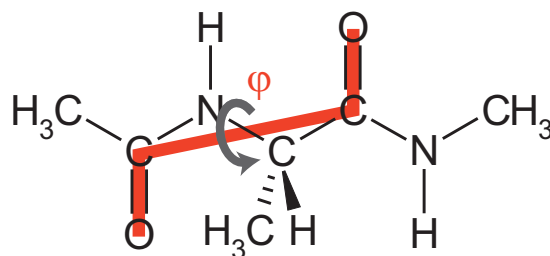
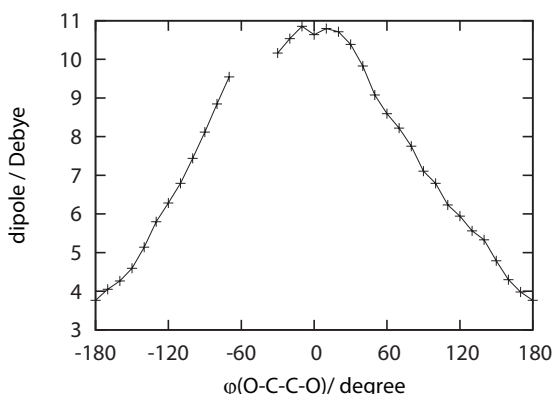


図 4.11 φ の定義

気相中で安定な $C7_{eq}, C5$ ではこのペプチド双極子が成す角度 φ は $\pm 180^\circ$ 程度であり, すでに報告にあるように互いに打ち消しあっている [8-10]. また水中では $C7_{eq}, C5$ は電荷

図 4.12 ϕ に対するアラニンジペプチド双極子の大きさ

分極することで気相よりも大きな双極子を持ち、およそ 4 Debye にピークを持つようになる。

水中で安定な α_R は角 $\phi=0^\circ$ でペプチド双極子が互いに平行である。これは構造が分極したと考えることができ、その結果アラニンジペプチド中で最大の双極子 11 Debye を持つ。 P_{II} は α_R 程ではないが、7 Debye と比較的大きな双極子を持っており、ペプチド双極子の成す角度はおよそ 90° である。より大きな双極子を持つ構造への変化は P_{II} から α_L への構造変化に対応するが、 $\phi = 0^\circ$ の各ペプチド基素間の反発を乗り越える必要があり、これは Ramachandran マップ上では禁制領域となっている。HF/3-21G レベルにおけるポテンシャルエネルギー地形ではこの遷移状態の高さは最も安定な $C7_{eq}$ を基準として約 12 kcal/mol となっており室温では超えることは不可能である [38]。 P_{II} から α_L への構造変化の可能性については 4.3.7 節で考察する。

本研究で定義した ϕ はペプチド基の配向によってのみ決まるため、同じくペプチド基の配向を示す ϕ, ψ との相関が示唆される。図 4.13 は二面角 ϕ, ψ をそれぞれ 10° ずつ変化させながら他の自由度について構造最適化することによって得られた 36×36 の構造について二面角 $\phi + \psi$ と ϕ の関係を調べたものである。 ϕ と ψ の回転軸は α 炭素に sp^3 混成軌道で結合しているため、 $\phi + \psi$ と ϕ には線形とはならないが相関があることがわかる。したがって $\phi + \psi$ の値は、ほぼ同じ大きさの双極子を持つ構造と対応し、双極子の絶対値を通してエネルギー曲面を形作っていると考えられる。実際 Ramachandran マップ上で α_R の領域周辺でのエネルギーが平地をなしている部分は $\phi + \psi \sim -105^\circ$, $\phi \sim 0^\circ$ であり、この効果の現れであると考えられる。

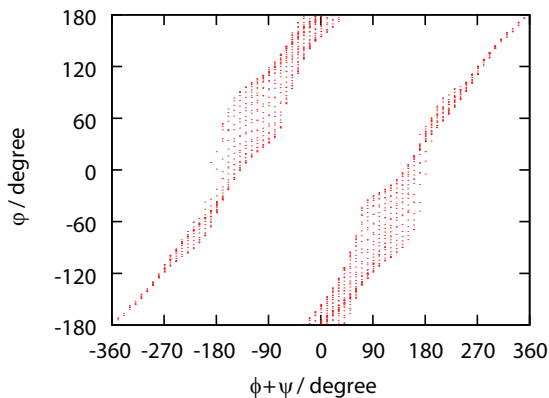


図 4.13 二面角の和 $\phi + \psi$ とペプチド双極子のなす角 φ の関係

4.3.5 溶媒双極子場

構造分極した溶質を溶媒がどのようにして安定化するのかを明らかにするために、溶媒双極子場を計算した [97]. これは水分子の双極子のアンサンブル平均をとったものである. 図 4.14 は各構造における溶媒双極子場である. 双極子双極子相互作用は一般的に、二つの双極子の中心を通る軸に対して双極子がなす角 θ_1, θ_2 と双極子と双極子がなす角 φ を用いて以下の式で表され、直線状に並んだ時 ($\theta_1 = \theta_2 = 0^\circ$) に最も安定化する.

$$E_{\text{dipole-dipole}} = \frac{-1}{4\pi\epsilon_0 r^3} |\mu_1||\mu_2| (2 \cos \theta_1 \cos \theta_2 - \sin \theta_1 \sin \theta_2 \cos \varphi) \quad (4.5)$$

溶媒双極子がペプチド双極子を安定化するように分布していることがわかる. 特に α_R や P_{II} では溶質全体が水分子の双極子によって取り囲まれ、安定化されている様子がわかる. α_R は溶質が 1 つの大きな双極子とみなせ、この双極子が形成する電場に沿うように水分子の双極子が配向することで系全体が安定化している.

一方で $C5$, $C7_{eq}$ は局所的な安定にとどまる. 溶質のペプチド双極子は互いに逆平行となっているため、分子全体としては小さな双極子としかみなせない. このような構造では、一方のペプチド基の酸素原子からもう一方のペプチド基の水素原子へ走る電場に沿うように水分子が配向することで安定化していた. しかしアラニンジペプチド全体の双極子が形成する電場とは、 $C5$ 構造についてはアラニル基酸素からアラニル基水素 ($16O \rightarrow 8H$) の電場が、 $C7_{eq}$ 構造についてはアセチル基酸素から N メチル基アミド水素 ($6O \rightarrow 18H$) の電場がそれぞれ逆向きとなっており、相互作用は弱いと考えられる.

α_R や P_{II} が水分子の双極子によって安定化する機構は、水分子を直接配置せずに連続誘電体として取り扱った場合の結果と同じであり、マクロな観点から構築された連続誘電体理論を原子レベルからサポートするものである [71-74].

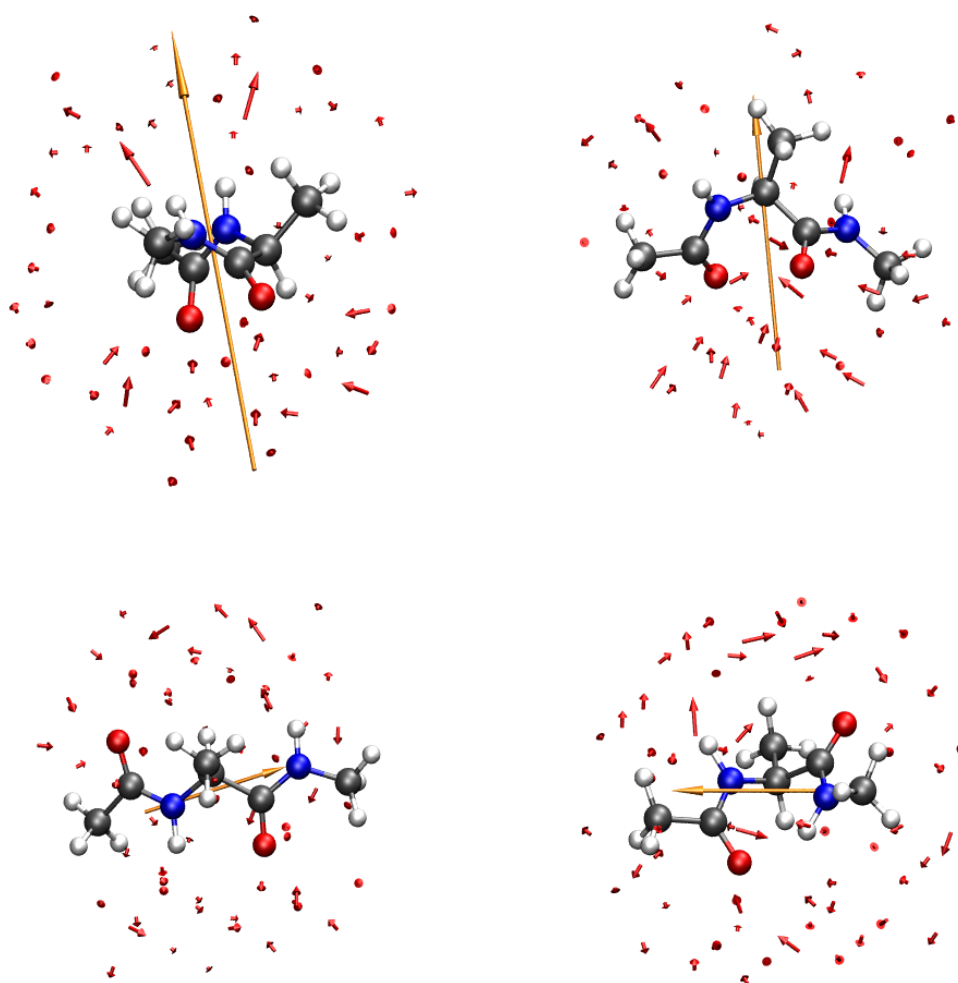


図 4.14 各構造における溶媒双極子場. 左上: α_R , 右上: P_{II} , 左下: $C5$, 右下: $C7_{eq}$. 橙矢印はアラニンジペプチドの双極子, 赤矢印は各 Grid 点における水分子の双極子のアンサンブル平均を表す.

4.3.6 連続誘電体モデルとの違い

本研究と同じ計算レベルである HF/3-21G を用いて水溶液環境を連続誘電体モデルで近似した CPCM 計算 [74] から得られた自由エネルギー地形を図 4.15 に示す.

この計算からは P_{II} 領域は安定にはならなかった. このことから P_{II} の安定性には水分子そのものが重要であることが示唆される. P_{II} 構造の安定化機構として二つの水分子によって二つのペプチド基を架橋する二分子架橋モデルが提案されている [43].

P_{II} , α_R および $C5$ 構造におけるシミュレーション中に現れたこれらの架橋構造の割

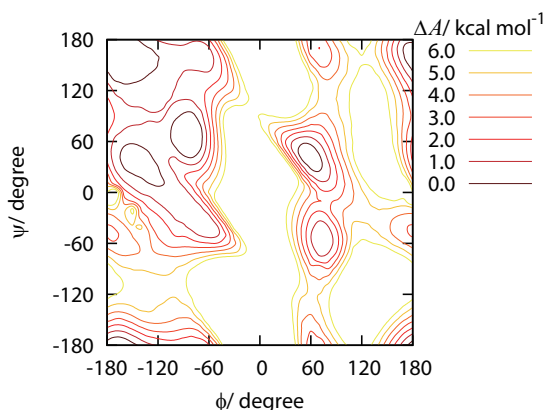


図 4.15 CPCM-HF/3-21G レベルで計算した水中アラニンジペプチドの自由エネルギー地形.

合を表 4.4 に示す. 架橋は動径分布関数を参考に水素結合距離が $r(\text{CO}\dots\text{OW}) < 3.4 \text{ \AA}$, $r(\text{NH}\dots\text{OW}) < 2.4 \text{ \AA}$, $r(\text{HW}\dots\text{OW}) < 3.2 \text{ \AA}$ の構造とした. 本研究ではすでに提案されている二種類の架橋構造のほかに酸素酸素間で架橋するようなものも見出した (図 4.16). 以後, アラニル基アミド水素 (8H) とアラニル基カルボニル酸素 (16O) を架橋するものは 8H-16O 架橋, アセチル基カルボニル酸素 (6O) と *N* メチル基アミド水素 (18H) を架橋するものは 6O-18H 架橋, アセチル基カルボニル酸素 (6O) とアラニル基カルボニル酸素 (16O) を架橋するものは 6O-16O 架橋, アラニル基アミド水素 (8H) と *N* メチル基アミド水素 (18H) を架橋するものは 8H-18H 架橋と呼ぶ.

これらの構造におけるペプチド基と水分子の角度の分布を二分子架橋モデルと一分子架

表 4.4 各構造におけるペプチド基架橋構造の割合

| type | P_{II} | | α_R | | C5 | |
|---------------------|----------|-------|------------|-------|--------|--------|
| | 二分子架橋 | 一分子架橋 | 二分子架橋 | 一分子架橋 | 二分子架橋 | 一分子架橋 |
| 8H-16O ^a | 45.0 % | 7.4 % | 0.8 % | 0.0 % | 11.3 % | 51.0 % |
| 6O-18H ^b | 16.0 % | 2.0 % | 1.9 % | 0.9 % | 5.1 % | 0.0 % |
| 6O-16O ^c | 27.0 % | 8.4 % | 24.8 % | 6.4 % | 0.0 % | 0.0 % |
| 8H-18H ^d | 0.0 % | 0.0 % | 21.4 % | 9.7 % | 0.0 % | 0.0 % |

a: アラニル基アミド水素とアラニル基カルボニル酸素の架橋

b: アセチル基カルボニル酸素と *N* メチル基アミド水素の架橋

c: アセチル基カルボニル酸素とアラニル基カルボニル酸素の架橋

d: アラニル基アミド水素と *N* メチル基アミド水素の架橋

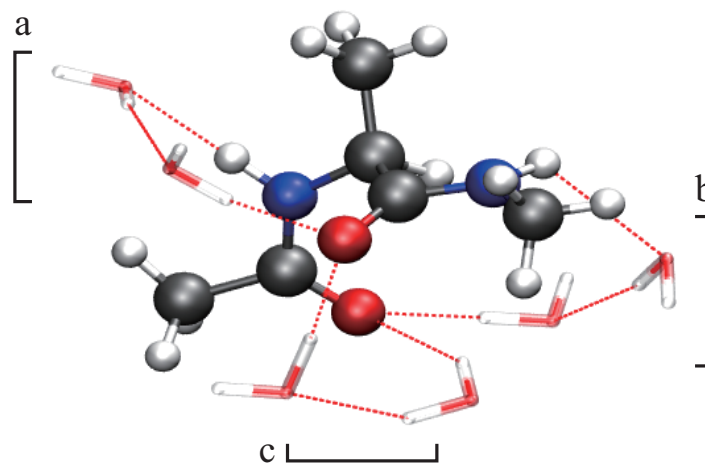


図 4.16 二分子架橋モデルによって安定化された P_{II} 構造のスナップショット.
a:8H-16O 架橋, b:6O-18H 架橋, c:6O-16O 架橋

橋モデルに分けてそれぞれ図 4.17, 図 4.18, 図 4.19 に示す. 10° 以下と 90° 以上, $50\sim 60^\circ$ 付近にピークが存在し, それぞれ図 4.20 のような構造に対応している. $50\sim 60^\circ$ 付近のピークは実際に水素結合を形成していると考えられないのでこれを除いた時の各構造における水素結合によるペプチド基架橋構造の割合を表 4.5 に示す. 一分子架橋モデルの形成割合が著しく減少したが, これは一分子架橋モデルはその構造上アラニンジペプチドと水分子が密に接しており水素結合としてはいびつだが静電相互作用によって安定化しているからである.

表 4.5 各構造における水素結合によるペプチド基架橋構造の割合

| type | P_{II} | | α_R | | C5 | |
|---------------------|----------|-------|------------|-------|--------|--------|
| | 二分子架橋 | 一分子架橋 | 二分子架橋 | 一分子架橋 | 二分子架橋 | 一分子架橋 |
| 8H-16O ^a | 44.6 % | 6.7 % | 0.6 % | 0.0 % | 10.4 % | 34.2 % |
| 6O-18H ^b | 10.8 % | 1.8 % | 1.3 % | 0.1 % | 2.5 % | 0.0 % |
| 6O-16O ^c | 23.9 % | 0.7 % | 21.3 % | 2.5 % | 0.0 % | 0.0 % |
| 8H-18H ^d | 0.0 % | 0.0 % | 18.2 % | 0.0 % | 0.0 % | 0.0 % |

a: アラニル基アミド水素とアラニル基カルボニル酸素の架橋

b: アセチル基カルボニル酸素と *N* メチル基アミド水素の架橋

c: アセチル基カルボニル酸素とアラニル基カルボニル酸素の架橋

d: アラニル基アミド水素と *N* メチル基アミド水素の架橋

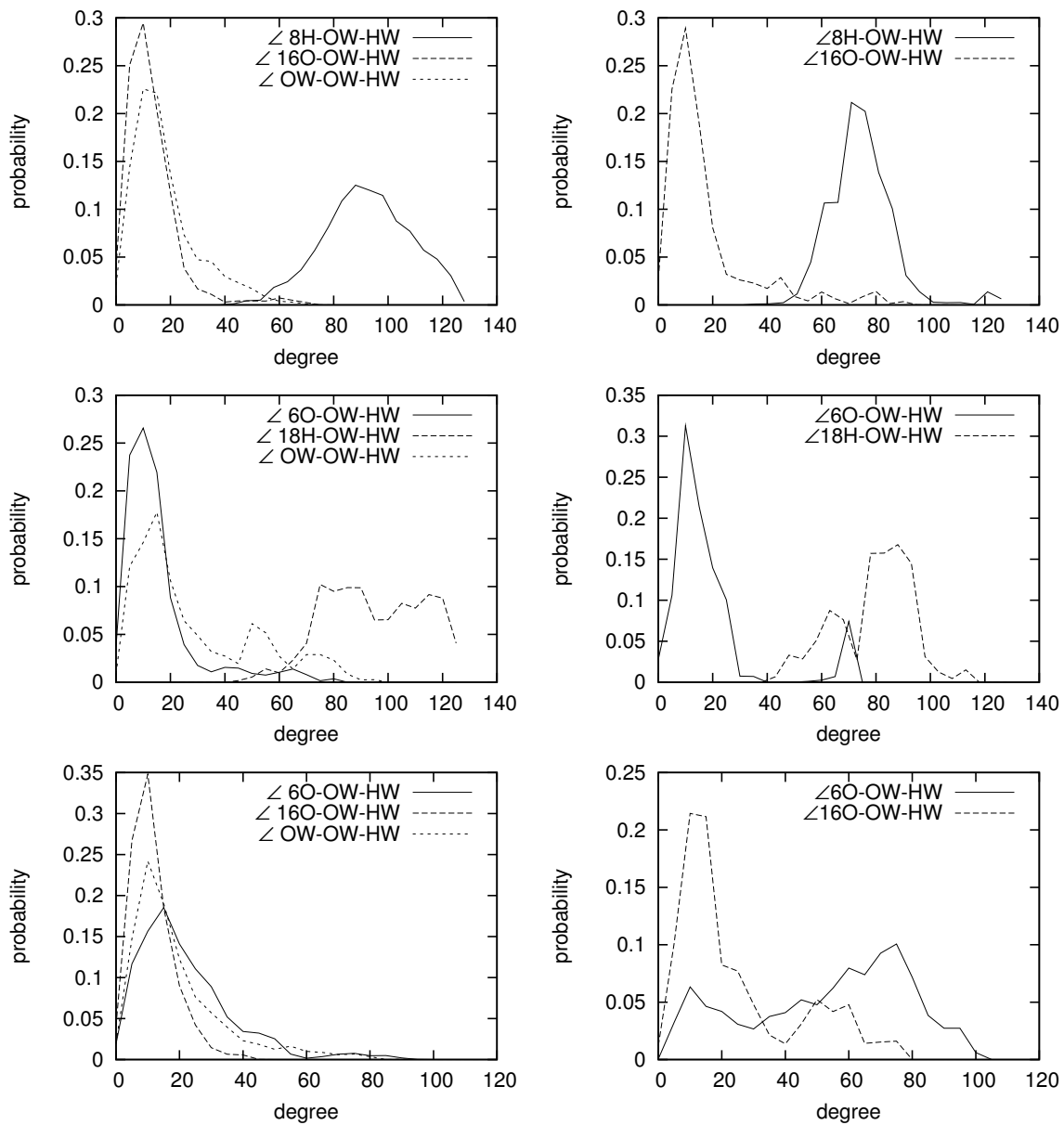


図 4.17 P_{II} 構造中二分子および一分子架橋モデルにおける角度分布 (1%以上). 左列: 二分子架橋, 右列: 一分子架橋. 上段: 8H-16O 架橋, 中段: 6O-18H 架橋, 下段: 6O-16O 架橋

P_{II} 構造は他の構造と比べて架橋方法が多く, また架橋構造形成の割合も多い. したがって P_{II} は水分子との相互作用によって他の構造よりも多くの安定化を図ることができる. また, P_{II} から $C5$ へ構造変化する際, 本研究で新たに見出した 6O-16O 架橋および 6O-18H 架橋は壊れ, 8H-16O 架橋は二分子の架橋から一分子の架橋へと変化した. 特にこの構造変化の際アラニル基酸素原子 (16O) の周辺環境は大きく変化する. 図 4.21 は P_{II} 構造から $C5$ 構造への変化に伴うアラニル基酸素原子 (16O) の周りの水分子の数の変化を

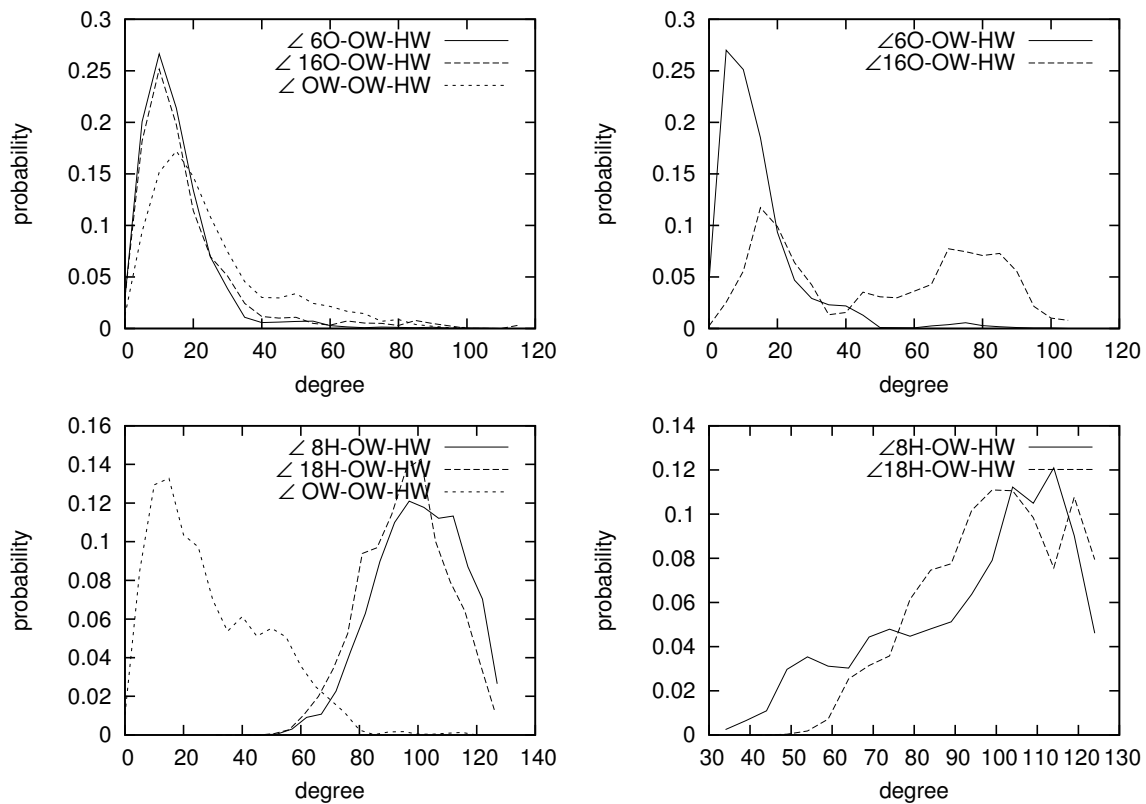


図 4.18 α_R 構造中二分子および一分子架橋モデルにおける角度分布 (1%以上). 左列: 二分子架橋, 右列: 一分子架橋. 上段: $\angle 60\text{-18H}$ 架橋, 下段: $\angle 60\text{-16O}$ 架橋, $\angle 8\text{H-16O}$ 架橋するような構造は存在しなかった.

示している. この架橋が壊れた構造が遷移状態に対応し, 水和水の数がエネルギー地形と相関していた. したがって自由エネルギー地形の P_{II} 構造に対応する領域は水分子による架橋構造が大きな役割を果たしていることがわかった.

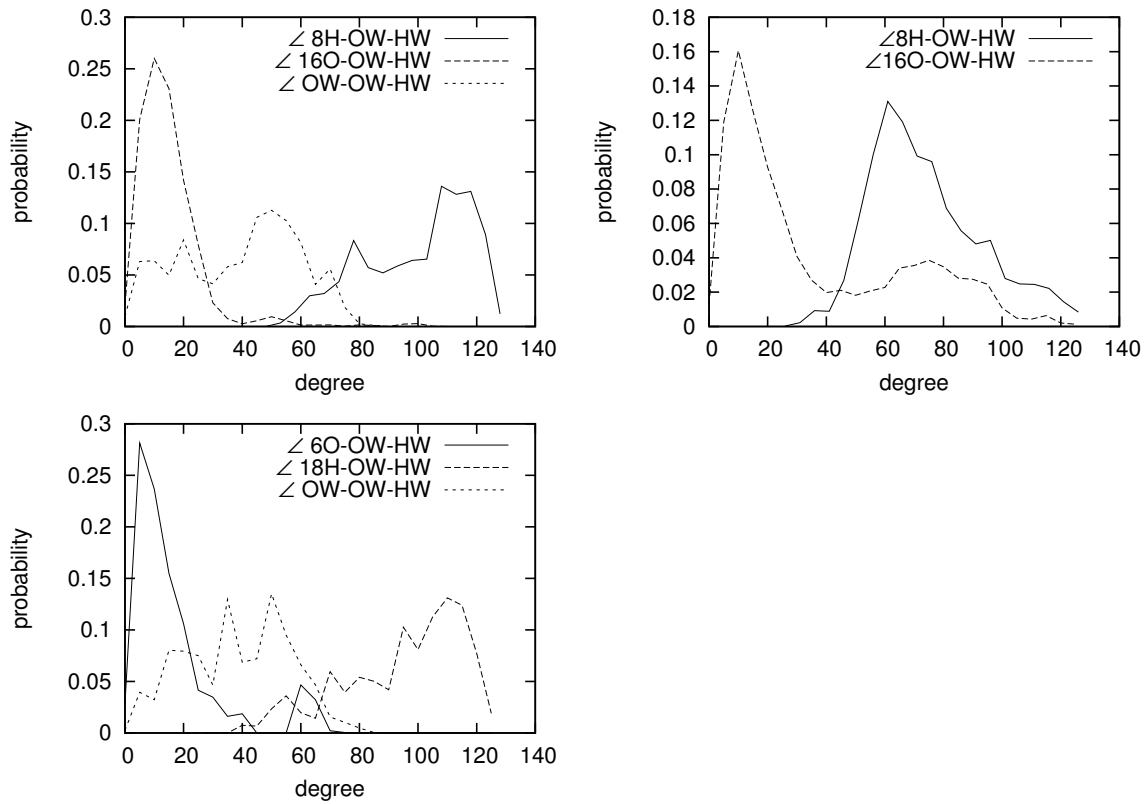


図 4.19 C5 構造中二分子および一分子架橋モデルにおける角度分布 (1%以上). 左列: 二分子架橋, 右列: 一分子架橋. 上段: 8H-16O 架橋, 下段: 6O-18H 架橋. 一分子で 6O-18H 架橋するような構造は存在しなかった.

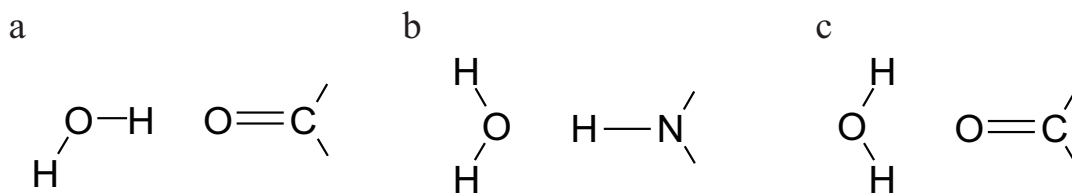


図 4.20 水分子と相互作用しているペプチド基の模式図. a: $\angle\text{O-OW-HW} < 10^\circ$, b: $\angle\text{H-OW-HW} > 90^\circ$, c: $\angle\text{O-OW-HW} \sim 50^\circ$.

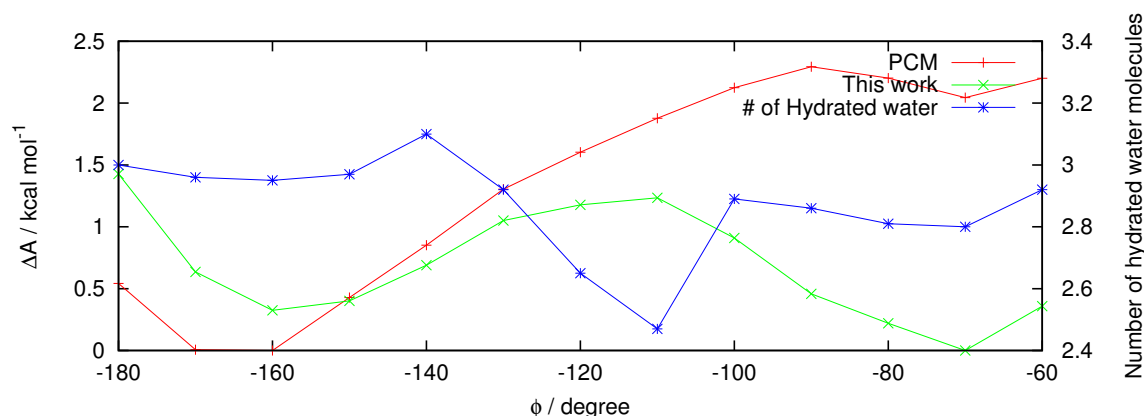


図 4.21 P_{II} 構造から $C5$ 構造へ変化する際の自由エネルギー変化とアラニル基酸素 (16O) に水和した水分子の数

4.3.7 HF/3-21G の信頼度

本研究では、分子動力学計算における力の計算を全て量子化学計算を用いて行ったため、量子化学計算の理論および基底は計算効率のよいものを選択する必要がある。そこでもっとも基本的な *ab initio* 計算を行う Hartree-Fock 法と、計算コストを抑えた 3-21G 基底によって電子状態を記述した。本節ではこの選択がアラニンジペプチドにどのような影響を及ぼすかについて検証する。

3-21G 基底はその設計段階からより大きな基底 6-31G(d) と同様の結果が得られるように調節された基底である [67,68]。エネルギー地形は凹凸が強調されるものの、得られる構造は良く、より高精度な計算を行う際の準備計算として用いられることも多い。アラニンジペプチドについても適用され、より高精度な HF/6-31+G*, MP2/6-31+G**を用いたエネルギーと比較がなされており、構造をよく再現し、エネルギー地形の傾向はおおよそ正しいことが知られている [38]。図 4.22 に HF/3-21G レベルで求めたアラニンジペプチドのポテンシャルエネルギー地形を示す。その後の MP2/cc-pVTZ//MP2/6-31G(d,p) によるエネルギー地形 [48] や LMP2/cc-pVQZ//MP2/6-31G(d) のエネルギー地形 [21] についても同様の傾向を示すことが知られている。

一方で相対エネルギーの一致は悪い。これは電子状態を記述するための十分な大きさの基底が与えられていないために 3-21G 基底は一般に電荷を過大に評価する傾向があるためであり、これがエネルギー地形上に表れているのが $C7_{eq}$ である。 $C7_{eq}$ は分子内水素結合によって気相では最も安定な構造である。しかし、3-21G 基底を使った計算ではこの水素結合によるエネルギーを過大評価している。これは基底をより大きなものへ変更することで改善される様子が参考文献 [21] で示されている。従って、本研究では水中でも $C7_{eq}$ は

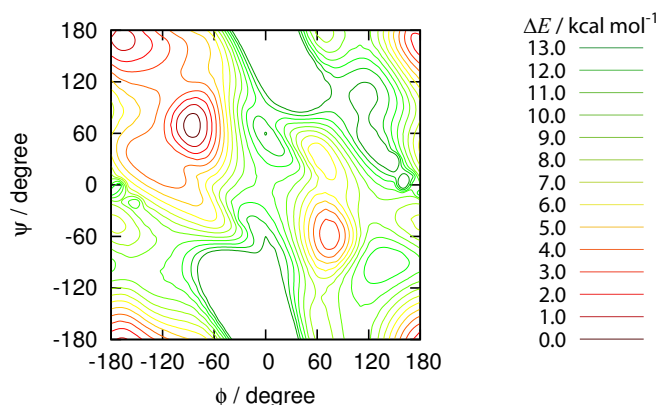


図 4.22 HF/3-21G レベルで計算した気相アラニンジペプチドのポテンシャルエネルギー地形

かなりの安定度を示しているが、より大きな基底を使って正確な計算を行うと、不安定化すると考えられる。

小さな基底を使うことによっておきる問題としては、遷移状態のエネルギーを高く見積もる傾向があることが挙げられる。アラニンジペプチドの Ramachandran マップは起伏に富んでいるが、この中でも特に重要であるが一致が悪い遷移状態は $P_{II}(\phi, \psi) = (-75^\circ, 150^\circ)$ と $\alpha_L(60^\circ, 30^\circ)$ の間である。先に述べたように、この構造変化の経路は P_{II} 構造の双極子をより大きく変化させる際に通過する領域であるが酸素酸素間反発のため禁制領域となっている。HF/3-21G 計算で求めた遷移状態のエネルギーは $C7_{eq}$ を基準として 12 kcal/mol と高く、構造変化は起こらない。一方で、高精度な計算レベルを用いるにしたがってこの遷移状態エネルギーは約 9 kcal/mol 程度まで安定化することが知られている (表 4.6)。

表 4.6 5 種の計算レベルにおける P_{II} - α_L 間の遷移状態のエネルギー値。

| theory | energy ^a |
|-------------|---------------------|
| HF/3-21G | 12.27 ^b |
| HF/6-31G* | 9.5 ^c |
| HF/6-31+G* | 9.74 ^b |
| MP2/6-31** | 9.01 ^c |
| MP2/cc-pVTZ | 8.94 ^c |

^a: unit:kcal mol⁻¹ 基準エネルギーは $C7_{eq}$ 構造。

^b: 文献 [39]

^c: 文献 [48]

α_L 構造は実験では検出されていないが, α_R と同様アラニンジペプチドの構造中最も大きな双極子を持つ. したがって P_{II} と α_L 構造の間にある遷移状態のエネルギーを正しく記述した計算では α_L が安定になりうる.

次に電荷について考察する. 溶質の双極子を再現するように決める CHELPG 法を採用した. 気相中での主要な4つの構造 $C7_{eq}$, $C5$, $C7_{ax}$, α_L および, 水中での主要な4つの構造 α_R , P_{II} , $C5$, $C7_{eq}$ について, HF/3-21G レベルで最適化した構造について, HF/3-21G レベルと一般的に電荷の計算に推奨 [98] される MP2/6-31G(d,p) レベルで求めた CHELPG 電荷との相関を調べた. 水中で安定な4つの構造については CPCM 計算を用いて水中環境を表現した. HF/3-21G レベルでの CHELPG 電荷は酸素や窒素では過大評価するものの, 電荷の符号を逆転して評価してしまうなどの問題は起きず, MP2/6-31G(d,p) レベルでの結果と傾向は一致し, 相関係数は 0.99 であった. このことから 3-21G 基底は水溶液環境に対して MP2/6-31G(d,p) 計算レベルと同様の応答を示す傾向があることがわかった.

4.3.8 AMBER 力場との比較

水中のアラニンジペプチドについて AMBER ff99 力場および ff99SB 力場を用いてマルチカノニカル分子動力学シミュレーションを行い, 本研究の結果と比較した. 計算条件は本研究と同様とし, 10 ns ずつ実行した. 得られた自由エネルギーをそれぞれ図 4.23, 図 4.24 に示す.

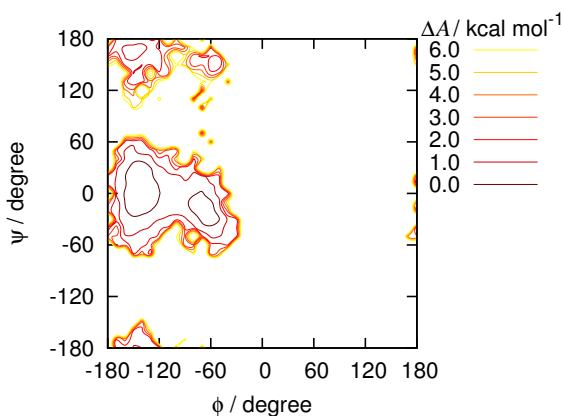


図 4.23 AMBER ff99 力場による水中アラニンジペプチドの自由エネルギー地形

4.1 節でも述べたように, AMBER ff99 力場はアラニンジペプチドをモデル分子としてパラメータが決定されているので, 少なくともアラニンジペプチドそのものについては最も信頼できる力場であるべきである [12]. しかしながら図 4.23 から明らかのように, 得られた自由エネルギー地形は本研究の自由エネルギー地形とまったく異なるものであり, 実験とも一致しない.

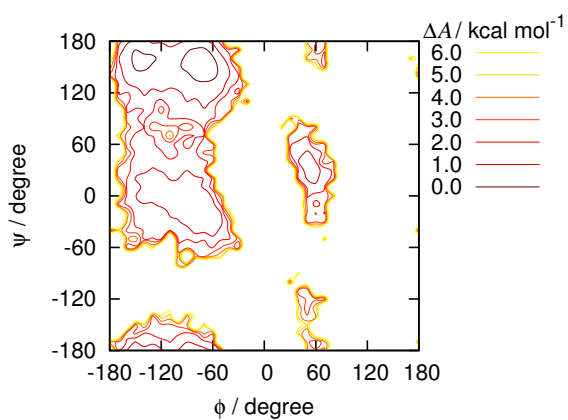


図 4.24 AMBER ff99SB 力場による水中アラニンジペプチドの自由エネルギー地形

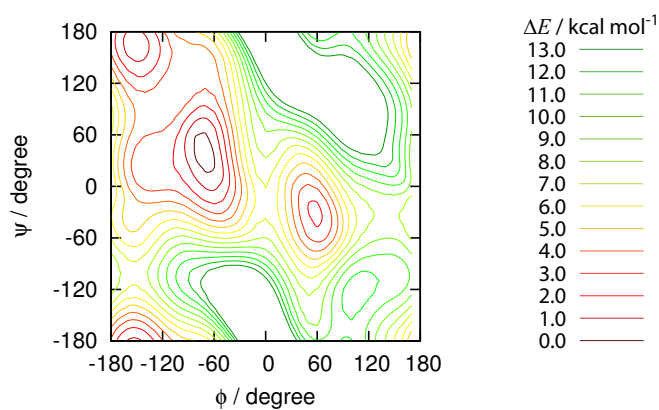


図 4.25 AMBER ff99 力場による気相アラニンジペプチドのポテンシャルエネルギー地形

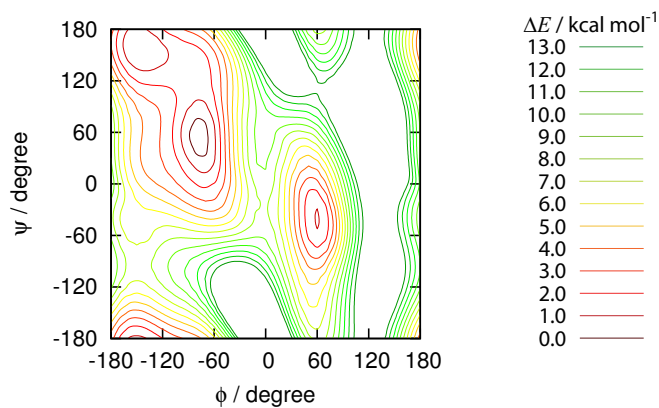


図 4.26 AMBER ff99SB 力場による気相アラニンジペプチドのポテンシャルエネルギー地形

AMBER ff99SB 力場 [6] から得られた自由エネルギー地形 (図 4.24) は本研究とおおよそ良い一致を示しているが, $\phi > 0^\circ$ の α_L 構造を安定と評価している. この構造は本研究のマルチカノニカルアンサンブル中に含まれるものの, 自由エネルギー地形では安定にはならなかった領域である. さらに実験でも α_L 構造は観測されていない. α_L は本研究で最も安定であった α_R とほとんど同じ構造であるが, 酸素原子と側鎖のメチル基が接近している. したがって α_R 構造を安定化した溶媒双極子場を形成する水分子が側鎖に阻まれ十分な相互作用ができない可能性がある.

図 4.25 および図 4.26 は気相アラニンジペプチドのポテンシャルエネルギー地形を AMBER ff99, ff99SB を用いて求めたものである. $C7_{eq}$ や $C5$ といったエネルギー極小構造付近についてはどちらの力場も HF/3-21G によるポテンシャルエネルギー地形の図 4.22 と似た傾向を持つが, P_{II} や α_L 構造周辺のエネルギー地形の一致は良くない. 特に P_{II} 構造周辺は安定な平地となっており, 図 4.22 と異なる. AMBER ff99SB 力場はアラニンテトラペプチドをモデル分子として設計されているのでアラニンジペプチドのエネルギー地形上で片寄りが生じていると考えられるが, より大きなペプチドあるいは蛋白質のシミュレーションに対してどのような影響を及ぼすかについては検討する必要がある.

4.4 まとめ

水中のアラニンジペプチドは α_R , P_{II} , $C5$, $C7_{eq}$ 構造の順に安定であった. 水分子は連続誘電体モデルから予言されるように外部双極子モーメントとしてアラニンジペプチドの双極子モーメントと相互作用することで系を安定化させるだけでなく, 二つのペプチド基を架橋することによっても安定化に寄与している. 本研究では α_R 構造が最も外部双極子モーメントによって安定化される一方, P_{II} 構造が最も水分子の架橋により安定化された. 外部双極子による安定化機構は連続誘電体モデルと一致しておりマクロな理論を原子レベルからサポートするものである. 計算コストの観点からアラニンジペプチドは HF/3-21G レベルで取り扱ったが, この計算レベルはより高精度な手法と同じ傾向を持つことを確認した. しかし, 特に外部双極子による安定化はアラニンジペプチドの電子密度と密接な関係があり, より高精度な計算を行うことで P_{II} 構造と α_R 構造の外部双極子による安定化エネルギーの差が小さくなる可能性がある. 実際, より大きな基底を用いた連続誘電体モデルの計算では α_R と P_{II} 構造のエネルギー差が減少し, P_{II} 構造は α_R とほぼ同程度のエネルギー値となることがわかっている [45,48]. この効果は水を直接配置した場合についても同様の結果となることが示唆されるので, 本研究による P_{II} 構造の架橋構造とあわせて考えると, 高精度なマルチカノニカル QM/MM 分子動力学計算, あるいはマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学計算を行うと P_{II} 構造が最も安定となり, 実験結果と一致するようになると思われる.

第 5 章

総括と展望

本論文ではマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を開発し (第 2 章), アラニンジペプチドおよびアラントリペプチドについて適用することで, 隣接残基との相互作用 (第 3 章), 溶媒効果 (第 4 章) の機構について考察した. 蛋白質の各アミノ酸残基の構造は独立に形成されるのではなく, 一部が形成されることによりその周辺の構造の形成が促進される傾向にあることを見出した. また, 水分子は連続誘電体モデルから得られる結果と同様に外部双極子モーメントとしてアラニンジペプチドの双極子モーメントと相互作用することで系を安定化させるだけでなく, 水分子そのものが二つのペプチド基を架橋することによっても安定化に寄与していることがわかった. これらの結果を古典力場 AMBER ff99 および ff99SB を用いて得られた結果と比較した. 従来より経験的に言われているように AMBER ff99 力場は α ヘリックスを生成しやすい力場であることがわかったほか, 現在 AMBER で最も新しい ff99SB 力場は本研究と比較的良好一致を示すことがわかった. このように開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法は, 大規模な系に適用可能な古典力場の信頼度の指標となり得ることを示した. 本手法によって得られる自由エネルギー地形を再現するような古典力場を用いることによって, 大規模な系の振る舞いをより高い信頼度で記述できるようになる. また, 本論文で取り扱ったアラントリペプチドによる隣接残基間の相互作用およびアラニンジペプチドの溶媒効果は, 蛋白質の立体構造構築原理や相互作用について明らかにすべき問題を理想化したものではあるが, これらの積み重ねによって蛋白質の理解に迫ることができると考えられる.

本手法は今後計算機の能力が向上するにつれて, 数残基程度の大きさのペプチドについて適用することで正確な古典力場を作成し信頼できるシミュレーションを行うことや, 古典分子動力学では不可能な結合の解離生成を伴う生体化学反応を定量的に取り扱うなど, 様々な問題に対して適用されるようになると考えられる. 特にアラニンのほかに, グリシンやセリンを対象に本手法を適用することで, 側鎖の影響を考慮した隣接残基との相互作用および溶媒効果についての知見を得ることができると考えられる. これらの生体分子の基礎的な対象

に対する計算を積み重ねることによって、生体分子のシミュレーションは“実験結果を再現”する段階から“実験が困難な現象の予言”の段階へ引き上げることができる。また、生体化学反応を取り扱うことによって効率的な薬剤設計や代謝などの生活に直結する現象の解明が可能になり、“生命とは何か”について答えられるようになるのではないかと考えている。

付録 A

古典力場開発の歴史

A.1 カ場

古典近似の分子動力学法では，ポテンシャルエネルギー E を

$$E = \sum K_{bond}(l - l_0)^2 + \sum K_{angle}(\theta - \theta_0)^2 + \sum \frac{V_n}{2}(1 - \cos(n\phi - \gamma)) + \sum_{i>j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{Z_i Z_j}{\epsilon r_{ij}} \right] \quad (\text{A.1})$$

と近似することで，原子種ごとに共通のパラメータを用いた表現を可能にしている． K_{bond} , K_{angle} は伸縮，変角振動を調和振動子で近似したときの力の定数， V_n は n -fold のエネルギー障壁， A_{ij} および B_{ij} は van der Waals のパラメータ (レナードジョーンズ) である．これらのパラメータは通常実験値あるいは分子量数百程度のモデル化合物の量子化学計算の結果から決定される．

A.2 AMBER force field

A.2.1 概要

ff94[11] は，凝縮相における蛋白質のシミュレーションを実行するために大部分を OPLS を参考にして作られた全原子の力場である．いくつかの特徴的な点は原子中心に大きさが固定の部分点電荷を持ち，すべての水素原子を露わに取り扱い，水素結合に対して特別なエネルギー関数を使わず，二面角のパラメータは代替小分子の量子化学計算に最適化する，などである．特に蛋白質の ϕ/ψ 二面角はグリシンジペプチドとアラニンジペプチドの量子化学計算を行い，相対エネルギー値を再現するようにパラメータを調節している．部分点電荷については HF/6-31G* レベルでの静電ポテンシャルを再現するように RESP 法 [99] を用いて決定している．HF/6-31G* レベルは実際よりも電荷が過大に分極

することが知られているが、気相での計算から得られた過分極した部分電荷を故意に割り当てることで水溶液中での分極を再現したとみなしている。

ff94 で設計に用いたジペプチドは、蛋白質中によく現れる α ヘリックスの二面角領域ではエネルギー極小構造ではないので ff96, ff99 ではこの点の改良が試みられている。ff96 は二面角 ϕ/ψ について同じパラメータを用いている。このパラメータはアラニンテトラペプチドの伸展した構造と α ヘリックスに拘束した構造のエネルギー差を再現するように経験的に調整したものである。一方で、このころ Beachy らによってアラニンジペプチドおよびアラニンテトラペプチドの高精度量子化学計算が行われ、20 もの古典力場の評価がなされた [42]。ff99[12] はアラニンジペプチドの高精度量子化学計算の相対エネルギー値を再現するようにパラメータを最適化し、アラニンテトラペプチドについて相対エネルギー比較検証を行ったものである。

計算機の処理能力が向上し効率的に構造探索を行うアルゴリズムが開発されたことにより ff99 や ff94 は α ヘリックスを、ff96 は β スtrandを過大に安定評価する傾向があることがわかってきた。二面角のパラメータはアミノ酸種によらず全て同じものを用いているので、ある特定の二次構造への偏りが累積的にかかるためである。ff94 や ff99 の改良にはいくつかのグループが取り組んでいる。Simmerling らは ff99 作成時に相対エネルギー値の比較検証に用いたアラニンテトラペプチドの相対エネルギーに対してパラメータを最適化したものを提案した [13]。ここではこの力場を ff99m と呼ぶことにする。他に Garcia と Sanbonmatsu による ff94 の二面角パラメータを部分的にゼロにする ff94GS[14] や、Sorin と Pande による ff99 の ϕ パラメータに ff94 の ϕ を使う ff99SP[15] が提案されている。しかしこれらのパラメータは対症療法的な解決策によって生まれたパラメータであり、本来は系統的な手続きによって高精度量子化学計算や実験値を再現することが望ましい。このような理念の下で Hornak らによって作られたパラメータが ff99SB[6] である。

また、電荷の取り扱い方についても改良が加えられている。これまでに紹介した力場は環境が形成する局所的な電場の影響を考えずにパラメータを決定したものであるが、すべての力場について分極可能なポテンシャルへの拡張が施されている一方、力場の設計段階で環境の形成する電場も取り入れた ff02[17] も提案されている。他にモデル分子の量子化学計算を自己無撞着反応場 (Self Consistent Reaction Field, SCRF) 中で行う連続誘電体モデル (Polarized Continuum Model, PCM) を用いて点電荷と二面角パラメータを決定した ff03[16] がある。

以下の節では ff94, ff99, ff99m, ff94GS, ff99SP, ff99SB, ff03 のパラメータについての詳細について述べたあと、分極可能なポテンシャルの理論と ff02 を紹介する。

A.2.2 ff94, ff99, ff99m, ff94GS, ff99SP

アラニンジペプチドは生体分子の最小単位と考えられ、多くの力場のモデル分子となっている。

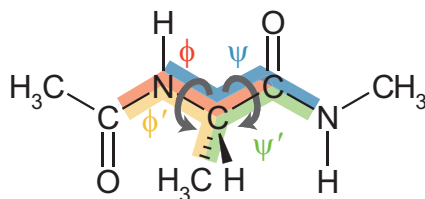


図 A.1 グリシンジペプチドとアラニンジペプチドの構造式と二面角 ϕ, ψ, ϕ', ψ' の定義

ff94 では側鎖のないグリシンジペプチドの $C7, C5, \alpha_R$ 構造から主鎖二面角 $\phi(C-N-C\alpha-C)$ と $\psi(N-C\alpha-C-N)$ のパラメータを決定し、ついで側鎖をもつ代表アミノ酸アラニンジペプチドの $C7_{eq}, C7_{ax}, C5, \alpha_R$ 構造を用いて二面角 $\phi'(C\beta-C\alpha-N-C)$ と $\psi'(C\beta-C\alpha-C-N)$ のパラメータを決定している。対象とした量子化学計算の値は MP2/TZP//HF/6-31G* によるものである。ff94 は AMBER force field の内、RESP 法を用いた最初の力場であり、基本的なパラメータについては出来がよく、量子化学計算パッケージ GAUSSIAN などの古典力場の標準となるほど世の中に浸透している力場である。しかし A.2.1 節で述べたように、ff94 は蛋白質中によく出現する α ヘリックスに相当する二面角の領域はエネルギー極小値ではないため、結果として α ヘリックスを過大に安定評価してしまう傾向があった。

ff99 はアラニンジペプチドについて LMP2/cc-pVTZ//HF/6-31G** レベルの高精度量子化学計算を行った構造 7 つ ($C7_{eq}, C7_{ax}, C5, \alpha_R, \alpha_L, \alpha_P, \beta_2$) の相対エネルギーを基に主鎖二面角 $\phi(C-N-C\alpha-C)$ と $\psi(N-C\alpha-C-N)$ のパラメータを決定したものである。得られたパラメータを用いて 11 個のアラニンテトラペプチド構造について高精度量子化学計算の値と比較し、ff94 よりも高精度量子化学計算との平均絶対誤差 (Average of absolute error, AAE) が小さくなったものが得られている。

しかし ff99 もアラニンテトラペプチドで検証しているとはいえアラニンジペプチドのみから設計されたものであり、 α ヘリックスに偏った力場であると評価されている。ff99m は ff99 で検証に用いたアラニンテトラペプチドの相対エネルギーを再現するように主鎖二面角 $\phi(C-N-C\alpha-C)$ と $\psi(N-C\alpha-C-N)$ のパラメータを決定することで二次構造のバランスがとれた力場となっている。Simmerling らは ff99m を用いて 20 残基の蛋白質 Trp cage についてフォールディング計算を行い、NMR 構造とよく一致した構造を得ている。

他に主鎖二面角 ϕ と ψ のパラメータに同じ値を用いた ff96, Garcia と Sanbonmatsu による ff94 の二面角 ϕ と ψ パラメータをゼロにした ff94GS, また Sorin と Pande による

ff99 の ϕ パラメータに ff94 の ϕ を使う ff99SP も提案されている。これらのパラメータの主鎖二面角のみによるエネルギー地形を調べると、ff94 は $\psi=0$ の領域で ϕ の回転に対してエネルギー障壁が存在しないため α ヘリックスを過大に安定評価する一方、ff96 は α ヘリックス領域へ行くためには大きなエネルギーが必要であり、結果として β ストランドを過大に安定評価する事がわかる [15]。また、ff99SP は、ff99 を用いて α ヘリックスを巻くあるペプチドのシミュレーションを行うと、ナノ秒の時間で 3^{10} や α ヘリックスの核を形成した後ほどけるため、 α ヘリックスを安定化した方がよいと考え、ff99 にある ϕ の回転に対するエネルギー障壁を取り除いて作成されている。

A.2.3 ff99SB — 現在最も新しい力場 —

以上述べてきた力場は ff94 を除いてグリシンを正しく表現しない。その原因は AMBER force field の非直感的な二面角の定義による。A.2.2 節で述べたように、ff94 の蛋白質の二面角の定義は主鎖二面角 $\phi(\text{C-N-C}\alpha\text{-C})$ と $\psi(\text{N-C}\alpha\text{-C-N})$ および二面角 $\phi'(\text{C}\beta\text{-C}\alpha\text{-N-C})$ と $\psi'(\text{C}\beta\text{-C}\alpha\text{-C-N})$ からなる。 ϕ, ψ はグリシンジペプチドによって最適化され、その上で ϕ', ψ' を用いて側鎖の影響を考慮するのが ff94 の定義である。しかし ff94 に修正を施した後続の力場は ϕ, ψ の項をアラニンジペプチドによって上書きしている。したがって、側鎖のあるアミノ酸残基については改良が見込めるが、グリシンについては間違っものが割り当てられていることになる。

ff99SB では ff94 と同様にまずグリシンテトラペプチドによって主鎖二面角 $\phi(\text{C-N-C}\alpha\text{-C})$ と $\psi(\text{N-C}\alpha\text{-C-N})$ を最適化し、次いでアラニンテトラペプチドによって二面角 $\phi'(\text{C}\beta\text{-C}\alpha\text{-N-C})$ と $\psi'(\text{C}\beta\text{-C}\alpha\text{-C-N})$ を最適化している。最適化の対象となる構造は、テトラペプチドの二番目のアミノ酸残基の二面角上で確率的に探索して得られた構造を、HF/6-31G*レベルで構造最適化し、同じ構造へ収束したものを除いた結果、グリシンテトラペプチドについては 28 個の構造、アラニンテトラペプチドについては 51 個の構造を生成している。これらの構造について ff99 の際と同じ高精度量子化学計算を LMP2/cc-pVTZ(-f) レベルで各構造の相対エネルギーを求めたものである。

Hornak らはこの ff99SB を用いて TIP3P による水中のグリシンテトラペプチドおよびアラニンテトラペプチドのシミュレーションから自由エネルギー地形を計算した。Protein Data Bank 中のグリシンは右巻きおよび左巻き α ヘリックス、 P_{II} および β ストランドの領域に分布しているが、ff99SB と ff03 はだいたいよい一致を示した。ff94 は P_{II} と β 領域を探索せず、 α ヘリックスに強く偏っていた。ff99 と ff94GS はすでに述べたように二面角パラメータに問題があり、予期せぬ分布を形成し Protein Data Bank 中の分布を再現しない。アラニンテトラペプチドについては、ff99SB と ff03 は α_{R} と P_{II} のバランスがもっともな分布を得たが、ff94 と ff99 は明らかに α_{R} に偏った。さらに ff99 はグリシンの

結果とあわせて見ると、 $\phi=180^\circ$ 付近を好む傾向があった。 α_L 領域については ff99SB は探索するが ff03 では到達しない。この α_L 構造はある種の β ターンを形成する時に現れるため、 β ヘアピンをモデリングするようなときにはこの領域のエネルギーを再現することは重要かもしれない、と Hornak らは述べている。近年の実験によればテトラアラニンの構造は P_{II} 領域が支配的で、 β 領域と平衡状態にあり、わずかに α_R 領域をとることができるようである。レプリカ交換分子動力学法によって ff99SB と ff03 パラメータを使って分布を求めると、ff99SB では P_{II} 領域に 38 %、 β 領域に 20 %、 α_R 領域に 13 % の割合で存在し、他の力場と比較すると実験と最もよい一致を示した。また、 β ヘアピン (Trpzip)、 α ヘリックス (Baldwin 型配列のペプチド) および Trpcage を使ったデコイテストも行った結果、ff99SB と ff03 は RMSD が小さい構造でもっともエネルギーが低く、天然構造を選別することが可能であった。

A.2.4 ff03 — PCM 中の電荷を持つ力場 —

これまでに述べてきた力場パラメータの電荷は、HF/6-31G*レベルは実際よりも過大に分極することを利用して、気相中での計算結果から水溶液環境中での電荷を表現しようとしたものであった。これに対して水溶液中の量子化学計算を行う際に用いられる自己無撞着反応場 (Self-Consistent Reaction Field, SCRF) と呼ばれる方法によって決めたパラメータが ff03 である。

IEFPCM(Integral Equation Formalism PCM) は SCRF の一種で、Gaussian03 で標準となっている PCM 法である。ff03 はこの IEFPCM 法で各アミノ酸の α ヘリックス領域 (ϕ, ψ)=(-60°, -40°) と、伸長構造領域 (ϕ, ψ)=(-120°, 140°) の構造を HF/6-31G**レベルで構造最適化し、B3LYP/cc-pVTZ レベルの DFT 計算によって表された静電ポテンシャルを再現するように RESP 法によって点電荷が決定されている。蛋白質環境は有機溶媒中と同等と考え誘電率は $\epsilon=4$ で行っている。二面角のパラメータも IEFPCM による蛋白質環境中で決定されている。側鎖のあるアミノ酸残基はアラニンジペプチドの ϕ, ψ を 30° 刻みで探索した計 144 構造について HF/6-31G**レベルで構造最適化し、MP2/cc-pVTZ レベルの一点計算で得られた相対エネルギーを Boltzmann の重み因子 $\exp[-0.2E]$ を用いて最適化した。同様の手法でグリシンは 36 点のエネルギー地形に対して最適化している。このように ff03 は他のパラメータと異なる思想に基づいているが、先に述べた ff99SB と似た傾向を持ったパラメータとなっている。

A.2.5 polarizable force field, ff02

一般に、系を取り巻く環境が形成する電場 \mathbf{E} は系に電荷の分極を引き起こし、双極子を誘起することが知られている。この誘起双極子 μ_{ind} は分極率 α を用いて

$$\mu_{\text{ind}} = \alpha \mathbf{E} \quad (\text{A.2})$$

として表される。分子の分極性は旋光性や London 力を考慮するために重要な因子であるため、誘起双極子の持つポテンシャルエネルギー U_{pol} を (A.1) に加えることで分子力場に取り入れる試みがなされている。(A.1) の各エネルギー項については各原子対同士は独立に計算した和によって表せる加算性を仮定し、実際成功してきた。しかし分子の分極性についてはこの加算性が成り立たないことが指摘されている。Caldwell らは系の非結合性相互作用 U_{tot} を van der Waals 相互作用と点電荷間の静電相互作用 U_{pair} 、非加算性の分極性エネルギー U_{pol} 、3 体の交換反発非加算性相互作用 U_{3body} の和で表した [100,101].

$$U_{\text{tot}} = U_{\text{pair}} + U_{\text{pol}} + U_{\text{3body}} \quad (\text{A.3})$$

$$U_{\text{pair}} = \sum_{i,j} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (\text{A.4})$$

$$U_{\text{pol}} = -\frac{1}{2} \mu_{\text{ind}} \mathbf{E}_0 \quad (\text{A.5})$$

$$U_{\text{3body}} = A \exp[-\beta r_{12}] \exp[-\beta r_{13}] \exp[-\gamma r_{23}] \quad (\text{A.6})$$

ここで A_{ij}, B_{ij} は van der Waals パラメータ、 μ_{ind} は誘起双極子、 \mathbf{E}_0 は点電荷の形成する電場、 A, β, γ は経験的なパラメータである。ただし最近では U_{3body} は考慮しない。

ff02 は AMBER で利用可能な力場のうち最初に分極を考慮してパラメータを決定した蛋白質を扱うことのできる力場である。点電荷と同様に誘起双極子も電場を形成するため、従来の力場で静電ポテンシャルを点電荷によって再現するように決定してきた通常の RESP 法は使えない。したがって蛋白質に対応した ff02 や水の分極可能な力場 POL3 では、B3LYP/cc-pVTZ//HF/6-31G*レベルの量子化学計算によって誘起双極子が形成する静電ポテンシャルの項を差し引いた点電荷のみから形成された静電ポテンシャルを決定し、これを再現するように点電荷パラメータを RESP 法によって決定している。AMBER における電場の計算では、環境の点電荷パラメータが形成する電場と誘起された双極子の電場の和が、再び双極子を誘起するので、各原子における双極子の RMSD が 0.001 Debye になるまで繰り返し計算する。

二面角パラメータについてはアラニンジペプチドの MP2/cc-pVTZ//MP2/6-31G**レベルのポテンシャルエネルギー地形のうち、 β シート領域、 P_{II} 領域、右巻きおよび左巻き α ヘリックス領域の相対エネルギーを再現するように 450 K での Boltzmann 因子による重み付けを用いて絶対誤差が最も小さくなるように決定している。

付録 B

誘起エネルギーの導出

B.1 誘起双極子の静電エネルギー

真空中の永久双極子 μ_0 を考える. $\mathbf{r} - \frac{1}{2}\mathbf{d}$ の位置に $+q$, $\mathbf{r} + \frac{1}{2}\mathbf{d}$ に $-q$ の電荷があるとする. この双極子モーメントは

$$\mu_0 = \sum_i q_i \mathbf{r}_i = q \times \left(\mathbf{r} - \frac{1}{2}\mathbf{d} \right) + (-q) \times \left(\mathbf{r} + \frac{1}{2}\mathbf{d} \right) = -q\mathbf{d} \quad (\text{B.1})$$

である. 電場 \mathbf{E} 中の永久双極子の持つポテンシャルエネルギー U を考える. 電場は距離 r の関数 $\mathbf{E}(r)$ で表されるとすると, 充分離れた $r = \infty$ では $\mathbf{E}(\infty) = 0$ で, 永久双極子 $\mu_0 = -q\mathbf{d}$ である. この永久双極子 μ_0 を $r = r_0$ まで持ってくることを考える. 途中の点 r における力 $\mathbf{F}(r)$ は

$$\mathbf{F}(r) = q\mathbf{E}\left(\mathbf{r} - \frac{1}{2}\mathbf{d}\right) - q\mathbf{E}\left(\mathbf{r} + \frac{1}{2}\mathbf{d}\right) \quad (\text{B.2})$$

$$= q \left[\mathbf{E}(r) - \frac{d\mathbf{E}(r)}{dr} \frac{1}{2}\mathbf{d} + \frac{1}{2} \frac{d^2\mathbf{E}(r)}{dr^2} \left(\frac{1}{2}\mathbf{d}\right)^2 + \dots \right] \quad (\text{B.3})$$

$$- q \left[\mathbf{E}(r) + \frac{d\mathbf{E}(r)}{dr} \frac{1}{2}\mathbf{d} + \frac{1}{2} \frac{d^2\mathbf{E}(r)}{dr^2} \left(\frac{1}{2}\mathbf{d}\right)^2 + \dots \right] \quad (\text{B.4})$$

$$\approx -q \frac{d\mathbf{E}(r)}{dr} \mathbf{d} \quad (\text{B.5})$$

$$= \mu_0 \frac{d\mathbf{E}(r)}{dr} \quad (\text{B.6})$$

である。永久双極子 μ_0 は電場 $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ によらないことに注意。このとき保存力 $-\mathbf{F}$ のする仕事すなわちポテンシャルエネルギー U は

$$U = \int_{\infty}^{r_0} -\mathbf{F}(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (\text{B.7})$$

$$= \int_{\infty}^{r_0} -\mu_0 \frac{d\mathbf{E}(\mathbf{r})}{d\mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (\text{B.8})$$

$$= \int_{E(\infty)}^{E(r_0)} -\mu_0 d\mathbf{E}(\mathbf{r}) \quad (\text{B.9})$$

$$= -\mu_0 \mathbf{E}(r_0) \quad (\text{B.10})$$

となる。

次に電場 $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ 中に双極子を誘起させるのに必要な仕事 W を考える。誘起双極子 μ_{ind} は系の電場 $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ と分極率 α を用いて以下のように表される。

$$\mu_{\text{ind}} = \alpha \mathbf{E}(\mathbf{r}) \quad (\text{B.11})$$

電場 $\mathbf{E} = 0$ では双極子は誘起されない。位置 \mathbf{r} における電場 $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ をだんだん大きくすることで双極子を誘起させることを考える。 μ_{ind} は

$$\mu_{\text{ind}} = \alpha \mathbf{E}(\mathbf{r}) = q(\mathbf{E})d(\mathbf{E}) \quad (\text{B.12})$$

である。ここで $q(\mathbf{E})$ と $d(\mathbf{E})$ はそれぞれ電場 \mathbf{E} に誘起された電荷と電荷間距離である。電場から受ける力 $\mathbf{F}(\mathbf{E})$ は

$$\mathbf{F}(\mathbf{E}) = q(\mathbf{E}) \left(\mathbf{r} - \frac{1}{2}d(\mathbf{E}) \right) - q(\mathbf{E})\mathbf{E} \left(\mathbf{r} + \frac{1}{2}d(\mathbf{E}) \right) \quad (\text{B.13})$$

$$= -q(\mathbf{E}) \frac{d\mathbf{E}}{d\mathbf{r}} d(\mathbf{E}) \quad (\text{B.14})$$

$$= \mu_{\text{ind}} \frac{d\mathbf{E}}{d\mathbf{r}} \quad (\text{B.15})$$

$$= \alpha \mathbf{E} \frac{d\mathbf{E}}{d\mathbf{r}} \quad (\text{B.16})$$

したがって \mathbf{E} をゼロから \mathbf{E} まで変化させる時に必要な仕事 W は

$$W = \int_0^{\mathbf{E}} \mathbf{F}(\mathbf{E}')d\mathbf{r} \quad (\text{B.17})$$

$$= \int_0^{\mathbf{E}} \alpha \mathbf{E}' d\mathbf{E}' \quad (\text{B.18})$$

$$= \frac{1}{2} \alpha \mathbf{E}^2 \quad (\text{B.19})$$

$$= \frac{1}{2} \mu_{\text{ind}} \mathbf{E} \quad (\text{B.20})$$

となる。これは誘起双極子の場合空間に双極子を発生させるのに必要な仕事として理解される。したがって誘起双極子のもつポテンシャルエネルギー U_{ind} は

$$U_{\text{ind}} = U + W \quad (\text{B.21})$$

$$= -\boldsymbol{\mu}_{\text{ind}} \mathbf{E} + \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind}} \mathbf{E} \quad (\text{B.22})$$

$$= -\frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind}} \mathbf{E} \quad (\text{B.23})$$

である。

B.2 双極子が作る電場

位置 $\mathbf{r} - \frac{1}{2} \mathbf{d}$ に $+q$, $\mathbf{r} + \frac{1}{2} \mathbf{d}$ に $-q$ の電荷があるとする。この双極子モーメントが作る電位 ϕ は

$$\phi = \frac{q}{|\mathbf{r} - \frac{1}{2} \mathbf{d}|} + \frac{-q}{|\mathbf{r} + \frac{1}{2} \mathbf{d}|} \quad (\text{B.24})$$

である。

$$\left| \mathbf{r} - \frac{1}{2} \mathbf{d} \right|^{-1} = \left[\left(x - \frac{1}{2} d_x \right)^2 + \left(y - \frac{1}{2} d_y \right)^2 + \left(z - \frac{1}{2} d_z \right)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{B.25})$$

$$= \left(x^2 - x d_x + y^2 - y d_y + z^2 - z d_z + \frac{1}{4} d_x^2 + \frac{1}{4} d_y^2 + \frac{1}{4} d_z^2 \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{B.26})$$

$$= \left(|\mathbf{r}|^2 - \mathbf{r} \cdot \mathbf{d} + \frac{1}{4} |\mathbf{d}|^2 \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{B.27})$$

$$= r^{-1} \left(1 - \frac{\mathbf{r} \cdot \mathbf{d}}{r^2} + \frac{d^2}{4r^2} \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{B.28})$$

$$\approx \frac{1}{r} \left(1 + \frac{\mathbf{r} \cdot \mathbf{d}}{2r^2} \right) \quad (\text{B.29})$$

を使うと

$$\phi = \frac{q}{r} \left(1 + \frac{\mathbf{r} \cdot \mathbf{d}}{2r^2} \right) + \frac{-q}{r} \left(1 - \frac{\mathbf{r} \cdot \mathbf{d}}{2r^2} \right) \quad (\text{B.30})$$

$$= \frac{q \mathbf{r} \cdot \mathbf{d}}{r^3} \quad (\text{B.31})$$

$$= -\frac{\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{r}}{r^3} \quad (\text{B.32})$$

電場 \mathbf{E} は電位 ϕ の勾配であるから

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi \quad (\text{B.33})$$

$$= \frac{1}{r^3} \begin{pmatrix} 3\frac{r\mu}{r^2}x - \mu_x \\ 3\frac{r\mu}{r^2}y - \mu_y \\ 3\frac{r\mu}{r^2}z - \mu_z \end{pmatrix} \quad (\text{B.34})$$

$$= \frac{1}{r^3} \begin{pmatrix} -1 + 3\frac{x}{r^2}x & 3\frac{y}{r^2}x & 3\frac{z}{r^2}x \\ 3\frac{x}{r^2}y & -1 + 3\frac{y}{r^2}y & 3\frac{z}{r^2}y \\ 3\frac{x}{r^2}z & 3\frac{y}{r^2}z & -1 + 3\frac{z}{r^2}z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \\ \mu_z \end{pmatrix} \quad (\text{B.35})$$

$$= \frac{1}{r^3} \left(\frac{3}{r^2} \begin{pmatrix} xx & yx & zx \\ xy & yy & zy \\ xz & yz & zz \end{pmatrix} - \mathbf{1} \right) \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \\ \mu_z \end{pmatrix} \quad (\text{B.36})$$

$$= \frac{1}{r^3} \left(3\frac{\mathbf{r} \otimes \mathbf{r}}{r^2} - \mathbf{1} \right) \boldsymbol{\mu} \quad (\text{B.37})$$

$$= \mathbf{T}\boldsymbol{\mu} \quad (\text{B.38})$$

\mathbf{T} は dipole tensor とよばれる。また \otimes はテンソル積と呼ばれる演算規則である。

したがって系の電場はに点電荷が形成する電場 \mathbf{E}_0 と双極子が形成する電場 $\mathbf{T}\boldsymbol{\mu}$ の和となる。

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 + \mathbf{T}\boldsymbol{\mu} \quad (\text{B.39})$$

B.3 古典力場における誘起双極子のポテンシャルエネルギーの形

誘起双極子 $\boldsymbol{\mu}_{\text{ind}}$ の全ポテンシャルエネルギーは、原子 j の点電荷が形成する電場 $\mathbf{E}_{0,j}$ と i 番目の原子における誘起双極子 $\boldsymbol{\mu}_i$ との相互作用 (式 B.10) と、周りの誘起双極子が形成する電場 $\mathbf{T}\boldsymbol{\mu}_j$ と誘起双極子 $\boldsymbol{\mu}_i$ の相互作用 (式 B.38)、誘起双極子 $\boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i}$ を電場 \mathbf{E}_j 中に形成するのに必要な仕事 (式 B.20) によって以下のように表される。

$$U_{\text{pol}} = - \sum_{i,j} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{E}_{0,j} - \sum_{i,j>i} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{T}_{i,j} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},j} + \sum_{i,j} \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{E}_j \quad (\text{B.40})$$

$$= - \sum_{i,j} \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{E}_{0,j} - \sum_{i,j} \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{E}_{0,j} - \sum_{i,j} \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{T}_{i,j} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},j} + \sum_i \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind},i} \mathbf{E}_j \quad (\text{B.41})$$

$$= - \sum_{i,j} \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_{\text{ind}} \mathbf{E}_0 \quad (\text{B.42})$$

古典分子動力学法では誘起双極子-誘起双極子の相互作用は London 力あるいは分散力として van der Waals 力に含まれているので、この項は二重に計算していることになる。

付録 C

剛体の運動

C.1 Euler 角による回転

剛体の回転運動は Euler の運動方程式によって記述される.

$$\dot{\mathbf{L}}^p = \mathbf{T}^p - \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{L}^p \quad (\text{C.1})$$

ここで \mathbf{p} は慣性主軸系, \mathbf{L} は角運動量, $\boldsymbol{\omega}$ は角速度を表す.

Euler の運動方程式を使うために, 剛体の座標を空間固定座標から慣性主軸系の座標へと変換する必要がある. 空間固定座標を $\mathbf{r}^s = (x, y, z)^t$, 慣性主軸系の座標を $\mathbf{r}^p = (a, b, c)^t$ で表し, 空間固定座標に回転操作を施すことによって慣性主軸系に変換することにする. Euler 角の一般的な定義に従ってまず z 軸の回りに α 回転する. 続いてこの操作によって新しくできた x' 軸回りに β 回転させ, 最後に z'' 軸回りに γ 回転させることによって得られた座標が慣性主軸系であるとする. このとき, \mathbf{r}^p は以下のように表される.

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{R}_3(\gamma)\mathbf{R}_2(\beta)\mathbf{R}_1(\alpha)\mathbf{r}^s \quad (\text{C.2})$$

$$= \begin{pmatrix} \cos \gamma & \sin \gamma & 0 \\ -\sin \gamma & \cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \beta & \sin \beta \\ 0 & -\sin \beta & \cos \beta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \alpha & \sin \alpha & 0 \\ -\sin \alpha & \cos \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{r}^s \quad (\text{C.3})$$

$$= \begin{pmatrix} \cos \gamma \cos \alpha - \sin \gamma \cos \beta \sin \alpha & \cos \gamma \sin \alpha + \sin \gamma \cos \beta \cos \alpha & \sin \gamma \sin \beta \\ -\sin \gamma \cos \alpha - \cos \gamma \cos \beta \sin \alpha & -\sin \gamma \sin \alpha + \cos \gamma \cos \beta \cos \alpha & \cos \gamma \sin \beta \\ \sin \beta \sin \alpha & -\sin \beta \cos \alpha & \cos \beta \end{pmatrix} \mathbf{r}^s \quad (\text{C.4})$$

$$= \mathbf{R}(\alpha, \beta, \gamma)\mathbf{r}^s \quad (\text{C.5})$$

ただし $\mathbf{R}_1(\alpha), \mathbf{R}_2(\beta), \mathbf{R}_3(\gamma)$ は一連の回転操作を表す行列であり, $\mathbf{R}(\alpha, \beta, \gamma)$ はその積である.

慣性主軸系で角速度 $\boldsymbol{\omega}^i = (\omega_a, \omega_b, \omega_c)$ を更新した後, 新しい空間固定座標を得るためにこの回転行列 $\mathbf{A}(\alpha, \beta, \gamma)$ も更新する必要がある. 角速度と Euler 角の時間微分は, Euler 角

の回転順序を考慮すると以下のように表現することが可能である.

$$\begin{pmatrix} \omega_a \\ \omega_b \\ \omega_c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dot{\gamma} \end{pmatrix} + \mathbf{R}_3(\gamma) \left(\begin{pmatrix} \dot{\beta} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \mathbf{R}_2(\beta) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dot{\alpha} \end{pmatrix} \right) \quad (\text{C.6})$$

$$= \begin{pmatrix} \dot{\beta} \cos \gamma + \dot{\alpha} \sin \gamma \sin \beta \\ -\dot{\beta} \sin \gamma + \dot{\alpha} \cos \gamma \sin \beta \\ \dot{\gamma} + \dot{\alpha} \cos \beta \end{pmatrix} \quad (\text{C.7})$$

$$\therefore \begin{pmatrix} \dot{\alpha} \\ \dot{\beta} \\ \dot{\gamma} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sin \beta} (\omega_a \sin \gamma + \omega_b \cos \gamma) \\ \omega_a \cos \gamma - \omega_b \sin \gamma \\ \omega_c - \frac{\cos \beta}{\sin \beta} (\omega_a \sin \gamma + \omega_b \cos \gamma) \end{pmatrix} \quad (\text{C.8})$$

しかしこの表現方法は二つの問題を抱えている. 一つは $\dot{\alpha}$ および $\dot{\gamma}$ の式の分母に $\sin \beta$ があるため $\beta = 0$ or $\pm\pi$ で発散することである. 二つ目はジンバルロックである. 従って Euler 角による回転操作の代わりに四元数による回転操作を行うことでこれらの問題を回避する.

C.2 四元数による回転

四元数とは超複素数の一種で, 一つの実部と三つの互いに直交する基底 $i, j, k (\equiv i \times j)$ からなる虚部をもつ.

$$\mathbf{q} = q_0 + q_1 i + q_2 j + q_3 k \quad (\text{C.9})$$

ここで \mathbf{q} は四元数を表す記号とし, 虚部の基底 i, j, k は以下の演算規則が定義されている.

$$i^2 = j^2 = k^2 = ijk = -1 \quad (\text{C.10})$$

四元数は物理的意味として虚部で表される空間における何らかの特性を実部に持たせることが可能であるが, もっとも広く使われているのは三次元における物体の回転操作である. $\mathbf{r}^s = (x, y, z)^t$ で表される座標を任意の軸 \mathbf{u} 回りに θ 回転させるとき, 得られる座標 $\mathbf{r}^p = (a, b, c)^t$ は四元数 $\mathbf{q} = \cos \frac{\theta}{2} + \mathbf{u} \sin \frac{\theta}{2}$ を用いて以下のように表される.

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{q} \mathbf{r}^s \bar{\mathbf{q}} \quad (\text{C.11})$$

ここで $\bar{\mathbf{q}}$ は \mathbf{q} の共役四元数 $\bar{\mathbf{q}} = \cos \frac{\theta}{2} - \mathbf{u} \sin \frac{\theta}{2}$ である. 例えば, $\mathbf{r}^s = (x, y, z)^t$ を j 軸回り

に $\pi/3$ 回転し $\mathbf{r}^p = (a, b, c)^t$ を得る操作は以下のようなになる。

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{q} \mathbf{r}^s \bar{\mathbf{q}} \quad (\text{C.12})$$

$$ai + bj + ck = \left(\cos \frac{\pi}{6} + j \sin \frac{\pi}{6} \right) (xi + yj + zk) \left(\cos \frac{\pi}{6} - j \sin \frac{\pi}{6} \right) \quad (\text{C.13})$$

$$= \left(\frac{\sqrt{3}}{2} + j \frac{1}{2} \right) (xi + yj + zk) \left(\frac{\sqrt{3}}{2} - j \frac{1}{2} \right) \quad (\text{C.14})$$

$$= \left(\frac{1}{2}x + \frac{\sqrt{3}}{2}z \right) i + yj + \left(-\frac{\sqrt{3}}{2}x + \frac{1}{2}z \right) k \quad (\text{C.15})$$

従って、先の Euler 角による回転操作を $\mathbf{R}_1(\alpha), \mathbf{R}_2(\beta), \mathbf{R}_3(\gamma)$ に対応する四元数 $\mathbf{q}_\alpha, \mathbf{q}_\beta, \mathbf{q}_\gamma$ を用いて表現すると以下のようなになる。

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{q}_\gamma \mathbf{q}_\beta \mathbf{q}_\alpha \mathbf{r}^s \bar{\mathbf{q}}_\alpha \bar{\mathbf{q}}_\beta \bar{\mathbf{q}}_\gamma \quad (\text{C.16})$$

$$\begin{aligned} &= \left(\cos \frac{\gamma}{2} + k \sin \frac{\gamma}{2} \right) \left(\cos \frac{\beta}{2} + i \sin \frac{\beta}{2} \right) \left(\cos \frac{\alpha}{2} + k \sin \frac{\alpha}{2} \right) \\ &\quad \times (xi + yj + zk) \left(\cos \frac{\alpha}{2} - k \sin \frac{\alpha}{2} \right) \left(\cos \frac{\beta}{2} - i \sin \frac{\beta}{2} \right) \left(\cos \frac{\gamma}{2} - k \sin \frac{\gamma}{2} \right) \end{aligned} \quad (\text{C.17})$$

ここで $\mathbf{q} = \mathbf{q}_\gamma \mathbf{q}_\beta \mathbf{q}_\alpha$ とすると \mathbf{q} は

$$\mathbf{q} = \left(\cos \frac{\gamma}{2} + k \sin \frac{\gamma}{2} \right) \left(\cos \frac{\beta}{2} + i \sin \frac{\beta}{2} \right) \left(\cos \frac{\alpha}{2} + k \sin \frac{\alpha}{2} \right) \quad (\text{C.18})$$

$$= \left(\cos \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} + k \sin \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} + i \cos \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} + ki \sin \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} \right) \left(\cos \frac{\alpha}{2} + k \sin \frac{\alpha}{2} \right) \quad (\text{C.19})$$

$$\begin{aligned} &= \cos \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} \cos \frac{\alpha}{2} + k \sin \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} \cos \frac{\alpha}{2} + i \cos \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\alpha}{2} + ki \sin \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\alpha}{2} \\ &\quad + k \cos \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\alpha}{2} + k^2 \sin \frac{\gamma}{2} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\alpha}{2} + ik \cos \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} \sin \frac{\alpha}{2} + kik \sin \frac{\gamma}{2} \sin \frac{\beta}{2} \sin \frac{\alpha}{2} \end{aligned} \quad (\text{C.20})$$

$$= \cos \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} + \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma - \alpha}{2} i + \sin \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma - \alpha}{2} j + \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} k \quad (\text{C.21})$$

$$= q_0 + q_1 i + q_2 j + q_3 k \quad (\text{C.22})$$

と書き下せる。ここで新たに四元数の成分 q_0, q_1, q_2, q_3 を以下のように定義した。

$$q_0 = \cos \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \quad (\text{C.23})$$

$$q_1 = \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma - \alpha}{2} \quad (\text{C.24})$$

$$q_2 = \sin \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma - \alpha}{2} \quad (\text{C.25})$$

$$q_3 = \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \quad (\text{C.26})$$

このとき慣性主軸系の座標 $\mathbf{r}^p = ai + bj + ck$ は空間固定座標 $\mathbf{r}^s = xi + yj + zk$ を用いて

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{q}\mathbf{r}^s\bar{\mathbf{q}} \quad (\text{C.27})$$

$$(ai + bj + ck) = (q_0 + q_1i + q_2j + q_3k)(xi + yj + zk)(q_0 - q_1i - q_2j - q_3k) \quad (\text{C.28})$$

$$\begin{aligned} &= \left[(q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2)x + 2(q_1q_2 - q_0q_3)y + 2(q_1q_3 + q_2q_0)z \right] i \\ &\quad + \left[2(q_1q_2 + q_0q_3)x + (q_0^2 - q_1^2 + q_2^2 - q_3^2)y + 2(q_2q_3 + q_0q_1)z \right] j \\ &\quad + \left[2(q_1q_3 - q_2q_0)x + 2(q_0q_1 + q_2q_3)y + (q_0^2 - q_1^2 - q_2^2 + q_3^2)z \right] k \end{aligned} \quad (\text{C.29})$$

のように表される。これは $\mathbf{r}^p = (a, b, c)^t$ および $\mathbf{r}^s = (x, y, z)^t$ を用いると

$$\mathbf{r}^p = \mathbf{R}(\mathbf{q})\mathbf{r}^s \quad (\text{C.30})$$

となる。 $\mathbf{R}(\mathbf{q})$ は空間固定座標から慣性主軸系へ変換する回転行列である。

$$\mathbf{R}(\mathbf{q}) = \begin{pmatrix} q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 & 2(q_1q_2 - q_0q_3) & 2(q_1q_3 + q_2q_0) \\ 2(q_1q_2 + q_0q_3) & q_0^2 - q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 & 2(q_2q_3 + q_0q_1) \\ 2(q_1q_3 - q_2q_0) & 2(q_0q_1 + q_2q_3) & q_0^2 - q_1^2 - q_2^2 + q_3^2 \end{pmatrix} \quad (\text{C.31})$$

Euler 角のときと同様、回転行列を更新するために四元数の時間微分を計算する。

$$2\dot{q}_0 = -\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \dot{\beta} - \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} (\dot{\gamma} + \dot{\alpha}) \quad (\text{C.32})$$

$$= -\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} (\omega_a \cos \gamma - \omega_b \sin \gamma) - \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \left(\omega_c + \frac{1 - \cos \beta}{\sin \beta} (\omega_a \sin \gamma + \omega_b \cos \gamma) \right) \quad (\text{C.33})$$

$$\begin{aligned} &= \left(-\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \cos \gamma - \frac{1 - \cos \beta}{\sin \beta} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \sin \gamma \right) \omega_a \\ &\quad + \left(-\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \sin \gamma - \frac{1 - \cos \beta}{\sin \beta} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \cos \gamma \right) \omega_b - \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \omega_c \end{aligned} \quad (\text{C.34})$$

$$\begin{aligned} &= - \left(\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \cos \gamma + \frac{2 \sin^2 \frac{\beta}{2}}{2 \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\beta}{2}} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \sin \gamma \right) \omega_a \\ &\quad + \left(\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma + \alpha}{2} \sin \gamma - \frac{2 \sin^2 \frac{\beta}{2}}{2 \sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\beta}{2}} \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \cos \gamma \right) \omega_b - \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \omega_c \end{aligned} \quad (\text{C.35})$$

$$\therefore \dot{q}_0 = \frac{1}{2} \left(-\sin \frac{\beta}{2} \cos \frac{\gamma - \alpha}{2} \omega_a - \sin \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma - \alpha}{2} \omega_b - \cos \frac{\beta}{2} \sin \frac{\gamma + \alpha}{2} \omega_c \right) \quad (\text{C.36})$$

$$= \frac{1}{2} (-q_1 \omega_a - q_2 \omega_b - q_3 \omega_c) \quad (\text{C.37})$$

同様に $\dot{q}_1, \dot{q}_2, \dot{q}_3$ は

$$\dot{q}_1 = \frac{1}{2}(q_0\omega_a - q_3\omega_b + q_2\omega_c) \quad (\text{C.38})$$

$$\dot{q}_2 = \frac{1}{2}(q_3\omega_a + q_0\omega_b - q_1\omega_c) \quad (\text{C.39})$$

$$\dot{q}_3 = \frac{1}{2}(q_2\omega_a + q_1\omega_b + q_0\omega_c) \quad (\text{C.40})$$

$$(\text{C.41})$$

のように表されるので,

$$\mathbf{A}(\boldsymbol{\omega}) = \begin{pmatrix} 0 & -\omega_a & -\omega_b & -\omega_c \\ \omega_a & 0 & \omega_c & -\omega_b \\ \omega_b & -\omega_c & 0 & -\omega_a \\ \omega_c & \omega_b & -\omega_a & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{C.42})$$

を用いて四元数の時間発展は

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2}\mathbf{A}(\boldsymbol{\omega})\mathbf{q} \quad (\text{C.43})$$

となる.

謝辞

本研究を進めるに当たり、ご指導いただいた清水謙多郎教授に深く感謝致します。アグリバイオインフォマティクス人材養成ユニットの寺田透特任准教授(現 理化学研究所)には日々、研究内容全般にわたりサポートしていただきました。また後輩の渡邊佑輔氏には“水中アラニンジペプチドへの適用：生体分子の溶媒効果”の準備計算を実行していただきました。以上の方々には本研究の共同研究者でもあります。また、本研究は日本学術振興会特別研究員の研究課題として行われました。

博士論文審査は実験科学の田之倉優教授(東京大学大学院農学生命科学研究科)、計算化学の北尾彰朗准教授(東京大学分子細胞生物学研究所)、ペプチドを対象に実験と計算の両面から取り組まれている岩岡道夫准教授(東海大学理学部)にお願いしました。本研究とその展望について非常に有用な議論ができ感謝しています。

普段の研究生活では大変多くの方々にお世話になりました。中村周吾准教授からは普段から発想の幅が広がるような議論ができ、また角越和也助教から多くのプログラミングに関する助言を頂きました。石谷隆一郎准教授(東京大学医科学研究所)には分子描画プログラムCueMolとCNSフォーマットについて教えていただきました。

本論文は山崎智氏, Wayne Dawson氏, 廣瀬修氏, 角田将典氏に推敲を手伝っていただきました。柳沼美貴子さんには事務的な手続き等お世話になりました。また、多くの友人から精神的に支えて頂きました。彼ら、彼女らの支えが無ければここまでくることはできなかったと思います。

最後になりましたが、いつも支えてくださった父・城野和夫, 母・榮子, 妹・佐和子に感謝します。

参考文献

- [1] Pierre-Simon Laplace, ESSAI PHILOSOPHIQUE SUR LES PROBABILITÉS (1814)
- [2] ラプラス著 内井惣七訳 確率の哲学的試論 岩波文庫
- [3] Alder, B. J. and Wainwright, T.E. (1957) “Phase transition for a hard sphere system.” *J.Chem.Phys.* 27, 1208
- [4] Alder, B. J. and Wainwright, T.E. (1959) “Studies in molecular dynamics. I. General method.” *J.Chem.Phys.* 31, 459
- [5] Allen, M. P. and Tildesley, D. J. (1987) “Computer Simulation of Liquids” Oxford university press
- [6] Hornak, V.; Abel, R.; Strockbine, B.; Roitberg, A. and Simmerling, C. (2006) “Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters” *PROTEINS* 65, 712
- [7] Rossky, P. J. and Karplus, M. (1979) “Solvation. A Molecular Dynamics Study of a Dipeptide in Water” *J.Am.Chem.Soc.* 101, 1913
- [8] Tobias, D. J. and Brooks, C. L. III. (1991) “Conformational Equilibrium in the Alanine Dipeptide in the Ggas Phase and Aqueous Solution: A Comparison of Theoretical Results” *J.Phys.Chem.* 96, 3864
- [9] Brooks, C. L. III. and Case, D. A. (1993) “Simulations of Peptide Conformational Dynamics and Thermodynamics” *Chem.Rev.* 93, 2487
- [10] Ösabay, K.; Young, W. S.; Bashford, D.; Brooks, C. L. III. and Case, D.A. (1996) “Dielectric Continuum Models for Hydration Effects on Peptide Conformational Transitions” *J.Phys.Chem.* 100, 2698
- [11] Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M. Jr.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W and Kollman, P. A. (1995) “A Second Generation Force Field for the simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules” *J.Am.Chem.Soc.* 117, 5179
- [12] Wang, J.; Cieplak, P. and Kollman, P. A. (2000) “How Well Does a Restrained Elec-

- trostatic Potential (RESP) Model Perform in Calculating Conformational Energies of Organic and Biological Molecules?" *J.Comput.Chem.* 21, 1049
- [13] Simmerling, C.; Strockbine, B. and Roitberg, A. E. (2002) "All-atom structure prediction and folding simulations of a stable protein." *J.Am.Chem.Soc.* 124, 11258
- [14] Sanbonmatsu, K. Y. and Garcia, A. E. (2002) "alpha-helical stabilization by side chain shielding of backbone hydrogen bonds." *PNAS.* 99, 2782
- [15] Pande, V. and Sorin, E. J. (2005) "Exploring the helix-coil transition via all-atom equilibrium ensemble simulations." *Biophys.J.* 88, 2472
- [16] Duan, Y.; Wu, C.; Chowdhury, S.; Lee, M. C.; Xiong, G.; Zhang, W.; Yang, R.; Cieplak, P.; Luo, R.; Lee, T.; Caldwell, J.; Wang, J. and Koolman, P. (2003) "A Point-Charge Force Field for Molecular Mechanics Simulations of Proteins Based on Condensed-Phase Quantum Mechanical Calculations" *J.Comput.Chem.* 24, 1999
- [17] Wang, Z.; Zhang, W.; Wu, C.; Lei, H.; Cieplak, P. and Duan, Y. (2006) "Strike a Balance: Optimization of Backbone Torsion Parameters of AMBER Polarizable Force Field for Simulations of Proteins and Peptides" *J.Comput.Chem.* 27, 781
- [18] MacKerell, A. D. Jr.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, R. L. Jr.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph-McCarthy, D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos, C.; Michnick, S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher, W. E. III, Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J. C.; Stote, R.; Straub, J.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D. and Karplus, M. (1998) "All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins" *J.Phys.Chem.B* 102, 3586
- [19] Smith, P. E. (1999) "The alanine dipeptide free energy surface in solution" *J.Chem.Phys.* 111, 5568
- [20] MacKerell, A. D. Jr.; Feig, M. and Brooks, C. L. III. (2004) "Improved Treatment of the Protein Backbone in Empirical Force Fields" *J.Am.Chem.Soc.* 126, 698
- [21] MacKerell, A. D. Jr.; Feig, M. and Brooks, C. L. III. (2004) "Extending the Treatment of Backbone Energetics in Protein Force Fields: Limitations of Gas-Phase Quantum Mechanics in Reproducing Protein Conformational Distributions in Molecular Dynamics Simulations" *J.Comput.Chem.* 25, 1400
- [22] Tanizaki, S.; Clifford, J.; Connely, B. D. and Feig, M. (2008) "Conformational Sampling of Peptides in Cellular Environments" *Biophys.J.* 94, 747
- [23] Kalko, S. G.; Guàrdia, E. and Padró, J. A. (1999) "Molecular Dynamics Simulation of the Hydration of the Alanine Dipeptide" *J.Phys.Chem.B* 103, 3935
- [24] Schäfer, L.; Bin Drees, I. S.; Frey, R. F.; Alsenoy, C. V. and Ewbank, J. D. (1995)

- “Molecular orbital constrained gas electron diffraction study of *N*-acetyl *N'*-methyl alanine amide” *J.Mol.Struct(THEOCHEM)* 338, 71
- [25] Lavrich, R. J.; Plusquellic, D. F.; Suenram, R. D.; Fraser, G. T. and Hight Walker, A. R. (2003) “Experimental studies of peptide bonds: Identification fo the C₇^{eq} conformation of the alanine dipeptide analog *N*-acetyl-alanine *N'*-methyamide from torsion-rotation interactions” *J.Chem.Phys.* 118, 1253
- [26] Tsuboi, M.; Shimanouchi, T. and Mizushima, S. (1959) “Near Infrared Spectra of Compounds with Two Peptide Bonds and the Configuration of a Polypeptide Chain. VII. on the Extended Forms of Polypeptide Chains” *J.Am.Chem.Soc.* 81, 1406
- [27] Néel, J. (1972) “Experimental studey of the influence of specific intramolecular in-teractions on the conformation of model molecules. (Peptides and oligopeptides)” *Pure.Appl.Chem.* 31, 201
- [28] Crippen, G. M. and Yang, m J. T. (1974) “Conformation of *N*-Acetyl-L-alanine-*N'*-methyamide in 1,2-Dichloroethane by Circular Dichroism and Optical Rotatory Dis-persion” *J.Phys.Chem.* 78, 1127
- [29] Madison, V. and Kopple, K. D. (1980) “Solvent-Dependent Conformational Distribu-tions of Some Dipeptides” *J.Am.Chem.Soc.* 102, 4855
- [30] Poon, C.; Samulski, E. T.; Weise, C. F. and Weisshaar, J. C. (2000) “Do Bridging Water Molecules Dictate the Structure of a Model Dipeptide in Aqueous Solution?” *J.Am.Chem.Soc.* 122, 5642
- [31] Weise, C. F. and Weisshaar, J. C. (2003) “Conformational Analysis of Alanine Dipep-tide from Dipolar Couplings in a Water-Based Liquid Crystal” *J.Phys.Chem.B* 107, 3265
- [32] Kim, Y. S. and Hochstrasser, R. M. (2005) “Dynamics of Amide-I Modes of the Ala-nine Dipeptide in D₂O” *J.Phys.Chem.B* 109, 6884
- [33] Deng, Z.; Polavarapu, P. L.; Ford, S. J.; Barron, L. D.; Ewig, C. S. and Jalkanen, K. (1996) “Solution-Phase Conformations of *N*-Acetyl-*N'*-methyl-L-alaninamide from Vibrational Raman Optical Activity” *J.Phys.Chem.* 100, 2025
- [34] Mehta, M. A.; Fry, E. A.; Eddy, M. T.; Dedeo, M. T.; Anagnost, A. E. and Long, J. R. (2004) “Structure of the Alanine Dipeptide in Condensed Phases Determined by ¹³C NMR” *J.Phys.Chem.B* 108, 2777
- [35] Takekiyo, T.; Imai, T.; Kato, M. and Taniguchi, Y. (2004) “Temperature and Pres-sure Effects on Conformational Equilibria of Alanine Dipeptide in Aqueous Solution” *Biopolymers* 73, 283
- [36] Grdadolnik, J.; Gölic, S. and Avbelj, F. (2008) “Determination of Conformational Pref-

- erences of Dipeptides Using Vibrational Spectroscopy” *J.Phys.Chem.B* 112, 2712
- [37] Williams, D. E. (1990) “Alanyl Dipeptide Potential-Derived Net Atomic Charges and Bond Dipoles, and Their Variation with Molecular Conformation” *Biopolymers* 29, 1367
- [38] Head-Gordon, T.; Head-Gordon, M.; Frisch, M. J.; Brooks, C. L. III. and Pople, J. A. (1991) “Theoretical Study of Blocked Glycine and Alanine Peptide Analogues” *J.Am.Chem.Soc.* 113, 5989
- [39] Gould, I. R. and Kollman, P. A. (1992) “Ab Initio SCF and MP2 Calculations on Four Low-Energy Conformers of *N*-Acetyl-*N'*-methylalaninamide” *J.Phys.Chem.* 96, 9255
- [40] Gould, I. R.; Cornell, W. D. and Hillier, I. H. (1994) “A Quantum Mechanical Investigation of the Conformational Energetics of the Alanine and Glycine Dipeptides in the Gas Phase and in Aqueous Solution” *J.Am.Chem.Soc.* 116, 9250
- [41] Cornell, W. D.; Gould, I. R. and Kollman, P. A. (1997) “The effects of basis set and blocking groups on the conformational energies of glycyl and alanyl dipeptides A Hartree-Fock and MP2 study” *J.Mol.Struct.(THEOCHEM)* 392, 101
- [42] Beachy, M. D.; Chasman, D.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A. and Friesner, R. A. (1997) “Accurate ab Initio Quantum Chemical Determination of the Relative Energetics of Peptide Conformations and Assessment of Empirical Force Fields” *J.Am.Chem.Soc.* 119, 5908
- [43] Han, W.; Jalkanen, K. J. Elstner, M. and Suhai, S. (1998) “Theoretical Study of Aqueous *N*-Acetyl-L-alanine *N'*-Methylamide: Structures and Raman, VCD, and ROA Spectra” *J.Phys.Chem.B* 102, 2587
- [44] Halgren, T. A. (1999) “MMFF VI. MMFF94s Option for Energy Minimization Studies” *J.Comput.Chem.* 20, 720
- [45] Iwaoka, M.; Okada, M. and Tomoda, S. (2002) “Solvent effects on the $\phi - \psi$ potential surfaces of glycine and alanine dipeptides studied by PCM and I-PCM methods” *J.Mol.Struct.(THEOCHEM)* 586, 111
- [46] Vargas, R.; Garza, J. Hay, B. P. and Dixon, D. A. (2002) “Conformational Study of the Alanine Dipeptide at the MP2 and DFT levels” *J.Phys.Chem.A* 106, 3213
- [47] Perczel, A. Karkas, Ö, Jákl, I.; Topol, I. A. and Csizmadia, I. G. (2003) “Peptide MModels. XXXIII. Extrapolation of Low-Level Hartree-Fock Data of Peptide Conformation to Large Basis set SCF, MP2, DFT, and CCSD(T) Results. The Ramachandran Surface of Alanine Dipeptide Computed at Various Levels of Theory” *J.Comput.Chem.* 24, 1026
- [48] Wang, Z. and Duan, Y. (2004) “Solvation Effects on Alanine Dipeptide: A MP2/cc-

- pVTZ//MP2/6-31G** Study of (Φ , Ψ) Energy Maps and Conformers in the Gas Phase, Ether, and Water” *J.Comput.Chem.* 25, 1699
- [49] Hu, H.; Elstner, M. and Hermans, J. (2003) “Comparison of a QM/MM Force Field and Molecular Mechanics Force Fields in Simulations of Alanine and Glycine “Dipeptides” (Ace-Ala-Nme and Ace-Gly-Nme) in Water in Relation to the Problem of Modeling the Unfolded Peptide Backbone in Solution” *PROTEINS* 50, 451
- [50] Seabra, G. M.; Walker, R. C.; Elstner, M.; Case, D. A. and Roitberg, A. E. (2007) “Implementation of the SCC-DFTB Method for Hybrid QM/MM Simulations within the Amber Molecular Dynamics Package” *J.Phys.Chem.A* 111, 5655
- [51] Kwac, K.; Lee, K.; Han, J. B.; Oh, K. and Cho, M. (2008) “Classical and quantum mechanical/molecular mechanical molecular dynamics simulations of alanine dipeptide in water: Comparisons with IR and vibrational circular dichroism spectra” *J.Chem.Phys.* 128, 105106
- [52] Thar, J.; Zahn, S. and Kirchner, B. (2008) “When Is a Molecule Properly Solvated by a Continuum Model or in a Cluster Ansatz? A First-Principles Simulation of Alanine Hydration” *J.Phys.Chem.B* 112, 1456
- [53] Wei, D.; Guo, H. and Salahub, D. R. (2001) ‘Conformational dynamics of an alanine dipeptide analog: An *ab initio* molecular dynamics study” *Phys.Rev.E* 64, 011907
- [54] Degtyarenko, I. M.; Jalkanen, K. J.; Gurtovenko, A. A. and Nieminen, R. M. (2007) “L-Alanine in a Droplet of Water: A Density-Functional Molecular Dynamics Study” *J.Phys.Chem.B* 111, 4227
- [55] Leforestier, C. (1978) “Classical trajectories using the full *ab initio* potential energy surface $H^+ + CH_4 \rightarrow CH_4 + H^+$ ” *J.Chem.Phys.* 68, 4406
- [56] Car, R. and Parrinello, M. (1985) “Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory” *Phys.Rev.Lett.* 55, 2471
- [57] Marx, D. and Hutter, J. in: J. Grotendorst (Ed.), “Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry, second ed.”, NIC Series, vol. 3, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, (2000), p. 329.
- [58] Berg, B. A. and Neuhaus, T. (1991) “Multicanonical algorithms for first order phase transitions” *Phys.Lett.B* 267, 249
- [59] Berg, B. A. and Neuhaus, T. (1992) “Multicanonical Ensemble: A New Approach to Simulate First-Order Phase Transitions” *Phys.Rev.Lett.* 68, 9
- [60] Hansmann, U. H. E.; Okamoto, Y. and Eisenmenger, F. (1996) “Molecular dynamics, Langevin and hybrid Monte Carlo simulations in a multicanonical ensemble” *Chem.Phys.Lett.* 259, 321

- [61] Nakajima, N.; Nakamura, H. and Kidera, A. (1997) "Multicanonical Ensemble Generated by Molecular Dynamics Simulation for Enhanced Conformational Sampling of Peptides" *J.Phys.Chem.B* 101, 817
- [62] Terada, T.; Matsuo, Y. and Kidera, A. (2003) "A method for evaluating multicanonical potential function without iterative refinement; Application to conformational sampling of a globular protein in water" *J.Chem.Phys.* 118, 4306
- [63] Jono, R.; Shimizu, K. and Terada, T. (2006) "A multicanonical *ab initio* molecular dynamics method: Application to conformation sampling of alanine tripeptide" *Chem.Phys.Lett.* 432, 306
- [64] Born, M. and Oppenheimer, J. R. (1927) "Zur Quantentheorie der Molekeln" *Ann.Phys.* 84, 457
- [65] 例えば Szabo, A. and Ostlund, N. S. (1996) "Modern Quantum Chemistry" Dover
- [66] Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr.; J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc.; Wallingford CT, 2004.
- [67] Binkley, J. S.; Pople, J. A. and Hehre, W. J. (1980) "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements" *J.Am.Chem.Soc.* 102, 939
- [68] Pietro, W. J.; Francl, M. M.; Hehre, W. J.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. and Binkley, J. S. (1982) "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 24. Supplemented Small Split-Valence Basis Sets for Second-Row Elements" *J.Am.Chem.Soc.* 104, 5039
- [69] Breneman, C. M. and Wiberg, K. B. (1990) "Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in For-

- mamide Conformational Analysis” *J.Comput.Chem.* 11, 361
- [70] Biegler-König, F.; Schönbohm, J. and Bayles, D. (2001) “AIM2000 - A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules” *J.Comp.Chem.* 22, 545
- [71] Onsager, L. (1936) “Electric Moments of Molecules in Liquids” *J.Am.Chem.Soc.* 58, 1486
- [72] Miertus, S. and Tomasi, J. (1981) “Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects.” *Chem.Phys.* 55, 117
- [73] Miertus, S. and Tomasi, J. (1982) “Approximate Evaluations of the Electrostatic Free Energy and Internal Energy Changes in Solution Processes” *Chem.Phys.* 64, 239
- [74] Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G. and Barone, V. (2003) “Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model” *J.Comput.Chem.* 24, 669
- [75] Kitaura, K.; Ikeo, E.; Asada, T.; Nakano, T. and Uebayasi, M. (1999) “Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules” *Chem.Phys.Lett.* 313, 701
- [76] Fedorov, D. G. and Kitaura, K. (2006) “The three-body fragment molecular orbital method for accurate calculations of large systems” *Chem.Phys.Lett.* 433, 182
- [77] Warshel, A. and Levitt, M. (1976) “Theoretical Studies of Enzymic Reactions” *J.Mol.Biol.* 103, 227
- [78] Maseras, F. and Morokuma, K. (1995) “IMOMM: A new integrated *Ab Initio* + Molecular Mechanics Geometry Optimization Scheme of Equilibrium Structures and Transition States” *J.Comput.Chem.* 16, 1170
- [79] Vreven, T.; Byun, K. S.; Komáromi, I.; Dapprich, S.; Montgomery, J. A. Jr.; Morokuma, K. and Frisch, M. (2006) “Combining Quantum Mechanics Methods with Molecular Mechanics Methods in ONIOM” *J.Chem.Theory.Comput.* 2, 815
- [80] McQuarrie, D. A. (2000) “Statistical Mechanics” University Science Books
- [81] Nosé, S. (1984) “A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods” *J.Chem.Phys.* 81, 511
- [82] Hoover, W. G. (1985) “Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions” *Phys.Rev.A* 31, 1695
- [83] Bond, S. D.; Leimkuhler, B. J. and Laird, B. B. (1999) “The Nosé-Poincaré Method for Constant Tmperature Molecular Dynamics” *J.Comput.Phys.* 151, 114
- [84] Evans, D. J.; Hoover, W. G.; Failor, B. H.; Moran, B. and Ladd, A. J. C. (1983) “Nonequilibrium molecular dynamics via Gauss’s principle of least constraint”

- Phys.Rev.A* 28, 1016
- [85] Evans, D. J. and Morriss, G. P. (1983) "The isothermal/isobaric molecular dynamics ensemble" *Phys.Lett.A* 98, 433
- [86] Terada, T.; Kidera, A. (2002) "Generalized form of the conserved quantity in constant-temperature molecular dynamics" *J.Chem.Phys.* 116, 33
- [87] Zhang, F. (1997) "Operator-splitting integrators for constant-temperature molecular dynamics" *J.Chem.Phys.* 106, 6102
- [88] Torrie, G. and Valleau, J. P. (1974) "Monte carlo free energy estimates using non-Boltzmann sampling: application to the sub-critical Lennard-Jones fluid" *Chem.Phys.Lett.* 28, 578
- [89] Daune, M. (1999) "Molecular Biophysics: Structures in Motion" Oxford University press
- [90] Case, D. A.; Pearlman, D. A.; Caldwell, J. W.; Cheatham, T. E.; Ross, W. S.; Simmerling, C. L.; Darden, T. A.; Merz, K. M.; Stanton, R. V.; Cheng, A. L.; Vincent, J. J.; Crowley, M.; Tsui, V.; Radmer, R. J.; Duan, Y.; Pitera, J.; Massova, I.; Sibel, G. L.; Singh, U. C.; Weiner, P. K. and Kollman, P. A. AMBER 6, University of California, San Francisco, (1999)
- [91] Venkatachalam, C. M. (1968) "Stereochemical Criteria for Polypeptides and Proteins. V. Conformation of a System of Three Linked Peptide Units" *Biopolymers* 6, 1425
- [92] Pophristic, V. and Goodman, L. (2001) "Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane" *Nature* 411, 565
- [93] イスラエルアチヴィリ著 近藤保, 大島広行訳 (1996) "分子間力と表面力" 朝倉書店
- [94] Jorgensen, W.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W. and Klein, M. L. (1983) "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water" *J.Chem.Phys.* 79, 926
- [95] Matubayasi, N. and Nakahara, M. (1999) "Reversible molecular dynamics for rigid bodies and hybrid Monte Carlo" *J.Chem.Phys.* 110, 3291
- [96] Nakasako, M. (2001) "Large-scale networks of hydration water molecules around proteins investigated by cryogenic X-ray crystallography" *Cell.Mol.Biol.* 47, 767
- [97] Higo, J.; Kono, H.; Nakamura, H. and Sarai, A. (2000) "Solvent Density and Long-Range Dipole Field Around a DNA-Binding Protein Studied by Molecular Dynamics" *PROTEINS* 40, 193
- [98] Foresman, J. and Frisch, A. E. 著 田崎健三訳 (1998) "電子構造論による化学の探求" Gaussian, Inc.
- [99] Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W. D. and Kollman, P. A. (1993) "A Well-Behaved

- Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges: The RESP Model” *J.Phys.Chem.* 97, 10269
- [100] Applequist, J.; Carl, J. R. and Fung, K. (1972) “An atom dipole interaction model for molecular polarizability. Application to polyatomic molecules and determination” *J.Am.Chem.Soc.* 94, 2952
- [101] Caldwell, J.; Dang, L. X. and Kollman, P. A. (1990) “Implementation of Nonadditive Intermolecular Potentials by Use of Molecular Dynamics: Development of a Water-Water Potential and Water-Ion Cluster Interactions” *J.Am.Chem.Soc.* 112, 9144