

アンブレラ積分を利用した自由エネルギー反応経路探索法

大阪大院・理

○満田 祐樹, 山中 秀介, 川上 貴資, 奥村 光隆

An Exploration Method of Free Energy Reaction Paths by Umbrella Integration

○Yuki Mitsuta, Shusuke Yamanaka, Takashi Kawakami, Mitsutaka Okumura
Department of Chemistry, Osaka University, Japan

【Abstract】 Describing potential of mean forces (PMF) along chemical reaction paths is essential to analyze mechanisms of the chemical reactions theoretically. Umbrella sampling [1], [2] is one of the standard methods to calculate free energy differences along reaction coordinates. In our study, we proposed a new method based on the umbrella integration [3][4] to explore PMFs along the reaction paths. In this method, we use the scaled hypersphere search method [5],[6],[7] to obtain saddle points. After we found saddle points, free energy reaction paths and new equilibrium points are calculated by umbrella integration [4]. To show applicability of our method to chemical reactions in high-dimensional reaction coordinates, we calculated the 4 dimensional PMF on the Ramachandran map of alanine tripeptide in water.

【序】 自由エネルギー反応経路は、反応物や生成物の構造、自由エネルギー差、自由エネルギー障壁といった化学反応の性質を明らかにするための重要な指標である。反応座標に沿った自由エネルギー変化である平均力ポテンシャル(PMF)を計算する手法中でアンブレラサンプリング(US)法 [1],[2]は代表的な手法の1つである。Botherらはアンブレラ積分(UI)法 [3]を利用することで、多次元 PMF 上の安定点および鞍点の構造最適化および自由エネルギー反応経路の計算をする手法を開発した[4]。これによって、US を利用した自由エネルギー反応経路計算が可能となった。しかし、この手法では、鞍点付近の初期構造が必要であり、反応経路の自動探索は実現していなかった。その一方で、ポテンシャル面状における反応経路の自動探索は超球面探索法[5],[6],[7]によって実現されている。そこで本研究では、UI法を利用した多次元 PMF 超球面探索法によって、自由エネルギー反応経路探索手法を開発した。この手法を使うことで、分子動力学計算による自由エネルギー反応経路の自動探索が可能となった。

【理論】 UI法は、US法で統計処理をする方法の1つであり、各ウィンドウの分布を正規分布と近似する方法である。安定点を中心としたウィンドウ1つにUI法を適用することで、PMF調和振動子ポテンシャルを得ることが出来る。この値と本来のPMFと差をとることで、PMF上の非調和下方歪みを計算し、下方への歪みが大きい方向に探索し、鞍点を発見するという方法が、今回の多次元 PMF 超球面探索法である。発見した鞍点から勾配の下がる方向へサンプリングしていくことで、自由エネルギー反応経路に沿ったサンプリングと新しい安定点の発見が出来る。これを繰り返すことで、多次元 PMF 上の反応経路自動探索が可能となった。

【結果・考察】 本研究ではテスト計算として、水中のアラニントリペプチド(Fig. 1)の4次元反応座標における PMF 上の探索を行った。反応座標には Fig. 1 で示した4つの Ramachandran プロットに対応する二面角を利用した。アラニントリペプチドには CHARMM27、水には TIP3P を利用した、分子動力学計算を行った。我々の手法で発見した安定点について、Fig. 3 で示した水素結合距離 $r(\text{O-H})$ と相対自由エネルギーに対してプロットした図が Fig. 2 である。この図から様々な安定点が発見されている。詳細は当日発表で説明するが、特に重要な安定構造は $r(\text{O-H})$ 最小の構造(EQ_{turn})と最大の構造(EQ_{seet})である。それぞれの構造を Fig. 3, Fig. 4 に示した。この図から EQ_{turn} は β ターン構造、EQ_{seet} は β シート構造であることが分かる。また、その2つの構造を最短でつなぐ経路について、最小自由エネルギー経路に沿った反応座標の自由エネルギー変化を示したものが Fig. 4 である。この計算結果から、主要な構造が探索され、反応経路の自由エネルギー変化が得られており、我々の手法の有効性が示された。

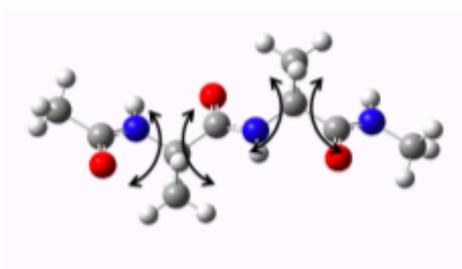


Fig. 1. The structure of alanine tripeptide.

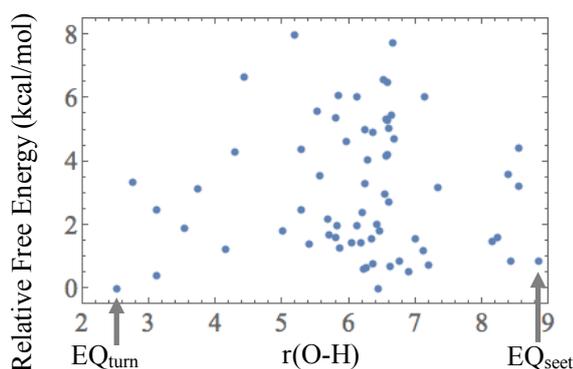


Fig. 2. The free energies (in kcal/mol) of equilibrium points (EQs) along $r(\text{O-H})$. The values are relative to that of EQ_{turn}.



Fig. 3. The RMSD average structure of EQ_{turn}. The dashed line indicates hydrogen bond of $r(\text{O-H})$.



Fig. 4. The RMSD average structure of EQ_{seet}.

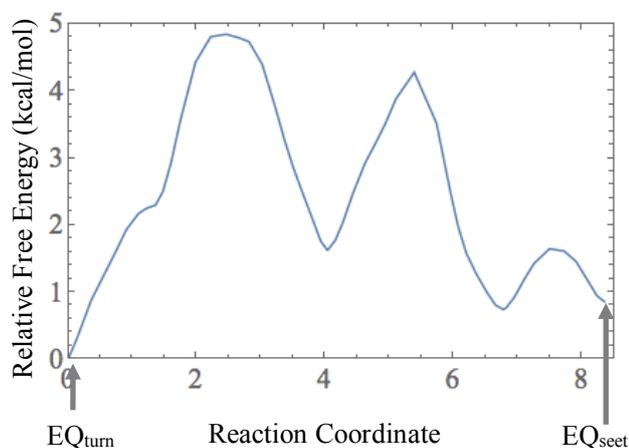


Fig. 5. The relative free energy profile along the conformational change path from EQ_{turn} to EQ_{seet}.

【参考文献】

- [1] G. M. Torrie and P. V. John *Chem. Phys. Lett.* **28.4**, 578-581 (1974).
- [2] G. M. Torrie and P. V. John *J. Com. Phys.* **23.2**, 187-199 (1977).
- [3] J. Kästner and T. Walter *The Journal of chemical physics* **123.14** 144104 (2005).
- [4] M. U. Bohner and J. Kästner, *J. Chem. Phys.* **137.3**, 0-6 (2012)
- [5] K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* **384.4-6**, 277-282 (2004).
- [6] S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A*, **109.25**, 5742-5753 (2005).
- [7] S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15.11**, 3683-3701 (2013).