

4E10

自由エネルギー面上の化学反応経路探索

原子力機構

○志賀基之

Chemical Reaction Path Search on Free Energy Surfaces

Motoyuki Shiga

Japan Atomic Energy Agency

【Abstract】 Predicting reaction pathways is one of the most important goals in theoretical and computational chemistry. In this presentation I propose a new computational approach to identify chemical reaction pathways on the free energy surface, in an automated way, based on a combination of steepest descent and gentlest ascent methods. A novelty is in the numerical approach that improves the sampling efficiency on the second derivatives of the free energy surface, which is required in the gentlest ascent method. This technique opens a way to identify free energy landmarks of bond breaking/creating processes in which the underlying potential energy surface is described properly using on-the-fly electronic structure calculations.

【序】 反応経路の予測は、理論化学および計算化学の最重要課題の一つである。小分子系では、反応経路はポテンシャル面で特徴づけられる。しかし、溶液反応のような複雑分子系ではこれができないため、通常、自由エネルギー面で特徴づけられる。

自由エネルギー面は、反応物と生成物を区別でき、それらを隔てるエネルギー障壁を正確に記述できる「集団変数」の張る部分空間として定義される。一般に、分子シミュレーション法による自由エネルギー計算法は数多く存在する。自由エネルギー地形を大雑把に探索するのが目的であれば、メタダイナミクスや平均力ダイナミクスなどがある。

しかし、化学反応系においては、結合・解離に関わるチャンネル数が限られるので、自由エネルギー地形全体を探索する必要はない。多くの場合、反応経路を特徴づける自由エネルギーの停留点（最小点および鞍点）を求めるだけで済む。その一方、停留点の位置や自由エネルギー値については、正確に求まらなくてはならない。競争反応の場合では、二つ以上の自由エネルギー障壁の相対値が問題になり、kcal/mol 程度の誤差も許されないこともある。一方で、結合交替を適切に扱うために“on-the-fly”電子状態計算を伴うと、極めて高効率なサンプリングが可能でなければ役に立たない。しかしながら、現状ではこうした望みにならぬ計算手法はない。本研究はその先駆けとなるべく進めている。

【理論】 本研究では、START 法 [1] のアイデアを取り入れ、自由エネルギー面における最急降下法と最緩上昇法の組み合わせを採用する。

原子間ポテンシャル $V(\mathbf{r})$ で表される分子系において、 $\mathbf{S} = \{S_1, \dots, S_D\}$ を集団変

数とする自由エネルギーは

$$A(\mathbf{S}) = -\beta^{-1} \log \int d\mathbf{r} \exp(-\beta V(\mathbf{r})) \delta(\mathbf{S} - \mathbf{s}(\mathbf{r}))$$

で与えられる。ここに、 $\mathbf{s}(\mathbf{r})$ は集団変数を原子座標 \mathbf{r} で表した関数である。最急降下法では、微分方程式

$$\frac{dS_d}{d\tau} = \frac{\partial_d A}{|\nabla A|}$$

を解いて最小点を求める。一方、最緩上昇法[1,2]では

$$\frac{dS_d}{d\tau} = \frac{F_d}{|F|} \quad \text{ここに} \quad F_d = -\partial_d A + \left(2 \sum_{d'=1}^D \partial_{d'} A \cdot n_{d'} \right) n_d$$

を解いて鞍点を求めるが、このとき単位ベクトル \mathbf{n} を同時に解く。

$$\frac{dn_d}{d\tau} = \frac{1}{\gamma} \left[-\sum_{d'=1}^D \partial_{dd'} A \cdot n_{d'} + \left(\sum_{d'=1}^D \sum_{d''=1}^D n_{d'} \partial_{d'd''} A \cdot n_{d''} \right) n_d \right]$$

γ は調整可能なパラメータで、 \mathbf{F} の射影方向 \mathbf{n} の動きやすさを制御する。

上式では、自由エネルギー微分量 $\partial_d A = \frac{\partial A}{\partial S_d}$ および $\partial_{dd'} A = \frac{\partial^2 A}{\partial S_d \partial S_{d'}}$ の求め方が鍵

となる。 $\omega \rightarrow \infty$ で厳密となる近似式

$$A(\mathbf{S}) \approx -\beta^{-1} \log \int d\mathbf{r} \exp(-\beta V_{\text{eff}}(\mathbf{r}, \mathbf{S})) \quad \text{ここに} \quad V_{\text{eff}}(\mathbf{r}, \mathbf{S}) = V(\mathbf{r}) + \sum_{d=1}^D \frac{\omega_d^2}{2} (S_d - s_d(\mathbf{r}))^2$$

を使えば、有効ポテンシャル $V_{\text{eff}}(\mathbf{r}, \mathbf{S})$ のもとでの統計平均として、評価式

$$\partial_d A \approx \langle G_d \rangle_{\text{eff}} \quad \text{および} \quad \partial_{dd'} A \approx \delta_{dd'} \omega_d^2 - \left[\beta \langle G_d G_{d'} \rangle_{\text{eff}} - \langle G_d \rangle_{\text{eff}} \langle G_{d'} \rangle_{\text{eff}} \right]$$

を得る。ここに $G_d = \omega_d^2 (S_d - s_d(\mathbf{r}))$ とした。

しかし、実際には $\partial_d A$ の評価式に比べ、 $\partial_{dd'} A$ の評価式のサンプリングが難しいので、本研究では $\sum_{d'=1}^D \partial_{dd'} A \cdot n_{d'}$ を数値微分で直接求める評価式に変えた。その結果、サンプリングが有効になり、やっと化学反応系への適用が可能になった[3]。

【参考文献】

- [1] M. Chen, T.-Q. Yu, and M. E. Tuckerman, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **112**, 3235 (2015).
- [2] W. E and X. Zhou, *Nonlinearity* **24**, 1831 (2011).
- [3] M Shiga and M. E. Tuckerman, *submitted*.

未知分子の量子化学探索：PAH 2 量体型炭化水素の構造と安定性

¹量子化学探索研究所, ²東北大院理, ³情報・システム研究機構, ⁴チューリッヒ大学
○大野公一^{1,2}, 佐藤寛子^{1,3,4}, 岩本武明²

Quantum Chemical Exploration of New Molecules: Structure and Stability of Dimerized Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

○Koichi Ohno^{1,2}, Hiroko Satoh^{1,3,4}, Takeaki Iwamoto²

¹Institute for Quantum Chemical Exploration, ²Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University, ³Research Organization of Information Systems, ⁴Department of Chemistry, University of Zurich

【Abstract】 Investigation of new molecules based on quantum chemical explorations of potential energy surfaces (PES) is important in molecular science. New types of hydrocarbon molecules were constructed by dimerization of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH), such as naphthalene, perylene, and coronene. Their stabilities were studied by automated reaction-path-search techniques, and interesting characteristics were discovered.

【序】 未知のまま眠っている埋蔵分子を、ポテンシャル表面の量子化学探索によって発掘し、その性質を明らかにすることは、分子科学における課題として興味深い。今回、我々は、ナフタレン、ペリレン、コロネンなどの多環芳香族炭化水素 PAH が 2 量化した籠状炭素骨格をもつ新奇多面体炭化水素が存在していることを見出し、その安定性について反応経路自動探索 (SHS-ADDF) 法 [1] によって解析し、興味深い結果を得たので報告する。

【方法】 各 PAH 分子の初期構造の結合長を $CC=0.144$ nm, $CH=0.109$ nm、結合角を 120° とし、2 分子を 0.150 nm の間隔で重ねた構造から、B3LYP/6-31G(d) レベルで 1 重項状態を指定して構造最適化した。電子状態計算には Gaussian プログラム g09 を使用し、構造最適化は GRRM プログラム [2] を用いて行った。得られた構造は、B3LYP/cc-pVDZ レベルで再構造最適化した。2 量体の平衡構造 EQ0 の周囲の最低エネルギー障壁を調べるため、GRRM プログラムの SHS-ADDF 法 [1] を用い、1 点周りの反応経路を自動探索した。EQ-TS-EQ のエネルギープロファイルは、GRRM 出力の自動解析可視化ツール GRRM-GDSP [3] を用いて描画した。

2 量体構造の化学結合状態については、QTAIM 理論 [4] に基づく AIM2000 [5] による電子密度解析によって、bond-critical-point の存在を確認した。

【結果・考察】 $C_{10}H_8$ 2 量体 ナフタレン分子を 2 枚重ねて構造最適化することで得られた $C_{20}H_{16}$ 分子の構造 (D_{2h}) を Fig.1 に示す。CH 結合長はほとんど変化せず、ナフタレン相当の骨

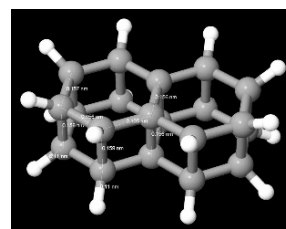


Fig. 1. Naphthalene-dimer $C_{20}H_{16}$ (D_{2h})

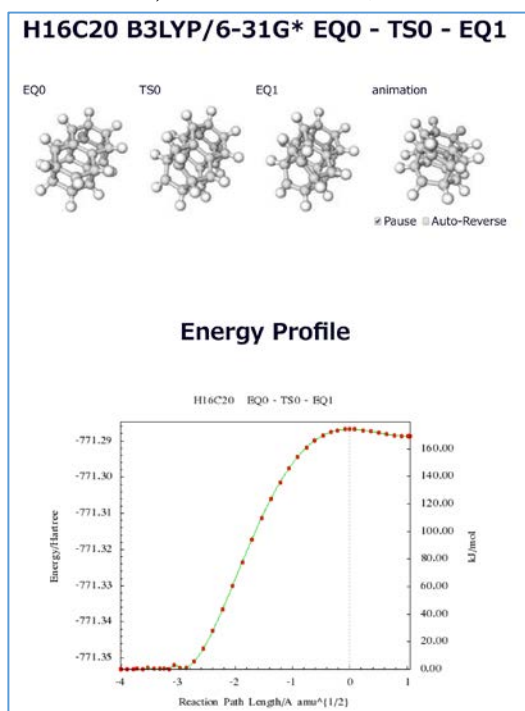


Fig. 2. Lowest TS of $C_{20}H_{16}$ from EQ0 to EQ1

格はCC結合長が0.156-0.157 nmに伸びるものの、分子面はほぼ平面のまま、2分子間が分子面に垂直な0.156-0.159 nmの10個のCC結合で結ばれている。すべてのCC結合がやや長めの単結合であり、各炭素原子は4価となっていることがわかる。ナフタレン2分子と比べ、2量体構造は1135.1 kJ/mol高いエネルギーをもつことが確認された。これは、Fig.1のナフタレン2量体が2分子のナフタレンに解離するとき放出するエネルギーに等しい。2量体構造EQ0の周囲の最低エネルギー障壁のTSを経る反応経路(EQ0-TS-EQ1)のエネルギープロファイルをFig.2に示す。2量体構造の周囲の最低エネルギー障壁は165.0 kJ/mol(零点エネルギーZPE補正值)でかなり高いため、2量体は熱的に安定で非常に高温にならない限り存続する。一方、このエネルギー障壁を経た構造EQ1は、EQ0より158.6 kJ/mol高エネルギーで、ナフタレン環β位の炭素原子どうしを結ぶCC結合1組が切断されており、EQ1からEQ0へのエネルギー障壁は6.4 kJ/molと非常に低く、EQ1からは容易にEQ0に戻ると予想される。

C₂₀H₁₂ 2量体 ペリレン分子2個を重ねて構造最適化することで、分子間が20個のCC単結合で垂直に結ばれたD_{2h}構造の2量体分子が得られた。この2量体分子は、最低エネルギー障壁が169.6 kJ/molであり、非常に安定な分子であることがわかった。

C₂₄H₁₂ 2量体 コロネン分子2個を重ねて構造最適化を行った場合は、各分子の24個C原子のうち、コロネン分子の外周に位置する12個のC原子だけが分子間で垂直に結ばれたD_{6h}のカプセル状構造(Fig.3)が得られた。CC結合長は、コロネン分子の炭素骨格のうち中央の6員環のCCは0.142 nm、放射状CCは0.151 nm、外周のCCは0.154 nm、2分子を垂直に結ぶCCは0.157 nmであり、6回対称のカプセル上下面中央の6員環は芳香環相当のCC結合からなるが、それ以外のCC結合はすべて単結合相当になっていることがわかった。中央の6員環のCC結合長0.142 nmは、グラファイトのCC結合長に等しい。カプセル上下面中央の2つの6員環の間隔は、0.286 nmであり、これは、グラファイト中のゲラフェン層の間隔0.335 nmよりかなり短い。Fig.3のコロネン2量体は、コロネン2分子と比べ、2005.9 kJ/mol高エネルギーである。これは、コロネン2量体が2分子のコロネンに解離するとき放出するエネルギーに等しい。

コロネン2量体の平衡構造EQ0の周囲の最低エネルギー障壁TS0を経由してカプセル側面の結合が開いた構造EQ1に至る反応経路のエネルギープロファイルをFig.4に示す。ZPE補正後のTS0の高さは、250.6 kJ/molであり、コロネン2量体は非常に安定な分子である。

【結論】 PAH分子は2量化してエネルギーを貯蔵した高エネルギー物質となる可能性があることがわかった。

【参考文献】

- [1] K. Ohno, *Chem. Rec.* **16**, 2198-2218 (2016).
- [2] GRRM14, S. Maeda, Y. Harabuchi, Y. Osada, T. Taketsugu, K. Morokuma, K. Ohno (2014).
- [3] K. Ohno, http://iqce.jp/SRPS/GRRM-GDSP_DEMO_e_new.HTM
- [4] R.F.W. Bader, "Atoms in Molecules: A Quantum Theory", Oxford Press, 1990.
- [5] F. Biegler-König, *J. Comput. Chem.* **21**, 1040 (2000).

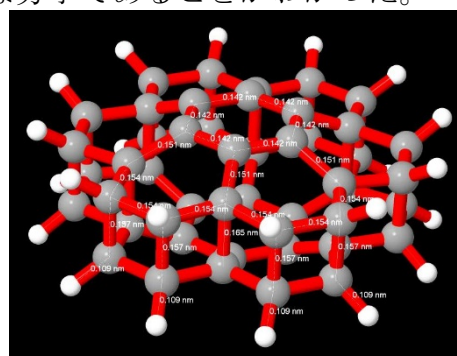


Fig. 3. Coronene-dimer C₄₈H₂₄ (D_{6h})

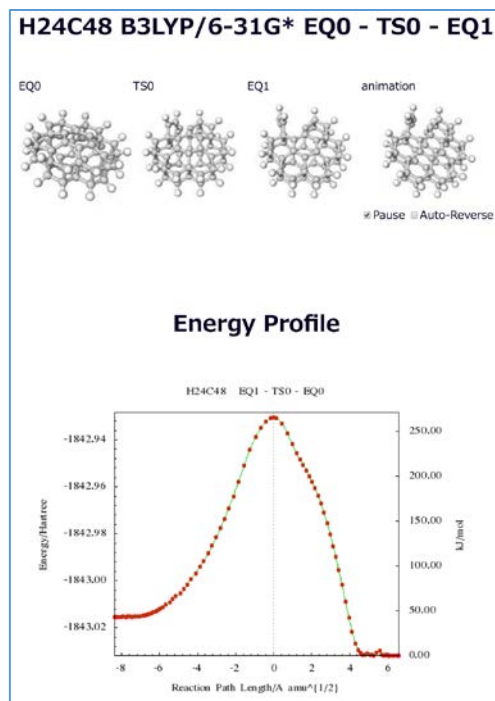


Fig. 4. Lowest TS of C₄₈H₂₄ from EQ0 to EQ1

反応座標のとり方と見かけ上の反応速度定数の関係式の導出

¹ジョンズ・ホプキンス大学

○永幡裕¹, Rigoberto Hernandez¹

Elucidation of Projection Effect in Kramers-Grote-Hynes ratio

○Yutaka Nagahata¹, Rigoberto Hernandez¹

¹ Department of Chemistry, Johns Hopkins University, USA

【Abstract】 We propose an alternative expression of Kramers-Grote-Hynes ratio of Zwanzig bilinear Hamiltonian. The expression is only depending on normal mode frequencies and projection factor, e.g., the projection angle. The results show us how TST-like rate formula changes from full phase space TST rate constant over the change of projection(angle) without changing environmental conditions, e.g., pressure and/or density of solvent. In our talk, we will explain that every parameter appears in the expression can be derived from the solution of the generalized Langevin equation of Zwanzig Hamiltonian.

【序】 分子が担う多様な機能を解明する上で、反応機構の理解は不可欠である。他方で我々の分子系に対する理解力は限られており、複雑な系を複雑な形で理解するには観測・理論・計算・認知上の限界がある。例えば、限られた変数の組から見た際の運動方程式は射影演算子法を使って得られるが、その背後にある反応機構全てを再構成するには理論・統計学上の困難が伴う。従って、妥当な近似のもとでの射影前後の関係式があることが望ましい。

Grote と Hynes は、Kramers の研究に触発されて、見かけ上の速度定数と真の速度定数の比（透過係数）が射影前後における反応振動数の比であると提示した。Pollak[1] は後に、Zwanzig Hamiltonian を用いることで統計力学的に全相空間での遷移状態理論と射影された方程式の「遷移状態近似」の比が同様の結果となることを示した。Pollak, Grabert, Hänggi [2] は Zwanzig 系での Normal Mode energy の出入を考慮することで弱「摩擦（正確には反応モードの固有値 ω_{\ddagger} での摩擦核のラプラス変換 $\hat{\gamma}(\omega_{\ddagger})$ ）」下も含めた、Kramers 反転と呼ばれる透過係数の振る舞いを説明して見せた。

この様に射影後の見かけの速度定数を射影前に戻すために用いられる透過係数だが、Kramers 理論に習って $\hat{\gamma}(\omega_{\ddagger})/\omega_{\ddagger}$ を用いて議論されることが多い。しかしながら、この $\hat{\gamma}(\omega_{\ddagger})$ には系の変化と射影の両方の影響が入っている。Kramers 反転は溶媒を含む系そのものを変えることで実験[3]・計算[4,5]にて観測されている場合が多く、その本来的な役割（見かけの速度定数の補正）とは議論が乖離している。

本発表では、 ω_{\ddagger} をもつ固有ベクトル方向を反応座標 q_{\ddagger} とし、それと観測する変数 x の成す射影角 θ に着目して、Zwanzig 系における（調和近似を用いた）遷移状態理論での速度定数に対する透過係数 κ_{KGH} (Kramers-Grote-Hynes ratio) を、遷移状態に似た表現を用いて見かけの速度定数を新たに定義し κ_{KGH} を導出、 θ による表現を得る。また、この表現を構成する ω_{\ddagger} 、 θ 、そして熱浴の有効振動数 Ω_b は全て Zwanzig 系一般化ランジュヴァン方程式(GLE)の解析から得られることも示す。発表に間に合えば、この κ_{KGH} が一般の非 Zwanzig 系においてどの程度機能するのかについても数値的に示す。

【理論】

Pollak は次の Zwanzig Hamiltonian

$$H := \frac{1}{2}(\dot{x}^2 - \omega_x^2 x^2) + V_{\text{NL}}(x) + \sum_i \frac{1}{2} \left[\dot{y}_i + \left(\omega_i y_i + \frac{c_i}{\omega_i} x \right)^2 \right]$$

の調和近似に変分型遷移状態理論を用いることで、反応座標における遷移状態理論と同様の式を得、それとカップリング定数 c_i をゼロにした「遷移状態近似」の場合との比を取ることによって κ_{KGH} を得た[1]。しかし、系そのものを変えているため、見かけの速度定数の導出とは必ずしも対応しない。我々はこの点を解消した遷移状態近似を新たに導入した（詳細は講演にて示す）。結果、基準座標系での係数と、射影角を定める係数のみからなる κ_{KGH} の表現を得た。

$$\kappa_{\text{KGH}} = \frac{(\text{TST rate})}{(\text{TST like rate})} = \frac{\omega_{\ddagger}}{\omega_x} = \sqrt{\frac{(\tan \theta)^{-2} - \omega_{\ddagger}^2 / \Omega_b^2}{(\tan \theta)^{-2} + 1}}$$

Zwanzig 系において、この ω_{\ddagger} 、 θ は GLE の調和近似の解から得られ[6]、 Ω_b は観測変数 x から反応モード q_{\ddagger} を取り除いた値の統計分散から得られる。

【考察】

得られた KGH 比の射影角表現は Rodrigues の三次元回転行列を用いた数値的な検証において正しく Zwanzig 系の反応振動数 ω_x を得た (Fig.1)。

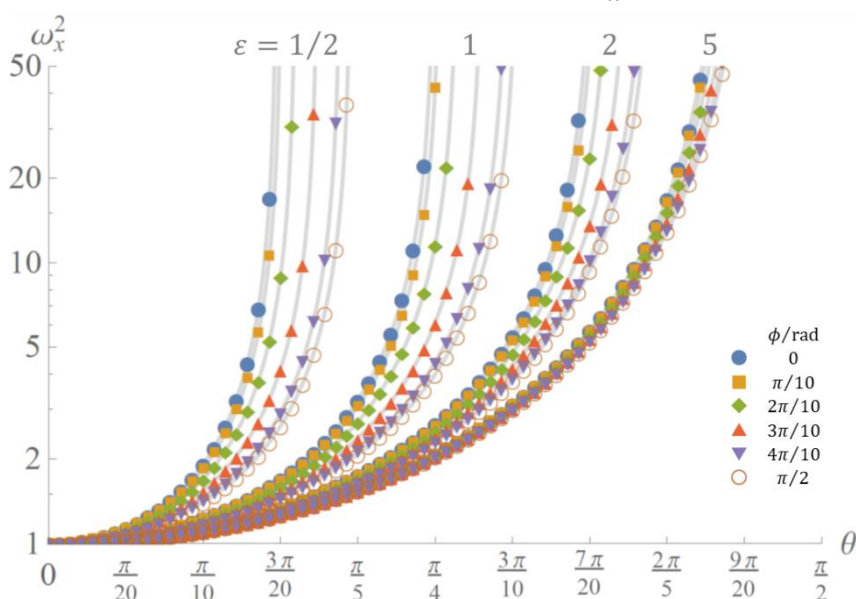


Fig.1 Numerically confirmed projection dependency of ω_x .

The gray solid lines are from proposed theory. The colored icons are corresponding to numerically obtained ω_x from Rodrigues' rotation formula and partial diagonalizations. $\varepsilon = \Omega_b / \omega_{\ddagger}$. ϕ is weight of projection for the two bath modes: $\Omega_b^{-2} = \sin^2 \phi / \omega_1^2 + \cos^2 \phi / \omega_2^2$. $\omega_x^2 \rightarrow \infty$ when $\Omega_b^2 / \omega_{\ddagger}^2 \leq \tan^2 \theta$, since there is no bound for harmonic approximation of a saddle.

上記の結果は、射影前の Hamiltonian の非調和性が x 方向にのみ存在するという、Zwanzig 系の特殊性に基づいた結果であった。一般（非 Zwanzig）における κ_{KGH} が θ に対する摂動ゼロ次としてどの程度有効であるかについては、解析が間に合えば講演にて示す。

【参考文献】

- [1] E. Pollak, *J. Chem. Phys.* **93**, 1116 (1990).
- [2] E. Pollak, H. Grabert, and P. Hänggi, *J. Chem. Phys.* **91**, 4073 (1989).
- [3] L. Rondin, J. Gieseler, F. Ricci, R. Quidant, C. Dellago, and L. Novotny, *Nat. Nanotechnol.* **12**, 1130 (2017).
- [4] R. Best and G. Hummer, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 228104 (2006).
- [5] P. L. García-Müller, F. Borondo, R. Hernandez, and R. M. Benito, *Phys. Rev. Lett.* **101**, 1 (2008).
- [6] S. Kawai and T. Komatsuzaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 15382 (2010).

敵対的生成ネットワークを用いた逆合成の経路探索

¹株式会社トヨタIT開発センター, ²東京大学物性研究所
○福島真太郎¹, 本山裕一², 吉見一慶²

Retrosynthetic Planning with Generative Adversarial Network

○Shintaro Fukushima¹, Yuichi Motoyama², Kazuyoshi Yoshimi²
¹TOYOTA InfoTechnology Center Co., Ltd., Japan
²Institute for Solid State Physics, The University of Tokyo, Japan

【Abstract】 Recently, retrosynthetic planning with machine learning and deep learning has been proposed actively. We focus on the method proposed by Coley et al. In this method, we first calculate similarities between the target product and products in the reaction database to find similar products. Next, we generate candidate reactions by modifying reactions of the similar targets. The method by Coley et al. is more accurate than other methods. However, its search space is limited because it is based on the matching with the existing reactions.

In this presentation, we propose a method with GAN(Generative Adversarial Network) in order to expand the search space. The idea of the proposed method is to learn a generative model with GAN, generate reactants with the generative model, and then a reaction with reaction prediction. We got new reactants with the proposed method. We continue the detailed calculation of reaction prediction and retrosynthetic planning.

【序】近年, 機械学習や深層学習を用いた逆合成の経路探索が活発になっている[1-3]. 本研究では比較的簡便な Coley et al.[1]の方法に着目する. この方法は目標とする生成物と反応データベースのマッチングを行い, 生成物と反応物の類似度をそれぞれ計算する. そして, その類似度に基づき一段階前の反応候補のランキングを出力する. Coley et al.の方法は既存の方法に比べて比較的高精度である. 一方で, 既存の反応とのマッチングに基づくため, 探索空間は過去に生じた反応に限定される.

本発表では以上の問題点に着目し, 探索空間を広げるために深層学習の生成モデルである敵対的生成ネットワーク(Generative Adversarial Network, GAN)[4]を用いた手法を提案する. この手法のアイデアは, 探索空間を広げるために GAN に基づく反応物の生成モデルを学習し, 反応物を生成した後に順方向の反応予測を行って反応式を生成することにある. その結果, 既存の反応データベースには存在しない反応物が生成された. 現在, 反応予測, および逆合成の探索の詳細な計算を進めており, 当日は検証結果も合わせて報告する.

【方法】提案手法では, Fig.1 に示すように 4 ステップにより逆合成の経路探索を行う. Step1~3 は反応データベースに含まれる反応式を増加させるために行い, 最後の Step4 は反応式の候補をランキングし逆合成の経路を探索するために行う.

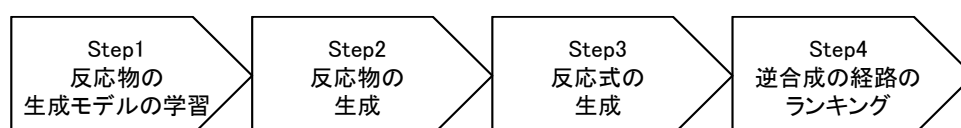


Fig. 1. Calculation flow of the proposed method

Step1 反応物の生成モデルの学習

与えられた反応データベースに存在する反応物を用いて、反応物の生成モデル (generative model) を学習する。この生成モデルの学習には、反応物の SMILES 表現[5] を入力とし、SeqGAN(Sequential GAN)[6]等、系列データに対して適用可能な GAN を用いる。

Step2 反応物の生成

Step1 で学習した反応物の生成モデルを用いて、反応物 A, B を生成する。

Step3 反応式の生成

Step2 で生成した反応物 A と B を反応させて得られる生成物 C を予測する。その結果、反応式「A + B → C」を得る。反応の予測には、Sequence-to-Sequence[7]を用いた順方向の反応予測の方法[8]等を用いる。また、反応予測の結果、反応物 A, B が反応しないと判断された場合は A, B を棄却する。

Step2, 3 は指定した個数 N の反応式が生成されるまで反復する。

Step4 逆合成の経路のランキング

与えられた反応データベースに Step1~3 で生成した N 個の反応式を追加する。そして、Coley et al.の方法を用いて目標とする生成物に対する逆合成の経路をランキングする。

Coley et al.の方法の概要は以下のとおりである。目標とする生成物 P と反応データベースに存在する生成物 P' の類似度を s_1 とする。次に、P' を生成する反応式 R' の反応中心に着目し、P を生成する反応式の候補 R を生成する。このとき、R と R' の類似度を s_2 とする。生成物と反応物を合わせた類似度 $s = s_1 s_2$ として、類似度 s に基づいて生成物 P に対する反応式 R のランキングを行う。

なお、生成物や反応式に含まれる反応物は ECFP(Extended Connectivity Fingerprint)[9] 等の Fingerprint で表現し、類似度 s_1 および s_2 は Dice 類似度、Tanimoto 類似度、Tversky 類似度等を用いて計算する。

【結果・考察】 Coley et al.で使用されたデータを反応データベースとして、提案手法の有効性を検証した。このデータは米国の特許の大規模なコーパス[10]から 50,000 件の反応式を抽出したものであり、各反応式は 10 個のカテゴリのいずれかに分類されている。

Step1, 2 を実行した結果、元々の反応データベースには存在しない反応物が生成された。これらの反応物を用いると、Step3 で反応データベースには存在しない反応式の生成が可能となり、結果として Step4 で逆合成の経路をランキングする際に既存の反応データベースには存在しない経路を列挙できる可能性がある。現在詳細な計算を進め、本手法に関する検証を進めている。

【参考文献】

- [1] C.W. Coley et al. *ACS. Cent. Sci.* **3**(12), 1237 (2017).
- [2] M. Segler et al. *Nature* **555**(7678), 604 (2018).
- [3] B. Liu et al. *ACS. Cent. Sci.* **3**(10), 1103 (2017).
- [4] I. Goodfellow et al. *NIPS2014*, 2672 (2014).
- [5] D. Weinberger et al. *J. Chem. Inf. Model.*, **28**, 31 (1988).
- [6] L. Yu et al. *AAAI2017*, 2852 (2017).
- [7] I. Sutskever et al. *NIPS2014*, 3104 (2014).
- [8] P. Schwaller et al. *Chem. Sci.*, **9**, 6091 (2018).
- [9] D. Rogers and M. Hahn, *J. Chem. Inf. Model.*, **50**, 742 (2010).
- [10] D. Lowe et al. *PhD Thesis, University of Cambridge* (2012).

自由エネルギー反応経路探索法を利用した 高次元自由エネルギー地形上の反応経路解析

¹阪大院理

○満田祐樹¹, 山中秀介¹, 川上貴資¹, 奥村光隆¹

Free Energy Reaction Root Mapping Method by Using Umbrella Integration on High-Dimensional Free Energy Landscapes

○Yuki Mitsuta¹, Shusuke Yamanaka¹, Takashi Kawakami¹, Mitsutaka Okumura¹

¹ Graduate School of Science, Department of Chemistry, Osaka University, Japan

【Abstract】 Accurate prediction of free energy differences by using atomistic molecular simulations remains an important challenge to elucidate biological phenomena. Umbrella sampling [1], [2] is one of the standard methods to calculate free energy differences along reaction coordinates, which are called potential of mean forces (PMFs). On the other hand, we need a method to find minimum free energy paths (MFEPs) to explain the most likelihood trajectory of the phenomena. In the previous study, we proposed free energy reaction root mapping (FERRMap) method, which explores MFEPs automatically [7]. In this method, the scaled hypersphere search method [5], [6] is employed to obtain saddle points on PMFs. After we found saddle points, MFEPs and new equilibrium points are calculated by umbrella integration method [4]. In this study, we calculated the eight-dimensional PMF on the Ramachandran map of alanine hexapeptide in water by using FERRMap method to show the applicability of our method to high-dimensional free energy landscapes.

【序】 生体内の様々な現象は、エンタルピーだけでなくエントロピーを含んだ自由エネルギー差に支配されて振る舞う。生体分子の振る舞いは複雑な自由エネルギー地形上で、ある安定構造から鞍点を通り別の安定点へ至る最小自由エネルギー経路 (MFEP) を通る。計算によって MFEP における安定点や鞍点の構造、自由エネルギー差、自由エネルギー障壁といった性質を明らかにすることによって、その生命現象を解き明かすことができる。とくに近年の計算能力向上によって、全原子分子動力学計算による自由エネルギー計算は一般的に行われるようになってきた。

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)を分子動力学計算によって求める方法は様々あるが、その中でアンブレラサンプリング法[1],[2]は特定の範囲をサンプリングできるため、MFEP を重点的にサンプリングする上で有用である。そこで Bother らによって、アンブレラ積分法[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 MFEP の計算をするアルゴリズムが開発された[4]。しかし、この手法では鞍点付近の初期構造が必要だった。その一方でポテンシャル面上における反応経路の自動探索は超球面探索法[5],[6]によって実現されている。我々はこれらを組み合わせることによって自由エネルギー地形上で超球面探索をし、MFEP を自動探索する自由エネルギー反応経路探索法 (FERRMap Method) を開発した[7]。本研究では、この FERRMap 法を高次元の自由エネルギー地

形に適用して反応経路ネットワークの計算と解析を行った。

【理論】まずアンブレラサンプリング法によって特定の範囲をサンプリングできるようにするため、自動アンブレラサンプリングアルゴリズムを開発した[8]。これを利用することで、MFEP 周囲をサンプリングするようにウィンドウの自動設定をすることができるようになる。さらに、アンブレラ積分法を利用することで、自由エネルギー地形上の超球面探索を実現し、多次元自由エネルギー空間上で反応経路を全自動探索できるようになった。

我々の手法は、メタダイナミクスやストリング法などに比べて計算コストはかかるが、複雑な反応経路ネットワークを自動探索することで、反応経路を網羅的に調べることができる。また、各安定点や鞍点の構造、反応経路ネットワークが得られることによって、より高度な反応経路解析が可能である。

【結果・考察】我々はより高次元の反応経路探索に適用できるのかを調べるため、水中のアラニンヘキサペプチド (Fig. 1) の 8 次元 PMF について計算し、反応経路ネットワークを得た (Fig. 2)。我々の方法によって、このネットワークの各点における構造、反応経路の自由エネルギー差が解明される。これらを解析することでアラニンヘキサペプチドの結果からアミド鎖の代表的な構造と反応経路を解き明かした。Fig. 3. では、Fig. 1. (a)の β シート構造から Fig. 1. (b)の α ヘリックス構造へ至るまでの、最も活性化障壁の小さい反応経路を示している。さらなる詳細な反応経路解析については、当日発表する。

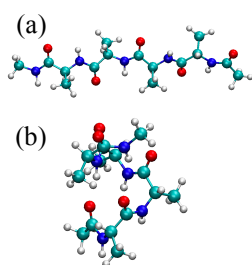


Fig. 1. The structures of alanine hexapeptide. These are (a) beta sheet and (b) alpha helix structures which are found by our calculation.

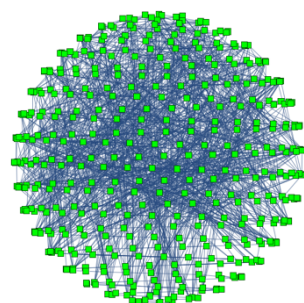


Fig. 2. The graph figure of the network of MFEPs of alanine hexapeptide in water. Green squares are equation points.

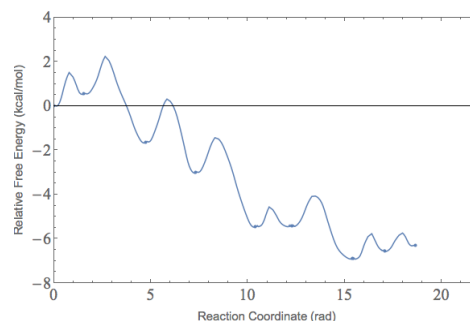


Fig. 3. The relative free energy along the MFEP from the beta sheet equation structure (Fig.1. (a)) to the alpha helix one (Fig.2. (b)).

【参考文献】

- [1] G. M. Torrie *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **28.4**, 578-581 (1974).
- [2] G. M. Torrie *et al.*, *J. Com. Phys.* **23.2**, 187-199 (1977).
- [3] J. Kästner *et al.*, *J. Chem. Phys.* **123.14** 144104 (2005).
- [4] M. U. Bohner *et al.*, *J. Chem. Phys.* **137.3**, 0-6 (2012).
- [5] K. Ohno *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **384.4-6**, 277-282 (2004).
- [6] S. Maeda *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, **109.25**, 5742-5753 (2005).
- [7] 仙台, 第11回分子科学討論会, 1F19 (2017).
- [8] Y. Mitsuta *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 937 (2018).