

マルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法による自由エネルギー計算(東大院農<sup>1</sup>, 東大院農・生命情報ユニット<sup>2</sup>)城野亮太<sup>1</sup>, 清水謙多郎<sup>1,2</sup>, 寺田透<sup>2</sup>

【序】 近年、自由エネルギーを計算する方法として *ab initio* Molecular Dynamics (AIMD) が用いられるようになってきた。これは、Born-Oppenheimer 近似のもとで電子状態を計算し、原子核の運動を分子動力学法により記述する方法である。系の自由エネルギー曲面を描くことは、立体構造の安定性が議論できるほか、化学反応については反応機構を理解することに有用である。

シミュレーションから自由エネルギーなどの正確な熱力学量を計算するには高精度な理論を用いることと、構造空間全体にわたる効率的かつ均等な探索が必須である。このうち、構造空間の探索に関しては一般に、温度一定のシミュレーションでは限られたエネルギー範囲しか探索できないため、ポテンシャルエネルギー面上に存在するエネルギー障壁を越えられず、初期構造周辺のローカルミニマムに捕らわれる傾向がある。したがって真の安定構造を探索できない可能性があるばかりでなく、熱力学量はシミュレーションから得られたアンサンブル平均によって求めるため得られた確率密度分布はこのローカルミニマム周辺に偏ったものとなり、各安定構造のエネルギー差や活性化エネルギーを大きく見積もることになりがちである。

そこで本研究では、AIMD 計算における構造空間の探索効率を上げることで正確な熱力学量計算を行う方法を開発することを目的とした。

【方法】 古典近似の分子動力学法では、構造空間全体にわたる探索を可能とするため拡張アンサンブル法と呼ばれる方法が提案されている。その 1 つであるマルチカノニカル法 [1][2] は、エネルギー空間上をランダムウォークすることによって、ローカルミニマムに捕らわれることなく効率的で均等な構造空間の探索を可能とする。この結果得られたマルチカノニカルアンサンブルは、reweighting と呼ばれる操作により任意の温度におけるカノニカルアンサンブルに変換することができる。このマルチカノニカル法を AIMD へ導入した。

## 【結果と考察】

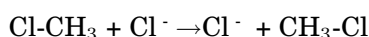
## 1. 構造変化に伴う自由エネルギー変化

気相のアラニンペプチド Ace-(Ala)<sub>2</sub>-Nme (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) について適用した。図 (a)(b) は HF/3-21G レベルで 300 K 定温 AIMD 計算およびマルチカノニカル AIMD 計算をそれぞれ 100 ps 行った結果得られた確率密度分布を、二面角 ( $\phi_1, \psi_1$ ) 空間上に描画したものである。300 K 定温 AIMD 計算では計算初期段階で ( $\phi_1, \psi_1$ ) = (-70°, 60°) 付近に捕らわれ、シミュレーションを続行してもローカルミニマムから抜け出すことはなかったが、マルチカノニカル AIMD 計算では禁制領域を除く全域にわたる探索を行うことが可能となった。

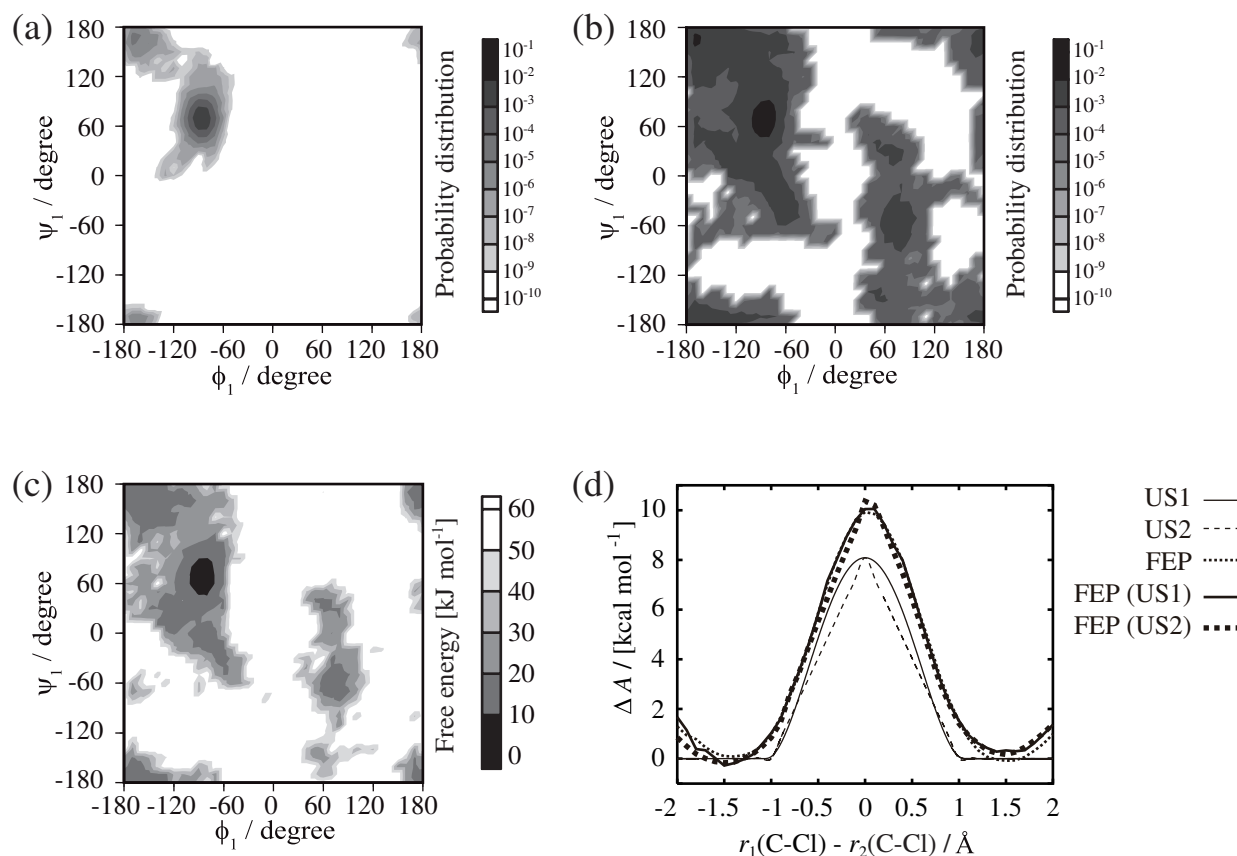
図 (c) はマルチカノニカル AIMD 計算から得られた自由エネルギー曲面である。この際、マルチカノニカル AIMD 計算によって得られたアンサンブルを、reweighting 操作により無限に長い間実行した 300 K 定温シミュレーションから得られるものと同等のアンサンブルへと変換を行っている。300 K における定温 AIMD 計算では出現しなかった構造 ( $\beta$  turn, C7ax) 周辺も探索していることから、用いた量子化学の理論におけるより正しい自由エネルギー曲面が得られたと考えられる。

## 2. 化学反応過程における自由エネルギー変化

簡単な S<sub>N</sub>2 反応



に適用した。化学反応過程における正確な自由エネルギー変化を計算するためには、原系・遷移状態・生成系の間を均等に遷移するシミュレーションを行うことが重要である。このためには活性化エネルギーという高いエネルギー障壁を越える必要があるが、その解決策としてアンブレラサンプリング法



[3] が広く用いられている。アンブレラサンプリング法は、エネルギー障壁をアンブレラポテンシャルと呼ばれる任意の関数をもちいて相殺することで原系・遷移状態・生成系にわたる探索を行い、得られたアンサンプルを reweighting 操作により元のポテンシャルエネルギー空間におけるアンサンプルへと戻すことによって真の熱力学量を求める方法である。図 (d)US1 のように理想的なアンブレラポテンシャルを設計できれば原系・遷移状態・生成系の間をランダムウォークすることができるため正しい自由エネルギーを得ることができるが、このようなケースはまれであり、ほとんどの場合は得られる自由エネルギーは図 (d)FEP(US2) のように設計したアンブレラポテンシャル図 (d)US2 に依存してしまう。これは従来の定温 AIMD 計算では新たに生じたローカルミニマムに落ち込み反応過程全域の均一な探索が行えないためである。このように、現在一般的に行われているアンブレラサンプリング法を用いた化学反応の自由エネルギー計算において、正確な自由エネルギー計算を行うことは非常に困難である。一方マルチカノニカル AIMD によって構造空間の探索を行うと図 (d)FEP のように理想的な設計のアンブレラポテンシャルによる自由エネルギー図 (d)FEP(US1) とほぼ一致するものが得られた。これにより、アンブレラポテンシャルの設計に労力を注ぐことなく正確な自由エネルギーの計算が行えるようになったと考えられ、マルチカノニカル AIMD 法は化学反応の自由エネルギー計算に有用であると言える。

#### 【参考文献】

- [1] U.H.E.Hansmann Y.Okamoto F.Eisenmenger, *Chem.Phys.Lett* **259**(1996)321
- [2] N.Nakajima H.Nakamura and A.Kidera, *J.Phys.Chem.B*, **101**(1997)817
- [3] J.W.Larson and T.B.McMahon, *J.Am.Chem.Soc.* **107** (1985)766