

解 説

# エネルギー表示法による溶媒和の自由エネルギー解析

松林伸幸

(受取日：2009年3月12日，受理日：2009年3月26日)

## Free-Energy Analysis of Solvation with the Method of Energy Representation

Nobuyuki Matubayasi

(Received March 12, 2009; Accepted March 26, 2009)

The free-energy analysis is essential to understand and control a chemical process in condensed phase. The current status of theoretical/computational chemistry is, however, that the free energy remains a most difficult quantity to compute. For the fast computation and molecular understanding of the free energy, a new theory of solutions is introduced and is combined with molecular simulation. This theory is called the method of energy representation, and constructs the solvation free energy as a functional of distribution functions of the solute-solvent interaction energy. The method of energy representation greatly expands the scope of solution theory and is amenable to such frontline topics of physical chemistry and biophysics as supercritical fluid, flexible molecules with intramolecular degrees of freedom, inhomogeneous system, and quantum-mechanical/molecular-mechanical (QM/MM) system. We present a brief introduction to the distribution-function theory of solutions, and describe the method of energy representation with its performance. As an application to inhomogeneous system involving flexible species, the molecular binding into micelle and lipid membrane is analyzed by treating micelle and membrane as a mixed solvent system consisting of water and amphiphilic molecule.

Keywords: solvation; free energy; energy representation; micelle; lipid membrane

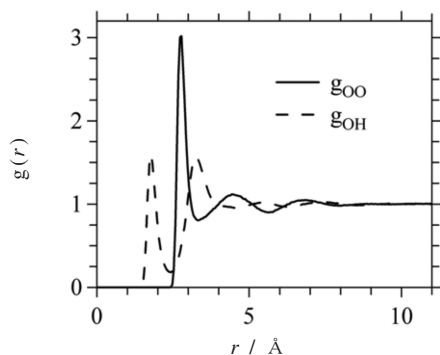
### 1. はじめに

界面科学や生体関連系の科学は，水溶液を舞台とする科学である。そこでは，水和が大きな役割を果たし，その効果の分子論的描像を確立することが望まれている。理論・計算的手法は，水和を分子レベルで理解・制御するためのもっとも強力なもの（の1つ）である。本稿では，計算機シミュレーションと溶液理論を組み合わせた水和・溶媒和

へのアプローチを紹介する。

### 2. 溶液・界面・生体分子系の理論的記述

溶液に含まれる分子は，一義的に配置しているわけではなく，常にその位置・配向が揺らいでいる。界面活性剤・脂質分子の作る溶液内のナノスケール構造であるミセルやベシクル，さらに生体分子も，大まかな構造を保ちつつ，原子レベルの熱揺らぎが常に存在する。構造が一義的に決



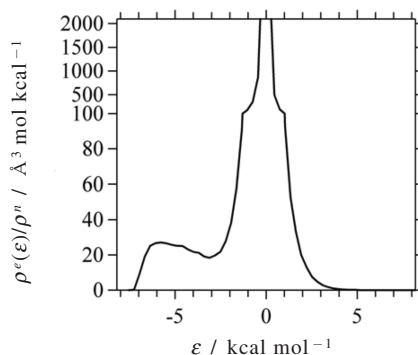
**Fig.1** O-O and O-H radial distribution functions  $g(r)$  of water at  $1 \text{ g cm}^{-3}$  and  $25^\circ\text{C}$ .

まらない、揺らいだ系を記述するためには、統計力学の手法が必要とされる。化学で最も広く用いられる理論的手法は量子化学であるが、これは、一義的な最適解を決定するものである。統計力学的手法では、揺らぎの存在を前提として、確率的な記述を行う。

溶液の分子論的記述には、分布関数の概念を用いる。<sup>1)</sup> 例えば、溶液中の2つの分子を取り、その特定の位置と配向が出現する確率（にある正規化を施したもの）を2体分布関数と呼ぶ。同様に、溶液中の3つの分子について、位置・配向の出現確率を表すものが3体分布関数である。分布関数を用いることで、どのような分子間の位置と配向が出現しやすいかまたはしにくいかを、定量的に表現することができる。

2体の分布関数の中でも、2分子間の距離の分布を表したものを動径分布関数と呼ぶ。<sup>1)</sup> ある分子に含まれる対象原子を原点に置いたとき、動径分布関数  $g(r)$  は、他の分子に含まれる対象原子の距離  $r$  における密度を、系全体（バルク）の密度で除したものである。代表例として、水分子間の動径分布関数を **Fig.1** に示す。O原子とO原子間の動径分布関数における最初のピークの位置は、隣り合った水分子が大体  $2.8 \text{ \AA}$  にいることを示す。同様に、O原子とH原子間の動径分布関数の最初のピークから、分子間の水素結合距離が約  $2 \text{ \AA}$  であることが分かる。O原子とO原子間の動径分布関数の第2ピークは、水に特徴的なものである。他の液体では第1ピークの約2倍の距離に出ることが通例であるところ、第1ピークの約1.6倍の距離である約  $4.5 \text{ \AA}$  に、第2ピークが出現する。これは、液体の水の中にも氷様の構造が残存していることを示している。

他の分布関数として、相互作用エネルギーの分布関数がある。**Fig.2** にエネルギー分布関数  $\rho^e(\epsilon)$  を、常温常圧液体条件での水を例として示す。系内の各水分子の対を取り、その間の対エネルギーを計算して、対エネルギー値のヒス



**Fig.2** The distribution function  $\rho^e(\epsilon)$  of the pair interaction energy  $\epsilon$  of water at  $1 \text{ g cm}^{-3}$  and  $25^\circ\text{C}$ .  $\rho^n$  is the number density of bulk water. The graduation of the ordinate is changed at  $100 \text{ \AA}^3 \text{ mol kcal}^{-1}$ .

トグラムを構成することで得られる。約  $-6 \text{ kcal mol}^{-1}$  のピークは、液体の水内での分子間水素結合を表す。また、離れた距離にある水分子間の相互作用は弱く、 $\epsilon \approx 0$  に対応する。もちろん、 $\epsilon \approx 0$  となる水分子の対は大量にあるので、**Fig.2** には  $\epsilon \approx 0$  に大きなピークがある。高エネルギー領域 ( $\epsilon \gg 0$ ) では、分布関数は0となる。これは、動径分布関数が小さな距離領域では0になることに対応し、排除体積効果を表している。

### 3. 計算機シミュレーション

では、**Fig.1** や **Fig.2** をどのようにして得ることができるだろうか？動径分布関数を得るためには、中性子散乱法やX線回折がある。しかし、これらの手法は、実験そのものや解析が大変であり、他の情報を同時に得ることが難しい。計算機シミュレーションは、「適当」な分子間相互作用を仮定して、計算機上で溶液系を生成するものである。分子1つ1つを直接扱うことができるので、好みに応じてどのような情報を取り出すことも（原理的には）可能である。

計算機シミュレーションの最有力手法である分子動力学法（molecular dynamics, 略称MD）は、以下を行う。まず、「適当」な分子間相互作用を採用が必要があるが、これは、計算のしやすい簡単な関数形を仮定して、そこに含まれるパラメータを、蒸発熱や比熱などの実験データを再現するように決定する。もちろん、蒸発熱を決定するためには、現実にはMDを行う必要があるので、分子間相互作用パラメータの決定には、試行錯誤が必要である。現在では、多くの低分子についてパラメータのリストができている。より大きな分子への拡張についても、かなり信頼性の高いルールが確立されている。<sup>2)</sup>

分子間相互作用を決定したら、その相互作用のもとで、ニュートンの運動方程式を解く。運動方程式を解くことは、分子の動きを追跡することになるので、分子動力学の名がある。解析的に、ニュートンの運動方程式を解くことはもちろん不可能であり、高速の計算機が必要となる。また、運動方程式の数値解法も、多種存在し、活発な研究対象である。<sup>2)</sup> このところの事情は、分光学において原理は明らかであるにも関わらず、さまざまな手法が次々と開発されることに類似している。

#### 4. 自由エネルギー計算

溶液内過程を記述する最も重要な量は、その過程に対応する自由エネルギー（変化）である。特に、ある過程の始状態と終状態にある化学種の化学ポテンシャルが分かれば、その過程の自由エネルギー変化が分かるので、溶液内にある溶質の溶媒和自由エネルギーを評価する方法の確立が、溶液の統計力学理論の最重要な課題である。しかしながら、自由エネルギーは、非常に計算コストの高い量として悪名高い。一般に、「MDが可能である」とされる場合でも、その意味は、動径分布関数を代表とする2体（や少数多体）の分布関数がよい精度で計算可能ということであり、自由エネルギー計算は困難であることが多い。始状態から終状態を指定したときの自由エネルギー変化が計算対象であるが、通常自由エネルギー計算では、始状態と終状態を結ぶ多数の「中間状態」を導入する必要がある。<sup>2)</sup> 自由エネルギーは状態関数であるので、中間状態には物理的意味がないことが多いが、そこに多くの計算時間を注入しなくてはならないところに困難がある。

溶媒和自由エネルギーに対する筆者のストラテジーは、Fig.3に示す通り、MDと溶液理論を組み合わせることである。溶液理論の構築は、MDで簡単に計算可能な分布関数でもって、溶媒和自由エネルギーをよい近似で汎関数として表現することを目指す。汎関数の入力となる分布関数は、上で述べた始状態と終状態でのみ計算され、膨大な時間を消費する「中間状態」の計算が必要でなくなる。汎関数の近似がよければ、「MDが可能である」系に対して、通常のMDを行うのと同程度の労力で、自由エネルギーの算出が可能になる。また、溶媒和自由エネルギーを、それを表現する分布関数によって、分子レベルで解析することができる。すなわち、溶液理論との結合によって、自由エネルギーの高速計算と分子論的解析を図るわけである。

#### 5. 分布関数理論

問題は、どのような溶液分布関数理論を構成・採用するかである。溶液理論は、1930年代のKirkwood以来、距離情報（動径分布関数）に基づいて構築されてきた。1970年

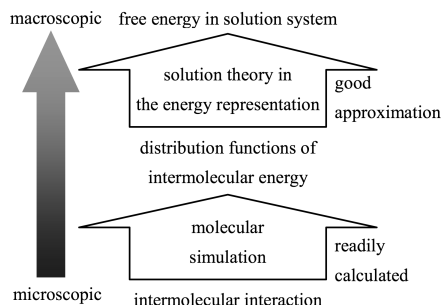


Fig.3 Scheme of free-energy calculation and analysis.

代以降広く使われたRISMも、サイト間の動径分布関数に立脚した理論である。しかし、現代化学の最前線課題である超臨界流体、内部自由度をもつ分子系（例：タンパク質やイオン液体）、不均一系（例：界面、ミセル、膜）への適用が難しいことも、初期から指摘されてきた。<sup>1)</sup>

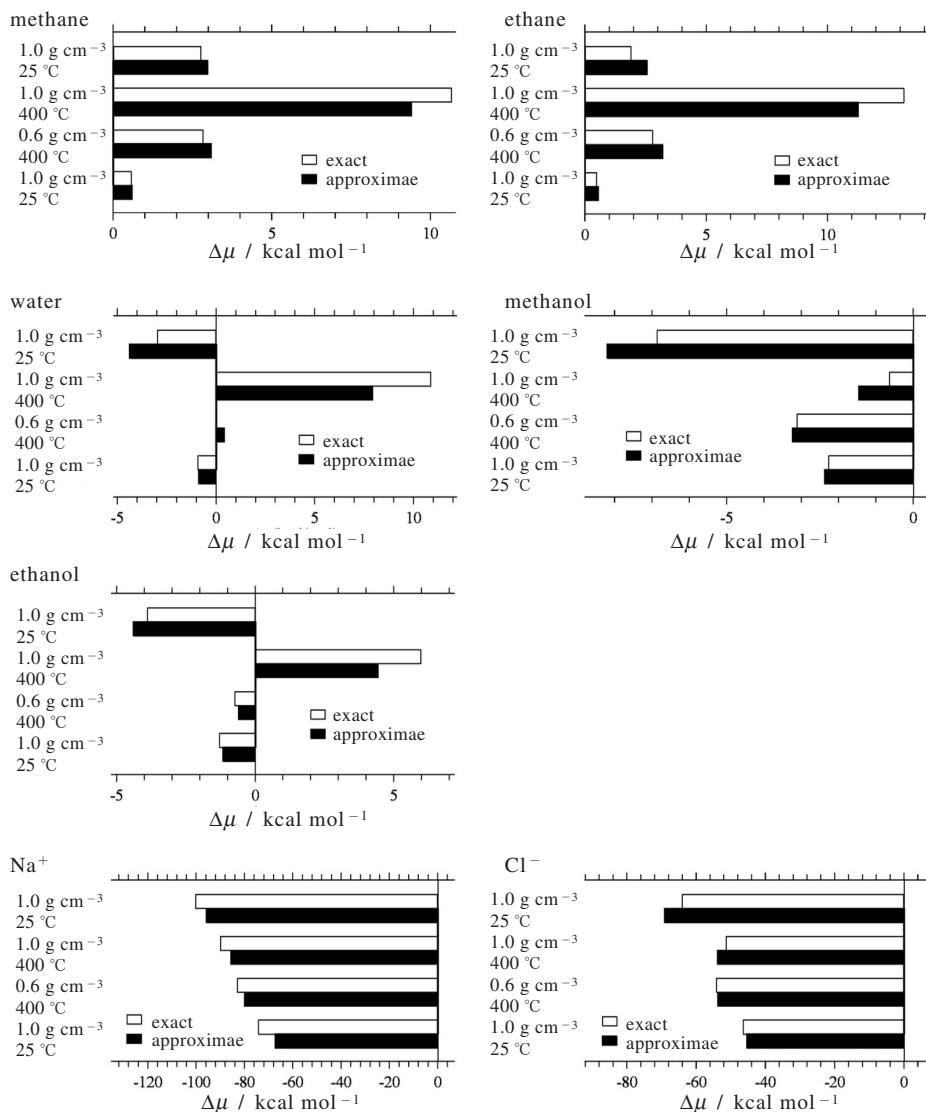
分布関数を導入する際、対象とする分子の座標を設定することが最初のステップである。ある分子の配置を完全に指定するためには、その分子の並進及び回転の自由度を表す一般に6次元の座標を設定すればよい（分子の内部自由度を取り扱うときは6次元以上）。しかし、多次元座標空間上の分子配置の表現は、概念的にも実際運用上でも困難を伴う。射影手続きによって、低次元化を行う必要がある。例えば、Fig.1やFig.2は、それぞれ、動径距離とペア相互作用エネルギーへの射影を行うことで得られている。溶媒座標が1次元になると、直観的に分かり易くなり（≡ 見やすいグラフが書ける）、実用的に取り扱いやすくなる（≡ 計算機上での取り扱いが簡単になる）。情報量については、多ければよいというものではないので、その減少を低次元化に伴う「デメリット」と取るかどうかは、使う人の観点による。射影手法は一義的ではなく、様々なものが可能であるが、様々な射影手法のメリット・デメリットは、それに立脚した近似手法の構成に関わって表われてくるものである。

筆者は、分子内構造ゆらぎの細部に立ち入ることなく分子間相関を記述するために、相互作用エネルギーを横軸とする分布関数に立脚する溶液理論（エネルギー表示法）を定式化した。<sup>3-5)</sup> この横軸の導入によって、1次元座標の上での記述を行う。

エネルギー表示では、溶質の周りの溶媒の瞬間的な分布を、 $\psi$ を溶質の座標、 $\mathbf{x}_i$ を*i*番目の溶媒の座標として、溶質-溶媒相互作用ポテンシャルを $v(\psi, \mathbf{x}_i)$ とすると、

$$\hat{\rho}(\epsilon) = \sum_i \delta(\epsilon - v(\psi, \mathbf{x}_i)) \quad (1)$$

で導入する。式(1)では、座標は溶質-溶媒相互作用エネ



**Fig.4** The solvation free energy  $\Delta\mu$  calculated by the approximate method of energy representation and the exact, free-energy perturbation method. The thermodynamic state is specified by the solvent (water) density and temperature.

ルギー $\varepsilon$ であり、どのようなポテンシャル関数についても1次元である。式(1)は、対象となる系の瞬間配置(スナップショット)における溶質-溶媒ペア相互作用エネルギーのヒストグラムを表すものである。エネルギー座標および式(1)から生成される分布関数に対して、密度汎関数理論(溶質-溶媒相互作用と分布関数の一対一対応)に基づく定式化を行うことができる。実際には、式(1)の純溶媒中での1次・2次モーメントおよび溶液中での1次モーメントによって、溶媒和自由エネルギーの近似的な汎関数を構成

した。これは、分子間の2体相関までを取り込んだことに相当する。具体的な近似汎関数の形は、文献を参照された<sup>い。4,5)</sup>

式(1)では、分子構造の詳細を直接に扱わず、相互作用エネルギーに着目することで、溶質分子・溶媒分子のそれぞれを、全体として1つのユニットと見ている。この視点によって、次の4つの利点が理論にもたらされる。

まず、分子内自由度(構造揺らぎ)をもつ系の取り扱いである。分子全体を1つのものとしてみているため、分子

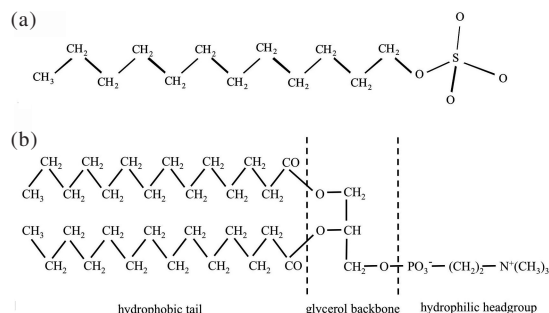
が剛体でも柔軟でも、同じ取り扱いができる。タンパク質・ミセル・脂質膜系を構成する多くの分子について、柔軟性を無視することはできない。エネルギー表示の方法では、分子内自由度に対する特別・別種の取り扱いの必要はない。

次に、不均一系・有限系の取り扱いの便である。これまでの定式化で、<sup>3-5)</sup> 系の均一性や熱力学極限を仮定する必要があることを示した。つまり、不均一系や有限系（クラスター）にそのまま適用可能である。6節に述べるとおり、タンパク質やミセル・脂質膜への分子の結合は、不均一な混合溶媒系における溶媒和とみなすことができる。エネルギー表示法は、生体系の科学や界面科学で重要な分子間相関・会合への有効なアプローチとなる可能性がある。

第3は、超臨界流体の取り扱いである。溶媒の密度・温度を大きく変えることのできる超臨界流体では、溶媒効果による化学過程の制御の可能性が大きく広がる。昔から、分子全体を1つのものと見る視点を導入すると、超臨界流体を精度よく記述できることが知られていた。<sup>1,2)</sup> しかし、上に述べたように、通常の座標空間では、高次元の記述が必要である。式(1)のように、相互作用エネルギーを横軸にすることで、分布関数の座標の次元を1に保ちつつ、分子全体を1つのものとみることが可能になった。分子間の2体相関までを取り込んだ近似汎関数では、<sup>4,5)</sup> 溶媒和自由エネルギーが溶媒密度の2次まで厳密に与えられることが示される。低密度（気体）領域で厳密であるため、高密度（液体）領域で有効な近似が定式化できれば、広い密度領域をカバーする超臨界流体の精度良い記述が可能となる。

第4は、QM/MM法との結合である。<sup>6)</sup> 反応種（溶質）を量子化学的に取り扱い、環境（溶媒）を古典的に扱うQM/MM法は、溶質の電子状態の環境に対する応答や揺らぎを陽に取り扱うことができる。現代の計算化学の最先端手法である。QM/MM計算では、溶質-溶媒相互作用は多体的であり、従来の溶液理論の適用範囲外であった。電子状態の揺らぎを、溶質の内部座標の揺らぎとみなすことによって、電子構造揺らぎの多体効果を、自由エネルギーの立場から評価することが可能になった。また、式(1)は、相互作用エネルギーの関数形ではなく、値そのものを取り扱っている。このことによって、任意の電荷分布の取り扱いが可能になり、例えば、電子分布の拡がりの効果（点電荷ではなく、雲状のものとして扱われる分布の効果）を知ることができる。

**Fig.4**に、簡単な溶質系についてのテスト計算の結果を示す。溶媒は水であり、常温常圧および超臨界条件下における無極性・極性・イオン性の溶質の典型例である。近似値は、エネルギー表示の汎関数から計算したものである。厳密値は、前節で述べた、始状態と終状態を結ぶ多数の「中



**Fig.5** (a) The structure of the dodecyl sulfate anion. (b) The structure of DMPC. The molecule is divided into three portions of the hydrophobic tail, glycerol backbone, and hydrophilic headgroup.

間状態」を導入する方法（自由エネルギー摂動法）で計算したものである。計算時間は数十分の一に落ちている。どの場合においても、厳密値との良好な一致が分る。より包括的な近似の検証は、文献を参照されたい。<sup>4,5)</sup> ミセル・ペプチド・タンパク質と系が複雑になると、厳密値の計算は飛躍的に困難になる。本稿の方法論で、複雑な系の自由エネルギーの分子論的取り扱いが展望される。

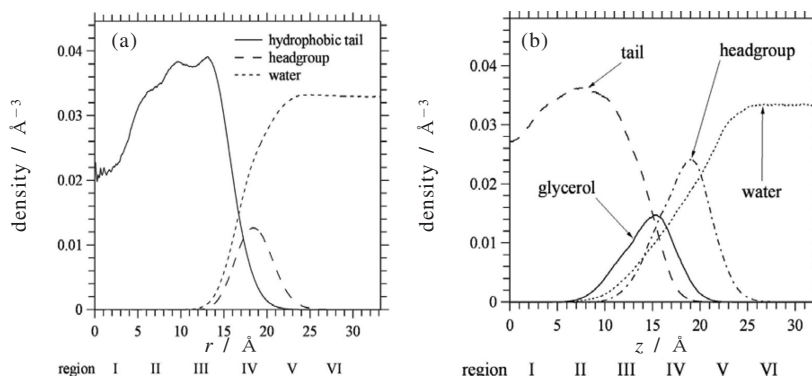
## 6. ミセルおよび脂質膜への分子結合

ミセルの形成に伴って、水にほとんど溶けない有機化合物の溶解度が増大することが、しばしば見出される。この現象は可溶化と呼ばれ、ミセルの最も重要な機能である。疎水性効果を引き起こす分子間相互作用のバランスが可溶化の原因であるため、統計熱力学に基づく定式化は、可溶化の定量的取り扱いに必須である。

脂質膜は、巨視的に均一な溶液に、ナノスケールの不均一構造をもたらす自己組織化体である。細胞が端的な例であるように、ソフト構造体内での物質分配・輸送において、膜の果たす役割は大きい。膜機能の理解に向けて、膜への物質結合の（標準）自由エネルギー変化の知見は必須である。

ミセルや脂質膜（以下、「ホスト」と総称）への分子結合は、結合される分子がバルクの水からホストの内部または表面へ移行する過程に相当する。移行の自由エネルギー変化は、ホストに溶質を挿入する際の自由エネルギー変化とバルクの水への挿入の自由エネルギー変化の差に等しい。後者は、溶媒和自由エネルギーである。前者もまた、ホストと水を合わせて「混合溶媒」とみなしたとき、溶質の挿入をホスト近傍に制限するという条件下での溶媒和自由エネルギーといつてよい。つまり、ミセルを構成する界面活





**Fig.6** (a) The densities of the hydrophobic tail, the headgroup, and water in the SDS micellar system as functions of the distance  $r$  from the center of mass of the dodecyl sulfate anions forming the micelle. The density of the hydrophobic tail refers to the sum of the (number) densities of the methyl and methylene groups of the dodecyl sulfate anion, and the density of the headgroup is the sum (number) density of the sulfur and oxygen atoms. The water density is expressed with respect to the center of mass of the water molecule. Six regions are introduced by dividing the domain of  $r < 30$  Å with an interval of 5 Å, and are numbered I ... VI from the micelle inside to outside. (b) The densities of the hydrophobic tail, the glycerol backbone, the hydrophilic headgroup, and water in the DMPC membrane system as functions of the separation  $z$  along the  $z$ -axis from the center of mass of the DMPC molecules. The densities obtained over the positive and negative  $z$ -domains are averaged, and the averaged density is shown against the positive  $z$ -abscissa. The densities of the tail and glycerol refer to the sums of the (number) densities of the carbons and oxygens contained in the tail and glycerol portions of Fig.5(b), respectively, and the density of the headgroup is the sum of the (number) densities of the carbons, oxygens, nitrogen, and phosphorus in the corresponding portion. The water density is expressed with respect to the center of mass of the water molecule. Six regions are introduced by dividing the domain of  $z < 30$  Å with an interval of 5 Å, and are numbered I ... VI from the membrane inside to outside.

性剤や膜を構成する脂質分子を、溶媒種とみなすわけである。溶質とみなされるのは、結合される分子のみである。

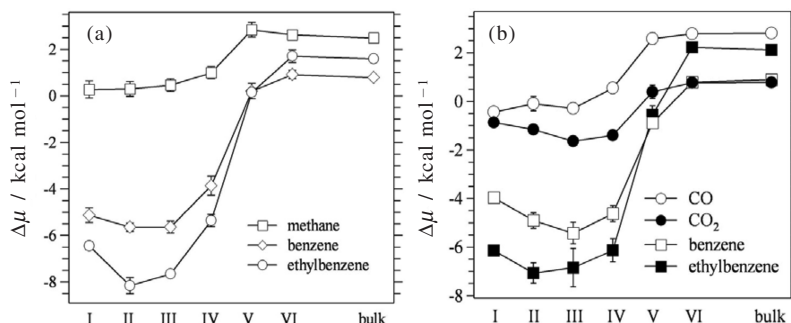
ミセルや膜系の取り扱いでは、ホストの中心を系の原点とすると分かりやすい。すると、界面活性剤や脂質分子は原点近傍に局在し、水は原点近傍で密度が低い。つまり、混合溶媒系は不均一である。不均一混合溶媒での溶媒和自由エネルギーの計算・解析がポイントとなる。<sup>7,8)</sup> また、界面活性剤分子や脂質分子を剛体と扱うことは非現実的であり、分子内自由度 (flexibility) を陽に取り扱う必要がある。エネルギー表示の方法の特徴として、系の均一性を仮定する必要がないということがあり、さらに、flexibleな分子系にも困難なく適用可能である。ミセルや脂質膜系の分子結合の取り扱いに適した方法論である。以下に、ミセル系および脂質膜系への疎水性分子の結合を論ずる。

ここで用いた界面活性剤は sodium dodecyl sulfate (SDS) であり、用いたリン脂質分子は二重膜を形成する 1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine (DMPC) である。それらの構造を Fig.5 に示す。ミセル系の場合、会合数を 60 とし、溶質をメタン、ベンゼン、エチルベンゼン

として計算を行った。脂質膜系の場合、CO, CO<sub>2</sub>, ベンゼン、エチルベンゼンを溶質とした。計算の詳細については、文献を参照されたい。<sup>7,8)</sup>

**Fig.6** に SDS ミセルと DMPC 二重膜の原子 (サイト) 密度分布を示す。**Fig.6(a)** は、疎水鎖、親水頭部、水分子の分布を、60 個のドデシル硫酸塩イオンの重心として定義されるミセル中心からの距離  $r$  の関数として示す。SDS ミセルはほぼ球形であるので、ミセル系を **Fig.6(a)** に基づいて、領域分割すると分かりやすい。ここでは、 $r < 30$  Å の領域を 5 Å ごとに分けて 6 つの領域を導入し、内側から番号付けて領域 I ... VI と呼ぶ。領域 I - III は疎水性コアであり、水はほとんど存在しない。領域 IV に頭部が存在し、水と接触している。領域 V と VI は、水の領域である。

DMPC 二重膜は平面膜として取り扱う。法線方向を  $z$  軸にとる。DMPC 二重膜の中心 ( $z$  座標) を  $z = 0$  とし、疎水鎖、グリセロール、親水頭部、水分子の分布が **Fig.6(b)** に示されている。SDS ミセル系の場合と同様に、 $z = 0$  から 5 Å ごとに分けた領域を内側から番号付けて、領域 I ... VI と呼ぶ。平面二重膜の対称性によって、 $+z$  領域と  $-z$  領域



**Fig.7** The solvation free energy  $\Delta\mu$  in the regions I-VI and in the bulk for (a) the SDS micellar and (b) the DMPC membrane systems. The bulk denotes the region far from the host, and  $\Delta\mu$  in the bulk is equal to the solvation free energy of the solute inserted into neat water. The error bar is expressed at 95 % confidence level, and is smaller than the size of the corresponding data symbol when it is not shown. The lines connecting the data are drawn for eye guide.

の対応するものをまとめて1つとして扱う。領域IとIIは疎水性コアであり、水はほとんど存在しない。領域III-Vにグリセロールと頭部が位置する。原子（サイト）密度分布の観点からは、領域VIで、バルクの性質が回復する。

各領域における溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ をFig.7に示す。バルクとは、ミセル・脂質二重膜から遠く離れた領域であり、バルクでの $\Delta\mu$ は純水中の $\Delta\mu$ に等しい。疎水性コアでの明白な自由エネルギー安定化が見られる。

ミセル系の場合、疎水性コアに対応する領域I-III内での $\Delta\mu$ の変化は小さい。溶質がベンゼンまたはエチルベンゼンのとき、領域I-IIIと領域IVの間の $\Delta\mu$ の差は顕著であり、これは、溶質が疎水性コアに局在していることを示している。これに対して、溶質がメタンのとき、領域I-IIIと領域IVの間の $\Delta\mu$ の差は小さい。メタンの存在確率が親水頭部でも無視できないことを意味する。可溶化は水から疎水環境への移行であると特徴付けられるが、この特徴付けは、ベンゼンやエチルベンゼンについて顕著であることが分かる。水領域V-VIでは、ここで取り扱った全ての溶質について、分布は事実上ゼロである。擬相モデルを分子間相関の立場から支持するものである。

脂質膜系の場合、領域I-IVでの $\Delta\mu$ 値は、熱エネルギー( $k_B T$ )程度の揺らぎで変化する。これは、膜内部では、強い局在化の傾向が無いことを意味する。ミセル内部でベンゼンやエチルベンゼンが疎水性コアに局在化することとは対照的である。Fig.5に示す通り、DMPC頭部の親水性が「中途半端」であることに対応する。 $\Delta\mu$ をDMPCからの寄与と水からの寄与に（形式的に）分割することが可能である。それぞれの寄与は、領域I-IV内では相補的に変化し、（全体の） $\Delta\mu$ の領域依存性が小さくなる。Fig.6に示す通り、膜内部では、水の存在確率は小さいので、排除

体積効果のような、近距離的な斥力効果は小さい。これに対して、膜の界面領域に溶質が居ると、水richな領域とは数Åの距離しかなく、中遠距離的な引力効果が働く。このために、水からの $\Delta\mu$ への寄与は引力的に働き、DMPCからの寄与を補償する。極性のペプチドのような場合には、水による膜内部の安定化効果が、より強く働くことも見出している。

分子結合は、ミセルや脂質膜のもっとも重要な機能である。これまでの研究では、分子の個性を反映するパラメータを様々に設定することによって、分子間相互作用の効果を取り扱いってきた。本稿の方法論では、分子間相互作用そのものから出発して、分子結合を定量的に解析した。分子間相互作用を「特徴付ける」パラメータの設定は必要ではない。局所不均一構造への分子結合の統一的取り扱いへのステップである。

## 7. 結語

本稿では、新しい溶液分布関数理論（エネルギー表示法）とそのミセル・脂質膜系への応用を概説した。エネルギー表示法は、

- 分子構造揺らぎ (flexibility) をもつ分子系へのストレートな適用
- ミセル・膜・界面といった（ナノおよびマクロスケール）不均一系への統一的適用
- 気体様の低密度から液体様の高密度までの超臨界流体を精度よくカバー
- 量子-古典混合 (QM/MM) 系との結合

といった多様な系に適用するための条件を満たす方法である。これは、溶質-溶媒相互作用のエネルギー分布関数で理論を構成することによって可能になった。エネルギー分

布関数が、分子シミュレーションで容易に計算されるので、高速自由エネルギー計算が可能になる。また、自由エネルギーが、分布関数によって汎関数的に表現されているので、分布関数に基づく物理的な議論・解釈が可能になる。

ミセル・膜のような不均一系が溶液理論の枠内で解析されていることから分かるように、エネルギー座標の導入によって、溶液理論の適用対象を大きく広げることができた。特に、QM/MM法では、溶質-溶媒相互作用は多体的であり、従来の溶液論では手が出なかった。induced-fitを伴うようなタンパク質系への展開や粗視化モデルとの結合が、今後の課題である。

## 文 献

- 1) J. P. Hansen and I. R. McDonald; *Theory of Simple Liquids*, Academic Press, London (1986).
- 2) M. P. Allen and D. J. Tildesley; *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford (1987).
- 3) N. Matubayasi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **113**, 6070 (2000).
- 4) N. Matubayasi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **117**, 3605 (2002); *J. Chem. Phys.* **118**, 2446 (2003).
- 5) N. Matubayasi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **119**, 9686 (2003).
- 6) H. Takahashi, N. Matubayasi, M. Nakahara, and T. Nitta, *J. Chem. Phys.* **121**, 3989 (2004).
- 7) N. Matubayasi, K. K. Liang, and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **124**, 154908 (2006).
- 8) N. Matubayasi, W. Shinoda, and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **128**, 195107 (2008).

## 要 旨

自由エネルギーは、凝縮相中での化学過程の理解と制御に必須の量であるにも関わらず、その計算は、理論・計算化学の最も困難な課題の1つとされている。自由エネルギーの高速計算と分子論的解析のために、新しいタイプの溶液理論を構成し、それを分子シミュレーションと結合した。新溶液理論は、エネルギー表示法と呼ばれ、溶質-溶媒相互作用エネルギーの分布関数から、汎関数として溶媒和自由エネルギーを構成するものである。適用範囲は広範で、従来の溶液理論では取り扱いの難しかった、超臨界流体・イオン液体・ナノ不均一系（ミセル・脂質膜・タンパク質）・量子-古典混合系（QM/MM系）が自然な形で解析できるようになった。本稿では、分布関数理論についての導入の後、エネルギー表示法による自由エネルギー計算の性能について述べる。さらに、内部自由度を持つ分子からなる不均一系の例として、ミセルと脂質膜を挙げ、それらへの分子結合を議論する。



松林伸幸 Nobuyuki Matubayasi  
京都大学化学研究所, Institute for  
Chemical Research, Kyoto Univ., TEL.  
0774-38-3071, FAX. 0774-38-3076, e-  
mail: nobuyuki@scl.kyoto-u.ac.jp  
研究テーマ: ナノ不均一溶液系および環  
境調和型溶液系の物理化学・理論化学  
趣味: 子供と遊ぶこと