

MD 計算による自由エネルギー計算の方法

2024 年 9 月 27 日

目次

1	自由エネルギー摂動法 (Free energy perturbation, FEP)	2
1.1	溶媒和自由エネルギーの算出 (粒子挿入法)	4
1.2	FEP の課題	5
1.3	化学ポテンシャルの算出	6
2	熱力学積分法 (Thermodynamic integration, TI)	8
3	Bennett Acceptance Ration method (BAR 法)	9
4	共溶媒添加に伴う過剰化学ポテンシャル変化の見積もり	14
4.1	分子の flexibility について	14
4.2	溶質分子の full coordinate を別の反応座標へと射影する場合	16
4.3	過剰化学ポテンシャル変化の見積もり	18
5	Kirkwood の Charging 式	21

MD 計算を用いてどのように自由エネルギー計算を行うのかをまとめる。詳細は成書等 [1–4] を参照されたい。

1 自由エネルギー摂動法 (Free energy perturbation, FEP)

NVT アンサンブルを考える。2つの状態 i, j があるとし、これらの状態における自由エネルギーをそれぞれ F_i, F_j とする。統計力学によれば、状態 i の自由エネルギー F_i はその状態の分配関数 Q_i の対数で書くことができる。

$$F_i = -\frac{1}{\beta} \ln Q_i \quad (1.1)$$

β は逆温度である。即ち、2 状態間の自由エネルギー差 ΔF_{ij} は

$$\Delta F_{ij} \equiv F_j - F_i = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{Q_j}{Q_i} \right] \quad (1.2)$$

即ち、

$$\exp[-\beta \Delta F_{ij}] = \frac{Q_j}{Q_i} \quad (1.3)$$

であるので、分配関数の比で自由エネルギー差が求まる。ここで、2 状態 i, j の違いはそのポテンシャル関数の違いであるとする。例えば、状態 i と状態 j において、ある分子間ポテンシャルが異なっているといったような場合である。それぞれの状態のポテンシャルは位相空間上の座標 $\mathbf{\Gamma} = (\mathbf{X}, \mathbf{P})$ を用いて $V_i(\mathbf{X})$, $V_j(\mathbf{X})$ とかけるとする (運動エネルギー $K(\mathbf{P})$ は共通)。ここでは \mathbf{X}, \mathbf{P} はそれぞれ系を構成する全分子の full coordinate と運動量をまとめた変数である*¹。今、分子数は一定であるとすれば、自由エネルギー差は

$$\begin{aligned} \exp[-\beta \Delta F_{ij}] &= \frac{\int d\mathbf{\Gamma} \exp[-\beta\{K(\mathbf{P}) + V_j(\mathbf{X})\}]}{\int d\mathbf{\Gamma} \exp[-\beta\{K(\mathbf{P}) + V_i(\mathbf{X})\}]} \\ &= \frac{\int d\mathbf{P} \exp[-\beta K(\mathbf{P})] \int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]}{\int d\mathbf{P} \exp[-\beta K(\mathbf{P})] \int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]} \\ &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]} \end{aligned} \quad (1.5)$$

*¹ 分子の配置を完全に決定づけるために必要な座標のことを full coordinate と呼ぶ。剛体分子に対しては、分子の重心座標と配向の合計 6 次元の座標が必要であるため、full coordinate は 6 次元となる。flexible な分子を考える場合には分子内自由度までを含めて full coordinate と呼ぶがここでは一旦 flexible な分子は考えないことにする。 \mathbf{X}, \mathbf{P} については分子数を N 、各分子の full coordinate と運動量を $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N, \mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2, \dots, \mathbf{p}_N$ であるとして、

$$\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N), \quad \mathbf{P} = (\mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2, \dots, \mathbf{p}_N) \quad (1.4)$$

とされていると考えれば良い。

となるため、ポテンシャルエネルギー $V_i(\mathbf{X}), V_j(\mathbf{X})$ にのみ着目すれば良い*2。上式の分母と分子に現れる関数を配置積分とよび、 Z を用いて表す。

$$Z_i \equiv \int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \quad (1.6)$$

ここで、便宜のために $\Delta_{ij}V(\mathbf{X}) \equiv V_j(\mathbf{X}) - V_i(\mathbf{X})$ とおく。即ち、 $V_j(\mathbf{X}) = V_i(\mathbf{X}) + \Delta V_{ij}(\mathbf{X})$ である。これを用いれば

$$\exp[-\beta \Delta F_{ij}] = \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta \Delta V_{ij}(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]}{Z_i} \quad (1.7)$$

ここで、 $\exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]/Z_i$ は系全体のポテンシャル関数が $V_i(\mathbf{X})$ であるような系において、配置空間上の点 \mathbf{X} が出現するような確率密度に対応しているため、

$$\exp[-\beta \Delta F_{ij}] = \langle \exp[-\beta \Delta V_{ij}(\mathbf{X})] \rangle_i \quad (1.8)$$

と書ける。ただし、 $\langle \dots \rangle_i$ は系全体のポテンシャル関数が $V_i(\mathbf{X})$ であるような系における期待値を表す。

実際の計算過程としては、まずポテンシャル V_i がハミルトニアンに含まれる系に対して MD 計算等を行い、アンサンブル生成を行う。ここで、得られたアンサンブルにおける $\exp[-\beta \Delta V_{ij}]$ の期待値を求めれば良い。2 状態 i, j の間の自由エネルギー変化を求める際に、状態 i におけるアンサンブルだけを生成すればよいという点が特徴的である。以上の関係は平衡統計力学から導出されたものであるが、Jarzynski により、非平衡統計力学の観点からも理解することが可能であると指摘されている。[5]

*2 分配関数には熱的ドブロイ波長や $1/N!$ のファクターが含まれるが、これらのファクターは粒子数が変化しない限りは自由エネルギー差の計算においてはキャンセルするため省略した。

1.1 溶媒和自由エネルギーの算出 (粒子挿入法)

例として、溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を求める過程を考える。ここでは、溶質-溶媒の間に相互作用がない状態が状態 i であり、溶質-溶媒間相互作用がある状態が j とする。これは、元々は溶媒分子と相互作用していなかった溶質分子が溶媒分子と相互作用を持つようになったときの自由エネルギー変化という一見するとわかりにくいような過程を表しているように見えるが、物理的には溶質分子が溶媒分子と十分離れた場所にあるとき、即ち溶質分子だけが真空中にあるときの自由エネルギーと溶質分子が溶媒中にあるときの自由エネルギー差を表しており、溶質分子の溶媒への溶けやすさを表す指標である。ここで、便宜のために、溶質分子の full coordinate だけを特別に ψ と書く。ただし、ここでは溶質分子は rigid であり、full coordinate は変化しないものとする。この時、溶質-溶媒間の 2 体相互作用を $u(\psi, \mathbf{x}_i)$ で書けば、状態 i と状態 j におけるポテンシャルエネルギー差は $\Delta V_{ij}(\psi, \mathbf{X}) = \sum_{n=1}^N u(\psi, \mathbf{x}_n)$ を書ける。この時、溶媒和自由エネルギーは

$$\exp[-\beta\Delta\mu] = \left\langle \exp \left[-\beta \sum_n u(\psi, \mathbf{x}_n) \right] \right\rangle_{v=0} \quad (1.9)$$

添字 $v = 0$ は溶質-溶媒間相互作用 $u(\psi, \mathbf{x}_n)$ がないアンサンブルにおける期待値であることを表す。具体的には、溶媒系だけの MD 計算等を行い生成したアンサンブルに仮想的に溶質分子を挿入し、そのときの仮想的な溶質-溶媒間相互作用 $\sum_n u(\psi, \mathbf{x}_n)$ を求めるということを繰り返し、上式の右辺の期待値を求めれば良い。このような自由エネルギー計算の方法を Widom の粒子挿入法と呼ぶ。

1.2 FEP の課題

FEP による自由エネルギー変化の表式 Eq. (1.8) には近似は必要なく、厳密に成立する式であるため、理論的な困難さは存在しない。生成するアンサンブルは純溶媒系のものだけで良いため、溶媒系の MD 計算だけを行えばよく、様々な溶質分子の溶媒和自由エネルギー計算を行う際にそれぞれの溶質分子を含む溶液系の MD 計算を行う必要はないため、非常に簡単に様々な溶媒分子の溶媒和自由エネルギーが簡単に計算可能であるかのように思われる。しかしながら、ここには数値計算的な困難さがある。ここで、重要なのは生成したアンサンブル自体は溶質が存在しない状況でのアンサンブルであるため、その溶質分子を仮想的に挿入したところで、安定な溶媒和構造が出現している確率は非常に低く、ほとんどの場合に挿入した溶質分子と元々ある溶媒分子の重なりが起ってしまい、 $\sum u(\psi, \mathbf{x}_n)$ の値が非常に大きくなってしまうという点である。 $\sum u(\psi, \mathbf{x}_n)$ の値が大きい時、 $\exp[-\sum u(\psi, \mathbf{x}_n)]$ の値は 0 に近く、平均値そのものに与える影響は小さい。平均値に強く影響するのは $\sum u(\psi, \mathbf{x}_n) < 0$ の場合であるが、先に述べたように、溶質が存在しない状態で生成されたアンサンブルにおいて、たまたま溶質が安定に存在するような溶媒和構造ができていた可能性は非常に低い。即ち、平均値に及ぼす影響が大きい領域ほど、サンプリングが困難であり、平均値を精度良く見積もることが困難である点が課題である。このサンプリングの困難さは状態 i と状態 j における溶媒和構造の違いが大きいほど顕著であるため、現実的に FEP を用いて溶媒和自由エネルギーを計算する際には、状態 i と状態 j の間に多数の中間状態を用意する必要がある (溶質-溶媒間相互作用を完全に入れるのではなく、徐々にチャージングしていく)。ここではそれぞれの中間状態間での溶媒構造の違いが大きくなるように区切る必要がある。 $i \rightarrow M_1 \rightarrow M_2 \cdots \rightarrow M_m \rightarrow j$ といった具合に m 個の中間状態を用意し、

$$\Delta F_{ij} = \Delta F_{i1} + \sum_{l=1}^{m-1} \Delta F_{l,l+1} + \Delta F_{mj} \quad (1.10)$$

として状態 i, j 間の自由エネルギー差を求める必要がある。このためには多数の中間状態のアンサンブルを生成する必要があるため、結局、必要な計算コストは大きくなる。

1.3 化学ポテンシャルの算出

ここまでは粒子数を変化させずにポテンシャル関数のみを変化させたときの自由エネルギー変化を見てきたが、ここでは粒子数変化に伴う自由エネルギー変化即ち化学ポテンシャルを求める。溶媒分子 N 個と溶質分子 n 個を含む溶液系を考え、溶質分子を 1 つだけ増やす操作を考える。このときの自由エネルギー変化がまさに化学ポテンシャルに対応する。故に、分配関数を明示的に溶質分子数 n の関数として書くことにして、

$$\exp[-\beta\mu] = \frac{Q(n+1)}{Q(n)} \quad (1.11)$$

とできる。溶質分子についての熱的ドブロイ波長 λ と $1/n!$ のファクターに注意し、溶媒分子 N 個の full coordinate と既存の溶質分子 n 個の full coordinate は \mathbf{X} で表し、新規の溶質分子の full coordinate を ψ_1 で表すことにすれば

$$\exp[-\beta\mu] = \frac{1}{(n+1)\lambda} \frac{\int d\mathbf{X} d\psi \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{X}, \psi)]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\mathcal{H}(\mathbf{X})]} \quad (1.12)$$

ただし、 $\mathcal{H}(\mathbf{X})$ は溶質分子が n 個と溶媒分子が N 個ある系のハミルトニアンであり、 $\mathcal{H}(\mathbf{X}, \psi)$ は溶質分子が $n+1$ 個と溶媒分子が N 個ある系のハミルトニアンである。ここで、新規の溶質分子自身のポテンシャルエネルギー (例えば、分子内結合長や結合角等の溶質分子の内部自由度に由来するエネルギー) を $E_s(\psi)$ とし、溶媒分子 N 個と既存の溶質分子 n 個内に働くポテンシャルを $U(\mathbf{X})$ とし、新規の溶質分子とその他の分子 (溶媒分子 N 個と既存の溶質分子 n 個) の間に働くポテンシャルを $\sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)$ とすれば、

$$\mathcal{H}(\mathbf{X}) = U(\mathbf{X}) \quad , \quad \mathcal{H}(\mathbf{X}, \psi) = U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i) + E_s(\psi) \quad (1.13)$$

であるから、

$$\exp[-\beta\mu] = \frac{1}{(n+1)\lambda} \frac{\int d\mathbf{X} d\psi \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i) + E_s(\psi)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \quad (1.14)$$

と書ける。ここで、 \mathbf{X} を ψ を原点とする座標系に取り直せば $\sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)$ はもはや ψ の関数ではなくなるので $u(\mathbf{X})$ と書くことにして、

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\mu] &= \frac{1}{(n+1)\lambda} \frac{\int d\mathbf{X} d\psi \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\mathbf{x}_i) + E_s(\psi)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \\ &= \frac{1}{(n+1)\lambda} \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\mathbf{x}_i)\}] \int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \end{aligned} \quad (1.15)$$

ここで、 $E_s(\psi)$ は溶質分子全体を並進移動させても変わらないため、 ψ から分子全体の並進の自由度を抜いた分の変数を ψ^* とすれば

$$\int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)] = V \int d\psi^* \exp[-\beta E_s(\psi^*)] \quad (1.16)$$

と書ける． V は box size である．上式は溶質分子が孤立して存在するときの配置積分に相当する．以下の便宜のために F^{iso} を以下のように定義しておく．

$$F^{\text{iso}} \equiv -\frac{1}{\beta} \ln \left[\int d\boldsymbol{\psi}^* \exp [-\beta E_s(\boldsymbol{\psi}^*)] \right] \quad (1.17)$$

これを用いれば化学ポテンシャルは

$$\exp [-\beta \mu] = \frac{V}{(n+1)\lambda} \exp [-\beta F^{\text{iso}}] \frac{\int d\mathbf{X} \exp [-\beta \{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\mathbf{x}_i)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp [-\beta U(\mathbf{X})]} \quad (1.18)$$

今， n は十分大きいとして，粒子数密度 $\rho = n/V \simeq (n+1)/V$ を定義しておけば

$$\exp [-\beta \mu] = \frac{1}{\rho \lambda} \exp [-\beta F^{\text{iso}}] \frac{\int d\mathbf{X} \exp [-\beta \{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\mathbf{x}_i)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp [-\beta U(\mathbf{X})]} \quad (1.19)$$

ここで，右辺の分数を見ると，これは溶媒和自由エネルギー Eq. (1.9) を用いて表せる．従って，

$$\exp [-\beta \mu] = \frac{1}{\rho \lambda} \exp [-\beta F^{\text{iso}}] \exp [-\beta \Delta \mu] \quad (1.20)$$

対数を取れば

$$\mu = F^{\text{iso}} + \frac{1}{\beta} \ln [\rho \lambda] + \Delta \mu \quad (1.21)$$

と書ける．即ち，化学ポテンシャルは溶質分子が真空中に存在するときの自由エネルギーの過剰項 F^{iso} と運動エネルギー由来の項 $\frac{1}{\beta} \ln [\rho \lambda]$ と溶媒和自由エネルギー $\Delta \mu$ から構成される．

2 熱力学積分法 (Thermodynamic integration, TI)

パラメータ λ ($0 \leq \lambda \leq 1$) を用いて,

$$V_\lambda(\mathbf{X}) = V_i(\mathbf{X}) + \lambda \Delta V_{ij}(\mathbf{X}) \quad (2.1)$$

という量を定義する. $\lambda = 0$ の時, $V_0 = V_i$ であり, $\lambda = 1$ の時, $V_1 = V_j$ である. これを用いれば自由エネルギー変化は以下のように無理やり λ についての積分の形で書ける.

$$\Delta F_{ij} = F_j - F_i = \int_0^1 d\lambda \frac{\partial F(\lambda)}{\partial \lambda} \quad (2.2)$$

F_λ はポテンシャル関数が V_λ であるときの自由エネルギーである. ここで各 λ における配置積分を用いれば

$$\begin{aligned} \Delta F_{ij} &= -\frac{1}{\beta} \int_0^1 d\lambda \frac{\partial \ln Z(\lambda)}{\partial \lambda} \\ &= -\frac{1}{\beta} \int_0^1 d\lambda \frac{1}{Z(\lambda)} \frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} \end{aligned} \quad (2.3)$$

ただし,

$$Z(\lambda) \equiv \int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_\lambda(\mathbf{X})] \quad (2.4)$$

であるので,

$$\frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} = -\beta \int d\mathbf{X} \frac{\partial V_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \exp[-\beta V_\lambda(\mathbf{X})] \quad (2.5)$$

である. 故に,

$$\Delta F_{ij} = \int_0^1 d\lambda \left\{ \frac{1}{Z(\lambda)} \int d\mathbf{X} \frac{\partial V_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \exp[-\beta V_\lambda(\mathbf{X})] \right\} \quad (2.6)$$

ここで, λ についての被積分関数はポテンシャル関数が V_λ であるときの $\frac{\partial V_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda}$ の期待値そのものであるから,

$$\frac{1}{Z(\lambda)} \int d\mathbf{X} \frac{\partial V_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \exp[-\beta V_\lambda(\mathbf{X})] = \left\langle \frac{\partial V_\lambda(\mathbf{X})}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda = \langle \Delta V_{ij}(\mathbf{X}) \rangle_\lambda \quad (2.7)$$

と書ける. ただし, $\langle \dots \rangle_\lambda$ はポテンシャル関数が V_λ であるときのアンサンブルにおける期待値を表す. これを用いれば

$$\Delta F_{ij} = \int_0^1 d\lambda \langle \Delta V_{ij}(\mathbf{X}) \rangle_\lambda \quad (2.8)$$

と書ける. TI 法においては FEP 法とは異なり指数平均を取る必要はないが, λ についての積分が必要であるため, ここに離散化が必要であり, 必要なシミュレーションの数は増えてしまう.

3 Bennett Acceptance Ration method(BAR 法)

先に述べたように自由エネルギー変化をシミュレーションで見積もる際にはどうしても統計的な誤差が生まれてしまう．そこで、統計的誤差を最小化するための方法である BAR 法について述べる．2 状態 i, j 間の自由エネルギー差は配置積分を用いて

$$\exp[-\beta\Delta_{ij}F] = \frac{Z_j}{Z_i} \quad (3.1)$$

ここで、適当な重み関数 $w(\mathbf{X})$ を用意する (この重み関数の決定法については後に述べる)．更に、上式の分母と分子に $\int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}]$ をかけて、

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\Delta_{ij}F] &= \frac{Z_j \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}]}{Z_i \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}]} \\ &= \frac{\frac{1}{Z_j} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}]}{\frac{1}{Z_i} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}]} \end{aligned} \quad (3.2)$$

とする．上式右辺の分子について、

$$\begin{aligned} &\frac{1}{Z_j} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta\{V_j(\mathbf{X}) + V_i(\mathbf{X})\}] \\ &= \frac{1}{Z_j} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \end{aligned} \quad (3.3)$$

と書けば、これは状態 i における $w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]$ のアンサンブル平均 $\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \rangle_i$ であることがわかる．分母についても同様であるから、結局、自由エネルギー差は

$$\exp[-\beta\Delta_{ij}F] = \frac{\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \rangle_i}{\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \rangle_j} \quad (3.4)$$

となる．ここで、実際の数値シミュレーションにおいて、状態 i について n_i 枚のスナップショットを用意したとしよう．このとき求まる $w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]$ の平均値を S_{n_i} と書くことにすれば、

$$S_{n_i} = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\}^{(k)} \quad (3.5)$$

と書ける．ただし、 $\{\dots\}^{(k)}$ は k 枚目のスナップショットにおける値を表す． $w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]$ の厳密な意味での平均値 (無限のサンプリングを行った時に得られる平均値) を m_i とし、厳密な意味での分散を σ_i^2 とする．即ち、

$$m_i = \langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \rangle_i = \lim_{n_i \rightarrow \infty} S_{n_i} \quad (3.6)$$

$$\sigma_i^2 = \left\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\}^2 \right\rangle_i - \left\{ \langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \rangle_i \right\}^2 \quad (3.7)$$

ここで中心極限定理^{*3}を用いる．今， n_i が十分大きいとして S_{n_i} に対して中心極限定理を用いれば， S_{n_i} は平均 m_i ，分散 σ_i^2/n_i の正規分布に従う．ここで， S_{n_i} の m_1 からのずれを表す指標として以下を満たす量 s_i を導入する．

$$S_{n_i} = m_i(1 + s_i) \quad (3.9)$$

S_{n_i} の平均は m_i であるから， $\langle s_i \rangle = 0$ である． S_{n_i} の分散は σ_i^2/n_i であるから，

$$\begin{aligned} \langle m_i^2(1 + s_i)^2 \rangle - \langle m_i(1 + s_i) \rangle^2 &= m_i^2 + 2m_i^2 \langle s_i \rangle + m_i^2 \langle s_i^2 \rangle - m_i^2 \\ &= m_i^2 \langle s_i^2 \rangle \end{aligned} \quad (3.10)$$

よって，

$$\langle s_i^2 \rangle = \frac{\sigma_i^2}{m_i^2 n_i} \quad (3.11)$$

同様の考察を $\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \rangle_j$ についても行えば，

$$S_{n_j} = m_j(1 + s_j), \quad \langle s_j \rangle = 0, \quad \langle s_j^2 \rangle = \frac{\sigma_j^2}{m_j^2 n_j} \quad (3.12)$$

と書ける．有限個のサンプリングによる平均値 S_{n_i}, S_{n_j} から求まる自由エネルギー変化 $\Delta_{ij} F_{\text{est}}$ は

$$\begin{aligned} \beta \Delta_{ij} F_{\text{est}} &= \ln S_{n_i} - \ln S_{n_j} \\ &= \ln \left[\frac{m_i}{m_j} \right] + \ln [1 + s_{n_i}] - \ln [1 + s_{n_j}] \end{aligned} \quad (3.13)$$

右辺第一項が無限個のサンプリングによって得られる自由エネルギー変化であるから， $\beta \Delta_{ij} F_{\text{est}} - \ln [m_i/m_j]$ の2乗の期待値が最小となるような計算方法が最も高精度であると言える．故に，

$$\begin{aligned} \langle \{ \ln [1 + s_{n_i}] - \ln [1 + s_{n_j}] \}^2 \rangle &\simeq \langle \{ s_{n_i} - s_{n_j} \}^2 \rangle \quad (\because s_{n_i}, s_{n_j} \ll 1) \\ &= \langle s_{n_i}^2 \rangle + \langle s_{n_j}^2 \rangle \quad (\because \langle s_{n_i} s_{n_j} \rangle = 0) \\ &= \frac{\sigma_i^2}{m_i^2 n_i} + \frac{\sigma_j^2}{m_j^2 n_j} \end{aligned} \quad (3.14)$$

^{*3} 確率変数 X_k , $k = 1, 2, \dots, n$ は互いに独立で平均値 a ，分散 σ^2 を持つ同一の分布に従っているとする．この時，確立変数

$$S_n = \frac{1}{n}(X_1 + X_2 + \dots + X_n) \quad (3.8)$$

は n を大きくしていくと平均値 a ，分散 σ^2/n を持つ正規分布に近づく．

を最小化すれば良い。ここで,

$$\begin{aligned}
& \frac{\sigma_i^2}{m_i^2 n_i} + \frac{\sigma_j^2}{m_j^2 n_j} \\
&= \frac{\left\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\}^2 \right\rangle_i - \langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\} \rangle_i^2}{\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\} \rangle_i^2 n_i} \\
&\quad + \frac{\left\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]\}^2 \right\rangle_j - \langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]\} \rangle_j^2}{\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]\} \rangle_j^2 n_j} \\
&= \frac{1}{n_i} \frac{\left\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\}^2 \right\rangle_i}{\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]\} \rangle_i^2} - \frac{1}{n_i} \\
&\quad + \frac{1}{n_j} \frac{\left\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]\}^2 \right\rangle_j}{\langle \{w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]\} \rangle_j^2} - \frac{1}{n_j} \\
&= \frac{\frac{1}{n_i} \frac{1}{Z_i} \int d\mathbf{X} \{w(\mathbf{X})\}^2 \exp[-2\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]}{\left\{ \frac{1}{Z_i} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \right\}^2} \\
&\quad + \frac{\frac{1}{n_j} \frac{1}{Z_j} \int d\mathbf{X} \{w(\mathbf{X})\}^2 \exp[-2\beta V_i(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]}{\left\{ \frac{1}{Z_j} \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \right\}^2} \\
&\quad - \frac{1}{n_i} - \frac{1}{n_j} \\
&= \frac{\int d\mathbf{X} \left\{ \frac{Z_i}{n_i} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] + \frac{Z_j}{n_j} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \right\} \{w(\mathbf{X})\}^2 \exp[-\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X})]}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \right\}^2} \\
&\quad - \frac{1}{n_i} - \frac{1}{n_j} \tag{3.15}
\end{aligned}$$

と書けるので, これが変分 $\delta w(\mathbf{X})$ に対して停留値を取るように $w(\mathbf{X})$ を定めることにする. 簡単のために $A(\mathbf{X}) \equiv \frac{Z_i}{n_i} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] + \frac{Z_j}{n_j} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]$ とおく. 上式を $w(\mathbf{X})$ で汎関数微分す

れば

$$\begin{aligned}
& \frac{\delta}{\delta w(\mathbf{X})} \left\{ \frac{\sigma_i^2}{m_i^2 n_i} + \frac{\sigma_j^2}{m_j^2 n_j} \right\} \\
&= \frac{1}{\left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \right\}^4} \\
&\quad \times \left[\left\{ \int d\mathbf{X} 2A(\mathbf{X}) w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X})] \right\} \right. \\
&\quad \times \left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \right\}^2 \\
&\quad - \left\{ \int d\mathbf{X} A(\mathbf{X}) \{w(\mathbf{X})\}^2 \exp[-\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X})] \right\} \\
&\quad \times 2 \left\{ \int d\mathbf{X} w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X})] \right\} \\
&\quad \left. \times \left\{ \int d\mathbf{X} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X})] \right\} \right] \quad (3.16)
\end{aligned}$$

となるから、任意の定数 C に対して $w(\mathbf{X}) = C/A(\mathbf{X})$ とすれば、変分が 0 となることがわかる。即ち、これが最適な重み関数 $w(\mathbf{X})$ の形である。

これを用いれば、 $D \equiv \frac{1}{\beta} \ln [Z_j n_i / Z_i n_j] = -\Delta_{ij} F - \frac{1}{\beta} \ln [n_j / n_i]$ として、

$$\begin{aligned}
\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] \rangle_i &= C \left\langle \frac{\exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]}{\frac{Z_i}{n_i} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})] + \frac{Z_j}{n_j} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]} \right\rangle_i \\
&= C \frac{n_i}{Z_i} \left\langle \frac{1}{1 + \exp[\beta V_j(\mathbf{X}) - \beta V_i(\mathbf{X}) + \beta D]} \right\rangle_i \\
&= C \frac{n_i}{Z_i} \langle f(\beta V_j(\mathbf{X}) - \beta V_i(\mathbf{X}) + \beta D) \rangle_i \\
\langle w(\mathbf{X}) \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] \rangle_j &= C \left\langle \frac{\exp[-\beta V_i(\mathbf{X})]}{\frac{Z_j}{n_j} \exp[-\beta V_i(\mathbf{X})] + \frac{Z_i}{n_i} \exp[-\beta V_j(\mathbf{X})]} \right\rangle_j \\
&= C \frac{n_j}{Z_j} \left\langle \frac{1}{1 + \exp[\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X}) - \beta D]} \right\rangle_j \\
&= C \frac{n_j}{Z_j} \langle f(\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X}) - \beta D) \rangle_j \quad (3.17)
\end{aligned}$$

ただし、 $f(x) \equiv 1/\{1 + \exp[x]\}$ である。従って、自由エネルギー変化は

$$\exp[-\beta \Delta_{ij} F] = \frac{Z_j}{Z_i} = \frac{n_i Z_j}{n_j Z_i} \frac{\langle f(\beta V_j(\mathbf{X}) - \beta V_i(\mathbf{X}) + \beta D) \rangle_i}{\langle f(\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X}) - \beta D) \rangle_j} \quad (3.18)$$

であるから、

$$n_i \langle f(\beta V_j(\mathbf{X}) - \beta V_i(\mathbf{X}) + \beta D) \rangle_i = n_j \langle f(\beta V_i(\mathbf{X}) - \beta V_j(\mathbf{X}) - \beta D) \rangle_j \quad (3.19)$$

となる．よって，状態 i における k 回目のサンプリングで得られる配置を $\mathbf{X}_{i,k}$ と書き，状態 j における k 回目のサンプリングで得られる配置を $\mathbf{X}_{j,k}$ と書いて

$$\sum_{k=1}^{n_i} f(\beta V_j(\mathbf{X}_{i,k}) - \beta V_i(\mathbf{X}_{i,k}) + \beta D) = \sum_{k=1}^{n_j} f(\beta V_i(\mathbf{X}_{j,k}) - \beta V_j(\mathbf{X}_{j,k}) - \beta D) \quad (3.20)$$

とできるので，両辺をそれぞれ D の関数とみて，交点から D の値を決定すれば良い． D の値を決定すれば D の定義から

$$\Delta F_{ij} = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{n_j}{n_i} \right] - D \quad (3.21)$$

として，自由エネルギー変化が求まる．

4 共溶媒添加に伴う過剰化学ポテンシャル変化の見積もり

増谷らの論文 [6] における理論部分について述べる.

4.1 分子の flexibility について

ここまでは rigid な分子のみを考えてきたが, ここでは flexible な分子即ち, 結合長や結合角が変化するような分子を考える. 溶質分子の自由度を全てまとめて ψ で表すことにする. これは分子を構成する原子の数の 3 倍の次元を持つ高次元の量である. 着目する溶質分子以外の分子の自由度を全て \mathbf{X} で表せば溶媒和自由エネルギーは

$$\exp[-\beta\Delta\mu] = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X})\}]} \quad (4.1)$$

で定義される. ここで, ある特定の溶質構造における溶媒和自由エネルギーを $\Delta\nu(\psi)$ とする. これは溶質分子の構造を特定の構造に freeze して生成したアンサンブルから計算される溶媒和自由エネルギーであり, 以下で表される.

$$\exp[-\beta\Delta\nu(\psi)] = \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \quad (4.2)$$

溶質分子の構造が固定されているため, ψ での積分が現れない点と $E_s(\psi)$ が事実上の定数となるため, 分母分子でキャンセルすることに注意. ここで, 真空中に孤立して存在する存在する溶質分子について溶質構造の分布関数 $p_0(\psi)$ は以下で書ける.

$$p_0(\psi) = \frac{\exp[-\beta E_s(\psi)]}{\int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)]} \quad (4.3)$$

以上を用いれば以下の関係式が言える.

$$\exp[-\beta\Delta\mu] = \int d\psi p_0(\psi) \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)] \quad (4.4)$$

$\Delta\mu \neq \int d\psi p_0(\psi) \Delta\nu(\psi)$ であることに注意. 溶液中における溶質構造の分布 $p(\psi)$ は

$$p(\psi) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]} \quad (4.5)$$

$p(\boldsymbol{\psi})$ と $p_0(\boldsymbol{\psi})$ を比べると

$$\begin{aligned}
\frac{p(\boldsymbol{\psi})}{p_0(\boldsymbol{\psi})} &= \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]} \frac{\int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})]}{\exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})]} \\
&= \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]} \int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] \\
&= \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]} \\
&\quad \times \frac{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X})\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \\
&= \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \\
&\quad \times \frac{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X})\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]} \\
&= \exp[-\beta \Delta\nu(\boldsymbol{\psi})] \exp[\beta \Delta\mu]
\end{aligned} \tag{4.6}$$

従って,

$$p(\boldsymbol{\psi}) = p_0(\boldsymbol{\psi}) \exp[-\beta\{\Delta\nu(\boldsymbol{\psi}) - \Delta\mu\}] \tag{4.7}$$

が任意の $\boldsymbol{\psi}$ に対して成立する．両辺の対数をとって,

$$\Delta\mu = \Delta\nu(\boldsymbol{\psi}) + \frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{p(\boldsymbol{\psi})}{p_0(\boldsymbol{\psi})} \right] \tag{4.8}$$

両辺に $p(\boldsymbol{\psi})$ をかけて, $\boldsymbol{\psi}$ で積分すれば,

$$\Delta\mu = \int d\boldsymbol{\psi} p(\boldsymbol{\psi}) \Delta\nu(\boldsymbol{\psi}) + \frac{1}{\beta} \int d\boldsymbol{\psi} p(\boldsymbol{\psi}) \ln \left[\frac{p(\boldsymbol{\psi})}{p_0(\boldsymbol{\psi})} \right] \tag{4.9}$$

と書ける．右辺第二項は flexible な分子の構造揺らぎに由来する構造エントロピー項である． $\Delta\mu \neq \int d\boldsymbol{\psi} p(\boldsymbol{\psi}) \Delta\nu(\boldsymbol{\psi})$ であることに注意．

4.2 溶質分子の full coordinate を別の反応座標へと射影する場合

先の議論では溶質分子の full coordinate を用い、それぞれの full coordinate ψ における溶媒和自由エネルギー $\Delta\nu(\psi)$ から溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ が求まることを見た。しかしながら、一般に full coordinate は高次元 (≥ 6 次元) の量であり、full coordinate そのものを用いることは数値計算的にも理論的にも困難である。ここで、溶質の構造を表す何らかの関数 $\Phi(\psi)$ を考える (例えば高分子の末端間距離)。これを用いて、以下の分布関数を定義する。

$$P(\phi) = \int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p(\psi) \quad (4.10)$$

これは溶液中において、溶質の構造を表す関数 $\Psi(\psi)$ が $\phi = \Psi(\psi)$ となる確率密度に対応する。真空中の溶質分子の構造についても同様に、

$$P_0(\phi) = \int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi) \quad (4.11)$$

としておく。溶質の構造について $\Phi(\psi) = \phi$ という条件付きで求まる溶媒和自由エネルギーを $\Delta\tilde{\nu}(\phi)$ とすれば、これは以下のように書ける。

$$\exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] = \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta\{E_s(\psi) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X})\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X})\}]} \quad (4.12)$$

これを変形すれば

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)] \int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{\sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X})\}]}{\{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)]\} \{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]\}} \\ &= \frac{1}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)]} \\ &\quad \times \int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)] \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{\sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i) + U(\mathbf{X})\}]}{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta U(\mathbf{X})]} \\ &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)] \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)]}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)]} \\ &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi) \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)]}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi)} \\ &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi) \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)]}{P_0(\phi)} \end{aligned} \quad (4.13)$$

と書ける。両辺に $P_0(\phi)$ をかけて ϕ で積分すれば

$$\begin{aligned} \int d\phi P_0(\phi) \exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] &= \int d\phi d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi) \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)] \\ &= \int d\psi p_0(\psi) \exp[-\beta\Delta\nu(\psi)] \end{aligned} \quad (4.14)$$

Eq. (4.5) から溶媒和自由エネルギーは以下のように求まる.

$$\exp[-\beta\Delta\mu] = \int d\phi P_0(\phi) \exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] \quad (4.15)$$

$\Delta\mu \neq \int d\phi P_0(\phi)\Delta\tilde{\nu}(\phi)$ であることに注意. $P(\phi)$ と $P_0(\phi)$ を比べると

$$\begin{aligned} \frac{P(\phi)}{P_0(\phi)} &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p(\psi)}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) p_0(\psi)} \\ &= \frac{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \frac{\int d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]} }{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \frac{\exp[-\beta E_s(\psi)]}{\int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)]}} \\ &= \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]} \\ &\quad \times \frac{\int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)]}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)]} \end{aligned} \quad (4.16)$$

分母分子に $\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi) + U(\mathbf{X})]$ をかけると

$$\begin{aligned} \frac{P(\phi)}{P_0(\phi)} &= \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi) + U(\mathbf{X})]} \\ &\quad \times \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi) + U(\mathbf{X})]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]} \\ &\quad \times \frac{\int d\psi \exp[-\beta E_s(\psi)]}{\int d\psi \delta(\phi - \Phi(\psi)) \exp[-\beta E_s(\psi)]} \\ &= \exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] \times \frac{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X})\}]}{\int d\psi d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\psi) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\psi, \mathbf{x}_i)\}]} \\ &= \exp[-\beta\Delta\tilde{\nu}(\phi)] \exp[\beta\Delta\mu] \end{aligned} \quad (4.17)$$

従って,

$$P(\phi) = P_0(\phi) \exp[-\beta\{\Delta\tilde{\nu}(\phi) - \Delta\mu\}] \quad (4.18)$$

が任意の ϕ に対し成立する. これを溶媒和自由エネルギーについて書き直せば

$$\Delta\mu = \Delta\tilde{\nu}(\phi) + \frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{P(\phi)}{P_0(\phi)} \right] \quad (4.19)$$

両辺に $P(\phi)$ をかけて ϕ で積分すれば

$$\Delta\mu = \int d\phi P(\phi) \Delta\tilde{\nu}(\phi) + \frac{1}{\beta} \int d\phi P(\phi) \ln \left[\frac{P(\phi)}{P_0(\phi)} \right] \quad (4.20)$$

が成立する. 即ち, 溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ は ϕ で条件つけた溶媒和自由エネルギーである $\Delta\tilde{\nu}(\phi)$ の平均値から $\frac{1}{\beta} \int d\phi P(\phi) \ln \left[\frac{P(\phi)}{P_0(\phi)} \right]$ だけずれている.

4.3 過剰化学ポテンシャル変化の見積もり

NPT アンサンブルにおける分配関数は

$$\frac{1}{\lambda^n n!} \frac{1}{\Lambda^N N!} \int dV d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp \left[-\beta \left\{ E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i) + PV \right\} \right] \quad (4.21)$$

化学ポテンシャルは

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\mu] &= \frac{1}{\lambda n} \frac{\int dV d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i) + PV\}]}{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]} \\ &= \frac{1}{\lambda n} \frac{\int dV d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i) + PV\}]}{\int dV d\mathbf{X} d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + PV\}]} \\ &\quad \times \frac{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}] \int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})]}{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]} \\ &= \frac{1}{\lambda n} \exp[-\beta\Delta\mu] \frac{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}] \int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})]}{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]} \end{aligned} \quad (4.22)$$

上式に現れる積分 $\int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})]$ について、分子全体が並進運動してもエネルギー $E_s(\boldsymbol{\psi})$ は変わらないから、例えば、分子の重心が常に原点にあるように座標変換すれば

$$\int d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] = V \int^* d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] \quad (4.23)$$

とできる。ここで \int^* は溶質分子の分子全体の並進の自由度を引いた自由度についてのみ積分を行うことを意味している。これを用いれば

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\mu] &= \frac{1}{\lambda n} \exp[-\beta\Delta\mu] \frac{\int dV d\mathbf{X} V \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]}{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]} \int^* d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] \\ &= \frac{1}{\lambda \rho} \exp[-\beta\Delta\mu] \int^* d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] \end{aligned} \quad (4.24)$$

即ち、

$$\mu = G^{\text{iso}} + \frac{1}{\beta} \ln[\rho\lambda] + \Delta\mu \quad (4.25)$$

ただし、

$$\rho = \frac{n}{\langle V \rangle} \quad (4.26)$$

$$\langle V \rangle = \frac{\int dV d\mathbf{X} V \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]}{\int dV d\mathbf{X} \exp[-\beta\{U(\mathbf{X}) + PV\}]} \quad (4.27)$$

$$G^{\text{iso}} = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\int^* d\boldsymbol{\psi} \exp[-\beta E_s(\boldsymbol{\psi})] \right] \quad (4.28)$$

である．系の均一性を仮定すれば

$$G^{\text{iso}} = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{1}{\langle V \rangle} \int d\psi \exp [-\beta E_s(\psi)] \right] \quad (4.29)$$

ここで溶媒和自由エネルギーについて考える．溶質構造を固定したときの溶媒和自由エネルギー $\Delta\nu(\psi)$ を用いれば先の議論から

$$\begin{aligned} \Delta\mu &= \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{p(\psi)}{p_0(\psi)} \right] \\ &= \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln \left[p(\psi) \exp [\beta E_s(\psi)] \int d\psi \exp [-\beta E_s(\psi)] \right] \\ &= \Delta\nu(\psi) + E_s(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln p(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln \left[\int d\psi \exp [-\beta E_s(\psi)] \right] \\ &= \Delta\nu(\psi) + E_s(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln p(\psi) - G^{\text{iso}} + \frac{1}{\beta} \ln \langle V \rangle \end{aligned} \quad (4.30)$$

この両辺に $p(\psi)$ をかけて ψ で積分すれば

$$\begin{aligned} \Delta\mu &= \int d\psi p(\psi) E_s(\psi) + \int d\psi p(\psi) \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \int d\psi p(\psi) \ln p(\psi) \\ &\quad - G^{\text{iso}} + \frac{1}{\beta} \ln \langle V \rangle \end{aligned} \quad (4.31)$$

故に，化学ポテンシャルは

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{1}{\beta} \ln [\rho\lambda] + \int d\psi p(\psi) E_s(\psi) + \int d\psi p(\psi) \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \int d\psi p(\psi) \ln p(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln \langle V \rangle \\ &= \frac{1}{\beta} \ln [\rho\lambda] + \int d\psi p(\psi) E_s(\psi) + \int d\psi p(\psi) \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \int d\psi p(\psi) \ln [p(\psi) \langle V \rangle] \end{aligned} \quad (4.32)$$

系の並進対称性を仮定すれば溶質分子の回転や内部自由度だけを考慮した分布関数を $p^*(\psi)$ として，

$$p^*(\psi) = \langle V \rangle p(\psi) \quad (4.33)$$

と書けるので，

$$\mu = \frac{1}{\beta} \ln [\rho\lambda] + \int^* d\psi p^*(\psi) E_s(\psi) + \int^* d\psi p^*(\psi) \Delta\nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \int^* d\psi p^*(\psi) \ln p^*(\psi) \quad (4.34)$$

右辺第一項が化学ポテンシャルの理想項であり，残りの項が過剰項（過剰化学ポテンシャル）である．特に，最終項は構造エントロピーと呼ばれる量である．

今，共溶媒添加に伴って， $p^*(\psi)$ と $\Delta\nu(\psi)$ に変化 $\delta p^*(\psi)$ と $\delta\Delta\nu(\psi)$ が生じたとする．このとき，過剰化学ポテンシャルの変化 $\delta\mu^{\text{ex}}$ は

$$\begin{aligned} \delta\mu^{\text{ex}} &= \int d\psi \delta p^*(\psi) E_s(\psi) + \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \Delta\nu(\psi) \\ &\quad + \int^* d\psi p^*(\psi) \delta\Delta\nu(\psi) + \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \delta\Delta\nu(\psi) \\ &\quad + \frac{1}{\beta} \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \ln [p^*(\psi) + \delta p^*(\psi)] \end{aligned} \quad (4.35)$$

最後の積分について、変化 $\delta p^*(\psi)$ は微小であるとして、 $\mathcal{O}(\{\delta p^*(\psi)\}^2)$ の項を落とせば

$$\begin{aligned}
& \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \ln [p^*(\psi) + \delta p^*(\psi)] \\
&= \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \left\{ \ln p^*(\psi) + \ln \left[1 + \frac{\delta p^*(\psi)}{p^*(\psi)} \right] \right\} \\
&\simeq \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \left\{ \ln p^*(\psi) + \frac{\delta p^*(\psi)}{p^*(\psi)} \right\} \\
&\simeq \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \ln p^*(\psi)
\end{aligned} \tag{4.36}$$

ここで、変化 $\delta \Delta \nu(\psi)$ もまた微小であるとして 2 次の微小量を落とせば

$$\begin{aligned}
\delta \mu^{\text{ex}} &\simeq \int d\psi \delta p^*(\psi) E_s(\psi) + \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \Delta \nu(\psi) + \int^* d\psi p^*(\psi) \delta \Delta \nu(\psi) \\
&\quad + \frac{1}{\beta} \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \ln p^*(\psi) \\
&= \int^* d\psi p^*(\psi) \delta \Delta \nu(\psi) + \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \left\{ E_s(\psi) + \Delta \nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln p^*(\psi) \right\}
\end{aligned} \tag{4.37}$$

最終項について、 $\ln p^*(\psi) = \ln p_0^*(\psi) - \beta \Delta \nu(\psi) + \beta \Delta \mu$ を用いれば、規格化条件より $\int^* d\psi \delta p^*(\psi) = 0$ が成り立つことと $p_0^*(\psi)$ の定義に注意して

$$\begin{aligned}
& \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \{ E_s(\psi) + \Delta \nu(\psi) + \ln p^*(\psi) \} \\
&= \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \left\{ E_s(\psi) + \Delta \nu(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln p_0^*(\psi) - \Delta \nu(\psi) + \Delta \mu \right\} \\
&= \int^* d\psi \delta p^*(\psi) \left\{ E_s(\psi) + \frac{1}{\beta} \ln p_0^*(\psi) \right\} \\
&= 0
\end{aligned} \tag{4.38}$$

従って、

$$\delta \mu^{\text{ex}} = \int^* d\psi p^*(\psi) \delta \Delta \nu(\psi) \tag{4.39}$$

となる。 $p^*(\psi)$ は共溶媒添加前の溶質分子の構造の分布関数であるから、共溶媒添加前に溶質構造をサンプリングし、それぞれ構造 ψ を固定して共溶媒添加前後の溶媒和自由エネルギーの差 $\delta \Delta \nu(\psi)$ を求めて、それらを平均すれば共溶媒添加に伴う過剰化学ポテンシャルの差 $\delta \mu^{\text{ex}}$ が求まる。共溶媒添加し、濃度 c としたとき、上式から以下の関係式が成り立つ。

$$\frac{\partial \mu^{\text{ex}}}{\partial c} = \int^* d\psi p^*(\psi) \frac{\partial \Delta \nu(\psi)}{\partial c} \tag{4.40}$$

これは 2 次の微小量 $\delta p^*(\psi) \delta \Delta \nu(\psi)$ と $\{\delta p^*(\psi)\}^2$ を落とすという近似の下で出てくる表式であり、共溶媒添加に伴う溶質の構造変化と各構造における溶媒和自由エネルギー変化が小さいときに成立する表式である。

5 Kirkwood の Charging 式

先に示したように溶媒和自由エネルギーは以下のように書ける.

$$\Delta\mu = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X})\}]} \right] \quad (5.1)$$

ここで, 溶質-溶媒間相互作用 $\sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)$ をいきなり full に入れるのではなく, パラメータ λ を用いて仮想的な中間状態を用意し, 徐々に溶質-溶媒間相互作用を入れていく (charge up する) ことを考える. 例えば, $u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X}) = \lambda \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)$ とする ($\lambda = 0$ が純溶媒系, $\lambda = 1$ が対象とする溶液系に対応する). これを用いて中間状態における溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu_\lambda$ を以下で定義する.

$$\Delta\mu_\lambda = -\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)\}]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp[-\beta\{E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X})\}]} \right] \quad (5.2)$$

両辺を λ で微分すれば

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Delta\mu_\lambda}{\partial \lambda} &= \frac{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X})}{\partial \lambda} \exp \left[-\beta \left\{ E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i) \right\} \right]}{\int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \exp \left[-\beta \left\{ E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i) \right\} \right]} \\ &= \left\langle \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X})}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \end{aligned} \quad (5.3)$$

ただし, $\langle \cdots \rangle_\lambda$ はポテンシャル関数が $E_s(\boldsymbol{\psi}) + U(\mathbf{X}) + \sum_i u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)$ である時のアンサンブル平均を表す. 各スナップショットにおける溶質分子と溶媒分子の full coordinate を $\hat{\boldsymbol{\psi}}, \hat{\mathbf{X}}$ で表すことにすれば,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Delta\mu_\lambda}{\partial \lambda} &= \left\langle \int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \delta(\boldsymbol{\psi} - \hat{\boldsymbol{\psi}}) \delta(\mathbf{X} - \hat{\mathbf{X}}) \right\rangle_\lambda \\ &= \int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \left\langle \delta(\boldsymbol{\psi} - \hat{\boldsymbol{\psi}}) \delta(\mathbf{X} - \hat{\mathbf{X}}) \right\rangle_\lambda \\ &= \int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \sum_i \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}_i)}{\partial \lambda} \rho(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X}; u_\lambda) \end{aligned} \quad (5.4)$$

ただし, $\rho(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X}; u_\lambda) \equiv \left\langle \delta(\boldsymbol{\psi} - \hat{\boldsymbol{\psi}}) \delta(\mathbf{X} - \hat{\mathbf{X}}) \right\rangle_\lambda$ は溶質-溶媒間相互作用が $u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{X})$ である時の溶質分子と溶媒分子の full coordinate の分布関数である. ポテンシャルエネルギーの pairwise 性から,

$$\Delta\mu = \int_0^1 d\lambda \int d\boldsymbol{\psi} d\mathbf{X} \frac{\partial u_\lambda(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x})}{\partial \lambda} \rho(\boldsymbol{\psi}, \mathbf{x}; u_\lambda) \quad (5.5)$$

この方程式を Kirkwood の Charging 式と呼び, 分布関数と溶媒和自由エネルギーを関係づける方程式である.

参考文献

- [1] 岡崎進, 吉井範行, コンピュータ・シミュレーションの基礎: 分子のミクロな性質を解明するために, 化学同人, **2011**.
- [2] 上田顯, 分子シミュレーション: 古典系から量子系手法まで, 裳華房, **2003**.
- [3] 山下雄史. 自由エネルギー計算の理論: 創薬応用を実現する定量的予測への挑戦. *アンサンブル* **2015**, *17*, 83–91.
- [4] M. E. Tuckerman, *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*, Oxford University Press, **2023**.
- [5] C. Jarzynski. Nonequilibrium Equality for Free Energy Differences. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 2690–2693.
- [6] K. Masutani, Y. Yamamori, K. Kim, N. Matubayasi. Free-Energy Analysis of the Hydration and Cosolvent Effects on the β -Sheet Aggregation through All-Atom Molecular Dynamics Simulation. *J. Chem. Phys.* **2019**, *150*, 145101.