

# Calculation of thermodynamic quantities based on DFT in the energy representation

大阪大学 蛋白質研究所 横川 大輔<sup>1</sup>

## 1 導入

自由エネルギーやエントロピー、エンタルピーといった熱力学量は、我々の身の周りで起きる物理化学現象を説明する上で、欠くことのできない重要な情報である。例えば、蛋白質と薬剤との会合反応の場合、それらの間の結合のしやすさは自由エネルギーの大小で説明される。さらに、その自由エネルギーをエントロピー、エンタルピーに分割することで、結合の安定性がエンタルピー的に引き起こされたのか、エンタルピー的に優位であったのかを議論することができる。

熱力学量を求めるための手法は理論的にも多く報告されている。分子シミュレーションの分野では、自由エネルギーなどの熱力学量を計算することができるソフトウェアがすでに幾つも存在しており、インプットを用意するだけで比較的簡単に求めることができる。ただ、そこで注意しなければならないのが、必要な計算精度である。特に生体内反応の場合、伴う自由エネルギー変化が数 kcal/mol であることがほとんどであり、定量的に精確な計算結果が得られない限り定性的な議論も不確かなものになってしまう。

本研究では、熱力学量を高精度に計算するための解析法をエネルギー表示の密度汎関数理論 (DFT) に基づき開発した [1]。

## 2 方法

着目する 2 状態間の熱力学量の変化を調べる際に必要となるのが、次の分配関数の変化  $\Delta Z$  である。

$$\Delta Z = \beta_0 \int_0^1 d\lambda \frac{\int [U_1(\mathbf{r}^N) - U_0(\mathbf{r}^N)] \exp[-\beta_0 U_\lambda(\mathbf{r}^N)] d\mathbf{r}^N}{\int \exp[-\beta_0 U_\lambda(\mathbf{r}^N)] d\mathbf{r}^N} \quad (1)$$

ここで  $U_\lambda$  は 2 状態間 (0, 1) を結ぶ有効ポテンシャルであり、次のように定義した。

$$U_\lambda(\mathbf{r}^N) = \lambda U_1(\mathbf{r}^N) + (1 - \lambda) U_0(\mathbf{r}^N) \quad (2)$$

$U_1, U_0$  は状態 1, 0 におけるポテンシャル  $V_1, V_0$  を用いて、それぞれ  $(\beta_1/\beta_0)V_1(\mathbf{r}^N), V_0(\mathbf{r}^N)$  とした。 $\beta_i = 1/k_B T_i$ ,  $k_B$  はボルツマン定数である。

<sup>1</sup>E-mail: yoko@protein.osaka-u.ac.jp

式1はエネルギー分布関数  $\rho(\epsilon; \lambda)$  を用いて、次のように書き下すこともできる。

$$\Delta Z = \beta_0 \int_0^1 d\lambda \int \epsilon \rho(\epsilon; \lambda) d\epsilon \quad (3)$$

ここで、 $\rho(\epsilon; \lambda)$  は次式で定義される。

$$\rho(\epsilon; \lambda) = \frac{\int \delta(U_1(\mathbf{r}^N) - U_0(\mathbf{r}^N) - \epsilon) \exp[-\beta_0 U_\lambda(\mathbf{r}^N)] d\mathbf{r}^N}{\int \exp[-\beta_0 U_\lambda(\mathbf{r}^N)] d\mathbf{r}^N} \quad (4)$$

一般に  $\rho(\epsilon; \lambda)$  は  $\lambda$  に関する複雑な関数であり、式3を解析的に解くことはできない。そこで本研究では、エネルギー表示の DFT 法に基づき  $\rho(\epsilon; \lambda)$  を近似的に求めることにした。

$\rho(\epsilon; \lambda)$  を、 $\rho(\epsilon; 0)$  を用いて形式的に次のように定義する。

$$\rho(\epsilon; \lambda) = \rho(\epsilon; 0) \exp[-\beta_0 \lambda \epsilon - \beta_0 \zeta(\epsilon; \lambda)] \quad (5)$$

この  $\zeta(\epsilon; \lambda)$  に、松林らが提案した次の hypernetted-chain (HNC) 近似を適用した [2]。

$$\zeta(\epsilon; \lambda) = -\frac{1}{\beta_0} \left[ \frac{\rho(\epsilon; \lambda)}{\rho(\epsilon; 0)} - 1 - c(\epsilon; \lambda) \right] \quad (6)$$

ここで、 $c(\epsilon; \lambda)$  は、エネルギー表示の直接相関関数である。式5, 6を式3に代入することで、 $\lambda$  に関する積分を解析的に解くことができ、次の  $\Delta Z$  が得られる。

$$\begin{aligned} \Delta Z_{\text{HNC}} = & - \int [\rho(\epsilon; 1) - \rho(\epsilon; 0)] d\epsilon + \int \frac{\rho(\epsilon; 1) + \rho(\epsilon; 0)}{2} \ln \left( \frac{\rho(\epsilon; 1)}{\rho(\epsilon; 0)} \right) d\epsilon \\ & + \beta_0 \int \frac{\rho(\epsilon; 1) + \rho(\epsilon; 0)}{2} \epsilon d\epsilon \end{aligned} \quad (7)$$

この  $\Delta Z_{\text{HNC}}$  から、2状態間の自由エネルギー変化を直接算出することができる。さらに、エンタルピー変化と組み合わせると、エントロピー変化も精度よく計算することが可能となる。

### 3 結果と考察

本方法の妥当性を調べるために、調和振動子とアラニン2量体について従来法との比較を行った。着目した物理量は、温度変化に伴うエントロピー変化  $\Delta S$  である。

調和振動子の系では、状態0 (100 K) から状態1 (200 ~ 1000 K) に変化させたときのエントロピー変化を計算した。この系は、エントロピー変化を解析的に計算することが可能である ( $\Delta S_{\text{exact}}$ )。図1に  $\Delta S_{\text{exact}}$  と本方法との差  $|\Delta S_{\text{HNC}} - \Delta S_{\text{exact}}|$  を縦軸に、温度を横軸にとった図を示す。比較対象として、広く用いられてい

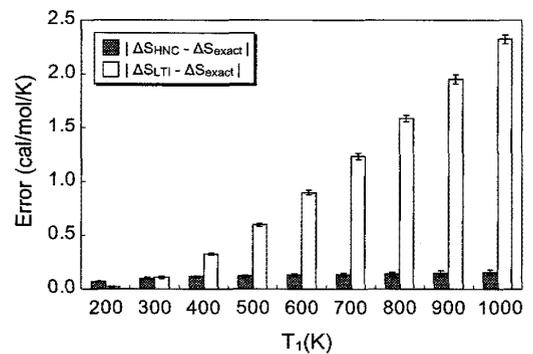


図1: 熱力学的積分法と本方法で算出したエントロピー変化の厳密な値からの誤差

る熱力学的積分法の結果  $|\Delta S_{\text{LTI}} - \Delta S_{\text{exact}}|$  も同時に示した。状態0と状態1との間の温度差が大きくなるにつれて、熱力学的積分法と厳密な値との差は大きくなるのがわかる。その一方で、本方法は状態0, 1間の温度差が小さいところから大きいところまで、厳密な値を非常に良く再現していることがわかる。

アラニン2量体の系では、状態0 (280 K) と状態1 (320, 375, 468, 583, 726 K) の間の温度変化に伴う構造エントロピー変化  $\Delta S$  を算出した。比較した従来法は調和振動近似 (HA)、擬調和振動近似 (QHA) である。アラニン2量体の場合、正確なエントロピー変化を厳密に求めることはできないため、状態0と1の間を細かく分割し、それらの中間状態間のエントロピー変化を熱力学的積分法で算出した。この手法は図1にも示したように、状態間の温度差が小さければ、精度よくエントロピー変化を算出できる。図2に、この参照値と、本方法、HA, QHA で得られた  $\Delta S$  を示した。HA では、すべての温度領域で参照値との差が大きくなっていることがわかる。QHA では、状態0と1の温度差が小さい時における参照値との差は大幅に改善されたものの、温度差が大きい領域では、依然誤差は大きいままである。本方法を用いると、すべての温度領域で従来法である HA, QHA よりも参照値に近い値を与えることが確認された。

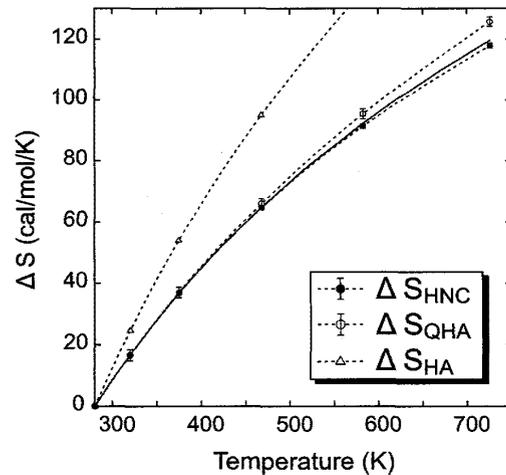


図 2: HA, QHA, 本方法で算出した、状態0から1への変化に伴う構造エントロピーの変化

## 謝辞

本研究は特別研究員奨励費の助成を受けたものである。

## 参考文献

- [1] D. Yokogawa and T. Ikegami, J. Chem. Phys. **131** (2009), 221101.
- [2] N. Matubayasi and M. Nakahara, J. Chem. Phys. **113** (2000), 6070; **117** (2002), 3605; **119** (2003), 9686.