

拡張アンサンブル法による蛋白質の折れ畳みシミュレーション

岡崎国立共同研究機構分子科学研究所理論研究系
総合研究大学院大学数物科学研究科機能分子科学専攻
岡本祐幸（おかもと ゆうこう）*

ABSTRACT

本研究は、蛋白質の自然の立体構造をそのアミノ酸配列の情報のみを使って、計算機シミュレーションによって予測することを目指している。そのための戦略として、シミュレーションがエネルギー極小状態に留まらない、強力な手法を導入することが考えられる。本講義では、これらの手法のうち、拡張アンサンブル法の説明と、それによる蛋白質の折れ畳みシミュレーションの結果を紹介する。特にその一例として、マルチカノニカルアンサンブル上のモンテカルロ法及び分子動力学法について詳しく説明する。

* e-mail: okamotoy@ims.ac.jp, URL: <http://konf2.ims.ac.jp/>

1. はじめに

蛋白質の立体構造はその生化学的機能と深く関係する。よって、その立体構造予測は創薬や特定の機能を持った人工蛋白質の開発など、薬学や生化学工学等の応用へと直接つながる重要な問題である。また、蛋白質がどのような物理的原理に基づいて自然の構造に折れ畳まれて行くのかという、立体構造形成の機構を調べる、所謂、蛋白質のフォールディング問題は生物物理・化学物理の難問として、長い間多くの研究者を魅了してきた。

このような動機は別として、純粹に計算科学の問題として考えても、蛋白質の立体構造予測問題は奥が深い。すなわち、蛋白質の系のエネルギー関数を与え、その立体構造を分子動力学法やモンテカルロ法による計算機シミュレーションで予測しようとするとき、我々は大きな困難に突き当たる。それは、系に自由度が多いことに起因する。特に、1個の蛋白質分子につき、考慮しなければならない溶媒分子の個数が膨大であるので、溶媒の寄与を精度良く見積もるのに多くの計算時間を要することになる。また、たとえ溶媒を忘れて、蛋白質分子1個に注目したとしても、エネルギー極小状態に対応する準安定構造が無数に存在する。よって、従来手法に依ってでは、シミュレーションが、それらエネルギー極小状態に留まってしまって、最小状態に対応する自然の構造に到達するのが至難の業となる。この意味において、蛋白質の立体構造予測問題は、あるコスト関数の最小値を求める最適化問題のうちでも最も難しいものの一つであると言える。

本講義では、自由度が多い系で有効なシミュレーション法として最近注目を集めている、マルチカノニカル法 (multicanonical algorithm) で代表される拡張アンサンブル法 (generalized-ensemble algorithm) の原理を詳しく述べた後、蛋白質の立体構造予測問題へのこれらの手法の適用結果を紹介する。

2. 拡張アンサンブル法

絶対温度 T における従来のカノニカルアンサンブルに基づく統計力学系では、ポテンシャルエネルギー E を持つ各状態の出現確率は以下のボルツマン因子に比例する。

$$W_B(E, T) = \exp(-\beta E) . \quad (1)$$

ここで、 $\beta \equiv 1/k_B T$ はボルツマン定数と温度の積の逆数である。このとき、ポテンシャルエネルギーの確率分布は次で与えられる。

$$P_B(E, T) = n(E) W_B(E, T) . \quad (2)$$

ここで、 $n(E)$ はポテンシャルエネルギー E を持つ状態の数（状態密度）である。状態密度 $n(E)$ は E の増加関数であるが、ボルツマン因子 $W_B(E, T)$ は E と共に指数関数的に減少するから、確率分布 $P_B(E, T)$ は一般にベル型の形をしている。高温では β が小さいので、 $W_B(E, T)$ は E と共にゆっくり減少する。よって、 $P_B(E, T)$ は幅広いベル型をしている。一方、低温では β が大きく、 $W_B(E, T)$ が E と共に急速に減少する。よって、 $P_B(E, T)$ は幅の狭いベル型をしている。そして、 $T \rightarrow 0$ K の極限で、 $P_B(E, T)$ は $\delta(E - E_{GS})$ に比例する。ここで、 E_{GS} は最小ポテンシャルエネルギー値である。しかし、従来のシミュレーション法では低温におけるカノニカル分布を得るのは非常に困難である。これは、低温では熱的揺らぎが小さいためにシミュレーションがエネルギー極小状態に留まってしまいうからである。

拡張アンサンブル上のモンテカルロ法は、非ボルツマン因子に基づいたシミュレーションによって、ポテンシャルエネルギー空間上の一次元酔歩を実現する手法である。よって、シミュレーションがどんなエネルギー障害も乗り越えることができ、エネルギー極小状態に留まるのを避けることができる。

マルチカノニカル法 (multicanonical algorithm) [1] は拡張アンサンブル法でも最も知られた方法の一つであろう。この手法は、エントロピーサンプル法 [2] と呼ばれることもあるが、これらが数学的に同等であることが示されている。[3] マルチカノニカルアンサンブルでは、ポテンシャルエネルギー E の確率分布が次で定義される。

$$P_{mu}(E) = n(E)W_{mu}(E) \equiv \text{constant} . \quad (3)$$

よって、マルチカノニカル法の重み因子はボルツマン因子ではなく、次で与えられる。

$$W_{mu}(E) \propto n^{-1}(E) . \quad (4)$$

一般に、この重み因子は前もって分っていないので、数回の試行シミュレーションの繰り返しで、逐次的に求めなければならない。求め方の詳細については、以下に詳しく述べる。さて、重み因子 $W_{mu}(E)$ が求まれば、それを使って、長いシミュレーションを一回だけ実行すれば良い。マルチカノニカル法の利点はこの一回のシミュレーションの結果から、最小ポテンシャルエネルギー状態ばかりでなく、任意の温度 $T (= 1/k_B\beta)$ におけるカノニカル分布 $P_B(E, T)$ が得られることである。後者については再重法（ヒストグラム法）[4] を用いる。すなわち、 $P_B(E, T)$ は重み因子 $W_{mu}(E)$ と長いシミュレーションで最

終的に得られたエネルギー分布 $P_{mu}(E)$ から、次の式で与えられる。

$$P_B(E, T) = \frac{P_{mu}(E) W_{mu}^{-1}(E) e^{-\beta E}}{\int dE' P_{mu}(E') W_{mu}^{-1}(E') e^{-\beta E'}} . \quad (5)$$

すると、物理量 A の温度 T における期待値は以下で得られる。

$$\langle A \rangle_T = \int dE A(E) P_B(E, T) . \quad (6)$$

マルチカノニカル法及びその類似法の蛋白質の立体構造予測問題への適用は数年前に提唱された。[5] それ以後、いろいろな応用が試みられた（例えば、文献 [6]–[9] 参照）。また、マルチカノニカル法の分子動力学法版も開発された。[10, 11]

マルチカノニカル法は傘サンプル法 (umbrella sampling) [12] の一種とみなすことができる。[11] ここでは、この考えに従って、マルチカノニカル法のモンテカルロ法版と分子動力学法版を統一的に扱ってみよう。すなわち、十分高温 T_0 におけるカノニカルアンサンブル上で、ボルツマン因子 $W_B(E, T_0) = \exp(-\beta_0 E)$ 中のポテンシャルエネルギー E を $E_{mu}(E, T_0)$ に置き換えたシミュレーションを実行する。そして、得られたポテンシャルエネルギーの確率分布が式 (3) のように、一様になるようにする傘サンプル法がマルチカノニカル法である。つまり、 $\beta_0 = 1/k_B T_0$ として、

$$P_{mu}(E) = n(E) \exp(-\beta_0 E_{mu}(E, T_0)) = \text{constant} , \quad (7)$$

となるような傘ポテンシャル

$$\Delta E = E_{mu}(E, T_0) - E \quad (8)$$

を求める問題として理解することができる。[11] すると、式 (4) から

$$W_{mu}(E) = \exp(-\beta_0 E_{mu}(E, T_0)) \propto n^{-1}(E) . \quad (9)$$

が得られるが、これは（比例定数を 1 とおいて）

$$E_{mu}(E, T_0) = T_0 S(E) \quad (10)$$

を意味する。ここで、 $S(E)$ はエントロピーであり、次で定義される。

$$S(E) = k_B \ln n(E) . \quad (11)$$

すなわち、マルチカノニカルアンサンブルの重み因子 $W_{mu}(E)$ を求めるのは、エントロピー $S(E)$ を求めることと同値である。

さて、変換された「ポテンシャルエネルギー」 $E_{mu}(E, T_0)$ が求まれば、マルチカノニカルシミュレーションは以下のように実行される。まず、モンテカルロシミュレーションについて述べる。メトロポリス法 [13] に基づくと、各ステップにおいて、ポテンシャルエネルギー E を持つ状態 x からポテンシャルエネルギー E' を持つ新しい状態の候補 x' を準備し、差

$$\Delta E_{mu} = E_{mu}(E', T_0) - E_{mu}(E, T_0) \quad (12)$$

を計算する。もし、

$$\Delta E_{mu} \leq 0 \quad (13)$$

のとき、候補 x' を受け入れる。反対に

$$\Delta E_{mu} > 0 \quad (14)$$

のとき、乱数 r を発生させ、もし、

$$\exp(-\beta_0 \Delta E_{mu}) \geq r \quad (15)$$

なら、候補 x' を受け入れる。上のどれも満たされないとき、状態は元の x のままとして、次のステップに移る。

次に、マルチカノニカルアンサンブル上の分子動力学シミュレーションについて述べる。 N 粒子系の従来の分子動力学法では、各粒子（原子）($i = 1, \dots, N$) に関するニュートン方程式

$$\dot{\mathbf{p}}_i = -\frac{\partial E}{\partial \mathbf{q}_i} = \mathbf{f}_i \quad (16)$$

を解く。ここで、 $\mathbf{p}_i$ 、 $\mathbf{q}_i$ 、及び $\mathbf{f}_i$ は i 番目の粒子の運動量ベクトル、位置ベクトル、及び i 番目の粒子に働く力のベクトルである。これを、マルチカノニカルアンサンブル上の分子動力学法に拡張するには、以下のように、上式でポテンシャルエネルギー E を $E_{mu}(E, T_0)$ で置き換えるだけで良い。[10, 11]

$$\dot{\mathbf{p}}_i = -\frac{\partial E_{mu}(E, T_0)}{\partial \mathbf{q}_i} = \frac{\partial E_{mu}(E, T_0)}{\partial E} \mathbf{f}_i. \quad (17)$$

勿論、ここでは、温度を一定値 T_0 に保った分子動力学法を実行する必要がある。中島等の詳しい考察によれば、能勢-Hoover 法 [14] による温度コントロールはマルチカノニカル分子動力学シミュレーションには適さず、拘束法 [15] が推奨されている。[11]

マルチカノニカル法の定式化が終ったので、最後に実際のシミュレーションで、「ポテンシャルエネルギー」 $E_{mu}(E, T_0)$ をどのようにして決定するかを説明しよう。これは、比較的短いシミュレーションを繰り返して、逐次的に決定される。[1, 5, 11] まず、一回目は十分高温 T_0 におけるカノニカルシミュレーションを実行する。すなわち、次を使う。

$$\begin{cases} E_{mu}^{(1)}(E, T_0) = E, \\ W_{mu}^{(1)}(E, T_0) = W_B(E, T_0) = \exp(-\beta_0 E). \end{cases} \quad (18)$$

以後、 i 番目のシミュレーションが重み因子 $W_{mu}^{(i)}(E, T_0) = \exp(-\beta_0 E_{mu}^{(i)}(E, T_0))$ で実行され、ポテンシャルエネルギーの分布 $P_{mu}^{(i)}(E)$ が得られたとすると、次の漸化式によって、その次のシミュレーションのための重み因子が決定される。

$$E_{mu}^{(i+1)}(E, T_0) = E_{mu}^{(i)}(E, T_0) + k_B T_0 \ln P_{mu}^{(i)}(E). \quad (19)$$

ここで、数値計算の都合上、エネルギー分布 $P_{mu}^{(i)}(E)$ は E を離散化して、ヒストグラムとして求める必要がある。

この手順は状態密度 $n(E)$ の近似の精度を逐次的に上げていくことに対応している。

$$n^{(1)}(E) \rightarrow n^{(2)}(E) \rightarrow n^{(3)}(E) \rightarrow \dots \rightarrow \text{true } n(E). \quad (20)$$

ここで、 i 番目のイテレーションの状態密度 $n^{(i)}(E)$ は次で定義される。

$$P_{mu}^{(i)}(E) \equiv n^{(i)}(E) W_{mu}^{(i)}(E, T_0) = n^{(i)}(E) \exp(-\beta_0 E_{mu}^{(i)}(E, T_0)). \quad (21)$$

式 (21) を式 (19) に代入することにより、次が得られる。

$$\begin{aligned} E_{mu}^{(i+1)}(E, T_0) &= E_{mu}^{(i)}(E, T_0) + k_B T_0 [\ln n^{(i)}(E) - \beta_0 E_{mu}^{(i)}(E, T_0)], \\ &= k_B T_0 \ln n^{(i)}(E). \end{aligned} \quad (22)$$

よって、 $i \rightarrow \infty$ の極限で、

$$E_{mu}^{(\infty)}(E, T_0) = k_B T_0 \ln n(E) = T_0 S(E) \quad (23)$$

となり、式 (10) の定義式に収束していくことが分る。

実際のシミュレーションでは何回ぐらいのイテレーションで $E_{mu}^{(i)}(E, T_0)$ が決定できるかは、勿論、問題とする系及び必要とする精度に依存する。小ペプチド系では数回のイテレーションで満足な結果が得られている。[5] 以上、少し長くなったが、マルチカノニカルアンサンブル上のモンテカルロ法及び分子動力学法についての説明を終える。

マルチカノニカル法ではエネルギー空間上の自由酔歩を実現するが、焼き戻し法 (simulated tempering) [16] では、温度空間上の自由酔歩を、また、1/k 法 [17] ではエントロピー空間上の自由酔歩をそれぞれ実現する。これらの拡張アンサンブル法では同時にエネルギー空間上の (重みのついた) 酔歩も実現するため、シミュレーションがエネルギー極小状態から逃れることができる。これら三つの手法の蛋白質の問題における有効性の比較が最近なされた。[18]

上に述べたように、拡張アンサンブル法における重み因子は、短いシミュレーションによって逐次的に決めなければならないが、系によっては、なかなか重み因子の決定が困難である場合がある。よって、簡単な重み因子に基づく手法が望まれる。我々は以下のような単純な重み因子に基づいた拡張アンサンブル法を開発した。[19]

$$W(E) = \left(1 + \beta \frac{E - E_0}{n_F}\right)^{-n_F}. \quad (24)$$

ここで、 E_0 は最小ポテンシャルエネルギー値の推定値、 n_F は系の自由度の数である (蛋白質のモンテカルロシミュレーションでは、 n_F は回転角の数である)。

蛋白質の問題へのこれらの拡張アンサンブル法の適用においては、我々はまず短いシミュレーションで重み因子を逐次的に求めた。そして、その後ランダムな初期構造から始めて、MC sweep が 200,000 回から 1,000,000 回の長い試行を一回だけ実行した。

3. 蛋白質の系のポテンシャルエネルギー関数

ここでは、蛋白質の系として、蛋白質分子 1 分子とそれを取り巻く多数の溶媒分子の系を考える。系の全ポテンシャルエネルギー関数 E_{tot} としては、蛋白質分子の構造エネルギー E_P と溶媒和の自由エネルギー E_S の和で与えることにする (単位は kcal/mol)。

$$E_{tot} = E_P + E_S. \quad (25)$$

ここで、溶媒の効果については、溶媒のいろいろな状態からの寄与をまとめて取り入れるという意味で、自由エネルギーをとった。蛋白質分子の構造エネルギー E_P は、次のように、静電相互作用項 E_C 、12-6 レナード・ジョーンズ項 E_{LJ} 、水素結合項 E_{HB} の分子内の全ての原子対についての和に、全てのボンドの周りの回転角についての和である、ねじれエネルギー項 E_{tor} を足したもので与えられる。

$$E_P = E_C + E_{LJ} + E_{HB} + E_{tor},$$

$$\begin{aligned}
E_C &= \sum_{(i,j)} \frac{332}{\epsilon} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}, \\
E_{LJ} &= \sum_{(i,j)} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right), \\
E_{HB} &= \sum_{(i,j)} \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right), \\
E_{tor} &= \sum_i U_i (1 \pm \cos(n_i \chi^i)).
\end{aligned} \tag{26}$$

ここで、 r_{ij} は i 番目の原子と j 番目の原子の間の距離（単位はÅ）である。また、 ϵ は誘電率、 χ^i はボンド i における二面角である。各原子ではその重心に相互作用の中心があるとし、部分電荷 q_i （単位は電子電荷）がそこに集中しているとする。更に、 E_C 中の 332 という因子はエネルギーを kcal/mol の単位で表すための係数である。上のエネルギー関数内の諸々のパラメーター及び分子の幾何情報については、標準的なエネルギー関数の一つである、ECEPP/2 [20] のものを使った。気相中のシミュレーションでは誘電率 ϵ を 2 とし、 $E_S = 0$ とした。詳しい溶媒の寄与については、紙数の制限の都合上、実際の講義中に議論する。一回の Monte Carlo (MC) Sweep において、全ての回転角を一回ずつ変更し、変更の度ごとにメトロポリス判定 [13] を課した。

4. 結果

ここで、いよいよ拡張アンサンブル法による、蛋白質の立体構造予測の結果を紹介する。全てのシミュレーションはランダムな初期構造から始められた。

最初の例は Met-enkephalin というペプチドである。このペプチドは 5 個のアミノ酸からなり、Tyr-Gly-Gly-Phe-Met というアミノ酸配列を持つ。このペプチドの ECEPP/2 エネルギー関数に基づいた気相中 ($\epsilon = 2$) における最小ポテンシャルエネルギー構造はいろいろな方法から得られている。[21] そして、このペプチドは ECEPP/2 エネルギーで $E_P \leq -11$ kcal/mol の領域で、最小ポテンシャルエネルギー構造をしていることが分っている。[22, 5] 図 1 にこの最小ポテンシャルエネルギー構造を示す。

図 2 には従来のカノニカルアンサンブル上のモンテカルロシミュレーションの結果として、全構造エネルギー E_P （式 (1) 参照）を MC Sweep の関数として表したものを示す。図 2(a)、(b)、(c) はそれぞれ $T = 1000, 300, 50$ K におけるものである。図 2(c) の $T = 50$ K における試行では、熱的揺らぎがとて小小さく、このシミュレーションがポテンシャルエネルギー値が ~ -7 kcal/mol の極小状態に引っ掛かってしまったことが分る

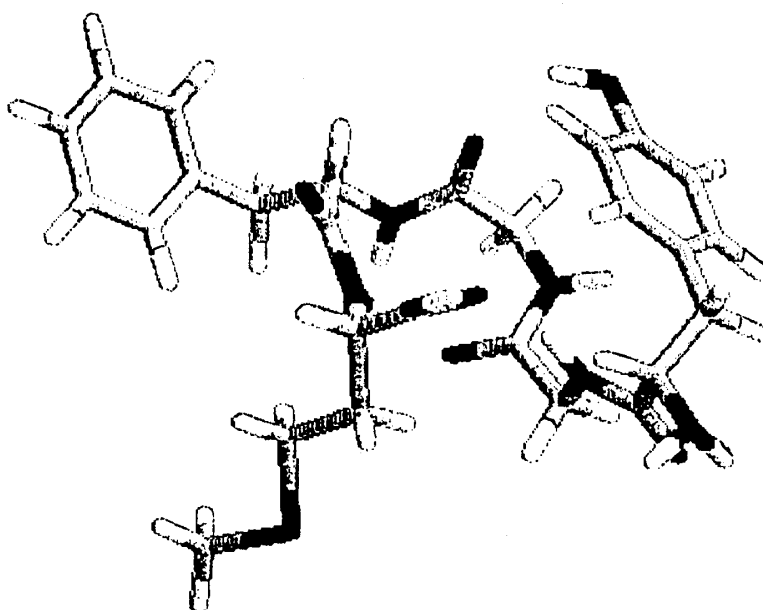


Figure 1: エンケファリンの最小エネルギー構造

(なるとなれば、以下の図4にも示したように、50 Kでの平均ポテンシャルエネルギーは ~ -11 kcal/molであるからである [5]) 一方、図3にはマルチカノニカル法によるシミュレーションの同様の結果を示した。この試行は最小エネルギー領域と高エネルギー領域の間を実際に酔歩していることが良く分る。他の拡張アンサンブル法による結果もエネルギー空間上の類似の酔歩を実現する。[18, 19]

拡張アンサンブル法では、式(5)と(6)の再重法を使って、一回のシミュレーションの結果から、いろいろな熱力学量を温度の関数として求めることができる。その例として、1,000,000回のMC sweepのシミュレーションから得られた、エンケファリンの系の平均ポテンシャルエネルギー $\langle E_P \rangle_T$ と比熱 C を図4に示す。ここで、後者は次の式で定義される ($N (= 5)$ はこのペプチドのアミノ酸数である)。

$$C \equiv \frac{1}{N k_B} \frac{d(\langle E_P \rangle_T)}{dT} = \beta^2 \frac{\langle E_P^2 \rangle_T - \langle E_P \rangle_T^2}{N}, \quad (27)$$

図は上述の4つの拡張アンサンブル法の結果 [18, 19] を重ね描きしたものであるが、良い一致が得られている。

溶媒効果も取り入れた他の諸々の結果については実際の講義で詳しく述べる。

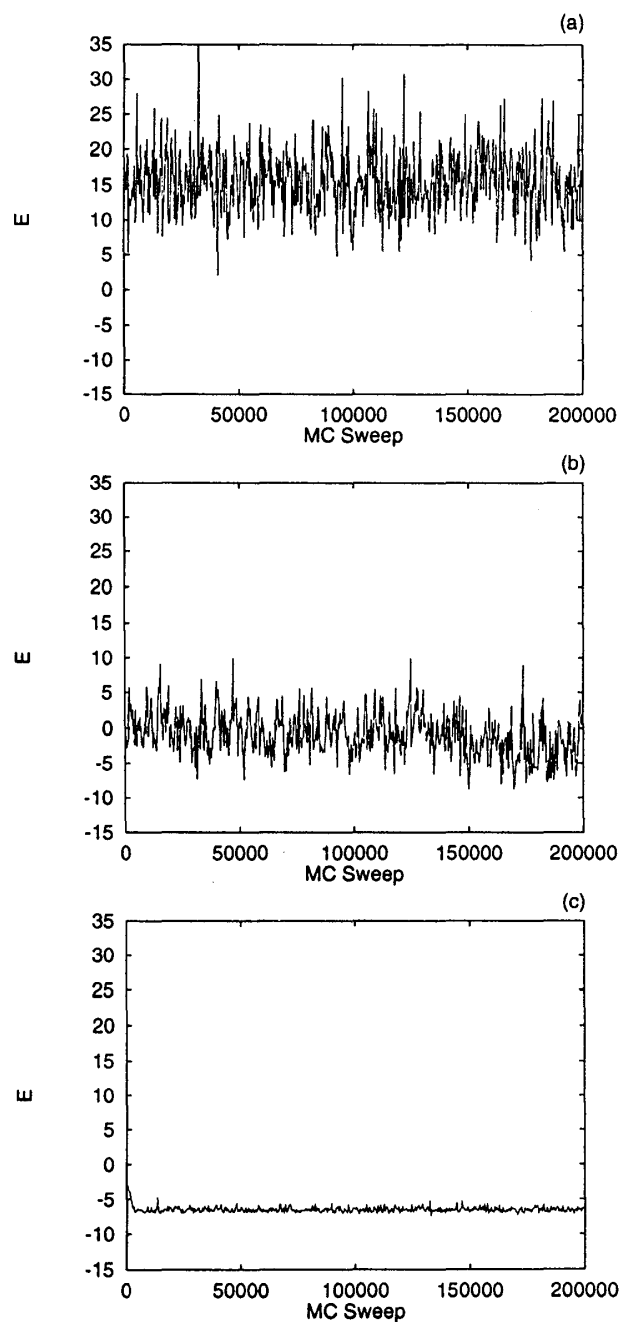


Figure 2: 従来のカノニカルアンサンブル上のモンテカルロシミュレーションにおけるエンケファリンの構造エネルギー E_p (kcal/mol) の「時間発展」(a) $T = 1000$ K、(b) 300 K、(c) 50 K

5. おわりに

本講義では、蛋白質の立体構造予測シミュレーションに関する研究を紹介した。一般に、この問題は蛋白質分子の系が複雑であるため非常に難問とされている。そして、実

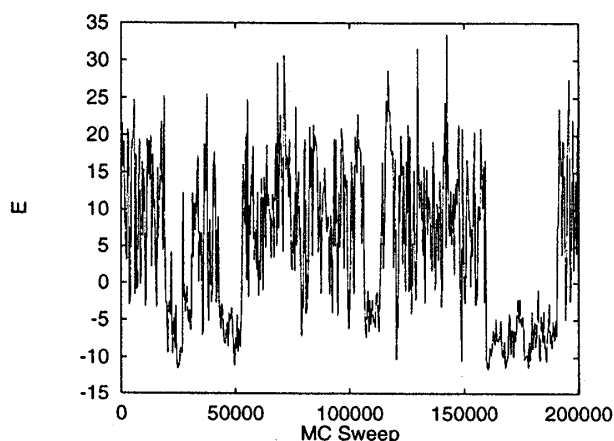


Figure 3: マルチカノニカルモンテカルロシミュレーションにおけるエンケファリンの構造エネルギー E_P (kcal/mol) の「時間発展」

験からの情報を使わず、第一原理的に構造決定することは不可能と広く信じられている。これを可能にするための戦略として、我々は次の二つのことをしなければならないと考える。(1) 必要な計算時間が短くて、有効な溶媒効果の導入、(2) エネルギー極小状態に留まらず、構造空間を広くサンプルできる強力なシミュレーション手法の導入。本講義では、主に後者について論じた。前者についての詳細は別の機会に紹介したい。

References

- [1] a) B.A. Berg and T. Neuhaus, *Phys. Lett. B* **267** (1991) 249; *Phys. Rev. Lett.* **68** (1992) 9.
- [2] J. Lee, *Phys. Rev. Lett.* **71** (1993) 211.
- [3] B.A. Berg, U.H.E. Hansmann, and Y. Okamoto, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 2236.
- [4] A.M. Ferrenberg and R.H. Swendsen, *Phys. Rev. Lett.* **61** (1988) 2635; *ibid.* **63** (1989) 1658(E).
- [5] U.H.E. Hansmann and Y. Okamoto, *J. Comp. Chem.* **14** (1993) 1333.
- [6] U.H.E. Hansmann and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **63** (1994) 3945; *Physica A* **212** (1994) 415.

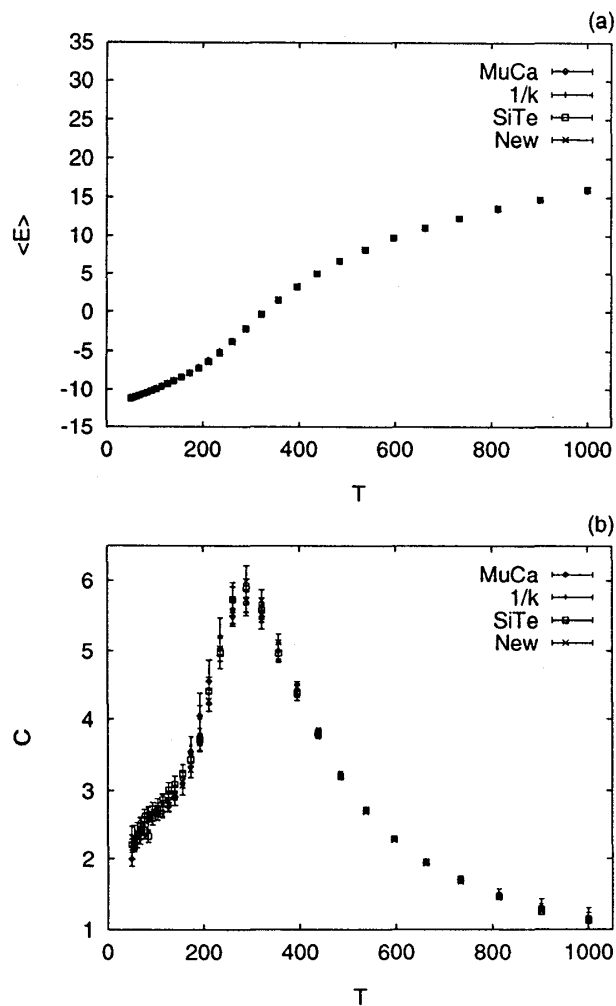


Figure 4: 温度 T (K) の関数としてのエンケファリンの系の (a) 平均構造エネルギー $\langle E_P \rangle_T$ (kcal/mol)、(b) 比熱 C (4つの拡張アンサンブル法に基づくモンテカルロシミュレーションの結果を重ね描きした)

[7] M.H. Hao and H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **98** (1994) 4940.

[8] a) Y. Okamoto, U.H.E. Hansmann, and T. Nakazawa, *Chem. Lett.* **1995** (1995) 391.

b) Y. Okamoto and U.H.E. Hansmann, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 11276.

[9] A. Kidera, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995) 9886.

[10] U.H.E. Hansmann, Y. Okamoto, and F. Eisenmenger, *Chem. Phys. Lett.* **259** (1996) 321.

- [11] N. Nakajima, H. Nakamura, and A. Kidera, *J. Phys. Chem.* **101** (1997) 817.
- [12] G.M. Torrie and J.P. Valleau, *Chem. Phys. Lett.* **28** (1974) 578; *J. Comput. Phys.* **23** (1977) 187.
- [13] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, and E. Teller, *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1087.
- [14] a) S. Nosé, *Mol. Phys.* **52** (1984) 255.
b) W.G. Hoover, *Phys. Rev. A* **31** (1985) 1695.
- [15] a) W.G. Hoover, A.J. Ladd, and B. Moran, *Phys. Rev. Lett.* **48** (1982) 1818.
b) D.J. Evans, *J. Chem. Phys.* **78** (1983) 3297.
- [16] a) A.P. Lyubartsev, A.A.Martinovski, S.V. Shevkunov, and P.N. Vorontsov-Velyaminov, *J. Chem. Phys.* **96** (1992) 1776.
b) E. Marinari and G. Parisi, *Europhys. Lett.* **19** (1992) 451.
- [17] B. Hesselbo and R.B. Stinchcombe, *Phys. Rev. Lett.* **74** (1995) 2151.
- [18] U.H.E. Hansmann and Y. Okamoto, *J. Comp. Chem.* **18** (1997) 920.
- [19] U.H.E. Hansmann and Y. Okamoto, *Phys. Rev. E* **56** (1997) 2228.
- [20] a) F.A. Momany, F.A., R.F. McGuire, A.W. Burgess, and H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **79** (1975) 2361.
b) G. Némethy, M.S. Pottle, and H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **87** (1983) 1883.
c) M.J. Sippl, G. Némethy, and H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **88**, (1984) 6231.
- [21] Z. Li and H.A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** (1987) 6611.
- [22] Y. Okamoto, T. Kikuchi, and H. Kawai, *Chem. Lett.* **1992** (1992) 1275.