

クマムシ特有の分泌型熱安定性タンパク質の分子動力学 シミュレーション

宮澤 和久

2022 年 3 月

まえがき

本論文では、私が調べたクマムシのタンパク質の性質を報告します。このまえがきでは、私がこの研究をすることになった動機をご説明します。

動機は三点あります。一点目は、参加した課外活動を通して、コケと放射性物質に興味を持ったことです。私は大学4年次から市民放射能測定室のボランティア活動に参加し、食品や土壤に含まれる、福島原発事故由来の放射性セシウム濃度を測定してきました。この活動を通して私が学んだことの一つに「コケには放射性セシウムが蓄積しやすい」があります。一方で、コケに生息するクマムシは、放射線に強い耐性があります。このことから、クマムシの放射線耐性に関係した研究をすることで、市民放射能測定で得た知識を深められると思い、魅力に感じていました。

二点目は、私が大学の卒業研究で、流体シミュレーションの手法のひとつ「粒子法」を調べていたことです。流体力学における粒子法は仮想的な流体の粒子の運動を調べる方法で、“粒子の運動を計算し可視化する”点で、本論文で使用する分子動力学シミュレーションと共通します。粒子法のテキストに分子動力学法の説明があったことで、分子動力学シミュレーションにも惹かれていました。

そして三点目は、クマムシのタンパク質を分子動力学シミュレーションで調べる機会があったことです。私が現在配属している研究室(自然科学研究機構 分子科学研究所 奥村グループ)は、私が研究室に配属されたタイミングで、偶然にもクマムシのタンパク質を調べることになっていました。研究室の誰が担当するのかは決まっていなかったもので、私が調べることになりました。

こうして私の研究が始まりました。本論文では、私が研究を通して学んだこと、そして新しく明らかになったことを報告します。

序章 本研究の位置付けと分子動力学シミュレーション

本研究では、クマムシ特有のタンパク質のひとつ分泌型熱安定性 (Secretory-abundant heat-soluble; SAHS) タンパク質の性質を、分子動力学 (Molecular dynamics; MD) シミュレーションを用いて調べた。本研究で明らかになった内容は第一章および第二章で述べる。本章ではこれらの章の基礎となる内容を整理する。

0.1 クマムシ特有の分泌型熱安定性タンパク質

クマムシとは、動物界緩歩動物門に属する生物の総称である。したがって、その名前に「クマ」がつくものの哺乳類が含まれる脊索動物門とは区別され、「ムシ」がつくものの昆虫が含まれる節足動物門とも区別される。クマムシという名前の由来は、J. A. E. Goeze がクマムシを世界で初めて報告した論文の中で、“kleinen Wasserbär (小さな水熊)”と表現したことである [1, 2, 3, 4]。

クマムシは様々な環境に生息している。たとえば、筆者は自然科学研究機構分子科学研究所の駐車場付近にある、岩に付着したコケから野生のクマムシを確認した (図 1)。また、氷河上の小さな穴であるクリオコナイトホール [5] や高山のコケ [6]、海洋の潮下帯や潮間帯 [7]、下水処理場の活性汚泥 [8] 等にも生息している。クマムシは水に溶け込んだ酸素を取り込むことで呼吸すると考えられている [3]。そのため、活動するためには身体の表面が水の膜で覆われている必要がある。



図 1 筆者が採取・撮影したクマムシ。水中にある小石の上を歩く様子。

一方で、クマムシには乾燥した環境でも死なない仕組みがある。コケは気象の変化によって、潮間帯では潮の満ち引きによって、乾燥と湿潤を繰り返す。そのような環境に生息するクマムシは、乾燥時には樽のような形態に移行し、次に湿潤になるまで活動を停止する。この樽状態のように、乾燥によって誘導される、目に見える生命の兆候のない、可逆的な無代謝状態のことを乾眠 (anhydrobiosis) という [9, 10]。

乾眠という表現は、M. A. Giard によって初めて利用され [10]、D. Keilin によって、低生物状態 (hypobiosis) のひとつに位置付けられた [9]。低生物状態は、代謝の有無によって、休眠状態

(dormancy) とクリプトビオシス (cryptobiosis) に分けられる [9]. 乾眠状態のクマムシの体内には相対湿度 2% 程度の水分しか存在しない [11]. この事実は、乾眠状態のクマムシの体内で代謝が生じていないことを示唆している. つまり、乾眠は休眠状態ではなく、クリプトビオシスの一つと考えるのが妥当である. クマムシの乾眠をクリプトビオシスのひとつとするこの考え方は、研究者の間で一般に受け入れられている [12, 13].

クリプトビオシスは「生」でも「死」でもない第三の状態である. なぜなら、J. Clegg が総説したとおり [14], クリプトビオシス状態の生物には生きている生物とは顕著に異なる性質があり、一方で死んでいるわけではないからである. したがって、クマムシの乾眠を調べることは「生きているとは何か」の問いの答えに近づくための、本質的かつ重要な鍵になる.

乾眠する動物はクマムシだけではない. ワムシ [15] や線虫 [16, 17], そして蚊の幼虫 [18, 19, 20] も乾眠する. これらの乾眠動物の中でクマムシは、成虫だけでなく胚と幼虫を含め、すべてライフサイクルで乾眠に移行する点で特徴的である [21, 22].

乾眠状態のクマムシは乾燥に耐性があるだけではなく、他にも極端な環境に対するいくつかの耐性があることが明らかになってきた. たとえば、乾眠状態のクマムシを真空中に曝しても、水を与えることで活動を再開する [23]. 7.5 GPa の静水圧を 20 分の間加えた後に水を与えて復活させても、身体に目立った損傷はなく、ストレスを与えていない個体と寿命は変わらない [24]. さらに、真空・電離放射線・宇宙線・紫外線が組み合わさった環境である地球の低周回軌道で、乾眠クマムシを 10 日間晒した後に水を与えても、数匹の個体は復活し活動を再開する [25].

これらの環境下でクマムシの細胞を保護している分子を特定するための研究も進められている.

糖のひとつであるトレハロースは、乾眠生物の細胞を保護する分子のひとつである. 乾眠能力がある線虫からトレハロースを合成するための酵素を欠損させることで、乾眠時に相対湿度 60% の環境に晒した時に、給水後の復帰率が 5% 程度に低下した [26]. このとき、トレハロースをもたない個体の細胞膜は、トレハロースをもつ個体よりも明らかに変性した [26]. また、リン脂質のひとつジパルミトイルホスファチジルコリンの、ゲル相から液晶相への転移温度は、トレハロースの存在により 30 K 低下した [27]. これらの事実は、トレハロースの存在により、乾燥による生体膜の変性が抑制されることを示唆している.

クマムシの乾眠についても、トレハロースとの関係が調べられている. 乾眠状態のクマムシのトレハロースは、乾燥重量でせいぜい 2.9% まで達することが明らかになった [28, 29]. また、乾眠状態でもトレハロースをほとんど持たないクマムシもいることが明らかになった [29, 30]. 一方で、乾眠状態の線虫がもつトレハロースの量は乾燥重量で最大 9.1% にまで達し [31], 乾眠状態の節足動物ネムリユスリカでは 18% にまで達した [32]. これらの事実は、トレハロースがクマムシの乾眠に重要であることを否定しないものの、クマムシには、他の乾眠生物にはない細胞保護メカニズムがあることを示唆している.

Late embryogenesis abundant (LEA) タンパク質もまた、乾眠生物の細胞保護に貢献する分子として知られている. 線虫 [33] やネムリユスリカ [34], ワムシ [35] において、乾燥に伴って合成される. LEA タンパク質には多くの機能が提案されている [36]. たとえば、LEA タンパク質にはガラス化する性質が示されており、細胞の内側から鉄筋で支えるように、細胞を乾燥による変性から保

護すると考えられている [37].

LEA タンパク質の特徴のひとつに、熱を加えても凝集しない性質 (熱安定性) がある。一般的に、タンパク質に熱を加えると、卵白が白く変色して固まるように、凝集して不可逆的に変性する。一方で、LEA タンパク質は、80°C で 10 分間加熱しても不可逆的な変性は生じない [38]。また、加熱し冷却する過程を通して、LEA タンパク質の二次構造も変化しない [39]。

LEA タンパク質と同じように、熱安定性のタンパク質は細胞保護に関係する可能性がある。そこで、クマムシの熱安定性タンパク質が調べられた。その結果、クマムシには LEA タンパク質の代わりに、他の生物には見られない二つのタンパク質をもつことが明らかになった [40]。それらのタンパク質は局在する場所によって名前がつけられた。細胞質に発現したタンパク質は細胞質型熱安定性タンパク質 (cytoplasmic abundant heat soluble; CAHS) タンパク質、細胞外に分泌されたタンパク質は分泌型熱安定性タンパク質 (secretory abundant heat soluble; SAHS) タンパク質と呼ばれる [40]。

CAHS タンパク質と SAHS タンパク質は、LEA タンパク質と同様に熱安定性があること以外にも、クマムシの乾眠に関係している可能性が示唆されている。環境が急激に乾燥しても乾眠に移行できるクマムシでは CAHS および SAHS 遺伝子が常に高発現している一方で、穏やかな乾燥でないと乾眠に移行できないクマムシでは、活動時はこれらの遺伝子の発現レベルは低く、乾眠時の発現レベルは活動時の 200 倍以上であった [41]。

これらふたつのタンパク質の中で、CAHS タンパク質には LEA タンパク質と類似した性質があることが明らかになってきた。たとえば、CAHS タンパク質は α ヘリックス構造を形成するアミノ酸配列であることが示されている一方で、LEA タンパク質でも同様の性質が確認された [40]。また、LEA タンパク質には生体内で凝集し、液滴を形成する性質がある [42]。この液滴が乾眠生物の細胞質の粘性を上昇させ、乾燥中の細胞の完全性を促進することで、乾燥に弱いタンパク質を保護すると考えられている [42]。一方で CAHS タンパク質も凝集体を形成する性質が確認されている [43]。

CAHS タンパク質とは対照的に、SAHS タンパク質については機能が明らかになっていない。SAHS タンパク質のアミノ酸配列は、哺乳類の脂肪酸結合タンパク質 (fatty acid-binding protein; FABP) と低い相同性がある [40]。また、SAHS タンパク質の結晶構造は哺乳類の FABP と同様に、2 個の α ヘリックスと 10 個の反平行 β ストランドから構成される β バレル構造である [44, 45]。一方で、哺乳類の FABP が細胞質タンパク質であるのに対し、SAHS タンパク質は分泌型タンパク質であるから、SAHS タンパク質には FABP とは異なる機能があると考えられる。

分泌型の FABP (extracellular FABP; Ex-FABP) は、クマムシ以外の生物からも報告がある。

哺乳類の腸に寄生する線虫 *Ascaris suum* の Ex-FABP である As-p18 の結晶構造は、哺乳類の FABP や SAHS タンパク質と同様の β バレル型である [46]。As-p18 は発生の初期特異的に発現し、卵殻の中の囲卵液に分泌され、卵殻の脂質層の維持に関わっていると考えられている [47]。この発達段階の *A. suum* の卵は、無酸素環境に 12 週間置いた後でも 80 % 以上の生存率が確認されているなど [48]、環境ストレスに耐性がある。

蚊を媒介して人に寄生し、リンパ系フィラリア症を引き起こす線虫 *Brugia malayi* から

Ex-FABP が見つかっている。Bm-FAB-1 は *B. malayi* の雌個体性のみに発現する性特異的なタンパク質であり [49], 雌個体の中で発生している初期胚の周辺や, 卵内の幼生の表面に存在する [50]. 結晶構造は報告されていないものの, As-p18 のアミノ酸配列と比較して, 78 % と非常に高い相同性がある [49],

哺乳類の脂肪酸結合タンパク質の中にも, 例外的に細胞の外側に分泌されるものがある。aP2 は哺乳類の脂肪細胞から発見されたタンパク質であり [51], 脂肪細胞型 FABP(Adipocyte FABP; AFABP) や FABP4 と呼ばれる [52]. aP2 は空腹に関連するシグナルに応じて脂肪細胞から分泌され, 肝臓におけるグルコース代謝を調節する [53].

筆者は SAHS タンパク質のアミノ酸配列を, 上記三つのタンパク質のアミノ酸配列を比較し, 相同性を確認した。SAHS タンパク質と As-p18, Bm-FAB-1 の相同性は, それぞれ 23.3 %, 24.4 % であった。SAHS タンパク質と aP2 との間には相同性は検出されなかった。参考のために, SAHS タンパク質と哺乳類の肝臓型 FABP(Liver FABP; LFABP), 腸型 FABP(Intestinal FABP; IFABP) の相同性も比較した。SAHS タンパク質と LFABP, IFABP の相同性はそれぞれ 29.7 %, 27.5 % であった。¹⁾

これらの結果は, SAHS タンパク質のアミノ酸配列は, 上記の ExFABP よりもむしろ, 細胞内で機能する FABP の方が相同性が高いことを示している。このことから, SAHS タンパク質には, これまでに調べられてきたこれらの Ex-FABP と異なる, 新しい生理機能が期待される。

FABP の機能は, その立体構造の動的な性質と関係している。たとえば, ブタの回腸型脂質結合タンパク質 (ileal lipid binding protein; ILBP) の構造は, ウシの心臓型 FABP(Heart FABP; HFABP) の構造よりも揺らぎが大きい [56]. ILBP のリガンドである胆汁酸は HFABP のリガンドである脂肪酸よりも大きいことから, 構造が大きく揺らぐことで大きなリガンドの取り込みを可能にしていると考えられている [56]. また, FABP の中でも LFABP は, 二つの脂肪酸を同時に取り込むことができる点や, ヘムや胆汁酸などの大きな分子を取り込むことができる点で特徴的である [57, 52]. LFABP の構造は他の FABP の構造よりも揺らぎが大きい [58] ことから, この事実からも FABP の生理機能と構造揺らぎの関係が示唆される。

したがって, SAHS タンパク質の機能を考察するためには, SAHS タンパク質の立体構造の動的な性質を明らかにすることが必要不可欠である。そこで申請者は, この動的な性質を明らかにすることで, SAHS タンパク質の生理機能の考察を試みた。そのために申請者が採用した研究手法は, 分子動力学法である。

1) アミノ酸配列の相同性の計算には, アメリカ国立生物工学情報センター (National Center for Biotechnology Information; NCBI) の Web サイト上で利用できる, BLAST-2sequences[54, 55] を用いた。また, SAHS タンパク質のアミノ酸配列は RvSAHS1 の配列 (Genbank ID: GAU89931.1) を参照し, As-p18, Bm-FAB-1, aP2, LFABP, IFABP のアミノ酸配列はいずれも Uniprot を参照した。それぞれの Uniprot ID は以下の通り。As-p18: P55776, Bm-FAB-1: A0A1P6BZN0, aP2: P15090, LFABP: P07148, IFABP: P02693.

0.2 分子動力学シミュレーション

分子動力学法は分子シミュレーションの手法のひとつである。この方法では、分子を構成する原子それぞれの運動方程式を数値的に積分することで、原子の座標の時間発展を得ることができる。実験では得ることが難しい、原子レベルの詳細な情報を得ることができる点で特徴的である。

本研究では、温度を一定にする方法と、温度と圧力を一定にする方法を使用してシミュレーションを行った。これらの方法を説明するための準備として、基礎となる物理学を確認する。それから、エネルギーを一定にする方法を説明した後、それを拡張させる形式で本研究で使用した方法を説明する。

0.2.1 解析力学

本研究で使用した運動方程式は、ハミルトンの正準方程式に基づいて導出される。ここでは、最小作用の原理からラグランジュの運動方程式を導出し、その後ハミルトンの正準方程式を導出する。

N 個の粒子の座標を示すために、たとえば次のベクトルを導入する。

$$\mathbf{r} \equiv (x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N)^T \quad (0.2.1)$$

それでも N 個の粒子の座標を表すのに十分である。一方で、表し方はこれだけではない。粒子系の座標を決めるのに十分な g 個の量

$$\mathbf{q} \equiv (q_1, q_2, \dots, q_g)^T \quad (0.2.2)$$

をその系の一般化座標といい、 g を自由度という。 \mathbf{q} の時間微分

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{d\mathbf{q}}{dt} \quad (0.2.3)$$

を一般化速度という。一般化座標と一般化速度を用いて運動を記述する方法をラグランジュ形式という。

運動エネルギー K 、ポテンシャルエネルギー U に対して

$$\mathcal{L} \equiv K - U \quad (0.2.4)$$

をラグランジアンという。一般に $\mathcal{L} = \mathcal{L}(\mathbf{q}, \dot{\mathbf{q}}, t)$ である。系の運動はラグランジアンを用いて、最小作用の原理によって与えられる。

最小作用の原理

時刻 $t = t_1, t_2$ での系の座標をそれぞれ q_1, q_2 とする．作用 S を

$$S \equiv \int_{t_1}^{t_2} \mathcal{L}(q, \dot{q}, t) dt \quad (0.2.5)$$

と定義する．2 点 q_1, q_2 間の取りうる経路のうち，作用 S が最小になるような運動が実際に起こる．

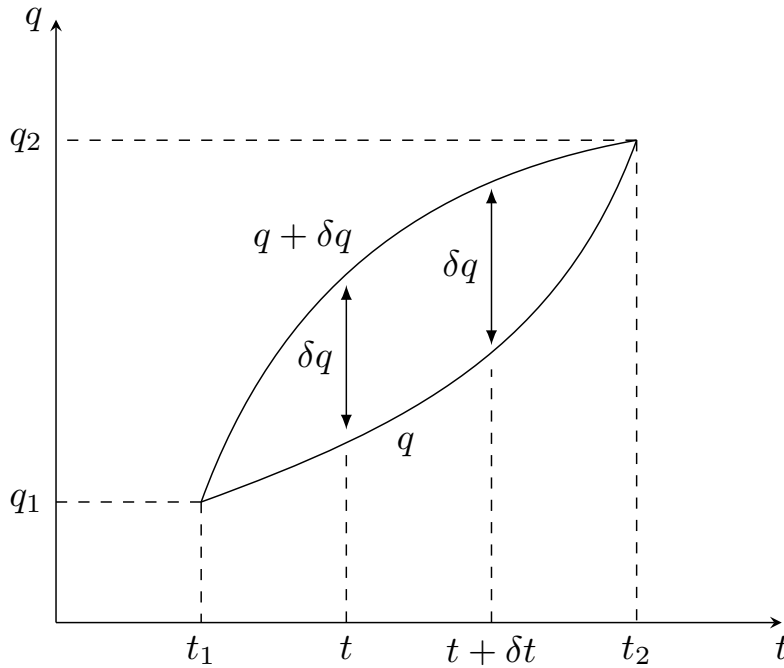


図 2 q_1 から q_2 への経路

最小作用の原理からラグランジュの運動方程式を導く．自由度 $g = 1$ とし， $q = q(t)$ が作用 S を最小にするような経路だとする．すなわち，経路を $q(t)$ から $q(t) + \delta q(t)$ へ変化させたとき， S が増加する．この増加分を δS とすると次のように表せる．

$$\delta S = \int_{t_1}^{t_2} \mathcal{L}(q + \delta q, \dot{q} + \delta \dot{q}, t) dt - \int_{t_1}^{t_2} \mathcal{L}(q, \dot{q}, t) dt \quad (0.2.6)$$

$$= \int_{t_1}^{t_2} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q} \delta q + \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} \delta \dot{q} \right) dt \quad (0.2.7)$$

$$= \int_{t_1}^{t_2} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q} \delta q dt + \left[\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} \delta q \right]_{t_1}^{t_2} - \int_{t_1}^{t_2} \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} \right) \delta q dt \quad (0.2.8)$$

第二式から第三式への変形で，一般座標の変異 δq の時間微分が一般速度の変異 $\delta \dot{q}$ と等しい関係

$\frac{d}{dt}\delta q = \delta\dot{q}$ を用いた。これは次のように証明できる。

$$\frac{d}{dt}\delta q = \frac{d}{dt}(q + \delta q - q) \quad (0.2.9)$$

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\{(q + \delta q)(t + \Delta t) - q(t + \Delta t)\} - \{(q + \delta q)(t) - q(t)\}}{\Delta t} \quad (0.2.10)$$

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\{(q + \delta q)(t + \delta t) - (q + \delta q)(t)\} - \{q(t + \Delta t) - q(t)\}}{\Delta t} \quad (0.2.11)$$

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{(q + \delta q)(t + \Delta t) - (q + \delta q)(t)}{\Delta t} - \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{q(t + \Delta t) - q(t)}{\Delta t} \quad (0.2.12)$$

$$= \frac{d}{dt}\{q + \delta q\} - \frac{d}{dt}q \quad (0.2.13)$$

$$\therefore \frac{d}{dt}\delta q = \delta\dot{q} \quad (0.2.14)$$

$t = t_1, t_2$ では経路 q , $q + \delta q$ が同じ値をとるので、

$$\delta q(t_1) = \delta q(t_2) = 0 \quad (0.2.15)$$

が成り立つ。したがって、 δS は次のように書き換えられる。

$$\delta S = \int_{t_1}^{t_2} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q} - \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} \right) \delta q dt \quad (0.2.16)$$

S が最小になるとき、その変分 δS がゼロになる。したがって任意の経路 δq に対して次のラグランジュの運動方程式が成り立つ。

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q} = 0 \quad (0.2.17)$$

自由度 $q \geq 1$ でも同様に

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} = 0 \quad (0.2.18)$$

が成り立つ。

たとえばラグランジアン

$$\mathcal{L} = \sum_i \frac{1}{2} m_i \dot{\mathbf{r}}_i^2 - U(\mathbf{r}) \quad (0.2.19)$$

を (0.2.18) 式に代入する。左辺は次のように変形できる。

$$(\text{左辺}) = \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\mathbf{r}}_i} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (0.2.20)$$

$$= \frac{d}{dt} m_i \dot{\mathbf{r}}_i + \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (0.2.21)$$

一方で (右辺) = 0 であるから、ニュートンの運動方程式

$$m \ddot{\mathbf{r}}_i = - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (0.2.22)$$

が得られる。

ラグランジュの運動方程式を導出できたので、ここからはハミルトンの正準方程式を導出する。一般化速度 \dot{q}_i とラグランジアン \mathcal{L} を用いて、一般化運動量 p_i を次のように導入する。

$$p_i \equiv \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} \quad (0.2.23)$$

一般座標 q_i と一般運動量 p_i を用いて運動を記述する方法をハミルトン形式という。ハミルトン形式ではラグランジアンに代わって、次で定義されるハミルトニアンを用いる。

$$\mathcal{H}(\mathbf{q}, \mathbf{p}, t) \equiv \sum_{i=1}^g p_i \dot{q}_i - \mathcal{L} \quad (0.2.24)$$

ここで、 p_i の時間変化はラグランジュの運動方程式 (0.2.18) 式を用いて

$$\dot{p}_i = \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} \quad (0.2.25)$$

$$= \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} \quad (0.2.26)$$

と表せる。ハミルトニアン $\mathcal{H} = \mathcal{H}(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ のある時刻 t における変化量 $d\mathcal{H}$ は次のように表せる。

$$d\mathcal{H} = \sum_{i=1}^g \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} dp_i + \sum_{i=1}^g \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} dq_i \quad (0.2.27)$$

一方で (0.2.24) 式を用いて $d\mathcal{H}$ は次のように表される。

$$d\mathcal{H} = d\left(\sum_{i=1}^g p_i \dot{q}_i - \mathcal{L}\right) \quad (0.2.28)$$

$$= \sum_{i=1}^g d(p_i \dot{q}_i) - d\mathcal{L} \quad (0.2.29)$$

$$= \sum_{i=1}^g \{p_i d\dot{q}_i + \dot{q}_i dp_i\} - \left\{ \sum_{i=1}^g \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} dq_i + \sum_{i=1}^g \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} d\dot{q}_i \right\} \quad (0.2.30)$$

$$= \sum_{i=1}^g p_i d\dot{q}_i + \sum_{i=1}^g \dot{q}_i dp_i - \sum_{i=1}^g \dot{p}_i dq_i - \sum_{i=1}^g p_i d\dot{q}_i \quad (0.2.31)$$

$$= \sum_{i=1}^g \dot{q}_i dp_i - \sum_{i=1}^g \dot{p}_i dq_i \quad (0.2.32)$$

この最終式と (0.2.27) 式を比較することで、次の正準方程式が導かれる。

$$\begin{cases} \dot{q}_i = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} \\ \dot{p}_i = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} \end{cases} \quad (0.2.33)$$

0.2.2 統計力学

本研究では温度一定、および温度圧力一定を制御したシミュレーションを行った。ここでは、基礎となる統計力学の知見を整理する。

各粒子の座標と運動量で張られる空間を位相空間という．たとえば，3次元空間に N 個の粒子が存在する場合， $6N$ 次元の位相空間が張られる．古典粒子系で系の微視的状态を指定するためには位相空間 $\Gamma(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ 上の座標を指定すればよい．

粒子はそれぞれ正準方程式にしたがって運動する．したがって原理的には系を構成する全ての粒子の運動を求めることができる．しかし一般的な系は 10^{23} 個程度の粒子で構成されており，これら全ての粒子の運動を求めることは現実的に不可能である．統計力学では多数の系の微視的状态を表す点が位相空間に分布していると考え．それらの系はいずれも与えられた系と同じ種類同じ個数の粒子から構成されている．これらの位相空間内の点の集まりを統計集団 (アンサンブル)，位相空間内の点の分布を確率密度や分布関数 $f(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ とよぶ． $f(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ を用いると，位相空間中の体積 $\Delta\Gamma$ 中の点が実現する確率は次のように表される．

$$\left(\begin{array}{c} \text{位相空間中の体積}\Delta\Gamma \\ \text{の中の点が実現する確率} \end{array} \right) = \int_{\Delta\Gamma} f(\mathbf{q}, \mathbf{p}) d\mathbf{q}d\mathbf{p} \quad (0.2.34)$$

分布関数を与えられると物理量 $A(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ の平均値 $\langle A \rangle$ は

$$\langle A \rangle = \int A(\mathbf{q}, \mathbf{p}) f(\mathbf{q}, \mathbf{p}) d\mathbf{q}d\mathbf{p} \quad (0.2.35)$$

と求まる．

$f(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ の位相空間内の時間変化について，次のリウビルの定理が成り立つ．

リウビルの定理

位相空間上の点 $\Gamma(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ が正準方程式にしたがって変化するとき， $f(\Gamma)$ は不変である． $f(\Gamma)$ ，つまり位相空間上の微視的状态を表す点の流れに沿った時間変化をラグランジュ微分 $\frac{D}{Dt}$ で表すと次の式で表される．

$$\frac{Df}{Dt} = 0 \quad (0.2.36)$$

以下でリウビルの定理を導く．位相空間にそれぞれ異なる微視的状态を表す点が g 個分布しているとする．これらの点は時間が経つにつれてそれぞれ位相空間上を移動する．位相空間中のある座標 $\Gamma = (\mathbf{q}, \mathbf{p})$ での点の密度 $f(\Gamma)$ の時間変化について次の連続の式が成り立つ．

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \text{div}(\dot{\Gamma}f) = 0 \quad (0.2.37)$$

これを一般化されたリウビル方程式とよぶ．左辺第二項は位相空間内の発散 $\frac{\partial}{\partial \Gamma}$ を表す．三次元空間の発散を $2g$ 次元空間に拡張した演算子である．この項を次のように変形する．

$$\text{div}(\dot{\Gamma}f) = \frac{\partial}{\partial \Gamma} \cdot (\dot{\Gamma}f) \quad (0.2.38)$$

$$= \left(\frac{\partial}{\partial \Gamma} \cdot \dot{\Gamma} \right) f + \dot{\Gamma} \cdot \frac{\partial f}{\partial \Gamma} \quad (0.2.39)$$

正準方程式を用いて右辺第二項を次のように変形するとゼロになる.

$$(\text{右辺第二項}) = \left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{\Gamma}} \cdot \dot{\mathbf{\Gamma}} \right) f \quad (0.2.40)$$

$$= \sum_{i=1}^g \left(\frac{\partial}{\partial q_i} \dot{q}_i + \frac{\partial}{\partial p_i} \dot{p}_i \right) f \quad (0.2.41)$$

$$= \sum_{i=1}^g \left(\frac{\partial}{\partial q_i} \frac{\partial H}{\partial p_i} - \frac{\partial}{\partial p_i} \frac{\partial H}{\partial q_i} \right) f \quad (0.2.42)$$

$$= 0 \quad (0.2.43)$$

これを用いると (0.2.39) 式は次のようになる.

$$\text{div}(\dot{\mathbf{\Gamma}} f) = \dot{\mathbf{\Gamma}} \cdot \frac{\partial f}{\partial \mathbf{\Gamma}} \quad (0.2.44)$$

したがって (0.2.37) 式よりリウビルの定理が示される.

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \dot{\mathbf{\Gamma}} \cdot \frac{\partial f}{\partial \mathbf{\Gamma}} = \frac{Df}{Dt} = 0 \quad (0.2.45)$$

このリウビルの定理を元にエルゴードの定理が提案される. エルゴードの定理では, 熱平衡状態では物理量の時間平均が統計平均と等しくなることを示す.

熱平衡状態の孤立系では粒子数 N , 体積 V , エネルギー E が一定である. このとき微視的状态については等重率の原理が成り立つ.

等重率の原理

粒子数 N , 体積 V , エネルギー E がそれぞれ一定の条件を満たす微視的状态はいずれも等しい確率で実現する.

等重率の原理を用いると孤立系の分布関数 $f(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ は次式で与えられる.

$$f(\mathbf{q}, \mathbf{p}) = \frac{1}{\int_{E < H(\mathbf{q}, \mathbf{p}) < E + \delta E} d\mathbf{q} d\mathbf{p}} \quad (0.2.46)$$

分布関数が (0.2.46) で与えられる統計集団をミクロカノニカルアンサンブルという. このアンサンブルでとりうるエネルギー $E + \delta E$, 粒子数 N , 体積 V の微視的状态の総数は

$$W(N, V, E, \delta E) = \frac{1}{N! h^{3N}} \int_{E < H(\mathbf{q}, \mathbf{p}) < E + \delta E} d\mathbf{q} d\mathbf{p} \quad (0.2.47)$$

で与えられる. 係数の $N!$ は粒子が区別できないことによる係数である. h はプランク定数であり, 不確定性原理より位相空間上の一つの微視的状态の体積を表す.

不確定性原理

座標と運動量は同時に正確に指定することができない. 座標 q の共役な運動量を p とする. それぞれの不確かさを $\Delta q, \Delta p$ とすると次の関係が成り立つ.

$$\Delta q \Delta p \gtrsim h \quad (0.2.48)$$

エネルギーが $[0; E]$ の間にある微視的状態の総数を状態数といい、 Ω_0 で表す.

$$\Omega_0(N, V, E) = \frac{1}{N!h^{3N}} \int_{H(\mathbf{q}, \mathbf{p}) < E} d\mathbf{q}d\mathbf{p} \quad (0.2.49)$$

状態数を E で微分したものを状態密度といい、 Ω で表す.

$$\Omega(N, V, E) = \frac{d\Omega_0(N, V, E)}{dE} \quad (0.2.50)$$

状態密度 Ω は Ω_0 と、十分小さな δE を用いて次の関係がある.

$$\Omega_0(N, V, E, \delta E) = \Omega(N, V, E) \delta E \quad (0.2.51)$$

系が熱浴に接しているとき、系の巨視的条件を与えるためには粒子数 N 、体積 V 、温度 T を指定すればよい. 分布関数は次式で与えられる.

$$f(\mathbf{q}, \mathbf{p}) = \frac{1}{\frac{N!h^{3N}}{Z} \exp\{-\beta H(\mathbf{q}, \mathbf{p})\}}, \quad \beta = \frac{1}{k_B T} \quad (0.2.52)$$

Z は次の式で与えられ、分配関数とよぶ.

$$Z = \frac{1}{N!h^{3N}} \int d\mathbf{q} \int d\mathbf{p} \exp\{-\beta H(\mathbf{q}, \mathbf{p})\} \quad (0.2.53)$$

分布関数が (0.2.52) 式の統計集団をカノニカルアンサンブルという.

系が熱浴と圧力浴に接しているとき、系の巨視的条件を与えるためには粒子数 N 、圧力 P 、温度 T を指定すればよい. 分布関数は次式で与えられる.

$$f(\mathbf{q}, \mathbf{p}, V) = \frac{1}{\frac{N!h^{3N}}{Y} \exp\{-\beta(H(\mathbf{q}, \mathbf{p}, V) + PV)\}} \quad (0.2.54)$$

分配関数 Y は次の式で与えられる.

$$Y = \frac{1}{N!h^{3N}} \int d\mathbf{q} \int d\mathbf{p} \int dV \exp\{-\beta(H(\mathbf{q}, \mathbf{p}, V) + PV)\} \quad (0.2.55)$$

分布関数が (0.2.54) 式で与えられる統計集団を定温定圧アンサンブルという.

以下では、カノニカルアンサンブルを用いて、温度と圧力がどのように得られるかを説明する.

系の温度 T は運動エネルギーの統計平均で与えられる. 体積 V の立方体中に N 個の粒子が入っている系を考える. 系のハミルトニアン

$$H = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (0.2.56)$$

に対して、運動エネルギーの統計平均は次のように表される。

$$\left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right\rangle = \frac{\int d\mathbf{r} \int \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left[-\beta \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r}) \right\} \right] d\mathbf{p}}{\int d\mathbf{r} \int \exp \left[-\beta \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r}) \right\} \right] d\mathbf{p}} \quad (0.2.57)$$

$$= \frac{\int \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left[-\beta \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right\} \right] d\mathbf{p}}{\int \exp \left[-\beta \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right\} \right] d\mathbf{p}} \quad (0.2.58)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right) d\mathbf{p}}{\int \exp \left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right) d\mathbf{p}} \quad (0.2.59)$$

第二式への変形では \mathbf{r} についての積分が分母分子で打ち消しあうことを利用した。右辺の分母分子ともに j について書き下す。

$$\frac{\int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right) d\mathbf{p}}{\int \exp \left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} \right) d\mathbf{p}} \quad (0.2.60)$$

$$= \frac{\int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_1^2}{2m_1} \right) d\mathbf{p}_1 \cdots \int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right) d\mathbf{p}_i \cdots \int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_N^2}{2m_N} \right) d\mathbf{p}_N}{\int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_1^2}{2m_1} \right) d\mathbf{p}_1 \cdots \int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right) d\mathbf{p}_i \cdots \int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_N^2}{2m_N} \right) d\mathbf{p}_N} \quad (0.2.61)$$

$$= \frac{\int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right) d\mathbf{p}_i}{\int \exp \left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right) d\mathbf{p}_i} \quad (0.2.62)$$

$$= \frac{\int \frac{1}{2m_i} (p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2) \exp \left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i} \right) d^3 p_i}{\int \exp \left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i} \right) d^3 p_i} \quad (0.2.63)$$

第三式への変形は分母分子の積分のうち i 番目の粒子に関するもの以外が打ち消しあうことを用いた。第四式で新しく導入した記号は $d^3 p_i = dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz}$ である。分母分子の積分をそれぞれ実行

する。

$$(\text{分母}) = \int \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right) d^3p_i \quad (0.2.64)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\beta}{2m_i} p_{ix}^2} dp_{ix} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\beta}{2m_i} p_{iy}^2} dp_{iy} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\beta}{2m_i} p_{iz}^2} dp_{iz} \quad (0.2.65)$$

$$= \left\{ \pi^{\frac{1}{2}} \left(\frac{\beta}{2m_i} \right)^{-\frac{1}{2}} \right\}^3 \quad (0.2.66)$$

第三式への変形でガウス積分 $\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\alpha x^2} dx = \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}}$ を用いた。一方で分子の積分を実行すると次のようになる。三次元極座標 (r, ϕ, θ) に変換して積分を実行した。

$$(\text{分子}) = \frac{1}{2m_i} \int (p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2) \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right) d^3p_i \quad (0.2.67)$$

$$= \frac{1}{2m_i} \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^\pi d\theta \int_0^\infty r^2 e^{-\frac{\beta}{2m_i} r^2} r^2 \sin\theta dr \quad (0.2.68)$$

$$= \frac{\pi}{m_i} \int_0^\pi \sin\theta d\theta \int_0^\infty r^4 e^{-\frac{\beta}{2m_i} r^2} dr \quad (0.2.69)$$

$$= \frac{\pi}{m_i} \times 2 \times \frac{3}{8} \left(\frac{\beta}{2m_i} \right)^{-\frac{5}{2}} \pi^{\frac{1}{2}} \quad (0.2.70)$$

$$= \frac{3\pi}{4m_i} \left(\frac{\beta}{2m_i} \right)^{-\frac{5}{2}} \pi^{\frac{1}{2}} \quad (0.2.71)$$

第四式への変形でガウス積分 $\int_0^\infty x^4 e^{-\alpha x^2} dx = \frac{3}{8} \pi^{\frac{1}{2}} \alpha^{-\frac{5}{2}}$ を用いた。(0.2.59) 式より,

$$\left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right\rangle = \sum_{i=1}^N \frac{\frac{3\pi}{4m_i} \left(\frac{\beta}{2m_i} \right)^{-\frac{5}{2}} \pi^{\frac{1}{2}}}{\left\{ \left(\frac{\beta}{2m_i} \right)^{-\frac{1}{2}} \pi^{\frac{1}{2}} \right\}^3} \quad (0.2.72)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{3}{2\beta} \quad (0.2.73)$$

$$= \frac{3}{2} N k_B T \quad (0.2.74)$$

$$\therefore T = \frac{2}{3Nk_B} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right\rangle \quad (0.2.75)$$

エルゴードの定理を踏まえると、熱平衡状態では統計平均と時間平均が等しいことから、運動エネルギーの時間平均から温度が与えられる。これに対して各瞬間の運動エネルギーから求められる

$$\mathcal{T}(t) = \frac{2}{3Nk_B} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2(t)}{2m_i} \quad (0.2.76)$$

を瞬間温度という。

系の圧力 P は、運動エネルギーの統計平均と、ビリアルとよばれる量で与えられる。カノニカルアンサンブルの分配関数 Z を次のように書き換える。

$$Z = \frac{1}{N!h^{3N}} \int d\mathbf{r} \int \exp \left[-\beta \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m} + U(\mathbf{r}) \right\} \right] d\mathbf{p} \quad (0.2.77)$$

$$= \frac{1}{N!h^{3N}} \int \exp \{ -\beta U(\mathbf{r}) \} d\mathbf{r} \int \exp \left\{ -\beta \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m} \right\} d\mathbf{p} \quad (0.2.78)$$

\mathbf{p} についての積分を実行すると次のようになる。

$$\int \exp \left\{ -\beta \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m} \right\} d\mathbf{p} \quad (0.2.79)$$

$$= \int \exp \left(-\frac{\beta}{2m} p_{1x}^2 \right) dp_{1x} \int \exp \left(-\frac{\beta}{2m} p_{1y}^2 \right) dp_{1y} \cdots \int \exp \left(-\frac{\beta}{2m} p_{Nz}^2 \right) dp_{Nz} \quad (0.2.80)$$

$$= \left[\int_{-\infty}^{\infty} \exp \left(-\frac{\beta}{2m} p^2 \right) dp \right]^{3N} \quad (0.2.81)$$

$$= \left[\pi^{\frac{1}{2}} \left(\frac{\beta}{2m} \right)^{-\frac{1}{2}} \right]^{3N} \quad (0.2.82)$$

$$= (2\pi m k_B T)^{\frac{3}{2}N} \quad (0.2.83)$$

第四式への変形でガウス積分の結果を用いた。これより (0.2.78) 式は

$$Z = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}N} \frac{1}{N!} \int \exp \{ -\beta U(\mathbf{r}) \} d\mathbf{r} \quad (0.2.84)$$

となる。この式の後半の部分を配置分配関数といい、 Q で表す。

$$Q \equiv \frac{1}{N!} \int \exp \{ -\beta U(\mathbf{r}) \} d\mathbf{r} \quad (0.2.85)$$

ここで、ヘルムホルツの自由エネルギー $F = -k_B T \log Z$ を用いて、圧力 P は次のように表せる。

$$P = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T \quad (0.2.86)$$

$$= - \frac{\partial}{\partial V} (-k_B T \log Z)_T \quad (0.2.87)$$

$$= k_B T \frac{1}{Z} \frac{\partial Z}{\partial V} \Big|_T \quad (0.2.88)$$

$$= k_B T \frac{1}{Q} \frac{\partial Q}{\partial V} \Big|_T \quad (0.2.89)$$

Q で定義した積分の範囲は \mathbf{r} について位相空間全体、すなわち $[0 : V^{\frac{1}{3}}]$ である。これは V に依存するためこのままでは容易に微分ができない。これを解決するために、系の一辺の長さ $V^{\frac{1}{3}}$ を用いて座標 \mathbf{r} を

$$\mathbf{r} = V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \quad (0.2.90)$$

と変換する．すると配置分配関数は

$$Q = \frac{V^N}{N!} \int \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} d\mathbf{q} \quad (0.2.91)$$

となり，積分範囲が V に依存しない形 $[0 \leq q_i \leq 1]$ になる．このように積分範囲を変更する方法を戸田・ボルン・グリーンの方法という．これを用いて (0.2.89) 式の配置分配関数の微分を次のように実行する．

$$\left. \frac{\partial Q}{\partial V} \right|_T = \frac{\partial}{\partial V} \left[\frac{V^N}{N!} \int \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} d\mathbf{q} \right]_T \quad (0.2.92)$$

$$= \frac{NV^{N-1}}{N!} \int \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} d\mathbf{q} + \frac{V^N}{N!} \int \left. \frac{\partial}{\partial V} \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} \right|_T d\mathbf{q} \quad (0.2.93)$$

$$= \frac{NQ}{V} + \frac{V^N}{N!} \int \left[-\beta \frac{\partial U(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q})}{\partial V} \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} \right] d\mathbf{q} \quad (0.2.94)$$

第三式への変形で (0.2.91) 式を用いた．第三式右辺第二項被積分関数内の微分は (0.2.90) 式を用いて

$$\frac{\partial U(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q})}{\partial V} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial \mathbf{r}_i}{\partial V} \quad (0.2.95)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial (V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q}_i)}{\partial V} \quad (0.2.96)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \left(\frac{V^{-\frac{2}{3}}}{3} \mathbf{q}_i \right) \quad (0.2.97)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\mathbf{r}_i}{3V} \quad (0.2.98)$$

$$= \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i \quad (0.2.99)$$

と計算される．これを代入すると (0.2.94) 式は次のように変形できる．

$$\left. \frac{\partial Q}{\partial V} \right|_T = \frac{NQ}{V} - \frac{1}{k_B T} \frac{V^N}{N!} \int \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i \exp \left\{ -\beta U \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{q} \right) \right\} d\mathbf{q} \quad (0.2.100)$$

$$= \frac{NQ}{V} - \frac{1}{k_B T} \frac{1}{N} \frac{1}{3V} \int \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i \exp \left\{ -\beta U(\mathbf{r}) \right\} d\mathbf{r} \quad (0.2.101)$$

第二式で (0.2.90) 式を用いて \mathbf{q} から \mathbf{r} に積分変数を戻した。 (0.2.89) 式に代入する。

$$P = k_B T \frac{1}{Q} \left[\frac{NQ}{V} - \frac{1}{k_B T} \frac{1}{N!} \frac{1}{3V} \int \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i \exp \{-\beta U(\mathbf{r})\} d\mathbf{r} \right] \quad (0.2.102)$$

$$= \frac{Nk_B T}{V} - \frac{1}{3V} \frac{\frac{1}{N!} \int \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i \exp \{-\beta U(\mathbf{r})\} d\mathbf{r}}{\frac{1}{N!} \int \exp \{-\beta U(\mathbf{r})\} d\mathbf{r}} \quad (0.2.103)$$

$$= \frac{Nk_B T}{V} - \frac{1}{3V} \left\langle \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \right\rangle \quad (0.2.104)$$

(0.2.75) 式を変形した $k_B T = \frac{1}{3N} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} \right\rangle$ を代入する。

$$P = \frac{1}{3V} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} \right\rangle - \frac{1}{3V} \left\langle \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \right\rangle \quad (0.2.105)$$

$$= \frac{1}{3V} \left(\left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} \right\rangle - \left\langle \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \right\rangle \right) \quad (0.2.106)$$

右辺第二項の $-\left\langle \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \right\rangle$ をビリアルという。これに対して、各瞬間の運動エネルギーと、各瞬間のビリアルに当たる量から求められる

$$\mathcal{P}(t) = \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2(t)}{m_i} - \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i(t) \cdot \frac{\partial U(\mathbf{r}(t))}{\partial \mathbf{r}_i(t)} \right) \quad (0.2.107)$$

を瞬間圧力という。

0.3 分子動力学法

0.3.1 時間発展の仕方

系を構成する粒子はそれぞれ正準方程式にしたがって運動する。正準方程式は系のハミルトニアンが与えられれば書き下すことができる。ここではハミルトニアンから各粒子の運動がどのように得られるのかを述べる。

ハミルトニアン

$$H_0 = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (0.3.1)$$

に対して，粒子 i の運動方程式は正準方程式から次のように得られる．

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\partial H_0}{\partial \mathbf{p}_i} \quad (0.3.2)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r}) \right\} \quad (0.3.3)$$

$$= \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (0.3.4)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = -\frac{\partial H_0}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (0.3.5)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r}) \right\} \quad (0.3.6)$$

$$= -\frac{dU(\mathbf{r})}{d\mathbf{r}_i} \equiv \mathbf{F}_i \quad (0.3.7)$$

この正準方程式をもとにした時間発展を考える．

0.3.1.1 差分による時間発展の導出

ここでは中心差分を用いて時間発展を導く．まずは $\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right), \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)$ を t の周りでテイラー展開する．

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i(t) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{p}_i(t) + \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.8)$$

$$\mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i(t) - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{p}_i(t) + \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.9)$$

第一式から第二式を引くと，それぞれの右辺第二項のみが打ち消されずに残る．

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.10)$$

$$= \Delta t \dot{\mathbf{p}}_i(t) + \sum_{n=2}^{\infty} \frac{2}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.11)$$

$\dot{\mathbf{p}}_i(t)$ について解く．

$$\dot{\mathbf{p}}_i(t) = \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)}{\Delta t} - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{2}{(2n-1)!} \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.12)$$

$$= \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n+1)!} \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n+1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.13)$$

次に右辺の $\mathbf{p}_i\left(t \pm \frac{\Delta t}{2}\right)$ の具体的な形を導く. $\mathbf{r}_i(t), \mathbf{r}_i(t + \Delta t)$ を $t + \frac{\Delta t}{2}$ の周りでテイラー展開する.

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.14)$$

$$+ \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.15)$$

$$\mathbf{r}_i(t) = \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.16)$$

$$+ \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.17)$$

第一式から第二式を引く.

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{r}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.18)$$

$$= \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-2} \dot{\mathbf{r}}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.19)$$

$$= \frac{1}{m} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-2} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.20)$$

$$= \frac{1}{m} \left\{ \Delta t \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \sum_{n=2}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-2} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right\} \quad (0.3.21)$$

$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)$ について解く.

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t)}{\Delta t} - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-2} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.22)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.23)$$

$\mathbf{r}_i(t), \mathbf{r}_i(t - \Delta t)$ を $t - \frac{\Delta t}{2}$ の周りでテイラー展開する.

$$\mathbf{r}_i(t) = \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.24)$$

$$+ \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.25)$$

$$\mathbf{r}_i(t - \Delta t) = \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n-1} \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.26)$$

$$+ \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2m)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2m} \mathbf{r}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.27)$$

$$(0.3.28)$$

第一式から第二式を引く．それぞれの右辺第二項のみが打ち消されずに残る．

$$\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n-1} \mathbf{r}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.29)$$

$$= \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n-2} \dot{\mathbf{r}}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.30)$$

$$= \frac{1}{m} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n-2} \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.31)$$

$$= \frac{1}{m} \left\{ \Delta t \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) + \sum_{n=2}^{\infty} \frac{\Delta t}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n-2} \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \right\} \quad (0.3.32)$$

$\mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right)$ について解く．

$$\mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) = m \frac{\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n-2} \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.33)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.34)$$

(0.3.13) 式に (0.3.21) 式, (0.3.34) 式を代入する．

$$\dot{\mathbf{p}}_i(t) = \frac{1}{\Delta t} \left[\left\{ m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right\} \right. \quad (0.3.35)$$

$$\left. - \left\{ m \frac{\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) \right\} \right] \quad (0.3.36)$$

$$- \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n+1)!} \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n+1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.37)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{(\Delta t)^2} \quad (0.3.38)$$

$$- \frac{1}{\Delta t} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \left\{ \mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) - \mathbf{p}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) + \Delta t \frac{d}{dt} \mathbf{p}_i(t) \right\} \quad (0.3.39)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{(\Delta t)^2} - \frac{1}{\Delta t} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \quad (0.3.40)$$

$$\times \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \left\{ \sum_{m=1}^{\infty} \frac{2}{(2m-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2m-1} \mathbf{p}_i(t) + \Delta t \frac{d}{dt} \mathbf{p}_i(t) \right\} \quad (0.3.41)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{(\Delta t)^2} \quad (0.3.42)$$

$$- \frac{2}{\Delta t} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \frac{1}{(2m-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n+2m-1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.43)$$

$$- \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \frac{d\mathbf{p}_i(t)}{dt} \quad (0.3.44)$$

$\mathbf{r}_i(t + \Delta t)$ について解く.

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{(\Delta t)^2}{m} \dot{\mathbf{p}}_i(t) \quad (0.3.45)$$

$$+ \frac{2}{m} \Delta t \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \frac{1}{(2m-1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n+2m-1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.46)$$

$$+ \frac{(\Delta t)^2}{m} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \frac{d\mathbf{p}_i(t)}{dt} \quad (0.3.47)$$

$$= 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{(\Delta t)^2}{m} \dot{\mathbf{p}}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^4) \quad (0.3.48)$$

(0.3.8) 式と (0.3.9) 式の両辺をそれぞれ足す.

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) = 2\mathbf{p}_i(t) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.49)$$

$\mathbf{p}_i(t)$ について解く.

$$\mathbf{p}_i(t) = \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)}{2} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.50)$$

右辺第一項について, (0.3.23) 式と (0.3.34) 式より

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.51)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.52)$$

$$+ m \frac{\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (0.3.53)$$

$$= m \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \left\{ \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \right\} \quad (0.3.54)$$

となることを用いて右辺を買い換えると,

$$\mathbf{p}_i(t) = \frac{m}{2} \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} - \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \left\{ \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \right\} \quad (0.3.55)$$

$$- \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.56)$$

$$= \frac{m}{2} \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} \quad (0.3.57)$$

$$- \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt} \right)^{2n} \left[\frac{1}{(2n+1)!} \left\{ \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \right\} + \frac{4}{(2n)!} \mathbf{p}_i(t) \right] \quad (0.3.58)$$

$$= \frac{m}{2} \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.59)$$

(0.3.48) 式と (0.3.59) 式を用いて, 次のように新しい座標と運動量を計算する方法をベルレ法という.

$$\begin{cases} \mathbf{r}_i(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{\mathbf{F}_i(t)}{m_i}(\Delta t)^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^4) \\ \mathbf{p}_i(t) = \frac{m_i}{2} \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \end{cases} \quad (0.3.60)$$

(0.3.13) 式, (0.3.21) 式, そして (0.3.50) 式を用いて, 次のように新しい座標と運動量を計算する方法をリープフロッグ法やかえる跳び法という.

$$\begin{cases} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \Delta t \mathbf{F}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \\ \mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{m_i} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \\ \mathbf{p}_i(t) = \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)}{2} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \end{cases} \quad (0.3.61)$$

(0.3.13) 式を書き換えて $\mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)$ について解く.

$$\mathbf{p}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \Delta t \dot{\mathbf{p}}_i(t) - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{(2n+1)!} \left(\frac{\Delta t}{2} \frac{d}{dt}\right)^{2n+1} \mathbf{p}_i(t) \quad (0.3.62)$$

(0.3.61) 第三式に代入する.

$$\mathbf{p}_i(t) = \frac{1}{2} \left\{ 2\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \Delta t \mathbf{F}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^4) \right\} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.63)$$

$$= \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.64)$$

$$\therefore \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i(t) + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.65)$$

(0.3.61) 第一式と第三式を 1 ステップ進める.

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{3\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \Delta t \mathbf{F}_i(t + \Delta t) + \mathcal{O}((\Delta t)^4) \quad (0.3.66)$$

$$\mathbf{p}_i(t + \Delta t) = \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{3\Delta t}{2}\right) + \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{2} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.67)$$

第二式右辺に第一式を代入する.

$$\mathbf{p}_i(t + \Delta t) = \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(t + \Delta t) + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (0.3.68)$$

この式と (0.3.65) 式, そして (0.3.61) 第二式を用いて, 次のように新しい座標と運動量を求める方法を速度ベルレ法とよぶ.

$$\begin{cases} \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i(t) + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(t) + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \\ \mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{m_i} + \mathcal{O}((\Delta t)^4) \\ \mathbf{p}_i(t + \Delta t) = \mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(t + \Delta t) + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \end{cases} \quad (0.3.69)$$

ベルレ法やリープフロッグ法では時刻 $t + \Delta t$ で座標の計算をした後に時刻 t での運動量が得られる. 一方で, 速度ベルレ法では時刻 $t + \Delta t$ での座標と運動量を同時に求めることができる. データの取り扱いの容易さから, 速度ベルレ法がよく使われている.

0.3.1.2 時間発展演算子による時間発展の導出

時間発展を導出する方法は差分法だけではない. 位相空間が³ (\mathbf{r}, \mathbf{p}) で張られるとき, 任意の物理量 $A = A(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ の時間変化は次のように表される.

$$\dot{A}(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \sum_i \dot{\mathbf{r}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_i \dot{\mathbf{p}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \mathbf{p}_i} \quad (0.3.70)$$

$$= \left(\sum_i \dot{\mathbf{r}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_i \dot{\mathbf{p}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right) A \quad (0.3.71)$$

$$= \left(\sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right) A \equiv DA \quad (0.3.72)$$

この微分方程式の形式形式解として

$$A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) = e^{tD} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0)) \quad (0.3.73)$$

がある. これを用いると時刻 $t + \Delta t$ における物理量 A は次のように表される.

$$A(\mathbf{r}(t + \Delta t), \mathbf{p}(t + \Delta t)) = e^{(t+\Delta t)D} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0)) \quad (0.3.74)$$

$$= e^{\Delta t D} e^{tD} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0)) \quad (0.3.75)$$

$$= e^{\Delta t D} A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) \quad (0.3.76)$$

第二式への変化で, 一般に交換可能な演算子 A, B について $e^{A+B} = e^A e^B$ が成立することを用いている. ここでは $tD, \Delta t D$ が交換可能である. (0.3.76) 式より, 時刻 t での物理量に演算子 $e^{\Delta t D}$ を作用させることで新しい時刻 $t + \Delta t$ での物理量が得られることがわかる. $e^{\Delta t D}$ を時間発展演算子とよぶ.

演算子 D を次のように分割する.

$$D = D_1 + D_2, \quad \begin{cases} D_1 = \sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \\ D_2 = \sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \end{cases} \quad (0.3.77)$$

この分割に対応して時間発展演算子 $e^{\Delta t D}$ も近似的に次のように分割する.

$$e^{\Delta t D} = e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.78)$$

右辺第一項の各成分を次のように展開することで, この式の近似を確認することができる.

$$(\text{右辺第一項}) = e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} \quad (0.3.79)$$

$$\begin{aligned} &= \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_2 + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 D_2^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \\ &\quad \times \left\{ 1 + \Delta t D_1 + \frac{1}{2!} (\Delta t)^2 D_1^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \\ &\quad \times \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_2 + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 D_2^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \end{aligned} \quad (0.3.80)$$

$$\begin{aligned} &= 1 + \Delta t (D_1 + D_2) + (\Delta t)^2 \left\{ \frac{D_2 D_1}{2} + \frac{D_1 D_2}{2} + \frac{D_2^2}{4} + \frac{D_1^2}{4} + \frac{D_1^2}{2} \right\} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \\ &\quad (0.3.81) \end{aligned}$$

$$= 1 + \Delta t (D_1 + D_2) + \frac{(\Delta t)^2}{2!} (D_1^2 + D_2^2 + D_1 D_2 + D_2 D_1) + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.82)$$

$$= e^{\Delta t D} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.83)$$

(0.3.78) 式のような分割を鈴木トロツター分割という. $e^{D_1 \Delta t}, e^{D_2 \Delta t}$ を $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i$ にそれぞれ作用させる.

$$e^{\Delta t D_1} \mathbf{r}_i = \left(1 + \Delta t D_1 + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D_1^2 + \dots \right) \mathbf{r}_i \quad (0.3.84)$$

$$= \left\{ 1 + \Delta t \sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \left(\sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \right)^2 + \dots \right\} \mathbf{r}_i \quad (0.3.85)$$

$$= \mathbf{r}_i + \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \Delta t \quad (0.3.86)$$

$$e^{\Delta t D_1} \mathbf{p}_i = \left(1 + \Delta t D_1 + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D_1^2 + \dots \right) \mathbf{p}_i \quad (0.3.87)$$

$$= \left\{ 1 + \Delta t \sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \left(\sum_i \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \right)^2 + \dots \right\} \mathbf{p}_i \quad (0.3.88)$$

$$= \mathbf{p}_i \quad (0.3.89)$$

$$e^{\Delta t D_2} \mathbf{r}_i = \left\{ 1 + \Delta t D_2 + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D_2^2 + \cdots \right\} \mathbf{r}_i \quad (0.3.90)$$

$$= \left\{ 1 + \Delta t \sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \left(\sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{r}_i \quad (0.3.91)$$

$$= \mathbf{r}_i \quad (0.3.92)$$

$$e^{\Delta t D_2} \mathbf{p}_i = \left\{ 1 + \Delta t D_2 + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D_2^2 + \cdots \right\} \mathbf{p}_i \quad (0.3.93)$$

$$= \left\{ 1 + \Delta t \sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \left(\sum_i \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{p}_i \quad (0.3.94)$$

$$= \mathbf{p}_i + \Delta t \mathbf{F}_i \quad (0.3.95)$$

(0.3.78) 式の $e^{\Delta t D} \simeq e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2}$ にしたがって $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i$ を次のように時間発展させる。

$e^{\frac{\Delta t}{2} D_2}$ の演算

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \quad (0.3.96)$$

$e^{\Delta t D_1}$ の演算

$$\mathbf{r}_i \leftarrow \mathbf{r}_i + \Delta t \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (0.3.97)$$

$e^{\frac{\Delta t}{2} D_2}$ の演算

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \quad (0.3.98)$$

ただし \leftarrow は、例えば第一式は \mathbf{p}_i に $\mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i$ を代入させることを意味する。この時間発展は前述の速度ベルレ法と一致している。

0.3.2 速度スケーリング法による温度変化

温度を制御する指定の一つに速度スケーリング法がある。速度スケーリング法では各ステップごとに、瞬間温度が指定する温度に一致するように速度を調整することで温度を一定に保つ。例として、速度ベルレ法で時間発展させる。

速度ベルレ法 (再掲)

$$\begin{cases} \mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) = \mathbf{p}_i(t) + \mathbf{F}_i(t) \frac{\Delta t}{2} \\ \mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \frac{\mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right)}{m_i} \Delta t \\ \mathbf{p}_i(t + \Delta t) = \mathbf{p}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) + \mathbf{F}_i(t + \Delta t) \frac{\Delta t}{2} \end{cases} \quad (0.3.99)$$

まず $\mathbf{p}'_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{p}_i(t) + \mathbf{F}_i(t)\frac{\Delta t}{2}$ と進ませる．運動量 $\mathbf{p}'_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)$ に対応する運動エネルギー K' は

$$K' = \sum_i \frac{\mathbf{p}'_i{}^2\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{2m_i} = \frac{3}{2}Nk_B\mathcal{T} \quad (0.3.100)$$

である．一方で指定したい温度 T_0 に対応する運動エネルギーを K ，粒子 i の運動量を $\mathbf{p}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)$ とすると

$$K = \sum_i \frac{\mathbf{p}_i^2\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{2m_i} = \frac{3}{2}Nk_BT_0 \quad (0.3.101)$$

となる． $\mathcal{T} = T_0$ とするために， $s_i\mathbf{p}'_i = \mathbf{p}_i$ となるようなスケーリングファクター s_i を導入する． s_i を用いて K' を書き換える．

$$K' = \frac{1}{s_i^2} \sum_i \frac{\mathbf{p}'_i{}^2\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)}{2m_i} = \frac{3}{2}Nk_B\mathcal{T} \quad (0.3.102)$$

(0.3.101) 式を用いると， s_i は \mathcal{T}, T_0 を用いて次のように指定すればよいことがわかる．

$$\frac{1}{s_i^2} \frac{3}{2}Nk_B\mathcal{T} = \frac{3}{2}Nk_BT_0 \quad (0.3.103)$$

$$\therefore s_i = \sqrt{\frac{T_0}{\mathcal{T}}} \quad (0.3.104)$$

このスケーリングにより $\mathbf{p}_i \leftarrow s_i\mathbf{p}'_i$ としてから次の段階である座標 \mathbf{r}_i の更新に移る．このように温度を一定にする方法を，速度スケーリング法とよぶ．

0.3.3 拡張系の方法による温度圧力制御

物理系と外系との相互作用をうまく選ぶことで，温度や圧力を制御することができる．

0.3.3.1 能勢の方法

速度スケーリング法では温度を指定するために速度をスケールした．能勢の方法では時間刻み Δt を制御することで温度を制御する．実時間のタイムステップ Δt に対して拡張系における時間ステップ $\Delta t'$ を

$$\Delta t = \frac{\Delta t'}{s} \quad (0.3.105)$$

とスケールする．実時間 t に対してこのようにスケールした拡張系での時間のことを以降では単に仮想時間と呼ぶことにする．後述する方法と異なり，座標はスケールしない．

$$\mathbf{r}_i = \mathbf{r}'_i \quad (0.3.106)$$

拡張系での速度 \mathbf{v}'_i と実空間の速度 \mathbf{v}_i の関係は

$$\mathbf{v}_i = \frac{\mathbf{r}_i}{\Delta t} = \frac{s\mathbf{r}'_i}{\Delta t'} = s\mathbf{v}'_i \quad (0.3.107)$$

となる．この関係を用いて N 粒子系のラグランジアン

$$\mathcal{L}_0 = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i \mathbf{v}_i^2 - U(\mathbf{r}) \quad (0.3.108)$$

を \mathbf{v}_i で書き直すと次のようになる．

$$\mathcal{L}_0 = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 - U(\mathbf{r}') \quad (0.3.109)$$

s の速度を v_s として拡張系のラグランジアンを次式のように導入する．

$$\mathcal{L}_N = \mathcal{L}_0 + \frac{1}{2} Q v_s^2 - g k_B T_0 \log s \quad (0.3.110)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 - U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q v_s^2 - g k_B T_0 \log s \quad (0.3.111)$$

Q は熱浴の仮想的な質量， g は自由度の数を表す．これより \mathbf{r}'_i の共役な運動量 \mathbf{p}'_i ，また s の共役な運動量 P_s は次のように定義される．

$$\mathbf{p}'_i = \frac{\partial \mathcal{L}_N}{\partial \mathbf{v}'_i} \quad (0.3.112)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \mathbf{v}'_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 - U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q v_s^2 - g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.113)$$

$$= m_i s^2 \mathbf{v}'_i \quad (0.3.114)$$

$$P_s = \frac{\partial \mathcal{L}_N}{\partial v_s} \quad (0.3.115)$$

$$= \frac{\partial}{\partial v_s} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 - U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q v_s^2 - g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.116)$$

$$= Q v_s \quad (0.3.117)$$

これを用いると拡張系全体のハミルトニアン \mathcal{H}_N は次のように与えられる。

$$\mathcal{H}_N = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}'_i \cdot \dot{\mathbf{r}}'_i + P_s \dot{s} - \mathcal{L}_N \quad (0.3.118)$$

$$= \sum_{i=1}^N \mathbf{p}'_i \cdot \mathbf{v}'_i + P_s v_s - \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 - U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q v_s^2 - g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.119)$$

$$= \sum_{i=1}^N m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 + Q v_s^2 - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 + U(\mathbf{r}') - \frac{1}{2} Q v_s^2 + g k_B T_0 \log s \quad (0.3.120)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \mathbf{v}'_i{}^2 + U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q v_s^2 + g k_B T_0 \log s \quad (0.3.121)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i s^2 \left(\frac{\mathbf{p}'_i}{m_i s^2} \right)^2 + U(\mathbf{r}') + \frac{1}{2} Q \left(\frac{P_s}{Q} \right)^2 + g k_B T_0 \log s \quad (0.3.122)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}'_i{}^2}{2 m_i s^2} + U(\mathbf{r}') + \frac{P_s^2}{2Q} + g k_B T_0 \log s \quad (0.3.123)$$

第五式への書き換えでは (0.3.114)(0.3.117) 式を用いた。 \mathcal{H}_N から正準方程式を書き下すと仮想時間 t' での運動方程式は以下のように与えられる。

$$\frac{d\mathbf{r}'_i}{dt'} = \frac{\partial \mathcal{H}_N}{\partial \mathbf{p}'_i} \quad (0.3.124)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}'_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}'_i{}^2}{2 m_i s^2} + U(\mathbf{r}') + \frac{P_s^2}{2Q} + g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.125)$$

$$= \frac{\mathbf{p}'_i}{m_i s^2} \quad (0.3.126)$$

$$\frac{d\mathbf{p}'_i}{dt'} = - \frac{\partial \mathcal{H}_N}{\partial \mathbf{r}'_i} \quad (0.3.127)$$

$$= - \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}'_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}'_i{}^2}{2 m_i s^2} + U(\mathbf{r}') + \frac{P_s^2}{2Q} + g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.128)$$

$$= - \frac{\partial U(\mathbf{r}')}{\partial \mathbf{r}'_i} \quad (0.3.129)$$

$$= \mathbf{F}_i \quad (0.3.130)$$

$$\frac{ds}{dt'} = \frac{\partial \mathcal{H}_N}{\partial P_s} \quad (0.3.131)$$

$$= \frac{\partial}{\partial P_s} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}'_i{}^2}{2 m_i s^2} + U(\mathbf{r}') + \frac{P_s^2}{2Q} + g k_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.132)$$

$$= \frac{P_s}{Q} \quad (0.3.133)$$

$$\frac{dP_s}{dt'} = -\frac{\partial \mathcal{H}_N}{\partial s} \quad (0.3.134)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial s} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i'^2}{2m_i s^2} + U(\mathbf{r}') + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s \right\} \quad (0.3.135)$$

$$= 2 \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i'^2}{2m_i s^3} - \frac{gk_B T_0}{s} \quad (0.3.136)$$

$$= \frac{1}{s} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i'^2}{m_i s^2} - gk_B T_0 \right) \quad (0.3.137)$$

これから実時間 t についての運動方程式を求める。以降では実時間 t での時間微分のことを単に $\dot{\mathbf{r}}_i$ のようにドットをつけて表す。まずは \mathbf{r}_i についての運動方程式は次の通りになる。

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{d\mathbf{r}_i'}{dt} \quad (0.3.138)$$

$$= \frac{d\mathbf{r}_i'}{dt'} \frac{dt'}{dt} \quad (0.3.139)$$

$$= \frac{\mathbf{p}_i'}{m_i s^2} s \quad (0.3.140)$$

$$= \frac{\mathbf{p}_i'}{m_i s} \quad (0.3.141)$$

$$= \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (0.3.142)$$

第一式で (0.3.106) 式，第三式への書き換えで (0.3.105) (0.3.130) 式，第五式の書き換えで (0.3.114) 式を用いた。同様に \mathbf{p}_i, s, P_s についての運動方程式は次の通りになる。

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \frac{d}{dt} \left(\frac{\mathbf{p}_i'}{s} \right) \quad (0.3.143)$$

$$= \frac{1}{s} \frac{d\mathbf{p}_i'}{dt} - \frac{\mathbf{p}_i'}{s^2} \frac{ds}{dt} \quad (0.3.144)$$

$$= \frac{1}{s} \frac{d\mathbf{p}_i'}{dt'} \frac{dt'}{dt} - \frac{\mathbf{p}_i'}{s^2} \frac{ds}{dt} \quad (0.3.145)$$

$$= \frac{1}{s} \mathbf{F}_i s - \frac{\mathbf{p}_i'}{s^2} \frac{ds}{dt} \quad (0.3.146)$$

$$= \mathbf{F}_i - \frac{\dot{s}}{s} \mathbf{p}_i \quad (0.3.147)$$

$$\dot{s} = \frac{ds}{dt'} \frac{dt'}{dt} \quad (0.3.148)$$

$$= \frac{P_s}{Q} S \quad (0.3.149)$$

$$\dot{P}_s = \frac{dP_s}{dt'} \frac{dt'}{dt} \quad (0.3.150)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i'^2}{m_i s^2} - gk_B T_0 \quad (0.3.151)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gk_B T_0 \quad (0.3.152)$$

これらが能勢の運動方程式である。

能勢の熱浴の運動方程式

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{r}} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \\ \dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \frac{\dot{s}}{s} \mathbf{p}_i \\ \dot{s} = \frac{P_s}{Q} s \\ \dot{P}_s = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \end{cases} \quad (0.3.153)$$

W. G. Hoover は実時間 t での運動方程式を変形するために ζ を導入した。

$$\zeta \equiv \frac{\dot{s}}{s} \quad (0.3.154)$$

$$= \frac{ds}{dt'} \quad (0.3.155)$$

$$= \frac{P_s}{Q} \quad (0.3.156)$$

第三式の書き換えでは (0.3.153) 第三式を用いた。能勢の運動方程式を ζ を用いて書き直すと次の三式になる。

能勢・フーバー熱浴の運動方程式

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \\ \dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \zeta \mathbf{p}_i \\ \dot{\zeta} = \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \end{cases} \quad (0.3.157)$$

瞬間温度 $\mathcal{T}(t) = \frac{1}{g k_B} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i}$ を用いると (0.3.157) 第三式は

$$\frac{d\zeta}{dt} = \frac{g k_B}{Q} (\mathcal{T}(t) - T_0) \quad (0.3.158)$$

となる。この式と (0.3.157) 第二式から ζ のはたらきについて次のことがわかる。

$$\begin{cases} \mathcal{T}(t) > T_0 \text{ のとき} \rightarrow \zeta \text{ が増加} \rightarrow \mathbf{p}_i \text{ の増え方が小さくなる} \\ \mathcal{T}(t) < T_0 \text{ のとき} \rightarrow \zeta \text{ が減少} \rightarrow \mathbf{p}_i \text{ の増え方が大きくなる} \end{cases} \quad (0.3.159)$$

したがって、 $\mathcal{T}(t)$ が T_0 に近づくように運動量が修正されている。

0.3.3.2 能勢のハミルトニアンによるアンサンブル

能勢のハミルトニアン (0.3.123) 式で得られるアンサンブルを確認する．拡張系全体では孤立系なので，ミクロカノニカルアンサンブルになる．拡張系全体の分配関数は次の通りである．

$$Z = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r}' \int d\mathbf{p}' \delta \left\{ \mathcal{H}_N \left(\mathbf{r}', \frac{\mathbf{p}'}{s}, s, P_s \right) - E \right\} \quad (0.3.160)$$

まず，拡張系での座標と運動量 $(\mathbf{r}'_i, \mathbf{p}'_i)$ を実際の座標と運動量 $(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)$ に書き直す．各粒子の運動量成分が

$$dp'_{ix} = s dp_{ix}, \quad dp'_{iy} = s dp_{iy}, \quad dp'_{iz} = s dp_{iz}$$

とスケールされているため， $d\mathbf{p}'$ は次のように書き換えられる．

$$d\mathbf{p}' = dp'_{1x} dp'_{1y} \cdots dp'_{Nz} = s dp_{1x} s dp_{1y} \cdots s dp_{Nz} = s^{3N} d\mathbf{p} \quad (0.3.161)$$

座標 \mathbf{r} はスケールされていないため，単に $\mathbf{r}' = \mathbf{r}$ と置き換える．変換後の分配関数は次の通りである．

$$Z = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} s^{3N} \delta \{ \mathcal{H}_N(\mathbf{r}, \mathbf{p}, s, P_s) - E \} \quad (0.3.162)$$

$$= \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} s^{3N} \delta \left\{ \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s - E \right\} \quad (0.3.163)$$

右辺をデルタ関数の恒等式

$$\delta(f(s)) = \frac{\delta(s - s_0)}{|f'(s)|}, \quad f(s_0) = 0 \quad (0.3.164)$$

を用いて書き換える．今回は

$$f(s) \equiv \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s - E \quad (0.3.165)$$

とする．すなわち次の式が成り立つ．

$$\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s_0 - E = 0 \quad (0.3.166)$$

s_0 について解くと次のようになる．

$$\log s_0 = \frac{1}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \quad (0.3.167)$$

$$\therefore s_0 = \exp \left[\frac{1}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \right] \quad (0.3.168)$$

一方で， $f(s)$ を微分すると

$$f' = \frac{d}{ds} \left\{ \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s - E \right\} \quad (0.3.169)$$

$$= \frac{gk_B T_0}{s} \quad (0.3.170)$$

となるから, (0.3.164) 式より次の式が成り立つ.

$$\delta(f(s)) = \frac{s}{gk_B T_0} \delta(s - s_0) \quad (0.3.171)$$

(0.3.163) 式右辺に代入すると分配関数は次のように書き換えられる.

$$Z = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N+1}}{gk_B T_0} \delta(s - s_0) \quad (0.3.172)$$

$$= \int_{-\infty}^\infty dp_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s_0^{3N+1}}{gk_B T_0} \quad (0.3.173)$$

$$= \int_{-\infty}^\infty dp_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{1}{gk_B T_0} \exp \left[\frac{3N+1}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \right] \quad (0.3.174)$$

自由度 $g = 3N + 1$ のとき,

$$Z = \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{1}{gk_B T_0} \exp \left[\frac{1}{k_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \right] \quad (0.3.175)$$

$$\propto \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \exp \left\{ -\frac{\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{k_B T_0} \right\} \quad (0.3.176)$$

となり分布関数が $\exp \left\{ -\frac{\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{k_B T_0} \right\}$ の形で得られるため, 仮想時間 t' でサンプルする場合には $g = 3N + 1$ とすることでカノニカルアンサンブルが得られる.

以上で仮想時間でサンプルする場合のアンサンブルを確認した. しかし実際のシミュレーションでは現実の時間 t でサンプルする方が扱いやすいことが多い. 以下では現実時間でサンプルする場合にもカノニカルアンサンブルが得られることを示す. 実時間でサンプルするとき, 物理量 $A = A(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ の平均値は次のように表される.

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt A\left(\mathbf{r}'(t), \frac{\mathbf{p}'(t)}{s(t)}\right) \quad (0.3.177)$$

$$= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\tau'}{\tau} \frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} dt' \frac{A\left(\mathbf{r}'(t'), \frac{\mathbf{p}'(t')}{s(t')}\right)}{s(t')} \quad (0.3.178)$$

ここで

$$\tau = \int_0^\tau dt = \int_0^{\tau'} \frac{1}{s} dt' \quad (0.3.179)$$

の関係を用いて右辺をさらに変形する.

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) = \lim_{\tau' \rightarrow \infty} \frac{\frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} dt' \frac{A(\mathbf{r}'(t'), \frac{\mathbf{p}'(t')}{s(t')})}{s(t')}}{\frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} \frac{1}{s} dt'} \quad (0.3.180)$$

$$= \frac{\lim_{\tau' \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} dt' \frac{A(\mathbf{r}'(t'), \frac{\mathbf{p}'(t')}{s(t')})}{s(t')}}{\lim_{\tau' \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} \frac{dt'}{s(t')}} \quad (0.3.181)$$

$$= \frac{\left\langle \frac{A(\mathbf{r}', \frac{\mathbf{p}'}{s})}{s} \right\rangle}{\left\langle \frac{1}{s} \right\rangle} \quad (0.3.182)$$

$\langle \dots \rangle$ は仮想時間 t' での時間平均を表している. 一方で仮想時間 t' でのサンプリングで得られる分配関数 (0.3.172) 式

$$Z = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N+1}}{g k_B T_0} \delta(s - s_0) \quad (0.3.183)$$

を用いて分母分子それぞれの統計平均を表すと次のようになる.

$$\left\langle \frac{A(\mathbf{r}', \frac{\mathbf{p}'}{s})}{s} \right\rangle = \frac{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} A(\mathbf{r}', \frac{\mathbf{p}'}{s}) \frac{s^{3N}}{g k_B T_0} \delta(s - s_0)}{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N+1}}{g k_B T_0} \delta(s - s_0)} \quad (0.3.184)$$

$$\left\langle \frac{1}{s} \right\rangle = \frac{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N}}{g k_B T_0} \delta(s - s_0)}{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N+1}}{g k_B T_0} \delta(s - s_0)} \quad (0.3.185)$$

これらを (0.3.182) 式に代入すると、 $A = A(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ の平均値は以下のように表される。

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) \quad (0.3.186)$$

$$= \frac{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} A\left(\mathbf{r}', \frac{\mathbf{p}'}{s}\right) \frac{s^{3N}}{gk_B T_0} \delta(s - s_0)}{\int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N}}{gk_B T_0} \delta(s - s_0)} \quad (0.3.187)$$

$$= \frac{\int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} A \exp \left[\frac{3N}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \right]}{\int_{-\infty}^\infty dP_s \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \exp \left[\frac{3N}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} \right\} \right]} \quad (0.3.188)$$

$$= \frac{\int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} A(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \exp \left\{ -\frac{3N}{gk_B T_0} \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \right\}}{\int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \exp \left\{ -\frac{3N}{gk_B T_0} \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \right\}} \quad (0.3.189)$$

最後の式を見ると、 $g = 3N$ のときカノニカルアンサンブルでの統計平均

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t)) = \langle A(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \rangle \quad (0.3.190)$$

が得られることがわかる。

0.3.3.3 能勢・フーバー熱浴の時間発展

ここでは能勢フーバー熱浴の運動方程式を用いてどのように時間発展させていくのか述べる。

能勢・フーバー熱浴の運動方程式

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \\ \dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \zeta \mathbf{p}_i \\ \dot{\zeta} = \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gk_B T_0 \right) \end{cases} \quad (0.3.191)$$

位相空間は $(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \zeta)$ で張られる。物理量 $A = A(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \zeta)$ の時間発展は次のように与えられる。

$$\frac{dA(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \zeta)}{dt} = \sum_i \dot{\mathbf{r}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_i \dot{\mathbf{p}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \mathbf{p}_i} + \dot{\zeta} \frac{\partial A}{\partial \zeta} \quad (0.3.192)$$

$$= \left(\sum_i \mathbf{r}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_i \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \zeta \frac{\partial}{\partial \zeta} \right) A \equiv DA \quad (0.3.193)$$

この微分方程式の形式形式解に

$$A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t), \zeta(t)) = e^{tD} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0), \zeta(0)) \quad (0.3.194)$$

がある。これを用いると時刻 $t + \Delta t$ における物理量 A は次のように与えられる。

$$A(\mathbf{r}(t + \Delta t), \mathbf{p}(t + \Delta t), \zeta(t + \Delta t)) = e^{(t+\Delta t)D} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0), \zeta(0)) \quad (0.3.195)$$

$$= e^{\Delta t D} e^{tD} A(\mathbf{r}(0), \mathbf{p}(0), \zeta(0)) \quad (0.3.196)$$

$$= e^{\Delta t D} A(\mathbf{r}(t), \mathbf{p}(t), \zeta(t)) \quad (0.3.197)$$

つまり、時刻 t での物理量に演算子 $e^{\Delta t D}$ を作用させることで新しい時刻 $t + \Delta t$ での物理量が得られる。(0.3.77) 式と同様に、 D を次のように分割する。

$$D = \sum_{i=1}^N \left\{ \dot{\mathbf{r}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \dot{\mathbf{p}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right\} + \dot{\zeta} \frac{\partial}{\partial \zeta} \quad (0.3.198)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \sum_{i=1}^N (\mathbf{F}_i - \zeta \mathbf{p}_i) \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \left(\frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \quad (0.3.199)$$

$$= D_1 + D_2 + D_3 \quad (0.3.200)$$

$$\begin{cases} D_1 = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \sum_{i=1}^N \left(\frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \\ D_2 = \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \\ D_3 = -\zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \end{cases} \quad (0.3.201)$$

これに対応して、時間発展演算子 $e^{\Delta t D}$ も鈴木トロッター分割を用いて次のように分割する。

$$e^{\Delta t D} = e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.202)$$

この式の成立を確かめるためには、右辺第二項を展開すればよい。

$$\begin{aligned} & e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} \\ &= \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_3 + \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \frac{D_3^2}{2!} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_2 + \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \frac{D_2^2}{2!} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \\ & \quad \times \left\{ 1 + \Delta t D_1 + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D_1^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_2 + \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \frac{D_2^2}{2!} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \\ & \quad \times \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} D_3 + \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \frac{D_3^2}{2!} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \right\} \quad (0.3.203) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= 1 + \Delta t (D_1 + D_2 + D_3) \\ & \quad + \frac{(\Delta t)^2}{2!} \{ D_1^2 + D_2^2 + D_3^2 + D_1 D_2 + D_2 D_1 + D_1 D_3 + D_3 D_1 + D_2 D_3 + D_3 D_2 \} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \\ &= 1 + \Delta t D + \frac{(\Delta t)^2}{2!} D^2 + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.204) \end{aligned}$$

$$= e^{\Delta t D} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.205)$$

たしかに (0.3.202) 式は成立する．以下では，分割した時間発展演算子の各成分を $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \zeta$ に作用させたときの変化を確認する．まず $e^{\Delta t D_1}$ を作用させると $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \zeta$ はそれぞれ次のようになる．

$$e^{\Delta t D_1} \mathbf{r}_i = \left[1 + \Delta t \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\} + \frac{(\Delta t)^2}{2!} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\}^2 + \cdots \right] \mathbf{r}_i \quad (0.3.206)$$

$$= \mathbf{r}_i + \Delta t \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (0.3.207)$$

$$e^{\Delta t D_1} \mathbf{p}_i = \left[1 + \Delta t \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\} + \frac{(\Delta t)^2}{2!} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\}^2 + \cdots \right] \mathbf{p}_i \quad (0.3.208)$$

$$= \mathbf{p}_i \quad (0.3.209)$$

$$e^{\Delta t D_1} \zeta = \left[1 + \Delta t \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\} + \frac{(\Delta t)^2}{2!} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\}^2 + \cdots \right] \zeta \quad (0.3.210)$$

$$= \zeta + \frac{\Delta t}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \quad (0.3.211)$$

次に $e^{\frac{\Delta t}{2} D_2}$ を作用させると $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \zeta$ はそれぞれ次のようになる．

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} \mathbf{r}_i = \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{r}_i \quad (0.3.212)$$

$$= \mathbf{r}_i \quad (0.3.213)$$

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} \mathbf{p}_i = \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{p}_i \quad (0.3.214)$$

$$= \mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \quad (0.3.215)$$

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} \zeta = \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \zeta \quad (0.3.216)$$

$$= \zeta \quad (0.3.217)$$

最後に $e^{\frac{\Delta t}{2} D_3}$ を作用させると $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \zeta$ はそれぞれ次のようになる。

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} \mathbf{r}_i = \left\{ 1 - \frac{\Delta t}{2} \zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{r}_i \quad (0.3.218)$$

$$= \mathbf{r}_i \quad (0.3.219)$$

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} \mathbf{p}_i = \left\{ 1 - \frac{\Delta t}{2} \zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \mathbf{p}_i \quad (0.3.220)$$

$$= \mathbf{p}_i \left\{ 1 + \frac{\Delta t}{2} (-\zeta) + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 (-\zeta)^2 + \cdots \right\} \quad (0.3.221)$$

$$= \mathbf{p}_i e^{-\zeta \frac{\Delta t}{2}} \quad (0.3.222)$$

$$e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} \zeta = \left\{ 1 - \frac{\Delta t}{2} \zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\Delta t}{2} \right)^2 \left(\zeta \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right)^2 + \cdots \right\} \zeta \quad (0.3.223)$$

$$= \zeta \quad (0.3.224)$$

したがってシミュレーションでは以下の手順で計算を進める。

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i \exp \left(-\zeta \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.225)$$

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \quad (0.3.226)$$

$$\mathbf{r}_i \leftarrow \mathbf{r}_i + \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \Delta t \quad (0.3.227)$$

$$\zeta \leftarrow \zeta + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \right) \Delta t \quad (0.3.228)$$

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \quad (0.3.229)$$

$$\mathbf{p}_i \leftarrow \mathbf{p}_i \exp \left(-\zeta \frac{\Delta t}{2} \right) \quad (0.3.230)$$

0.3.3.4 アンダーセンの方法

物理系にピストンをつけた状況を考える。ピストンの操作で物理系の体積を大きくすると圧力が下がり、体積を小さくすると圧力が上がる。アンダーセンの方法では体積を等方的に変化させることで圧力を制御する。

立方体セルの一辺の長さ $L = V^{\frac{1}{3}}$ を用いて座標を

$$\mathbf{r}_i = L \tilde{\mathbf{r}}_i \quad (0.3.231)$$

とスケールする。両辺 t で微分すると $\dot{\mathbf{r}}_i$ と $\dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i$ は次の関係がある。

$$\dot{\mathbf{r}}_i = L \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i + \dot{L} \tilde{\mathbf{r}}_i \quad (0.3.232)$$

右辺第一項はセルの大きさは固定してセルの中での座標の変化，すなわち粒子 i の熱運動による速度を表している．一方で第二項はセルの中での座標は固定してセルの大きさの変化，すなわちセルの膨張や伸縮による粒子 i のまわりを伴った流れを表している．

これまで温度を各粒子の運動エネルギーの平均として与えてきた．また，運動エネルギーのうち温度に寄与するのは乱雑な熱運動のみである．つまり (0.3.232) 式で温度に寄与するのは第一項のみであるから，これまでと温度の解釈を変えないために以降では第二項を無視する．

$$\dot{\mathbf{r}}_i = V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \quad (0.3.233)$$

物理系のラグランジアン

$$\mathcal{L}_0 = \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \dot{\mathbf{r}}_i^2 - U(\mathbf{r}) \quad (0.3.234)$$

にピストンの効果を次式のようにつける．

$$\mathcal{L}_A = \mathcal{L}_0 + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \quad (0.3.235)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \dot{\mathbf{r}}_i^2 - U(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \quad (0.3.236)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \left(V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \right)^2 - U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \quad (0.3.237)$$

第三式で (0.3.233) 式を用いた． M はピストンの仮想的な質量，物理系の P_0 は指定したい圧力である． $\tilde{\mathbf{r}}_i, V$ に対する正準共役な運動量 $\tilde{\mathbf{p}}_i, P_V$ はそれぞれ次のように導かれる．

$$\tilde{\mathbf{p}}_i = \frac{\partial \mathcal{L}_A}{\partial \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i} \quad (0.3.238)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \left(V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \right)^2 - U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \right\} \quad (0.3.239)$$

$$= m_i V^{\frac{2}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \quad (0.3.240)$$

$$P_V = \frac{\partial \mathcal{L}_A}{\partial \dot{V}} \quad (0.3.241)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \dot{V}} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \left(V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \right)^2 - U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \right\} \quad (0.3.242)$$

$$= M \dot{V} \quad (0.3.243)$$

これらを用いると拡張系全体のハミルトニアン \mathcal{H}_A は次のように与えられる.

$$\mathcal{H}_A = \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \cdot \tilde{\mathbf{p}}_i + \dot{V}P_V - \mathcal{L}_A \quad (0.3.244)$$

$$= \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \cdot \tilde{\mathbf{p}}_i + \dot{V}P_V - \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \left(V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \right)^2 - U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{1}{2} M \dot{V}^2 - P_0 V \right\} \quad (0.3.245)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \frac{P_V^2}{M} - \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \left(V^{\frac{1}{3}} \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \right)^2 + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) - \frac{1}{2} M \left(\frac{P_V}{M} \right)^2 + P_0 V \quad (0.3.246)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \frac{P_V^2}{M} - \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) - \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \quad (0.3.247)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \quad (0.3.248)$$

第三式で (0.3.240)(0.3.243) 式を用いた. 正準方程式を書き下すと運動方程式が以下の通りに導出される.

$$\dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i = \frac{\partial \mathcal{H}_A}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} \quad (0.3.249)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.250)$$

$$= \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \quad (0.3.251)$$

$$\dot{\tilde{\mathbf{p}}}_i = - \frac{\partial \mathcal{H}_A}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} \quad (0.3.252)$$

$$= - \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.253)$$

$$= - \frac{\partial U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right)}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} \quad (0.3.254)$$

$$\dot{V} = \frac{\partial \mathcal{H}_A}{\partial P_V} \quad (0.3.255)$$

$$= \frac{\partial}{\partial P_V} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}} \right) + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.256)$$

$$= \frac{P_V}{M} \quad (0.3.257)$$

$$\dot{P}_V = -\frac{\partial \mathcal{H}_A}{\partial V} \quad (0.3.258)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial V} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{2}{3}}} + U(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}) + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.259)$$

$$= -\left\{ \sum_{i=1}^N \left(-\frac{2}{3} \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i V^{\frac{5}{3}}} \right) + \frac{\partial U(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}})}{\partial V} + P_0 \right\} \quad (0.3.260)$$

$$= \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} - \sum_{i=1}^N \frac{\partial U(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}})}{\partial (V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}_i)} \cdot \frac{\partial (V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}_i)}{\partial V} - P_0 \quad (0.3.261)$$

$$= \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{1}{3V} \mathbf{r}_i - P_0 \quad (0.3.262)$$

$$= \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \quad (0.3.263)$$

(0.3.257) 式両辺を t で微分することで、圧力が制御されるように体積が調整されていることを確認することができる。

$$\ddot{V} = \frac{d}{dt} \frac{P_V}{M} \quad (0.3.264)$$

$$= \frac{1}{M} \left\{ \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \right\} \quad (0.3.265)$$

(0.2.107) 式より、右辺中括弧内の第一項は瞬間圧力 $\mathcal{P}(t)$ を表している。この式より圧力を調節する機構について次のことがわかる。

$$\begin{cases} \mathcal{P}(t) > P_0 \text{ のとき} \rightarrow \ddot{V} > 0; \text{系の膨張速度が大きい} \\ \mathcal{P}(t) < P_0 \text{ のとき} \rightarrow \ddot{V} < 0; \text{系の収縮速度が大きい} \end{cases} \quad (0.3.266)$$

$$\begin{cases} M \rightarrow \text{大のとき} |\dot{V}| \rightarrow \text{小}; \text{系の体積が変化しにくい} \\ M \rightarrow \text{小のとき} |\dot{V}| \rightarrow \text{大}; \text{系の体積が変化しやすい} \end{cases} \quad (0.3.267)$$

0.3.3.5 能勢の方法とアンダーセンの方法の組み合わせ

物理系に熱浴とピストンの両方をつけることで温度と圧力両方を制御することができる。 N 粒子系のハミルトニアン

$$\mathcal{H}_0 = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (0.3.268)$$

に (0.3.123)(0.3.248) 式を参考に熱浴とピストンの項を取り入れる。

$$\mathcal{H}_{NA} = \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i'^2}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}') + \frac{P_s^2}{2Q} + g k_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \quad (0.3.269)$$

ただし、時間と空間を次のようにスケールしている。

$$\mathbf{r}_i = V \tilde{\mathbf{r}}_i = V \tilde{\mathbf{r}}'_i \quad (0.3.270)$$

$$\mathbf{p}_i = \frac{\mathbf{p}'_i}{s} = \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{V^{\frac{1}{3}}} = \frac{\tilde{\mathbf{p}}'_i}{sV^{\frac{1}{3}}} \quad (0.3.271)$$

$$\Delta t = \frac{\Delta t'}{s} \quad (0.3.272)$$

0.3.3.6 能勢・アンダーセンの方法で得られるアンサンブル

(0.3.269) 式のハミルトニアンで指定されるアンサンブルを確認する。

拡張系全体では孤立系であるから、拡張系全体の分配関数は

$$Y = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\tilde{\mathbf{r}}' \int d\tilde{\mathbf{p}}' \delta \left\{ \mathcal{H}_0 \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}', \frac{\tilde{\mathbf{p}}'}{sV^{\frac{1}{3}}} \right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V - E \right\} \quad (0.3.273)$$

である。座標と運動量をスケールした $(\tilde{\mathbf{r}}'_i, \tilde{\mathbf{p}}'_i)$ からスケールしていない $(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)$ に変換して分配関数を書き直す。

$$d\tilde{\mathbf{r}}' d\tilde{\mathbf{p}}' = s^{3N} d\mathbf{r} d\mathbf{p} \quad (0.3.274)$$

の関係があることに注意して次式のように書き直す。

$$Y = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} s^{3N} \delta \left\{ \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V - E \right\} \quad (0.3.275)$$

ここで δ 関数の恒等式

$$\delta(f(s)) = \frac{\delta(s - s_0)}{|f'(s)|}, \quad f(s_0) = 0 \quad (0.3.276)$$

を用いる。

$$f(s) = \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V - E \quad (0.3.277)$$

とおき、 $f(s) = 0$ となるときの s を s_0 とおくと s_0 は次のように導出される。

$$\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s_0 + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V - E = 0 \quad (0.3.278)$$

$$\log s_0 = \frac{1}{gk_B T_0} \left\{ E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} - \frac{P_V^2}{2M} - P_0 V \right\} \quad (0.3.279)$$

$$\therefore s_0 = \exp \left\{ \frac{E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} - \frac{P_V^2}{2M} - P_0 V}{gk_B T_0} \right\} \quad (0.3.280)$$

また, $f'(s)$ は次の通り.

$$f'(s) = \frac{d}{ds} \left\{ \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V - E \right\} \quad (0.3.281)$$

$$= \frac{gk_B T_0}{s} \quad (0.3.282)$$

これらを用いると (0.3.275) 式の積分は次のように書き換えられる.

$$Y = \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} s^{3N} \delta(f(s)) \quad (0.3.283)$$

$$= \int_0^\infty ds \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{s^{3N+1}}{gk_B T_0} \delta(s - s_0) \quad (0.3.284)$$

$$= \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{1}{gk_B T_0} \int_0^\infty s^{3N+1} \delta(s - s_0) ds \quad (0.3.285)$$

$$= \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{1}{gk_B T_0} s_0^{3N+1} \quad (0.3.286)$$

$$= \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \quad (0.3.287)$$

$$\frac{1}{gk_B T_0} \exp \left\{ \frac{3N+1}{gk_B T_0} \left(E - \mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{P_s^2}{2Q} - \frac{P_V^2}{2M} - P_0 V \right) \right\} \quad (0.3.288)$$

$g = 3N + 1$ のとき

$$Y = \int_{-\infty}^\infty dP_s \int_0^\infty dV \int_{-\infty}^\infty dP_V \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \frac{1}{gk_B T_0} \exp \left\{ -\frac{\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + P_0 V}{k_B T_0} \right\} \exp \left(-\frac{P_s^2}{2Q} - \frac{P_V^2}{2M} \right) \quad (0.3.289)$$

$$\propto \int_0^\infty dV \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{p} \exp \left(-\frac{\mathcal{H}_0(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + P_0 V}{k_B T_0} \right) \quad (0.3.290)$$

となり, 定温定圧アンサンブルが得られることが確認できた.

0.3.3.7 能勢・アンダーセンの方法の運動方程式

能勢・アンダーセンの方法のハミルトニアン (0.3.269) 式を用いて正準方程式を書き下す.

$\tilde{\mathbf{r}}'_i, \tilde{\mathbf{p}}'_i, s, P_s, V, P_V$ について次の仮想時間 t' での運動方程式が得られる.

$$\frac{d\tilde{\mathbf{r}}'_i}{dt'} = \frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial \tilde{\mathbf{p}}'_i} \quad (0.3.291)$$

$$= \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{p}}'_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i'^2}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}' \right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.292)$$

$$= \frac{\tilde{\mathbf{p}}'_i}{m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} \quad (0.3.293)$$

$$\frac{d\tilde{\mathbf{p}}'_i}{dt'} = -\frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial \tilde{\mathbf{r}}'_i} \quad (0.3.294)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{r}}'_i} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.295)$$

$$= -\frac{\partial U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right)}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} \quad (0.3.296)$$

$$\frac{ds}{dt'} = \frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial P_s} \quad (0.3.297)$$

$$= \frac{\partial}{\partial P_s} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.298)$$

$$= \frac{P_s}{Q} \quad (0.3.299)$$

$$\frac{dP_s}{dt'} = -\frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial s} \quad (0.3.300)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial s} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.301)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'_i}{m_i s^3 V^{\frac{2}{3}}} - \frac{gk_B T_0}{s} \quad (0.3.302)$$

$$= \frac{1}{s} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}^2_i}{m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} - gk_B T_0 \right) \quad (0.3.303)$$

$$\frac{dV}{dt'} = \frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial P_V} \quad (0.3.304)$$

$$= \frac{\partial}{\partial P_V} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.305)$$

$$= \frac{P_V}{M} \quad (0.3.306)$$

$$\frac{dP_V}{dt'} = -\frac{\partial \mathcal{H}_{NA}}{\partial V} \quad (0.3.307)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial V} \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{2m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + U\left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{\mathbf{r}}'\right) + \frac{P_s^2}{2Q} + gk_B T_0 \log s + \frac{P_V^2}{2M} + P_0 V \right\} \quad (0.3.308)$$

$$= \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}'^2_i}{m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \quad (0.3.309)$$

座標と運動量を $(\tilde{r}'_i, \tilde{p}'_i)$ から (r_i, p_i) へ変換することで以下のように実時間 t での運動方程式が得られる。

$$\dot{r}_i = \frac{d}{dt} \left(V^{\frac{1}{3}} \tilde{r}'_i \right) \quad (0.3.310)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V^{\frac{2}{3}}} \tilde{r}'_i + V^{\frac{1}{3}} \dot{\tilde{r}}'_i \quad (0.3.311)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V} V^{\frac{1}{3}} \tilde{r}'_i + V^{\frac{1}{3}} \frac{d\tilde{r}'_i}{dt} \quad (0.3.312)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V} V^{\frac{1}{3}} \tilde{r}'_i + V^{\frac{1}{3}} \frac{\tilde{p}'_i}{m_i s V^{\frac{2}{3}}} \quad (0.3.313)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V} r_i + \frac{p_i}{m_i} \quad (0.3.314)$$

$$\dot{p}_i = s \frac{dp_i}{dt'} \quad (0.3.315)$$

$$= s \frac{d}{dt'} \frac{\tilde{p}'_i}{s V^{\frac{1}{3}}} \quad (0.3.316)$$

$$= s \left\{ \frac{d\tilde{p}'_i}{dt'} \frac{1}{s V^{\frac{1}{3}}} - \frac{\tilde{p}'_i}{s^2 V^{\frac{1}{3}}} \frac{ds}{dt'} - \frac{1}{3} \frac{\tilde{p}'_i}{s V^{\frac{4}{3}}} \frac{dV}{dt'} \right\} \quad (0.3.317)$$

$$= \frac{1}{V^{\frac{1}{3}}} \frac{d\tilde{p}'_i}{dt'} - \frac{\tilde{p}'_i}{s V^{\frac{1}{3}}} \frac{ds}{dt'} - \frac{1}{3} \frac{\tilde{p}'_i}{V^{\frac{4}{3}}} \frac{dV}{dt'} \quad (0.3.318)$$

$$= \frac{1}{V^{\frac{1}{3}}} \left(-\frac{\partial U}{\partial \tilde{r}'_i} \right) - \frac{\tilde{p}'_i}{s V^{\frac{1}{3}}} \frac{P_s}{Q} - \frac{1}{3} p_i \frac{\dot{V}}{V} \quad (0.3.319)$$

$$= -\frac{\partial U}{\partial r_i} - p_i \left(\frac{\dot{s}}{s} + \frac{\dot{V}}{3V} \right) \quad (0.3.320)$$

$$= F_i - p_i \left(\frac{\dot{s}}{s} + \frac{\dot{V}}{3V} \right) \quad (0.3.321)$$

$$\dot{s} = s \frac{ds}{dt'} \quad (0.3.322)$$

$$= s \frac{P_s}{Q} \quad (0.3.323)$$

$$\dot{P}_s = s \frac{dP_s}{dt'} \quad (0.3.324)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{p}_i'^2}{m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} - g k_B T_0 \quad (0.3.325)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - g k_B T_0 \quad (0.3.326)$$

$$\dot{V} = s \frac{dV}{dt'} \quad (0.3.327)$$

$$= s \frac{P_V}{M} \quad (0.3.328)$$

$$\dot{P}_V = s \frac{dP_V}{dt'} \quad (0.3.329)$$

$$= s \left\{ \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \right\} \quad (0.3.330)$$

これらにしたがって時間発展させることで定温定圧アンサンブルのシミュレーションを行うことができる。

0.3.3.8 温度と圧力が制御されていることの確認

物理系の温度と圧力が、能勢の方法やアンダーセンの方法と同様に制御されているのか確認する。物理系の瞬間温度

$$\mathcal{T}(t) = \frac{1}{gk_B} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} \quad (0.3.331)$$

を用いて (0.3.326) 式を書き換える。

$$\frac{dP_s}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gk_B T_0 \quad (0.3.332)$$

$$= gk_B (\mathcal{T}(t) - T_0) \quad (0.3.333)$$

(0.3.323) 式より $P_s = Q \frac{\dot{s}}{s}$ を代入する。

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\dot{s}}{s} \right) = \frac{1}{Q} gk_B (\mathcal{T}(t) - T_0) \quad (0.3.334)$$

したがって能勢の方法と同様に

$$\begin{cases} \mathcal{T}(t) > T_0 \text{ のとき} \rightarrow \frac{\dot{s}}{s} \text{ が増加} \rightarrow \mathbf{p}_i \text{ の増え方が小さくなる} \\ \mathcal{T}(t) < T_0 \text{ のとき} \rightarrow \frac{\dot{s}}{s} \text{ が減少} \rightarrow \mathbf{p}_i \text{ の増え方が大きくなる} \end{cases} \quad (0.3.335)$$

ことがわかる。圧力についても確認する。物理系の瞬間圧力

$$\mathcal{P}(t) = \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) \quad (0.3.336)$$

を用いて (0.3.330) 式を書き換える。

$$\frac{dP_V}{dt} = s \left\{ \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \right\} \quad (0.3.337)$$

$$= s(\mathcal{P}(t) - P_0) \quad (0.3.338)$$

したがってアンダーセンの方法と同様に粒子の運動量と体積の変化の仕方に、温度差や圧力差が反映されていることがわかる。

0.3.3.9 能勢・アンダーセンの方法の時間発展

シミュレーションセルの一辺の長さ $L = V^{\frac{1}{3}}$ でスケールした座標と運動量 $(\tilde{\mathbf{r}}_i, \tilde{\mathbf{p}}_i)$ を用いて、実時間での運動方程式を書き換える。

$$\dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i = \frac{dt'}{dt} \frac{d\tilde{\mathbf{r}}_i}{dt'} \quad (0.3.339)$$

$$= s \frac{\tilde{\mathbf{p}}'_i}{m_i s^2 V^{\frac{2}{3}}} \quad (0.3.340)$$

$$= \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \quad (0.3.341)$$

$$\dot{\tilde{\mathbf{p}}}_i = \frac{d}{dt} \left(V^{\frac{1}{3}} \mathbf{p}_i \right) \quad (0.3.342)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V^{\frac{2}{3}}} \mathbf{p}_i + V^{\frac{1}{3}} \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} \quad (0.3.343)$$

$$= \frac{\dot{V}}{3V^{\frac{2}{3}}} \mathbf{p}_i + V^{\frac{1}{3}} \left\{ \mathbf{F}_i - \left(\zeta + \frac{\dot{V}}{3V} \right) \mathbf{p}_i \right\} \quad (0.3.344)$$

$$= V^{\frac{1}{3}} \mathbf{F}_i - \zeta \mathbf{p}_i \quad (0.3.345)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dt'}{dt} \frac{dV}{dt'} \quad (0.3.346)$$

$$= s \frac{P_V}{M} \quad (0.3.347)$$

$$\frac{dP_V}{dt} = \frac{dt'}{dt} \frac{dP_V}{dt'} \quad (0.3.348)$$

$$= s \left\{ \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \right\} \quad (0.3.349)$$

$$= s \left\{ \frac{1}{3V} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \right\} \quad (0.3.350)$$

ここで $\eta \equiv \log s$ を導入する。物理量 $A = A(\tilde{\mathbf{r}}, \tilde{\mathbf{p}}, V, P_V, \eta, \zeta)$ の時間変化は次のように与えられる。

$$\frac{dA}{dt} = \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} + \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{p}}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} + \dot{V} \frac{\partial A}{\partial V} + \dot{P}_V \frac{\partial A}{\partial P_V} + \dot{\eta} \frac{\partial A}{\partial \eta} + \dot{\zeta} \frac{\partial A}{\partial \zeta} \quad (0.3.351)$$

$$= \left\{ \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{r}}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} + \sum_{i=1}^N \dot{\tilde{\mathbf{p}}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} + \dot{V} \frac{\partial}{\partial V} + \dot{P}_V \frac{\partial}{\partial P_V} + \dot{\eta} \frac{\partial}{\partial \eta} + \dot{\zeta} \frac{\partial}{\partial \zeta} \right\} A \equiv DA \quad (0.3.352)$$

この微分方程式の形式解として

$$A(\tilde{\mathbf{r}}(t), \tilde{\mathbf{p}}(t), V(t), P_V(t), \eta(t), \zeta(t)) = e^{tD} A(\tilde{\mathbf{r}}(0), \tilde{\mathbf{p}}(0), V(0), P_V(0), \eta(0), \zeta(0)) \quad (0.3.353)$$

がある。これを用いると時刻 $t + \Delta t$ における物理量 A は次のように表される。

$$\begin{aligned} A(\tilde{\mathbf{r}}(t + \Delta t), \tilde{\mathbf{p}}(t + \Delta t), V(t + \Delta t), P_V(t + \Delta t), \eta(t + \Delta t), \zeta(t + \Delta t)) \\ = e^{(t + \Delta t)D} A(\tilde{\mathbf{r}}(0), \tilde{\mathbf{p}}(0), V(0), P_V(0), \eta(0), \zeta(0)) \end{aligned} \quad (0.3.354)$$

$$= e^{\Delta t D} e^{tD} A(\tilde{\mathbf{r}}(0), \tilde{\mathbf{p}}(0), V(0), P_V(0), \eta(0), \zeta(0)) \quad (0.3.355)$$

$$= e^{\Delta t D} A(\tilde{\mathbf{r}}(t), \tilde{\mathbf{p}}(t), V(t), P_V(t), \eta(t), \zeta(t)) \quad (0.3.356)$$

この式から、時刻 $t + \Delta t$ での物理量を得るためには時刻 t での物理量に演算子 $e^{\Delta t D}$ を作用させればよいことがわかる。 $e^{\Delta t D}$ を次のように分割する。

$$D = D_1 + D_2 + D_3 + D_4 + D_5 \quad (0.3.357)$$

$$\left\{ \begin{aligned} D_1 &= \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{r}}_i} + s \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{3m_i V^{\frac{5}{3}}} \frac{\partial}{\partial P_V} \\ D_2 &= s \frac{P_V}{M} \frac{\partial}{\partial V} \\ D_3 &= V^{\frac{1}{3}} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} + s \left(\frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i - P_0 \right) \frac{\partial}{\partial P_V} \\ D_4 &= \zeta \frac{\partial}{\partial \eta} - \zeta \sum_{i=1}^N \tilde{\mathbf{p}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{\mathbf{p}}_i} \\ D_5 &= \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} - g k_B T_0 \right) \frac{\partial}{\partial \zeta} \end{aligned} \right. \quad (0.3.358)$$

この分割に対応して時間発展演算子 $e^{\Delta t D}$ も

$$e^{\Delta t D} = e^{\frac{\Delta t}{2} D_5} e^{\frac{\Delta t}{2} D_4} e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\Delta t D_1} e^{\frac{\Delta t}{2} D_2} e^{\frac{\Delta t}{2} D_3} e^{\frac{\Delta t}{2} D_4} e^{\frac{\Delta t}{2} D_5} + \mathcal{O}((\Delta t)^3) \quad (0.3.359)$$

と分割する。この分割の順番に対応して、シミュレーションでは次の順番で時間発展させる。

$$\zeta \leftarrow \zeta + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} - g k_B T_0 \right) \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.360)$$

$$\tilde{\mathbf{p}}_i \leftarrow \tilde{\mathbf{p}}_i e^{-\zeta \frac{\Delta t}{2}} \quad (0.3.361)$$

$$\eta \leftarrow \eta + \zeta \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.362)$$

$$\tilde{\mathbf{p}}_i \leftarrow \tilde{\mathbf{p}}_i + V^{\frac{1}{3}} \mathbf{F}_i \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.363)$$

$$P_V \leftarrow P_V + s \left(\frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i - P_0 \right) \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.364)$$

$$V \leftarrow V + s \frac{P_V}{M} \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.365)$$

$$\tilde{\mathbf{r}}_i \leftarrow \tilde{\mathbf{r}}_i + \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \Delta t \quad (0.3.366)$$

$$P_V \leftarrow P_V + s \sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{3m_i V^{\frac{5}{3}}} \Delta t \quad (0.3.367)$$

$$V \leftarrow V + s \frac{P_V}{M} \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.368)$$

$$\tilde{\mathbf{p}}_i \leftarrow \tilde{\mathbf{p}}_i + V^{\frac{1}{3}} \mathbf{F}_i \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.369)$$

$$P_V \leftarrow P_V + s \left(\frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \mathbf{r}_i - P_0 \right) \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.370)$$

$$\eta \leftarrow \eta + \zeta \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.371)$$

$$\tilde{\mathbf{p}}_i \leftarrow \tilde{\mathbf{p}}_i + V^{\frac{1}{3}} \mathbf{F}_i \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.372)$$

$$\zeta \leftarrow \zeta + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i=1}^N \frac{\tilde{\mathbf{p}}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} - g k_B T_0 \right) \frac{\Delta t}{2} \quad (0.3.373)$$

0.4 MD シミュレーションの解析

解析した物理量の中で、物理量の説明に数式や長い文章を含み、第一章・第二章のどちらでも登場するものを、ここであらかじめ説明する。MD シミュレーションの解析では、キャビティ計算のためのプログラムを除いて、申請者が開発したプログラムを用いた。解析プログラムを自作したのは、物理量の計算方法を理解し、必要な物理量を臨機応変に計算するためである。

0.4.1 root-mean-square deviation

β バレル構造の揺らぎの程度を評価するために、以下で定義される root-mean-square deviation(RMSD) を算出した。

$$RMSD = \min \left\{ \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^0)^2} \right\},$$

ここで、 N は主鎖の N 原子、 C_α 原子、 C 原子の総数であり、 \mathbf{r}_i は MD シミュレーションで得られた座標の集合、 \mathbf{r}_i^0 は結晶構造の座標の集合である。最小化は、四元数を用いて、幾何中心に対する \mathbf{r}_i の剛体の並進と回転に対して行った [59]。決まった構造を持たない天然変性領域は除外し、RvSAHS1 では Glu31 から Ser167 まで、LFABP では Ser2 から Arg126 までの領域を RMSD の計算に含めた。

0.4.2 root-mean-square fluctuation

RvSAHS1 の局所的な構造安定性を評価するために、以下で定義される root-mean-square fluctuation (RMSF) を算出した。

$$RMSF_i = \sqrt{\langle (\mathbf{r}_i(t) - \langle \mathbf{r}_i \rangle)^2 \rangle},$$

ここで、 $\langle \dots \rangle$ は時間平均を表し、 \mathbf{r}_i は残基 i の C_α 原子の座標ベクトルである。

0.4.3 B 因子 (温度因子)

本シミュレーションで得られた RMSF を結晶構造解析で得られた B 因子と比較するために、RMSF から B 因子を算出した。B 因子とは原子の熱振動の程度を表す物理量であり、温度因子とも呼ばれる。X 線結晶構造解析において、原子が熱振動すると原子散乱因子が $\exp \{-B(\sin \theta / \lambda)^2\}$ だけ減少し、散乱強度がデバイ・ワーラー因子 $\exp \{-2B(\sin \theta / \lambda)^2\}$ だけ減少する [60]²⁾。すなわち、実測された散乱強度 $I(\mathbf{G})$ は、原子が静止しているときの散乱強度 $I_0(\mathbf{G})$ と以下の関係がある。

$$I(\mathbf{G}) = I_0(\mathbf{G})e^{-2B(\sin \theta / \lambda)^2} \quad (0.4.1)$$

この関係を用いて、実験では以下のように B 因子が決定されている [62]。

散乱強度は構造因子 $F(\mathbf{G})$ の二乗に比例する。つまり比例定数を C として以下の式が成り立つ。

$$I(\mathbf{G}) = CF(\mathbf{G}) \cdot F^*(\mathbf{G}) \quad (0.4.2)$$

$$= C \sum_{j=1}^N f_j e^{i2\pi \mathbf{G} \cdot \mathbf{x}_j} \sum_{k=1}^N f_k e^{i2\pi \mathbf{G} \cdot \mathbf{x}_k} \quad (0.4.3)$$

$$= C \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^N f_j f_k e^{i2\pi \mathbf{G} \cdot (\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k)} \quad (0.4.4)$$

ここで N はユニットセルを構成する原子数である。 \mathbf{G} の変化が十分大きく、 $[2\pi \mathbf{G} \cdot (\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k)]$ の値が $[0; 2\pi]$ の範囲で均等に分布すると仮定する。このとき、 $j \neq k$ の全ての項の和はゼロとなり、以下の通りに $j = k$ のみが残る。

$$I(\mathbf{G}) = C \sum_{i=1}^N f_i^2 \quad (0.4.5)$$

原子が熱振動することで原子散乱因子は $\exp \{-B(\sin \theta / \lambda)^2\}$ だけ減少する。すなわち、原子が静止している時の原子散乱因子を f^0 として、以下の式が成り立つ。

$$f_i^2 = \exp \left[-2B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2} \right] \times (f_i^0)^2 \quad (0.4.6)$$

2) 因子 $\exp \{-B(\sin \theta / \lambda)^2\}$ をデバイ・ワーラー因子と呼ぶことも、 B をデバイ・ワーラー因子と呼ぶこともある [61]。本論文では B を B 因子、 $\exp \{-B(\sin \theta / \lambda)^2\}$ をデバイ・ワーラー因子と呼ぶ。

(0.4.5) 式に (0.4.6) 式を代入し、両辺の対数をとって整理すると、以下の式を導出できる。

$$\log_e \frac{I(\mathbf{G})}{\sum_i (f_i^0)^2} = \log_e C - 2B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2} \quad (0.4.7)$$

各 $\sin \theta / \lambda$ において、各原子の原子構造因子 f_i^0 の値はすでに計算され、公開されている [63]. (0.4.7) 式を用いて横軸に $(\sin \theta / \lambda)^2$ 、縦軸に $\log_e \frac{I(\mathbf{G})}{\sum_i (f_i^0)^2}$ の直線をプロットしたグラフをウィルソンプロットという。このウィルソンプロットの傾きから各原子の B 因子が求まる。

B 因子と平均二乗変位の関係式を導出する。結晶中で各原子がそれぞれ等方的に調和振動していると仮定する。その振動の変位ベクトルを $\Delta \mathbf{r} = (\bar{u}, \bar{v}, \bar{w})$ とすると、振動が等方的であるので、 $\bar{v} = \bar{u}$ かつ $\bar{w} = \bar{u}$ である。このとき、ある原子の原子核の存在確率 $\rho_1(\mathbf{x})$ は、振動振幅の平均二乗変位 \bar{u}^2 をその分散とする正規分布関数

$$\rho_1(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi\bar{u}^2)^{3/2}} e^{-\mathbf{x}^2/2\bar{u}^2} \quad (0.4.8)$$

で与えられる。熱振動している原子の電子密度 $\rho(\mathbf{x})$ は、静止している原子の電子密度 $\rho_0(\mathbf{x})$ と比較して広がった分布になる。この広がり、 $\rho_0(\mathbf{x})$ に $\rho_1(\mathbf{x})$ を、たたみ込みをすることで考慮する。

$$\rho(\mathbf{x}) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho_0(\mathbf{y}) \rho_1(\mathbf{x} - \mathbf{y}) d\mathbf{y} \quad (0.4.9)$$

$$=: \rho_0 * \rho_1(\mathbf{x}) \quad (0.4.10)$$

散乱振幅 $A(\mathbf{G})$ (\mathbf{G} : 逆格子ベクトル) は $\rho(\mathbf{x})$ のフーリエ変換で与えられる。

$$A(\mathbf{G}) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} \quad (0.4.11)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \rho_0 * \rho_1(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} \quad (0.4.12)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \rho_0(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_1(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} \quad (0.4.13)$$

第二式から第三式の変形では、たたみ込みのフーリエ変換がフーリエ変換の積になる性質を使用した。第三式右辺第二成分について、(0.4.8) 式を代入することで、積分を実行する。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \rho_1(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} = \frac{1}{(2\pi\bar{u}^2)^{3/2}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(-\frac{\mathbf{x}^2}{2\bar{u}^2} + i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}\right) d\mathbf{x} \quad (0.4.14)$$

$$= \frac{1}{(2\pi\bar{u}^2)^{3/2}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{1}{2\bar{u}^2} \left\{(\mathbf{x} - 2\pi^{\frac{1}{2}}\bar{u}^2\mathbf{G})^2 - 4\pi\bar{u}^4\mathbf{G}^2\right\}\right] d\mathbf{x} \quad (0.4.15)$$

$$= \frac{1}{(2\pi\bar{u}^2)^{3/2}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left\{-\frac{1}{2\bar{u}^2}\mathbf{x}'^2\right\} d\mathbf{x}' \exp\{-2\pi\bar{u}^2\mathbf{G}^2\} \quad (0.4.16)$$

$$= \exp\{-2\pi\bar{u}^2\mathbf{G}^2\} \quad (0.4.17)$$

ゆえに散乱振幅 $A(\mathbf{G})$ は

$$A(\mathbf{G}) = A_0(\mathbf{G}) e^{-2\pi\bar{u}^2\mathbf{G}^2} \quad (A_0(\mathbf{G}) := \int_{-\infty}^{\infty} \rho_0(\mathbf{x}) e^{i2\pi\mathbf{G} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x}) \quad (0.4.18)$$

となり、これを用いると散乱強度 $I(\mathbf{G})$ は以下の通り.

$$I(\mathbf{G}) = |A(\mathbf{G})|^2 \quad (0.4.19)$$

$$= I_0(\mathbf{G})e^{-4\pi\bar{u}^2 G^2} \quad (I_0(\mathbf{G}) := A_0(\mathbf{G})^2) \quad (0.4.20)$$

$$= I_0(\mathbf{G})e^{-2 \cdot 8\pi^2 \bar{u}^2 (\sin \theta / \lambda)^2} \quad (0.4.21)$$

ここで $I_0(\mathbf{G})$ は原子が静止している状態での散乱強度である. 第三式では, 結晶面で X 線が反射されるときブラッグの式が成り立つことから, 入射面に対する入射 X 線の角度 θ と入射 X 線の波長 λ を用いて, 逆格子ベクトルが

$$G = |\mathbf{G}| = \frac{2 \sin \theta}{\lambda} \quad (0.4.22)$$

の関係にあることを使用した. したがって B 因子は平均二乗変位 Δr^2 と

$$B = 8\pi^2 \bar{u}^2 = \frac{8}{3} \pi^2 \Delta r^2 \quad (0.4.23)$$

の関係にある. ただし (0.4.23) 式の導出には各原子が, 等方的かつ独立に, 調和振動していると仮定した.

(0.4.23) 式の妥当性は確認されている. タンパク質の動的性質を調べた研究 [60] において, 分子動力学計算で得られる平均二乗変位と, 計測された B 因子から (0.4.23) 式を用いて算出された平均二乗変位の値が, 概ね一致することが報告されている.

0.5 B 因子の規格化

異なる二つの B 因子を比較する際には, B 因子の値を規格化する必要がある. 本研究では以下の通りに規格化を行った [65].

規格化に先立って, 他の値に比べて極端に離れた値 (外れ値) が含まれていないかどうかを確認する. まず, B 因子の中央値 \tilde{B} を計算する. 以下では中央値を表す記号として med を導入し, $\tilde{B} = \text{med}(B_i)$ と表すことにする. 次に, \tilde{B} からの差の絶対値の中央値 (median of absolute displacements; MAD) を計算する. すなわち, $MAD = \text{med}(|B_i - \tilde{B}|)$ である. アミノ酸残基 i の判定係数

$$M_i = 0.6745 \times \frac{|B_i - \tilde{B}|}{MAD}. \quad (0.5.1)$$

が 3.5 よりも大きいとき, アミノ酸残基 i を外れ値とみなす.

ここで 0.6745 の係数を乗じているのは, 一般にガウス分布に従う測定値において, その標準偏差 σ を用いて $MAD = 0.6745\sigma$ となるからである. この関係は次のように確かめられる. 以下では, 平均値 \bar{x} , 標準偏差 σ のガウス分布を

$$G_{\bar{x}, \sigma} = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\bar{x})^2/2\sigma^2} \quad (0.5.2)$$

と表す。ガウス分布に従う測定値 x について、中央値 \tilde{x} は平均値 \bar{x} に一致する。このとき MAD の定義より、

$$\int_{\tilde{x}}^{MAD} G_{\tilde{x},\sigma} dx = \int_{MAD}^{\infty} G_{\tilde{x},\sigma} dx \quad (0.5.3)$$

が成り立つ。一方で $G_{\tilde{x},\sigma}$ のグラフは $x = \tilde{x}$ を境に対称であるから、この式は次のように書き換えられる。

$$\int_{\tilde{x}}^{MAD} G_{\tilde{x},\sigma} dx = \frac{1}{4} \int_{-\infty}^{\infty} G_{\tilde{x},\sigma} dx \quad (0.5.4)$$

$$= \frac{1}{4} \quad (0.5.5)$$

ガウス分布を積分 (正規誤差積分) した表を参照すると [66]、この式を満たすのは $MAD = 0.67\sigma$ である。

一組の B 因子の値がガウス分布に従うと仮定すると、中央値 \tilde{B} は平均値 \bar{B} に一致し、外れ値の判定 $M_i > 3.5$ は $|B_i - \bar{B}| > 3.5\sigma$ となる。これを満たす B 因子は全体の 0.05% 程度である。なぜなら、平均値 \bar{x} 、標準偏差 σ のガウス分布を $\bar{x} - 3.5\sigma < x < \bar{x} + 3.5\sigma$ の範囲において積分した値が 99.95 だからである [66]。

最後に、外れ値を除いた一組の B 因子から平均値 μ_{noout} と標準偏差 σ_{noout} を計算する。これらを用いて B 因子を次式の通りに規格化する。

$$B_{\text{norm},i} = \frac{B_i - \mu_{\text{noout}}}{\sigma_{\text{noout}}}$$

第一章 RvSAHS1 の動的性質の解明

序章で述べた通り、クマムシ特有の SAHS タンパク質は、クマムシの乾眠に関連することが示唆されているものの、その機能が明らかになっていない。SAHS タンパク質の結晶構造は哺乳類の FABP と共通しており、FABP では立体構造の性質がその機能と関係することから、SAHS タンパク質の機能を考察するためにはその動的な性質の解明が鍵になる。

そこで本研究では、乾眠能力のあるクマムシ *Ramazzottius varieornatus* の SAHS タンパク質のひとつ (RvSAHS1) の構造の動的な性質を、分子動力学法を用いて調べた。まず、RvSAHS1 とヒト LFABP の水溶液中におけるシミュレーションを行い、RvSAHS1 の動的な性質を LFABP と比較・評価した。次に、RvSAHS1 の乾燥過程におけるシミュレーションを行い、水溶液中における性質からの変化を調べた。

ここで、比較対象に LFABP を選択した理由は二点ある。一点目は、序章で述べた通り、LFABP のアミノ酸配列は FABP の中で RvSAHS1 のアミノ酸配列に比較的近いことである。二点目は、SAHS タンパク質には β パレル構造の内側にリガンド結合サイトが二箇所あることである [44, 45]。FABP の中で複数のリガンドを同時に取り込むのは LFABP のみであるから [57, 52]、LFABP には他の FABP よりも SAHS タンパク質に共通する点が多い。

1.1 シミュレーションの詳細

1.1.1 溶液中における RvSAHS1 の初期条件の準備

RvSAHS1 の初期構造は、結晶構造 (PDB ID: 5XN9, chain A; alternate locations identifier :A) を用いて作成した。第一に、PDB 構造に含まれる金属イオンやカルボン酸などの溶媒分子はすべて取り除いた。第二に、タンパク質の末端部分を以下の通りにモデリングした。精製過程で生じたセリン残基 (Ser30) [44] を除去した後、UCSF chimera[67] を用いて、N 末端 (Ala20-Ala30) と C 末端 (Ser168-Ser169) の両方で、決まった構造をもたない天然変性領域のモデルを作成した。タンパク質の全長ではなく Ala20 以降を採用したのは、RvSAHS1 のアミノ酸配列を signalP[68] で解析したところ、Met1 から Gly19 はシグナル配列であり、Gly19 と Ala20 の間で切断が起こることが予測されたからである。第三に、AmberTools18[69] を用いてタンパク質にプロトンを付加した。ここで、両末端はキャップしておらず、電荷をもったままである。第四に、シミュレーションセルを用意した。68.36 × 68.36 × 68.36 Å³ の体積を持つシミュレーションセルにタンパク質を配置し、その周りを 3 つの Na⁺ カウンターイオンと、溶媒の水分子で満たした。末端部分のモデリング (第二の手順) 以降の処理を繰り返し行い、天然変性領域の構造や運動量を変えて、10 種類の初期条件を用意した。これらの水分子と全原子数の平均は、それぞれ 9,522 個、30,950 個であった。

1.1.2 溶液中における LFABP の初期条件の準備

初期構造は、ヒト LFABP の結晶構造 (PDB ID: 3STN; alternate locations identifier :A) を用いて、RvSAHS1 と同様にして作成した。シミュレーションボックスは $55.93 \times 55.93 \times 55.93 \text{ \AA}^3$ に設定した。水分子の平均数は 4,789 個、全原子の平均数は 16,391 個であった。

1.1.3 溶液中のシミュレーションの条件の詳細

RvSAHS1 とヒト LFABP について、水溶液中の全原子分子動力学シミュレーションを行った。シミュレーションに使用したプログラムは Generalized-Ensemble Molecular Biophysics (GEMB) である。このプログラムは、H. Okumura によって作成され、これまでに多くの生体分子に適用されてきた [70, 71, 72, 73, 74]。タンパク質とイオンには AMBER ff14SB 力場 [75]、水分子には TIP3P 剛体モデル [76] を用い、Lennard-Jones 相互作用は 12.0 \AA のカットオフ距離内で評価した。静電相互作用は particle mesh Ewald 法 [77] を用いて計算し、reversible REference System Propagator Algorithm (r-RESESPA) [78] を適用した。溶媒原子間の非結合性相互作用、その他の非結合性相互作用、タンパク質の結合性相互作用について、時間刻みをそれぞれ 4.0, 2.0, 0.5 fs に調整した。時間刻みを 4.0 fs と長く設定することができるのは、水分子にシンプレクティックな剛体アルゴリズムを適用しているためである [79, 80]。温度と圧力は、能勢・フーバーの方法 [81] とアンダーセンの方法 [82] を用いて、それぞれ 300 K と 0.1 MPa に制御した。それぞれのシミュレーションは、異なる初期条件から始めて、平衡化のための 20 ns を含む 300 ns で行った。

1.1.4 乾燥過程における RvSAHS1 の初期条件の準備

200 ns の間、1 ns ごとに 50 個の水分子をランダムに取り除くことで乾燥を再現した。初期条件は、水溶液中における 10 通りのシミュレーションで得られた最後の分子構造と運動量を採用した。温度は能勢・フーバーの方法 [81, 83] を用いて 300 K に制御した。ただし、ここでは圧力を制御せずシミュレーションセルの体積を固定し、周期的な境界条件の下での RvSAHS1 の自己相互作用を避けた。

この乾燥方法では、シミュレーションの最後には水分子が完全に取り除かれる。水分子を完全に取り除くことは、クマムシの乾眠を再現するために必要である。クマムシの乾眠についての実験では、クマムシを相対湿度 0% の環境に数時間おく [41, 84]。相対湿度 0% の環境に数時間置かれたクマムシの体内に残る水分量は、水和状態の約 2% 程度である [11]。クマムシの体内に残っている水分が均一に分布していると仮定すると、SAHS タンパク質の周りにある水分子の数も水和状態の 2% 程度である。

1.2 結果と考察

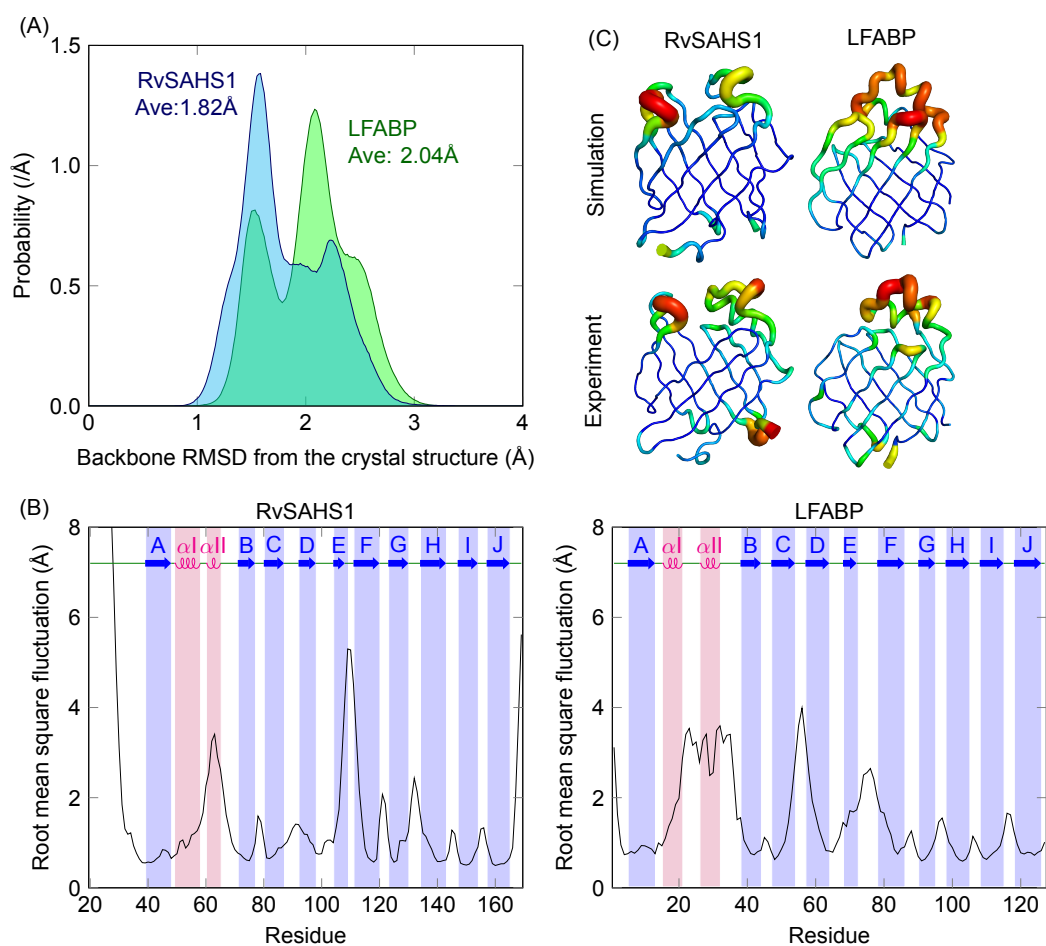


図 1.1 RvSAHS1 とヒト LFABP の構造安定性の比較. (A) RMSD の分布. RvSAHS1 では Glu31 から Ser167 の, ヒト LFABP では Ser2 から Arg126 の C_{α} , C, N の座標を用いて計算した. (B) RvSAHS1 とヒト LFABP の RMSF. 青い矢印は β A ストランドから β J の 10 本のストランドを, 赤いバネは α ヘリックス (α I and α II) を表す. (C) 本シミュレーションと結晶構造解析 [44, 85] から得られた B 因子. 赤いほど B 因子の値が大きく, 青いほど値が小さい. (C) の四枚の画像は PyMOL[86] を用いて生成された. Reprinted with permission from *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 32, 9125-9154. Copyright 2021 American Chemical Society.

1.2.1 β バレル構造の安定性

RvSAHS1 と LFABP の RMSD の平均値は、それぞれ 1.82 Å と 2.04 Å であった。また、ピークの高さは異なるものの、RvSAHS1 と LFABP の分布には 2 つの大きなピークが存在する (図 1.1A)。分布の幅も、RvSAHS1 と LFABP の両方でほぼ同じである。これらの事実は、RvSAHS1 の全体的な β バレル構造の揺らぎは LFABP と同様であることを示している。

揺らぎが大きい箇所を特定するために、RMSF を計算した (図 1.1B)。N 末端と C 末端に加えて、RvSAHS1 では β E- β F ループと α II ヘリックス、LFABP では 2 つの α ヘリックスと β C- β D ループに大きな揺らぎが見られる。FABP では、2 つの α ヘリックスと、この領域に近い β ループによってリガンドの出入り口が構成される。つまり、今回大きな揺らぎが確認された箇所は、リガンドの出入り口の一部である。そこで、次の節では、N 末端にある、決まった構造を持たない天然変性領域とリガンド出入り口の性質を詳しく調べる。

シミュレーションの妥当性を検証するために、RMSF から B 因子を計算し、結晶構造解析から得られている B 因子 [44, 85] と比較した。図 1.1C に示すように、シミュレーションの B 因子は、結晶構造解析の B 因子とよく一致している。たとえば、RvSAHS1 の β E- β F ループでは、シミュレーションと結晶構造解析の両方で最大の揺らぎが見られる。また、LFABP の α II ヘリックスと β C- β D ループでの揺らぎも共通している。したがって、本シミュレーションは実験結果を再現できている。なお、本シミュレーションの妥当性については、後述する通り高速原子間力顕微鏡による観測結果からも確認している。

1.2.2 N 末端の天然変性領域の揺らぎ

N 末端にある、決まった構造を取らない天然変性領域は、水溶液中を大きく揺らぐことも、 β バレル領域に接触することもあった。

まず、この領域の揺らぎを調べるために、N 末端 (Ala20) の C_{α} 原子と β バレルドメイン (Ala30-Ser169) の C_{α} 原子の間の最短距離を測定した (図 1.2 黒線)。N 末端は β バレルドメインから最大 30 Å 程度まで離れることが明らかになった。この距離は、 β バレルドメインを球とみなしたときの直径と同程度である。

つぎに、 β バレル領域に接触する性質を調べるために、上でプロットした分布を接触状態と解離状態の 2 つに分類した (図 1.2 赤・青)。接触していることの判定は、N 末端と β バレルドメインの重原子 (水素を除く) の最小距離が 5.5 Å 以下であれば、接触しているとみなした。全スナップショット数の中で、N 末端が β バレルと接触している割合は $55 \pm 17\%$ であった。

シミュレーションの結果の妥当性を検証するために、自然科学研究機構生命創成探究センター内橋貴之教授、渡辺大輝博士との共同研究を行った。両氏による、高速原子間力顕微鏡 (high-speed atomic force microscopy; HS-AFM) を用いた SAHS タンパク質の観測により、球状部分から伸びる天然変性領域が大きな揺らぎを持つことがわかった (図 1.2B)。シミュレーションで得られたスナップショットと比較すると、二つの画像はよく似ている (図 1.2C)。また、HS-AFM で観測された、N 末端が β バレルに接触する割合は、 $34 \pm 7\%$ であった。この結果は、シミュレーションで

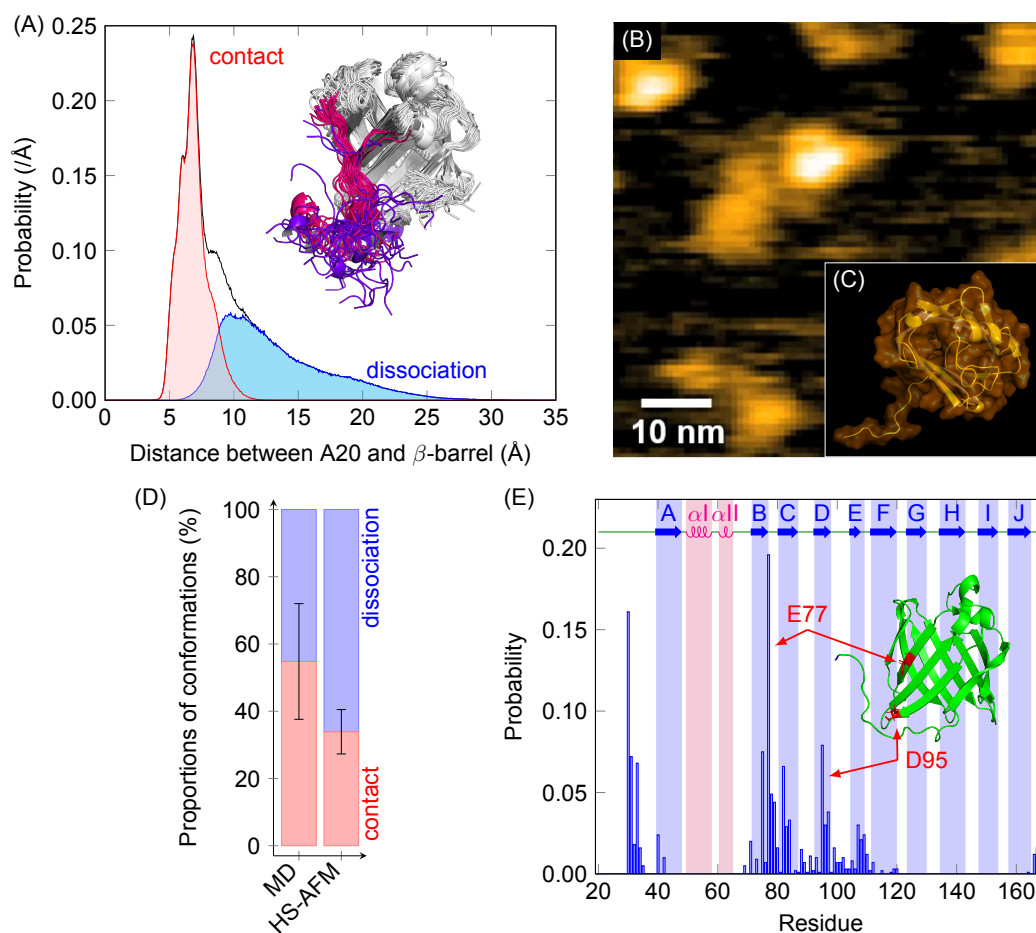


図 1.2 N 末端の天然変性領域の揺らぎ. (A)(黒)N 末端 (Ala20) と β バレル領域 (Ala30-Ser169) の間の最短 C_{α} - C_{α} 距離の分布. この分布を, N 末端が β バレル領域と接触しているときの分布 (赤) と, 分離しているときの分布 (青) に分けた. 添えられたタンパク質の構造は, 本シミュレーションから得られた構造のいくつかを重ね合わせたもの. N 末端の天然変性領域を色付けしている. N 末端が β バレル領域に接触しているときは赤色, 接触していないときは青. (B) HS-AFM で観測された RvSAHS1. (名古屋大学の内橋貴之教授, 自然科学研究機構生命創成探求センターの渡辺大輝博士 (当時) との共同研究) (C) シミュレーションから得られた構造のひとつ. タンパク質の表面を薄く表示している. (D) シミュレーションと HS-AFM から求めた, N 末端 (ALA20) と β バレル領域の接触比. (E) β バレル領域の各アミノ酸残基に対する N 末端 (Ala20) の接触頻度. 上位二つのアミノ酸 (E77, D95) を, タンパク質の構造上に赤く表示した. (A,C,E) のタンパク質の図は PyMOL[86] を用いて作成した. Reprinted with permission from *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 32, 9125-9154. Copyright 2021 American Chemical Society.

得られた接触割合と、誤差の範囲内で一致している (図 1.2D)。HS-AFM の接触割合がシミュレーションから得られた接触割合よりもわずかに高い原因は、以下で述べる通り N 末端が負電荷と接触しやすいため、負の電荷を帯びたマイカ基板に引き寄せられたためだと考えられる。これらの事実は、シミュレーションで確認された N 末端の大きな揺らぎが HS-AFM の観測と一致していることを示している。

最後に、N 末端の接触特性を調べるために、Ala20 と β パレルドメインのアミノ酸残基との接触分布を作成した (図 1.2E)。この分布には二つの顕著なピークがあり、それぞれ Glu77 と Asp95 に対応することがわかった。この結果は、N 末端が負に帯電したアミノ酸残基と接触する傾向があることを示している。

1.2.3 リガンドの出入り口の性質

RMSF の結果では、RvSAHS1 では β E- β F ループ、LFABP では β C- β D ループに大きな揺らぎが見られた。そこで本研究では、リガンドの出入り口の大きさを評価するために、RvSAHS1 では Gln107–Glu112 領域と α ヘリックス領域 (Phe50–Tyr64)、LFABP では Thr53–Lys57 領域と α ヘリックス領域 (Phe15–Lys33) の間の最短 N, C $_{\alpha}$, C 原子間距離を採用した (図 1.3)。

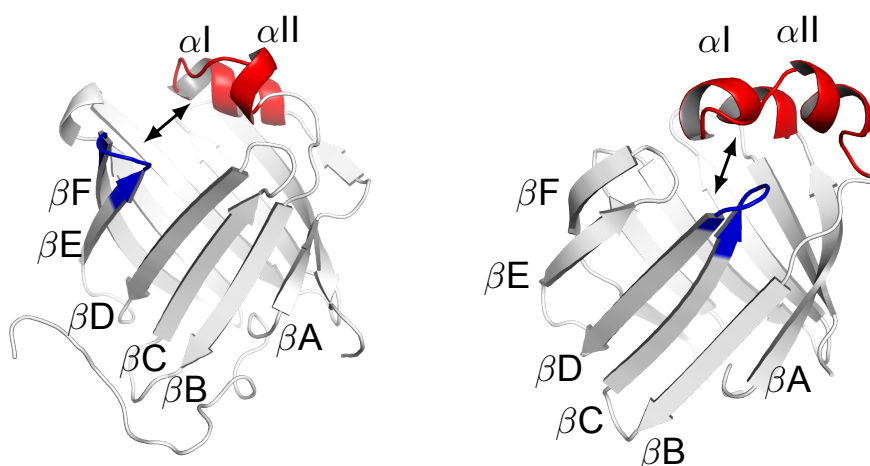


図 1.3 本研究で定義した、リガンド出入り口の場所。(左)RvSAHS1. α ヘリックス (Phe50–Tyr64) 領域を赤く、Gln107–Glu112 領域を青く表示。(右)LFABP. α ヘリックス (Phe15–Lys33) 領域を赤く、Thr53–Lys57 領域を青く表示。それぞれのタンパク質の構造は PyMOL[86] を用いて生成した。Reproduced in part with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

リガンド出入り口の大きさの分布を確認した (図 1.4A)。RvSAHS1 のリガンド出入り口の大きさの最小値、最大値はそれぞれ 4.6 Å, 20.2 Å であるのに対し、LFABP ではそれぞれ 3.0 Å, 11.7 Å である。このことから、RvSAHS1 は LFABP よりもリガンド出入り口の可変領域が広いこと、RvSAHS1 は LFABP よりも出入り口を大きく開くことができることが明らかになった。

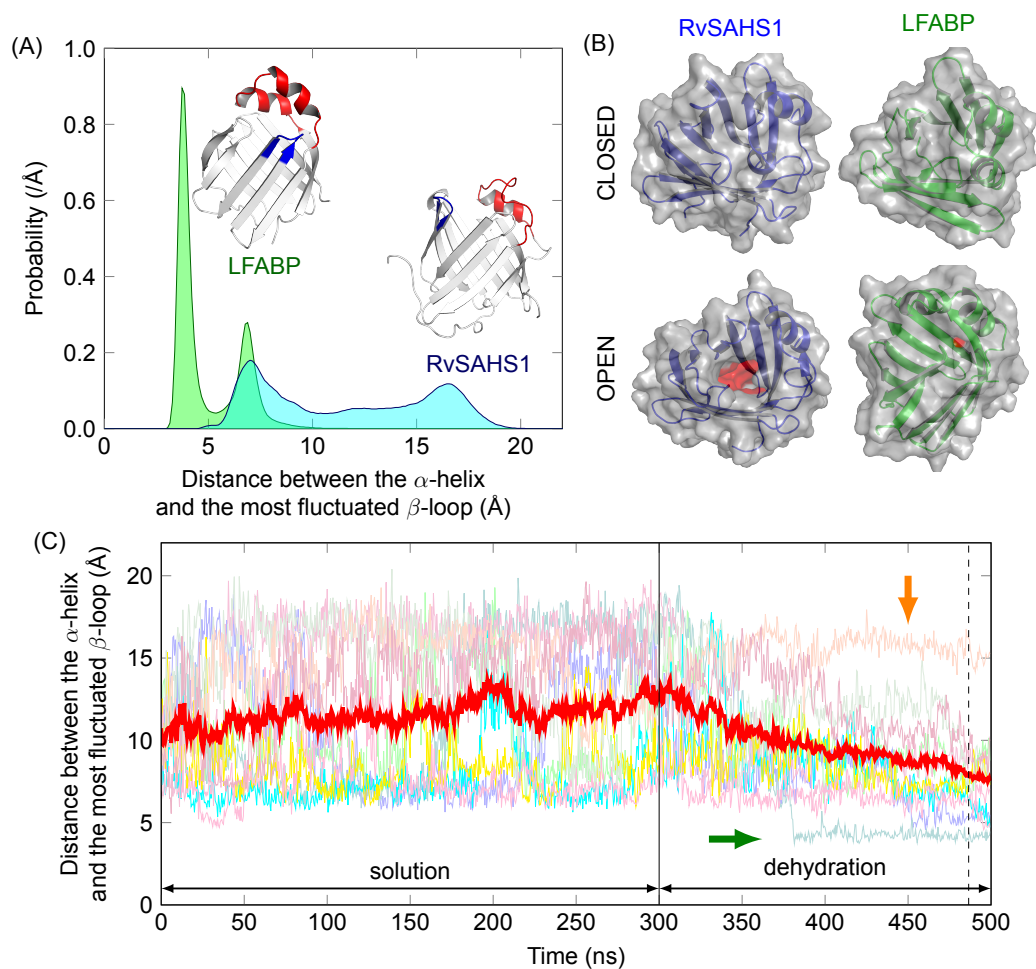


図 1.4 リガンドの出入り口の性質. (A) リガンドの出入り口の大きさの分布. α ヘリックス領域と β E- β F ループ (RvSAHS1), β C- β D ループ (LFABP) の最短 N, C $_{\alpha}$, C 原子間距離から, リガンドの出入り口の大きさを評価した. (B) 開口構造と閉口構造のスナップショット. β バレル領域のキャビティを赤く表示している. (C) リガンド出入り口の時間変化. 色の異なる 10 本の細い線は, それぞれ異なる初期条件からシミュレーションを行った結果である. 10 本の線の平均を赤い太線で示す. 水分量が水和状態の 2% に達した時間を破線で示す. 乾燥過程のシミュレーションの中には, 出入り口のサイズが変わらないもの (黄色の矢印) や, サイズが顕著に小さくなるもの (緑の矢印) がある. A, B のタンパク質の構造は PyMOL を用いて作成した [86]. Reprinted with permission from *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 32, 9125-9154. Copyright 2021 American Chemical Society.

この分布には、RvSAHS1 と LFABP の両方で二つのピークが生じていた。それぞれのピークにおける構造を確認した (図 1.4B)。リガンド出入り口の大きさが大きい方のピークでは、タンパク質中央のキャビティをタンパク質の外側から確認できた。一方で、リガンド出入り口の大きさが小さい方のピークでは、キャビティをタンパク質の外側から確認することはできなかった。また、RvSAHS1 の開口構造では、LFABP の開口構造よりも、タンパク質の外側から見られるキャビティ部分の面積は顕著に広がった (図 1.4B 下)。

乾燥時の RvSAHS1 のリガンド出入り口の性質を明らかにするために、乾燥を再現したシミュレーションを行った。リガンド出入り口の大きさの時間変化を調べたところ、乾燥に伴って次第に閉じていった (図 1.4C)。この現象の理由は、乾燥環境下ではタンパク質中の水素結合の形成が促進され、 β D、 β E ストランド間の水素結合が安定化されるためである。その結果、 β E- β F ループの解離が抑制されると考えられる。

10 通りのシミュレーションの中には、乾燥させてもリガンドの出入り口のサイズに変化が見られないもの、他のシミュレーションよりもサイズが顕著に小さくなるものがある (図 1.4C の矢印)。

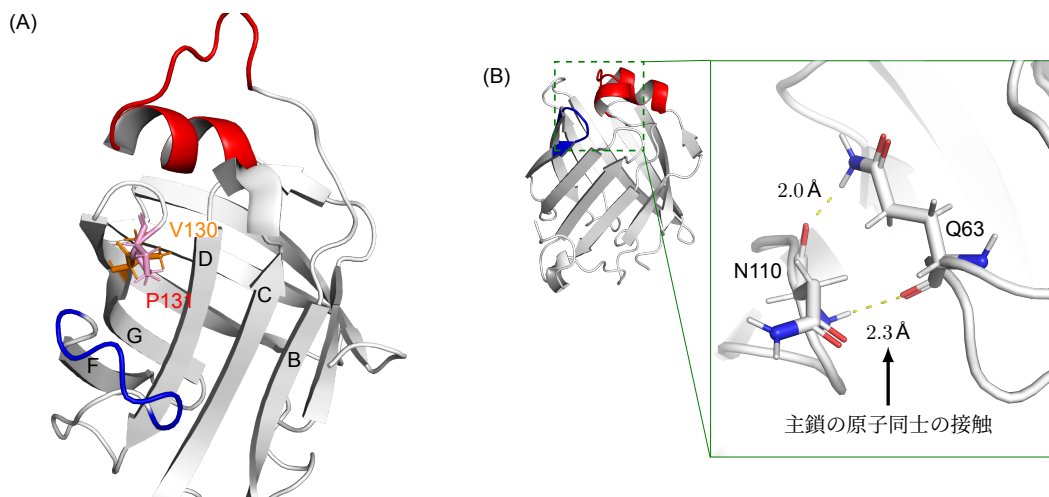


図 1.5 (A) 乾燥過程でリガンド出入り口のサイズに変化が見られなかったシミュレーション (図 1.4C の黄色の矢印) における、RvSAHS1 のスナップショット。本研究全体を通して、RvSAHS1 のリガンド出入り口は α ヘリックス領域 (赤色) と β E- β F ループ (青色) の最短 N, C_{α} , C 原子間距離で評価している。(B) 乾燥過程でリガンド出入り口のサイズが顕著に小さくなったシミュレーション (図 1.4C の緑色の矢印) における、RvSAHS1 のスナップショット。

この二つの原因を考察した。

まず、乾燥させてもリガンドの出入り口のサイズに変化が見られなかったシミュレーション (図 1.4C の黄色の矢印) では、 β G ストランドの C 末にある、V130 と P131 が、 β D ストランドの主鎖に近づいていた (図 1.5A)。これにより β E- β F ヘアピンが α ヘリックス領域から離れるように押し出されていた。このときの構造を目視で確認したところ、リガンド出入り口の大きな開きは見られなかった。

次に、乾燥によって他のシミュレーションよりもリガンド出入り口のサイズが顕著に小さくなったシミュレーション (図 1.4C の緑の矢印) では、Q63 と N110 の主鎖の原子同士で接触していた (図 1.5B)。Q63 と N110 は主鎖同士の接触だけでなく、Q63 の側鎖と N110 の主鎖でも接触していた。このように、主鎖の原子同士で接触していることが、他のシミュレーションよりもリガンド出入り口が小さくなった原因である。また、二箇所接触していることでより安定な閉口構造を実現できたことで、接触後に解離することがなかったのだと考えられる。

1.2.4 リガンド結合キャビティの体積

リガンド結合キャビティの体積を知ることは、SAHS タンパク質のリガンドの大きさを考察するために重要である。そこで、RvSAHS1, LFABP の水溶液中のシミュレーションの 10 個の最終構造を用いて、キャビティ体積を評価した。

使用したソフトウェア Analysis of NULL Area (ANA)[87, 88] は、これまでに FABP を含めてタンパク質のキャビティ評価に適用されてきた [88, 89, 90]。キャビティの定義に使用したアミノ酸残基 (表 1.1 で明示) は、以下の手順で選択した。まず、RvSAHS1 の結晶構造 (PDB: 5XN9; chain A; alternate locations identifier :A) と LFABP の結晶構造 (PDB: 3STN; alternate locations identifier :A) を入力として、アミノ酸残基を指定せずに ANA を実行した。つぎに、検出されたキャビティの中で、 β パレル内部に存在するキャビティを目視で選択した。それから、選択したキャビティを構成するアミノ酸残基を、ANA の出力ファイルから特定した。シミュレーションの最終構造から体積を求める際には、ここで得られたアミノ酸を ANA の入力ファイルで指定して、ANA を実行した。キャビティ定義に採用したアミノ酸残基を、表 1.1 に明示する。

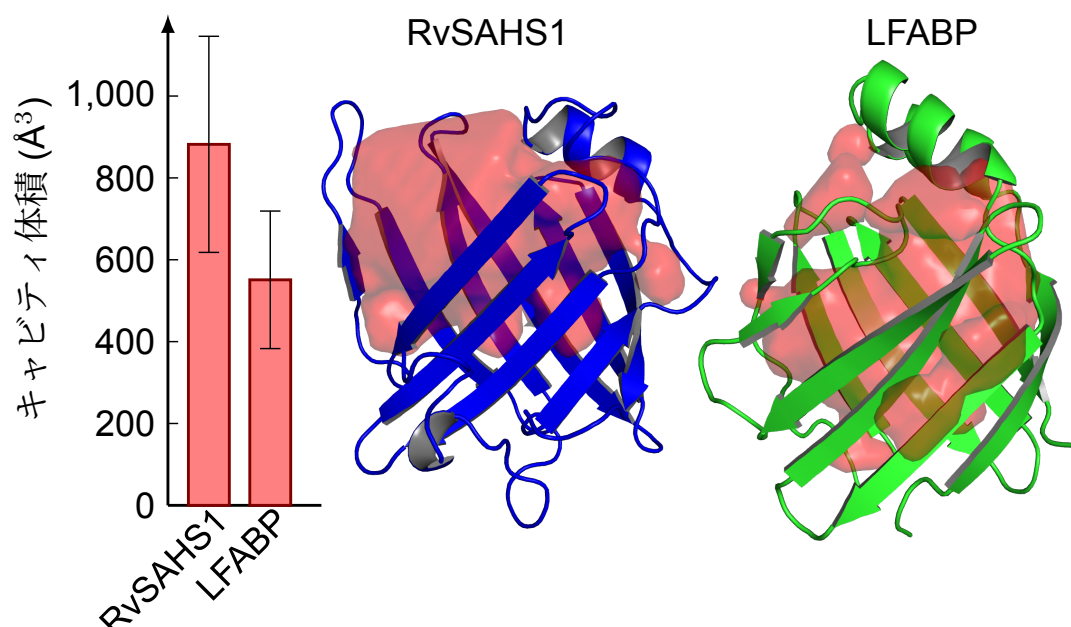


図 1.6 RvSAHS1 と LFABP のキャビティ体積 (左) と、キャビティ体積が最大の構造。10 通りの水溶液中のシミュレーションの最終構造を用いて計算した。

RvSAHS1 と LFABP のキャビティ体積は、それぞれ $882 \pm 264 \text{ \AA}^3$, $551 \pm 168 \text{ \AA}^3$ であった (図 1.6). つまり, RvSAHS1 のリガンド結合キャビティは, LFABP のキャビティよりも 1.6 倍大きいことが明らかになった. LFABP は FABP の中でも特にキャビティ体積が大きく, 他の FABP よりも $100 \sim 200 \text{ \AA}^3$ だけ大きい [91]. RvSAHS1 は一般的な FABP よりも顕著にキャビティ体積が大きいので, FABP のリガンドよりも大きな分子を取り込んだり, 複数の脂肪酸を取り込む可能性がある.

1.2.5 RvSAHS1 の乾燥時の構造

SAHS タンパク質は, 水溶液中では β バレル構造を取る一方で, 乾燥環境では α ヘリックス構造に変化すると考えられてきた. トリフルオロエタノール (TFE) を加えることによって再現された乾燥では, SAHS タンパク質は α ヘリックス構造に転移したためである [40]. 一方で, 本研究では, 水分子が完全に取り除かれた状態であっても β バレル構造を維持した. TFE にはタンパク質の構造を変性させ, ヘリックス構造を誘発する性質がある [92]. 先行研究でヘリックスへの転移が見られたのは, この性質が原因だと考えられる.

1.2.6 RvSAHS1 と LFAP の入り口の揺らぎの違い

水溶液中のシミュレーションにより, RvSAHS1 のリガンド出入り口は LFABP よりも揺らぎが大きいことがわかった. ここでは, この原因について考察する.

図 1.7AB は RvSAHS1 と LFABP の主鎖のコンタクトマップである. アミノ酸残基同士の接触の判定は, アミノ酸残基 i, j の主鎖原子 (N, C_α , C, O) の最短距離が 5.5 \AA より小さいとき, i, j は接触しているとみなした.

RvSAHS1, LFABP とともに, 隣接する β スtrand 間に水素結合を形成していることを表す線が生じている (図 1.7AB 左上から右下に向かう線). この中で $\beta D, \beta E$ スtrand 間の水素結合を示す線は, RvSAHS1 でも LFABP でも, 他の線よりも顕著に薄い (図 1.7AB 矢印). これは, $\beta D, \beta E$ スtrand 間に安定な水素結合が形成されていないことを示している.

$\beta D, \beta E$ スtrand 間にあるこのギャップは, 一般の FABP に保存されている [93, 94, 95, 96, 97]. 一方で, RvSAHS1 の $\beta D, \beta E$ スtrand 間の水素結合を示す線は, LFABP よりも薄い (図 1.7AB 矢印). この原因は, LFABP では Lys57 と Glu72 の間に塩橋が形成されているためである (図 1.7D). この塩橋のために, βC - βD ヘアピン (図 1.7D 赤) と βE - βF ヘアピン (同 緑) の揺らぎが抑制されたと考えられる. RvSAHS1 では βC - βD ヘアピン (図 1.7C 赤) と βE - βF ヘアピン (同 緑) に塩橋は生じていない. その代わりに, βC - βD ヘアピンと αII (同 青) の間で塩橋が生じていた. RvSAHS1 では βE - βF ヘアピンが塩橋で固定されていないために, $\beta D, \beta E$ スtrand 間に水素結合が形成しにくくなっていると考えられる.

1.2.7 二次構造

RvSAHS1 と LFABP の二次構造の形成割合も調べた. 二次構造は, define secondary structure of protein (DSSP) アルゴリズム [98] を用いて判定した.

RvSAHS1 の結晶構造で発見された, βC - βD ループと βG - βH ループの 3_{10} ヘリックスは, 本シ

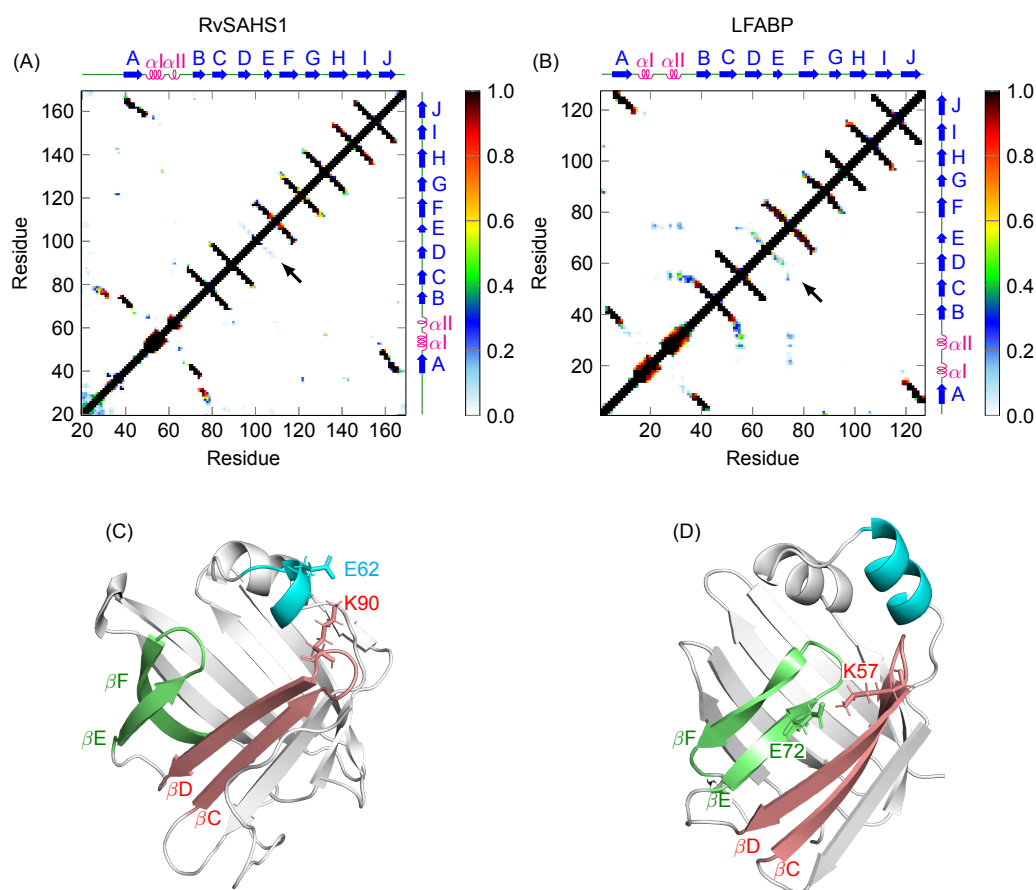


図 1.7 (A/B)RvSAHS1/LFABP のコンタクトマップ。黒い矢印は β D- β E ストランド間の水素結合を表す。
 (C)RvSAHS1 のスナップショット。Glu62 と Lys90 をスティックで表示している。(D)LFABP のスナップ
 ショット, Lys57 と Glu72 をスティックで表示している。 α II ヘリックス, β C- β D ヘアピン (β C, β D ス
 トランドと β C- β D ループ), β E- β F ヘアピンをそれぞれ青, 赤, 緑で表示した。(C,D) のタンパク質の
 構造は PyMOL[86] を用いて作成した。Reprinted with permission from *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 32,
 9125-9154. Copyright 2021 American Chemical Society.

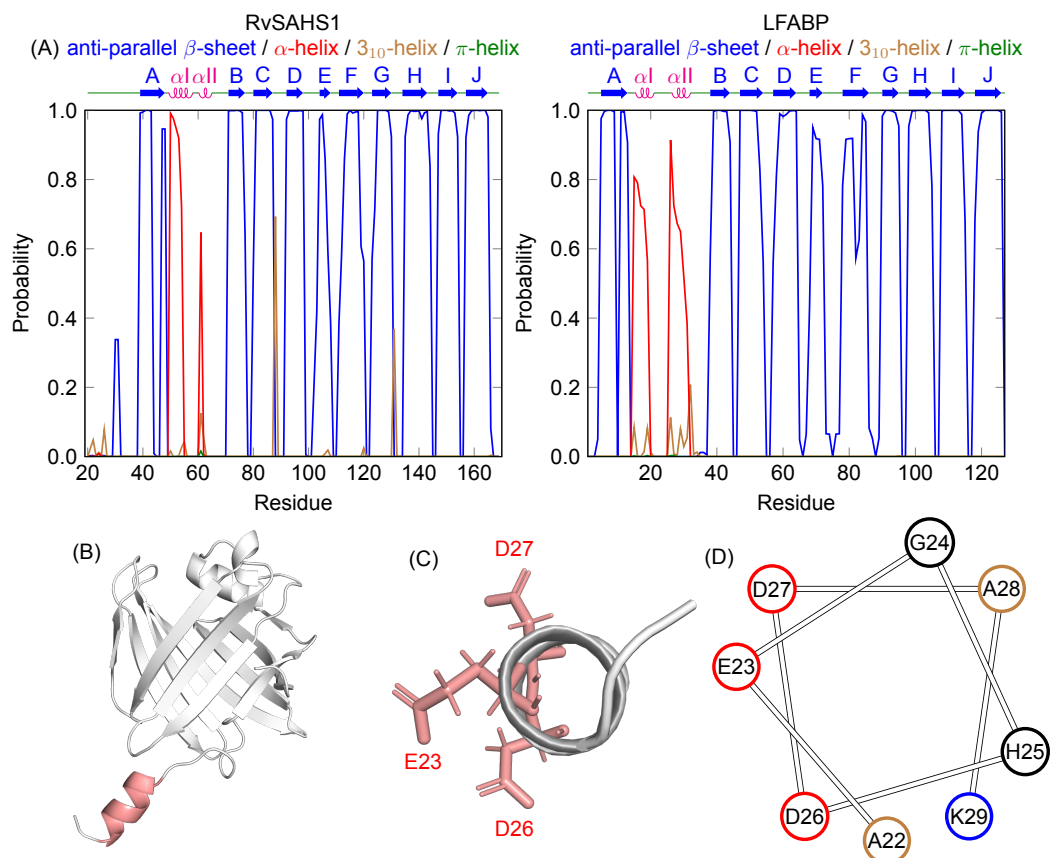


図 1.8 (A) 二次構造の形成確率. RvSAHS1, LFABP とともに, 平行 β シート構造は形成されなかった. (B) N 末端の天然変性領域が, 最長の α ヘリックスを形成した時のスナップショット. α ヘリックスを赤く表示した. (C) (B) で赤く着色した α ヘリックスを N 末端側から見たスナップショット. 酸性アミノ酸残基をスティックで表示した. (D) (B) で赤く着色した α ヘリックスを構成するアミノ酸の位置. 青, 赤, 茶色はそれぞれ, 塩基性, 酸性, 疎水性残基を示す. (B, C) のタンパク質の構造は PyMOL[86] を用いて作成した. Reprinted with permission from *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 32, 9125-9154. Copyright 2021 American Chemical Society.

ミュレーションでも安定して形成された (図 1.8A)。また, RvSAHS1 の α I は LFABP よりも安定して形成されるのに対し, α II は LFABP よりも不安定であった。

N 末端の天然変性領域は, 形成確率は低いものの, α ヘリックス構造を形成することがわかった。この領域で最も長い α ヘリックスが形成されたとき (図 1.8B), このヘリックスは両親媒性をもち, 酸性アミノ酸残基が一方方向に位置していることがわかった (図 1.8CD)。一部の天然変性タンパク質は, 生体膜のような他の生体分子と相互作用するときに α ヘリックスを形成する [99]。RvSAHS1 の天然変性領域も同様に, 他の分子と相互作用する際に α ヘリックス構造を形成する可能性がある。

1.2.8 ヘム結合タンパク質としての可能性

先行研究では, RvSAHS1 の結晶構造が哺乳類の FABP と類似していることから, ヘム結合タンパク質であることが示唆された [44]。たしかに, LFABP は, 疎水性相互作用により [100], ヘムを β バレル内のキャビティに結合させることができる [57, 101, 102]。また, LFABP のヘム結合サイトと考えられている, β I ストランド中央のアルギニン残基 [103] は, RvSAHS1 にも保存されている (Arg161)。

ヘモグロビンなどのタンパク質に結合せずに遊離しているヘムは細胞毒性があり, ヘムの中央にある鉄イオンは酸化ストレスにつながる活性酸素の発生源となる [104, 105]。また, 乾眠に移行する段階のクマムシの生体内では, 乾燥に伴い水分が減少しヘム濃度が上昇すると考えられるから, ヘムによる細胞毒性も強化されるはずである。したがって, ヘムを閉じ込めることは細胞毒性を低減するために重要である。実際に, 吸血性の節足動物 *Rhodrius prolixus* では, 細胞外ヘム結合タンパク質が細胞毒性活性酵素の発生を抑制する [106, 107]。

これらを踏まえると, RvSAHS1 をヘム結合タンパク質と考えるのは, たしかにそれらしい。

本研究により, RvSAHS1 のリガンドの出入り口は LFABP よりも広く開くことが明らかになった。また, 乾燥過程では β バレル構造を保ちながら, リガンド出入り口が次第に閉じていくことが明らかになった。これらの結果から, RvSAHS1 は溶液中で β バレルにヘムを取り込み, 乾眠時に溶媒に晒されるのを防ぐことで, 乾燥耐性に寄与しているメカニズムが提案される。

表 1.1: β バレル領域の RMSF の値と, それから計算される規格化された B 因子の値. キャビティ定義に採用したアミノ酸残基にはアスタリスク*をつけた. Reproduced in part with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

RvSAHS1			LFABP		
Residue	RMSF [\AA]	Norm. B-factor [\AA^2]	Residue	RMSF [\AA]	Norm. B-factor [\AA^2]
ALA30	3.108	4.348	SER2	1.630	0.847
GLU31	1.845	1.697	PHE3*	0.951	-0.432
TRP32	1.308	0.570	SER4	0.736	-0.837
THR33	1.189	0.321	GLY5	0.756	-0.800
GLY34	1.220	0.386	LYS6	0.807	-0.704
LYS35	0.932	-0.219	TYR7*	0.767	-0.779
SER36	0.767	-0.565	GLN8	0.835	-0.651
TRP37*	0.641	-0.829	LEU9*	0.938	-0.457
MET38*	0.559	-1.002	GLN10	0.932	-0.468
GLY39	0.552	-1.016	SER11	0.898	-0.532
LYS40	0.572	-0.974	GLN12*	0.858	-0.608
TRP41*	0.560	-0.999	GLU13	0.757	-0.798
GLU42	0.588	-0.941	ASN14	0.995	-0.349
SER43*	0.649	-0.813	PHE15*	0.932	-0.468
THR44*	0.699	-0.708	GLU16	1.098	-0.155
ASP45	0.847	-0.397	ALA17	1.364	0.346
ARG46*	0.834	-0.424	PHE18*	1.533	0.664
ILE47*	0.786	-0.525	MET19*	1.846	1.254
GLU48	0.652	-0.806	LYS20	1.985	1.516
ASN49	0.709	-0.687	ALA21	2.862	3.169
PHE50*	0.757	-0.586	ILE22*	3.403	4.188
ASP51	1.022	-0.030	GLY23*	3.536	4.439
ALA52	1.062	0.054	LEU24*	3.162	3.734
PHE53*	0.882	-0.324	PRO25	3.236	3.873
ILE54*	0.963	-0.154	GLU26	2.787	3.027
SER55	1.169	0.279	GLU27	3.274	3.945
ALA56	1.205	0.354	LEU28*	3.409	4.199
LEU57*	1.267	0.484	ILE29*	2.492	2.471
GLY58	1.418	0.801	GLN30	2.556	2.592

LEU59*	1.666	1.322	LYS31	3.491	4.354
PRO60	2.263	2.574	GLY32*	3.594	4.548
LEU61	2.549	3.175	LYS33*	3.219	3.841
GLU62*	3.250	4.646	ASP34	3.382	4.148
GLN63*	3.407	4.975	ILE35*	3.405	4.192
TYR64*	2.903	3.917	LYS36	2.505	2.496
GLY65	2.632	3.349	GLY37*	1.512	0.625
GLY66*	2.141	2.318	VAL38	1.555	0.706
ASN67	1.619	1.223	SER39*	1.058	-0.231
HIS68*	1.321	0.598	GLU40*	0.904	-0.521
LYS69*	1.005	-0.066	ILE41*	0.760	-0.792
THR70*	0.848	-0.395	VAL42*	0.733	-0.843
PHE71*	0.773	-0.552	GLN43*	0.801	-0.715
HIS72*	0.736	-0.630	ASN44	0.835	-0.651
LYS73	0.665	-0.779	GLY45	1.118	-0.118
ILE74*	0.616	-0.882	LYS46	1.023	-0.297
TRP75*	0.602	-0.911	HIS47	0.806	-0.706
LYS76	0.740	-0.622	PHE48*	0.628	-1.041
GLU77	0.986	-0.105	LYS49*	0.712	-0.883
GLY78	1.590	1.162	PHE50*	0.860	-0.604
ASP79	1.462	0.893	THR51*	1.027	-0.289
HIS80	1.068	0.067	ILE52*	1.441	0.491
TYR81*	0.663	-0.783	THR53	2.068	1.672
HIS82	0.649	-0.813	ALA54*	2.823	3.095
HIS83*	0.694	-0.718	GLY55	3.597	4.553
GLN84	0.754	-0.592	SER56	3.989	5.292
ILE85*	0.886	-0.315	LYS57*	3.312	4.016
SER86*	0.885	-0.317	VAL58	2.556	2.592
VAL87*	0.950	-0.181	ILE59*	1.923	1.399
PRO88	1.015	-0.045	GLN60	1.611	0.811
ASP89*	1.158	0.255	ASN61*	1.293	0.212
LYS90*	1.321	0.598	GLU62	1.058	-0.231
ASN91	1.413	0.791	PHE63*	0.826	-0.668
TYR92*	1.403	0.770	THR64*	0.817	-0.685
LYS93	1.294	0.541	VAL65	0.789	-0.738
ASN94*	1.189	0.321	GLY66	0.962	-0.412

ASP95	1.184	0.310	GLU67*	1.127	-0.101
VAL96*	1.020	-0.034	GLU68	1.448	0.504
ASN97	0.957	-0.166	CYS69*	1.363	0.344
PHE98*	0.767	-0.565	GLU70	1.712	1.002
LYS99*	0.747	-0.607	LEU71*	1.683	0.947
LEU100	0.758	-0.584	GLU72*	1.729	1.034
ASN101	0.999	-0.078	THR73*	1.982	1.510
GLU102	1.056	0.041	MET74*	2.504	2.494
GLU103	1.059	0.048	THR75*	2.555	2.590
GLY104	1.001	-0.074	GLY76	2.647	2.763
THR105	1.335	0.627	GLU77	2.414	2.324
THR106*	1.738	1.473	LYS78	2.007	1.557
GLN107	2.915	3.943	VAL79*	1.693	0.966
HIS108*	4.177	6.591	LYS80	1.657	0.898
ASN109	5.300	8.948	THR81*	1.370	0.357
ASN110	5.278	8.902	VAL82	1.183	0.005
THR111*	4.508	7.286	VAL83*	0.850	-0.623
GLU112*	3.335	4.824	GLN84	0.749	-0.813
ILE113*	2.168	2.375	LEU85*	0.875	-0.576
LYS114	1.455	0.879	GLU86	0.907	-0.515
TYR115*	0.872	-0.345	GLY87	1.116	-0.121
LYS116	0.676	-0.756	ASP88	1.261	0.152
TYR117*	0.615	-0.884	ASN89	0.943	-0.447
THR118	0.571	-0.976	LYS90*	0.694	-0.917
GLU119	0.639	-0.834	LEU91*	0.598	-1.098
ASP120	1.509	0.992	VAL92	0.636	-1.026
GLY121	2.072	2.174	THR93*	0.739	-0.832
GLY122	1.862	1.733	THR94	0.881	-0.564
ASN123*	1.115	0.165	PHE95*	1.090	-0.170
LEU124*	0.683	-0.741	LYS96*	1.460	0.527
LYS125*	0.568	-0.983	ASN97	1.548	0.693
ALA126*	0.606	-0.903	ILE98*	1.299	0.223
GLU127	1.044	0.016	LYS99	1.010	-0.321
VAL128*	1.049	0.027	SER100*	0.891	-0.545
HIS129	1.037	0.002	VAL101	0.716	-0.875
VAL130*	1.249	0.446	THR102*	0.625	-1.047

PRO131*	1.939	1.894	GLU103*	0.591	-1.111
SER132	2.431	2.927	LEU104*	0.639	-1.020
ARG133*	2.129	2.293	ASN105	0.798	-0.721
ASN134	1.638	1.263	GLY106	1.142	-0.072
LYS135*	1.213	0.371	ASP107	1.001	-0.338
VAL136*	1.142	0.222	ILE108	0.813	-0.692
ILE137*	0.988	-0.101	ILE109*	0.671	-0.960
HIS138*	0.858	-0.374	THR110*	0.630	-1.037
ASP139*	0.685	-0.737	ASN111*	0.706	-0.894
GLU140	0.583	-0.951	THR112	0.778	-0.758
TYR141*	0.583	-0.951	MET113*	0.837	-0.647
LYS142	0.605	-0.905	THR114	0.933	-0.466
VAL143*	0.619	-0.876	LEU115*	1.220	0.075
ASN144	0.809	-0.477	GLY116	1.655	0.894
GLY145	1.279	0.509	ASP117	1.621	0.830
ASP146	1.195	0.333	ILE118	1.255	0.140
GLU147	0.796	-0.504	VAL119	0.962	-0.412
LEU148*	0.547	-1.027	PHE120*	0.777	-0.760
GLU149	0.518	-1.088	LYS121	0.751	-0.809
LYS150*	0.505	-1.115	ARG122*	0.789	-0.738
THR151*	0.526	-1.071	ILE123	0.778	-0.758
TYR152*	0.606	-0.903	SER124*	0.722	-0.864
LYS153*	0.771	-0.557	LYS125	0.786	-0.743
VAL154*	0.905	-0.275	ARG126	0.825	-0.670
GLY155*	1.303	0.560			
ASP156	1.332	0.621			
VAL157*	0.986	-0.105			
THR158*	0.750	-0.601			
ALA159	0.538	-1.046			
LYS160*	0.496	-1.134			
ARG161*	0.514	-1.096			
TRP162	0.533	-1.056			
TYR163*	0.534	-1.054			
LYS164	0.584	-0.949			
LYS165	0.669	-0.771			
SER166	0.890	-0.307			

SER167	2.021	2.067
--------	-------	-------

第二章 RvSAHS1 の I113F および D146T 変異体の動的性質の解明

序章で述べた通り、クマムシは、成虫だけでなく胚と幼虫を含め、すべてのライフサイクルで乾眠に移行できる。一方で、SAHS 遺伝子の発現量はライフサイクルによって大きく異なる。第一章で性質を調べた RvSAHS1 は、*R. varieornatus* の胚 5 日目移行で発現量が最も大きい SAHS 遺伝子である [108]。しかし、胚 1 日目および 3 日目の初期胚においては、発現量が最も大きい SAHS 遺伝子は RvSAHS1 ではない (図 2.1)。

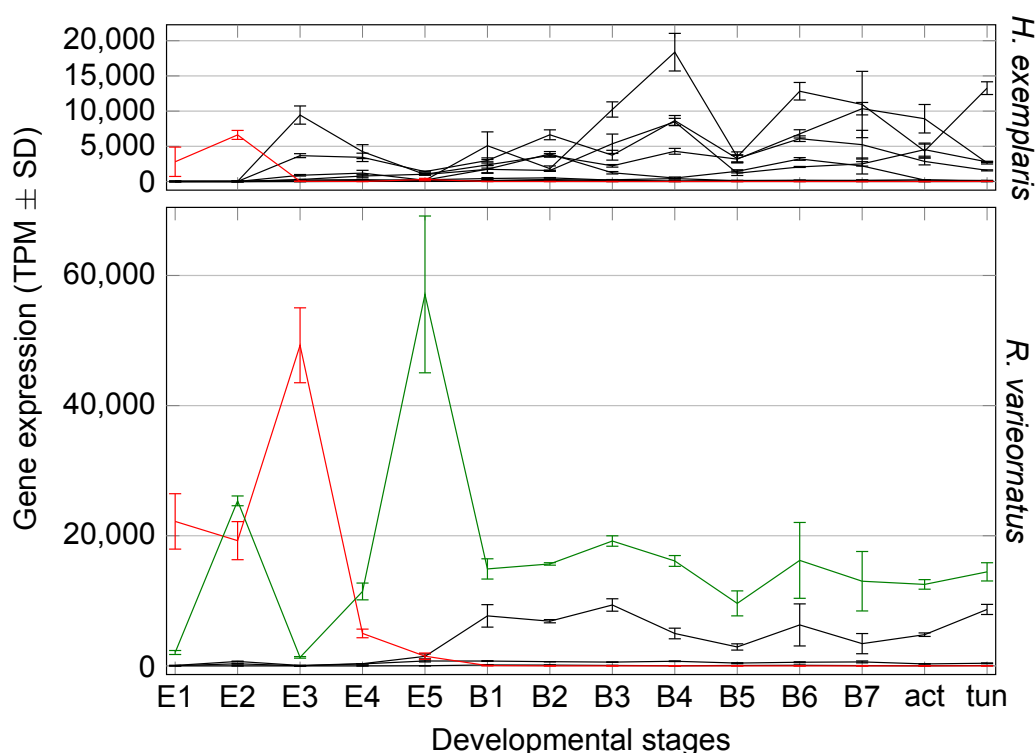


図 2.1 *Hypsibius exemplaris* と *R. varieornatus* の、SAHS サブファミリー 1 に含まれる SAHS 遺伝子の発現量の推移。E は胚の状態、産卵からの経過日数を示す。B は孵化してからの経過日数を示す。act は活動時、tun は乾眠時である。SAHS サブファミリー 1 とは、SAHS 遺伝子をアミノ酸配列をもとに樹形図を作成した際に、*H. exemplaris* と *R. varieornatus* の SAHS 遺伝子を少なくともひとつを含む最大の分岐グループである [41]。初期胚特異的に高発現を示したパラログを赤く示す。これらのパラログの遺伝子 ID は、*H. exemplaris* で OWA51789.1、*R. varieornatus* で g1668.t1 である。RvSAHS1 (遺伝子 ID: g1671.t1) を緑色で示す。このグラフの作成に使用した数値データは、Y. Yoshida, *BMV Dev. Biol.*, 19(24), 2019[108] の Additional file 11 を参照した。Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

R. varieornatus の初期胚で高発現するこの SAHS 遺伝子 (図 2.1 下 赤) は、胚 3 日目以降は発現

量が急激に減少し、孵化後はほぼ発現しない。また、このように初期胚でのみ高発現する SAHS 遺伝子は、*R. varieornatus* だけでなく、*H. exemplaris* でも見つかった (図 2.1 上 赤)。これらの事実は、初期胚特異的な SAHS 遺伝子がクマムシに保存され、この遺伝子による SAHS タンパク質が初期胚特有の機能を有する可能性を示唆している。

これらふたつの SAHS パラログのアミノ酸配列には、SAHS サブファミリー 1 に含まれる SAHS タンパク質の中で排他的に、特徴的なアミノ酸残基が二箇所共通している (図 2.2)。その場所は、RvSAHS1 の配列では 113 番目のイソロイシンと 146 番目のアスパラギン酸に該当し、それぞれ、フェニルアラニンとスレオニンに置換している。

そこで本研究では、RvSAHS1 の I113F 変異体と D146T 変異体のシミュレーションを行い、これらの変異による性質の変化を調べた。

2.1 シミュレーションの詳細

2.1.1 初期条件の準備

初期条件は結晶構造 (PDB ID:5XN9, chain ID: A, alternate locations identifier: A) をもとに作成した。第一に、PDB 構造に含まれる金属イオンやカルボン酸などの溶媒分子を全て取り除いた。第二に、タンパク質の末端部分を以下の通りにモデリングした。まず、精製過程で生じたセリン残基 (Ser30) [44] を除去した。その後、UCSF chimera[67] を用いて、N 末端 (Ala20-Ala30) と C 末端 (Ser168-Ser169) および変異箇所 (F113 と T146) の構造がそれぞれ異なる 10 個の構造を作成した。タンパク質の全長ではなく Ala20 以降を採用したのは、RvSAHS1 のアミノ酸配列を signalP[68] で解析したところ、Met1 から Gly19 はシグナル配列であり、Gly19 と Ala20 の間で切断が起こることが予測されたからである。第三に、AmberTools18[69] を用いてタンパク質にプロトンを付加した。両末端はキャップしておらず、電荷をもったままである。第四に、シミュレーションセルを用意した。 $68.36 \times 68.36 \times 68.36 \text{ \AA}^3$ の体積を持つシミュレーションセルにタンパク質を配置し、その周りを Na^+ カウンターイオンと、溶媒の水分子で満たした。カウンターイオンの数は、I113F 変異体では 2 つ、D146T 変異体では三つ加えた。水分子と全原子数の平均は、I113F 変異体でそれぞれ 9,533 個、30,982 個である。D146T 変異体では 9,537 個、30,995 個である。

2.1.2 シミュレーションの条件の詳細

RvSAHS1 の I113F 変異体と D146T 変異体について、水溶液中の全原子分子動力学シミュレーションを行った。以下で記載する内容は、第一章で報告した水溶液中におけるシミュレーションの条件と同一である。混乱を避けるために再度記載する。

シミュレーションに使用したプログラムは Generalized-Ensemble Molecular Biophysics (GEMB) である。このプログラムは、H. Okumura によって作成され、これまでに多くの生体分子に適用されてきた [70, 71, 72, 73, 74]。タンパク質とイオンには AMBER ff14SB 力場 [75]、水分子には TIP3P 剛体モデル [76] を用い、Lennard-Jones 相互作用は 12.0 \AA のカットオフ距離内で評価

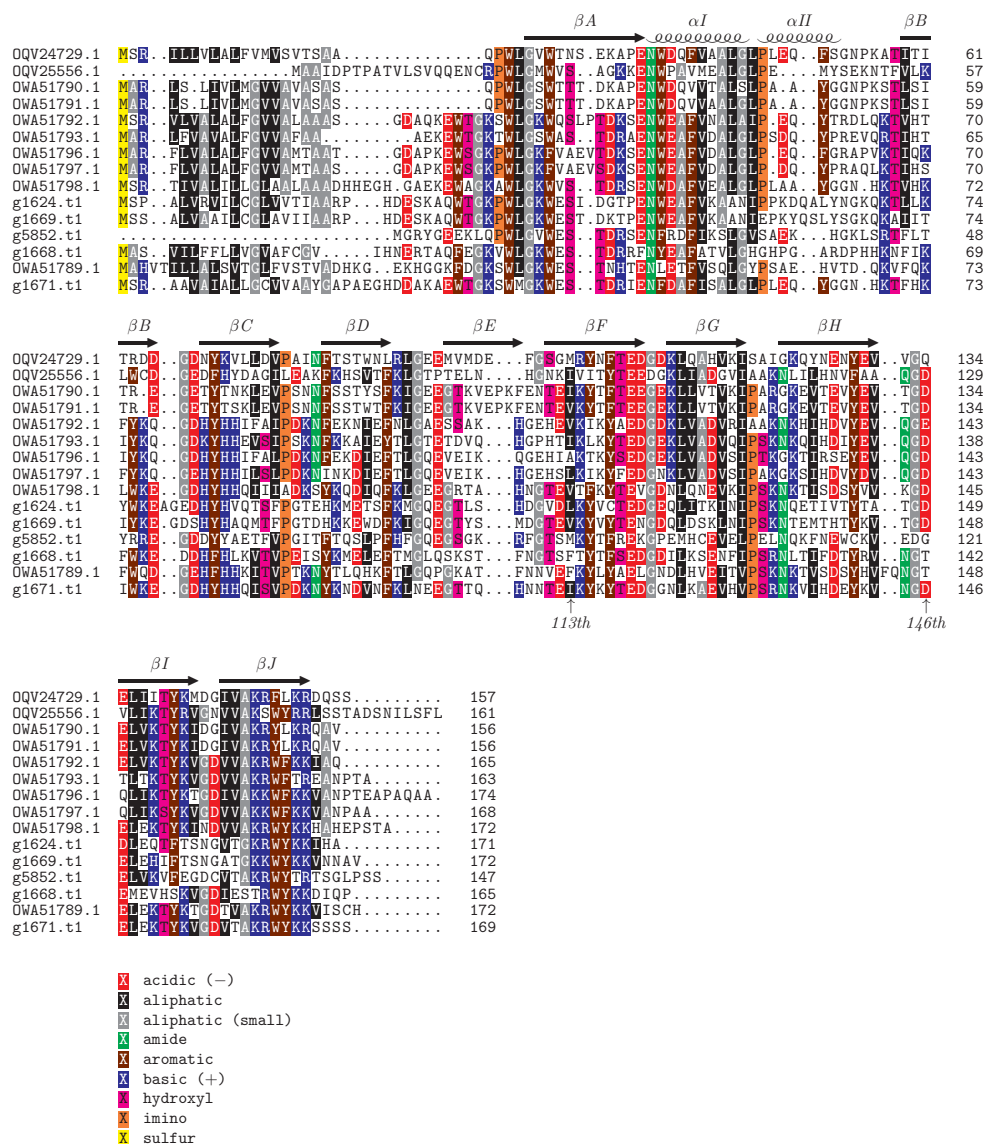


図 2.2 SAHS サブファミリー 1 のアミノ酸配列アラインメント。最下行 (g1671.t1) が RvSAHS1。下から二行目と三行目が、それぞれ *H. exemplaris* と *R. varieornatus* の初期胚特異的な SAHS パラログ。 *H. exemplaris* のアミノ酸配列は、上記の遺伝子 ID を用いて GenBank を参照した。 *R. varieornatus* のアミノ酸配列は、ensembl.tardigrades.org を参照した。 *R. varieornatus* のアミノ酸配列は GenBank を参照することでも確認することができる。 GenBank のための ID の対応は以下の通り。 g1624.t1: GAU89865.1, g1669.t1: GAU89929.1, g5852.t1: GAU91532.1, g1668.t1: GAU89928.1, g1671.t1: GAU89931.1。 アラインメントは Clustal Omega[109, 110] を用いて実行した。 画像は TEXShade[111] を用いて作成した。 Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

した。静電相互作用は particle mesh Ewald 法 [77] を用いて計算し、reversible REference System Propagator Algorithm (r-RESESPA)[78] を適用した。溶媒原子間の非結合性相互作用、その他の非結合性相互作用、タンパク質の結合性相互作用について、時間刻みをそれぞれ 4.0, 2.0, 0.5 fs に調整した。時間刻みを 4.0 fs と長く設定することができるのは、水分子にシンプレクティックな剛体アルゴリズムを適用しているためである [79, 80]。温度と圧力は、能勢・フーバーの方法 [81] とアンダーセンの方法 [82] を用いて、それぞれ 300 K と 0.1 MPa に制御した。それぞれのシミュレーションは、異なる初期条件から始めて、平衡化のための 20 ns を含む 300 ns で行った。

2.2 結果と考察

2.2.1 β バレル構造の性質に生じた、野生型との差異。

I113F 変異体, D146T 変異体の、結晶構造からの RMSD の平均値はそれぞれ 2.00 Å, 1.94 Å であった。どちらの値も野生型の平均値 (1.82 Å) よりも大きい。また、RMSD の分布は値の大きな方へシフトしている。これらの結果は、どちらの変異体においても、変異によって構造の性質に変化が生じたことを示している。

第一章で記載した通り、RvSAHS1 の特徴のひとつはリガンド出入り口の揺らぎが大きいことである。そこで、これらの変異体のリガンド出入り口の揺らぎを調べた。リガンド出入り口の定義は、第一章と同様に、Gln107–Glu112 領域と α ヘリックス領域 (Phe50–Tyr64) の最短 N, C $_{\alpha}$, C 原子間距離を採用した (図 1.3 左)。

I113F 変異体のリガンド出入り口のサイズの平均値は、シミュレーションを通してほぼ変化しなかった (図 2.3B 上 赤い太線)。一方で、D146T 変異体のリガンド出入り口のサイズの平均値は、次第に拡大していった (図 2.3B 中 赤い太線)。この拡大現象は、野生型でも生じている (図 2.3B 下 赤い太線)。しかし、その性質は D146T 変異体の方が野生型よりも顕著である。

この性質をわかりやすく示すために、シミュレーションの最後の 50 ns のデータだけを用いて、リガンド出入り口のサイズの分布を作成した (図 2.3C)。開口構造と閉口構造の区切りを 10.5 Å としたとき、開口構造と割合は、野生型で 60 % であるのに対し、I113F 変異体では 32 %, D146T 変異体では 73 % であった。上記で時間変化のグラフから目視で確認した通り、I113F 変異体は野生型よりも閉口構造をとりやすく、一方で D146T 変異体は野生型よりも開口構造をとりやすいことが示された。

2.2.2 リガンド結合キャビティの体積

第一章で述べた通り、哺乳類の一般的な FABP よりもキャビティ体積が大きい点も、RvSAHS1 の特徴のひとつであった。ここでは、変異によってこのキャビティ体積に生じた変化を調べた。キャビティ体積の計算手順、およびキャビティ定義に使用したアミノ酸残基は、第一章で RvSAHS1 に適用したものと同一である (表 2.2)。

野生型のキャビティ体積が $882 \pm 264 \text{ Å}^3$ であったのに対し、I113F 変異体と D146T 変異体のキャ

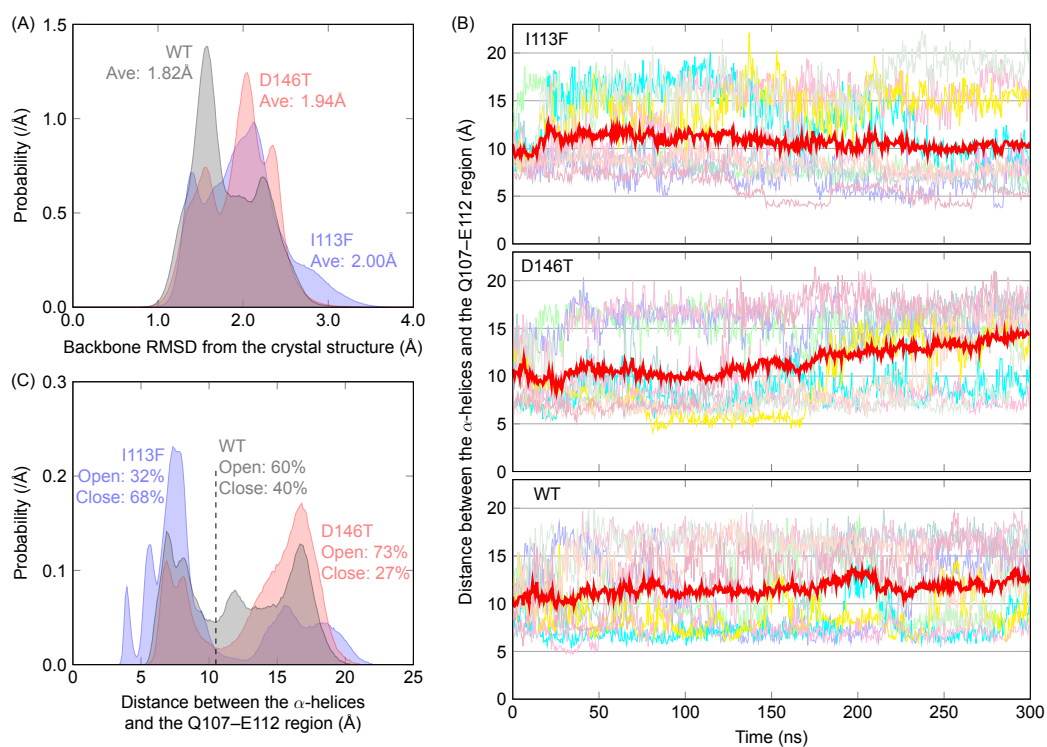


図 2.3 (A) 結晶構造からの RMSD の分布. (B) リガンド出入り口のサイズの時間変化. 色の異なる 10 本の細い線は, それぞれ異なる初期条件からシミュレーションを行った結果である. 10 本の線の平均を赤い太線で示す. (C) リガンド出入り口のサイズの分布. この分布はシミュレーションの最後の 50 ns だけを使用して描画した. 開口構造と閉口構造の区切りを 10.5 Å とし, そこに破線を引いた. Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

ビティ体積は、それぞれ $695 \pm 245 \text{Å}^3$ と $972 \pm 355 \text{Å}^3$ であった。I113F 変異体のキャビティ体積は野生型よりも小さく、一方で D146T 変異体のキャビティ体積は野生型よりも大きいことが明らかになった。このことは、リガンドの出入り口が開くことでキャビティ体積が増加することを示している。

2.2.3 アミノ酸残基の接触する性質に生じた、野生型との差異。

I113F 変異体で閉口構造の割合が大きい原因を明らかにするために、主鎖と側鎖のコンタクトマップを作成した (図 2.4)。イソロイシンをフェニルアラニンに置換したことで 113 番目のアミノ

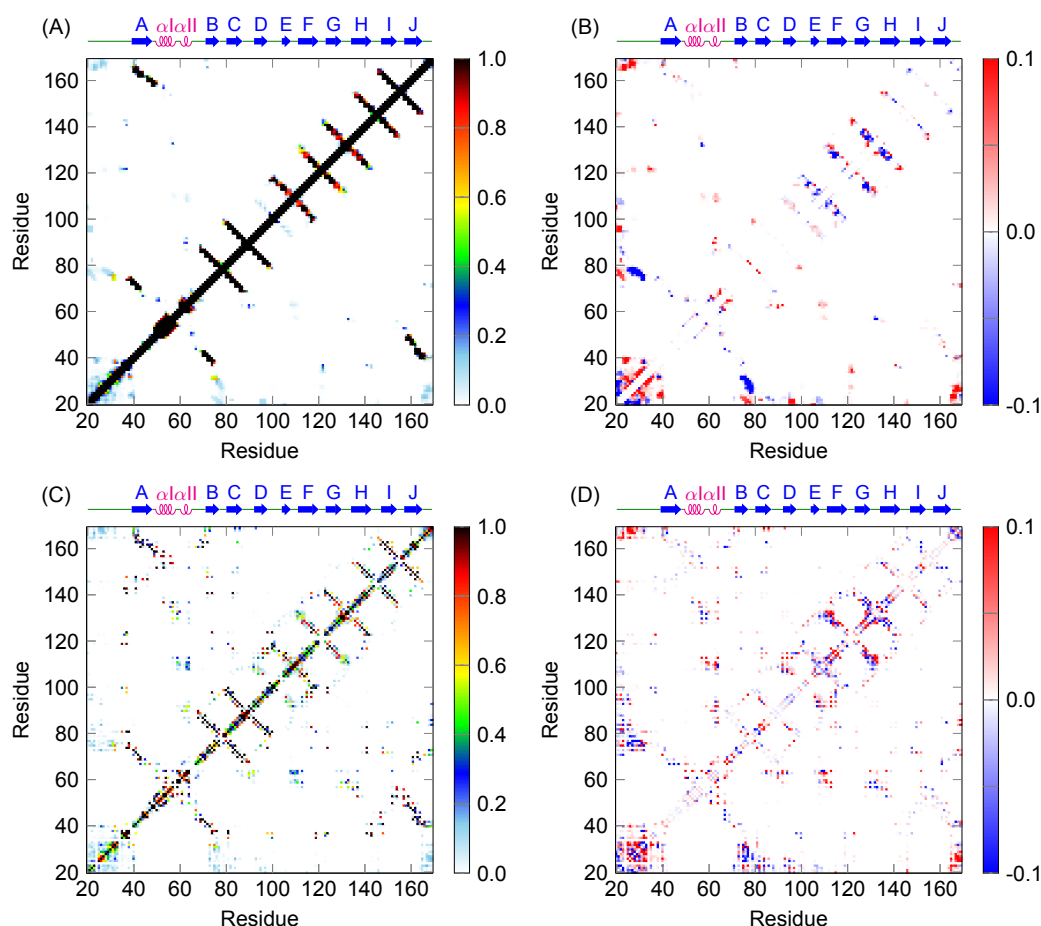


図 2.4 I113F 変異体のコンタクトマップ。 (A) 主鎖のコンタクトマップ。 (B) 主鎖のコンタクトマップの野生型からの差。 (C) 側鎖のコンタクトマップ。 (D) 側鎖のコンタクトマップの野生型からの差。 Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

酸の側鎖が大きくなったので、野生型の I113 に比べて I113F 変異体の F113 側鎖がどのアミノ酸残基と接触するのかを調べた。野生型の I113 の比較してこの変異体の F113 は、 α ヘリックス上の L59 と Y64、 β D ストランド上の N94 と V96、そして β H ストランド上の I137 との接触割合が上昇

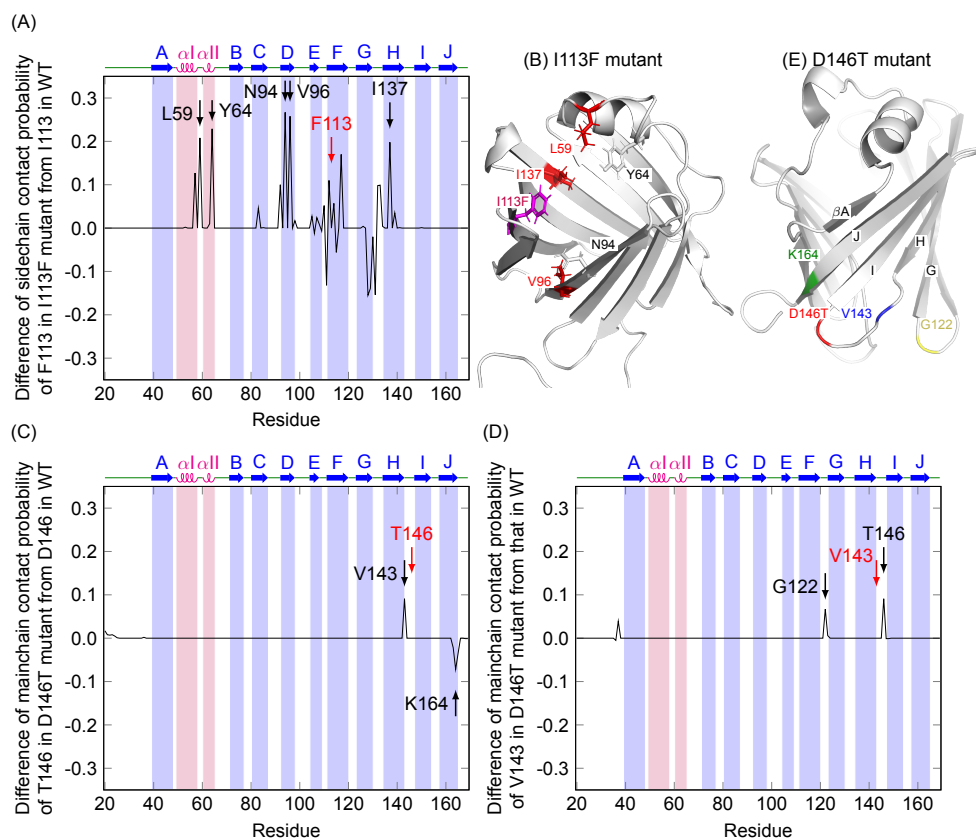


図 2.5 コンタクトマップが示す、野生型からの主な変化。(A) 野生型の I113 からの、I113F 変異体の F113 の側鎖のコンタクト分布の差。最も高いピークが観測された 5 つのアミノ酸残基を黒い矢印で示す。(B) I113F 変異体のスナップショット。パネル A で示した 5 つのアミノ酸残基をスティックで示す。これらのアミノ酸残基の中で、疎水性のものを赤色、F113 を紫色で示す。(C) 野生型の D146 からの、D146T 変異体の T146 の主鎖のコンタクト分布の差。(D) 野生型の V143 からの、D146T 変異体の V143 の主鎖のコンタクト分布の差。(E) D146T 変異体のスナップショット。パネル CD で示したアミノ酸残基と T146 をそれぞれ異なる色で示す。パネル BE のタンパク質の構造は PyMOL[86] を使って作成した。Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

した (図 2.5A). L59 と V96, そして I137 は, β バレルの内側で疎水性ネットワークを形成しているアミノ酸残基である (図 2.5B). F113 は β E- β F ヘアピン (β E ストランドと β F ストランド, そして β E- β F ループ) に位置することから, この疎水性ネットワークが β E- β F ヘアピンを α ヘリックス領域に引き寄せていると考えられる.

D146T 変異体で開口構造の割合が大きい原因を明らかにするために, この変異体でも主鎖と側鎖のコンタクトマップを作成した (図 fig:2021KM1SIsix). 野生型の D146 と比較して, この変異体

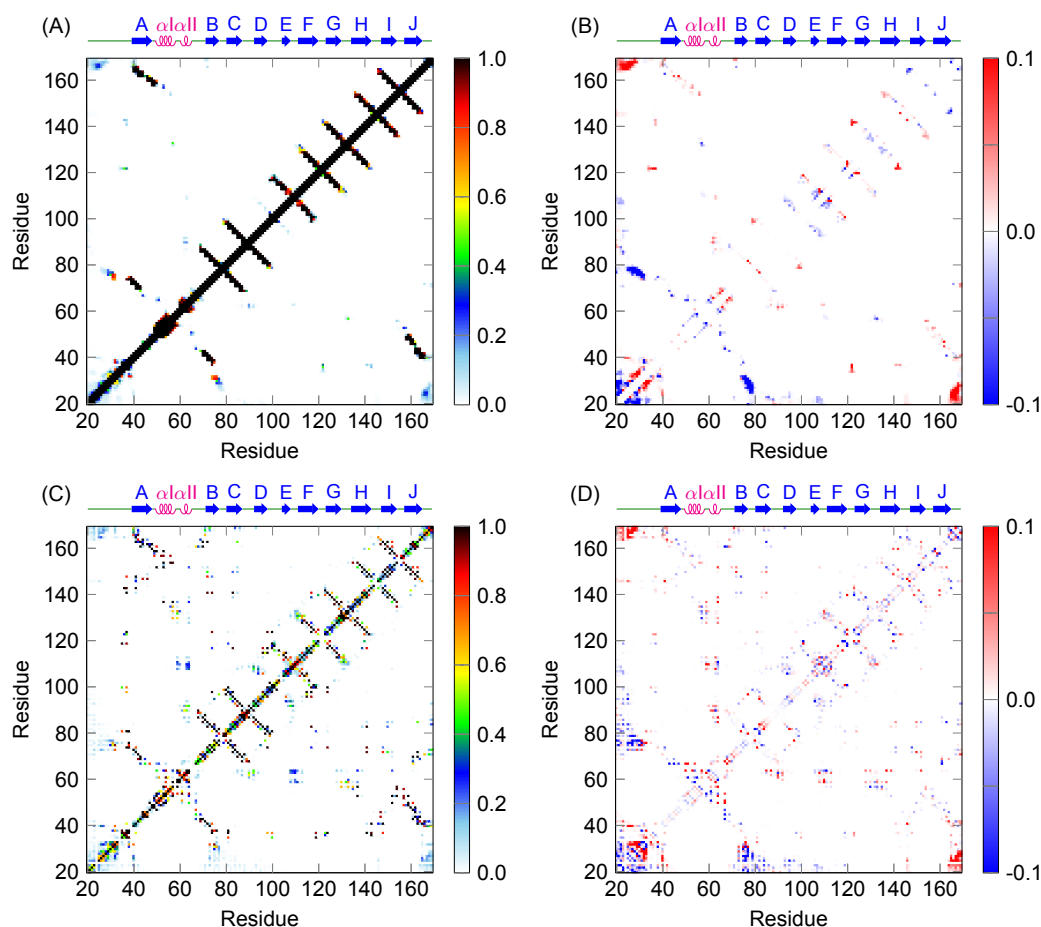


図 2.6 D146T 変異体のコンタクトマップ. (A) 主鎖のコンタクトマップ. (B) 主鎖のコンタクトマップの野生型からの差. (C) 側鎖のコンタクトマップ. (D) 側鎖のコンタクトマップの野生型からの差. Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

の T146 主鎖は β H- β I ループにある V143 との接触割合が増加し, β J ストランドにある K164 との接触割合は減少した (図 2.5C). 接触割合が増加した V143 が, D146 以外にも接触割合が増加したアミノ酸残基があるかどうかを調べたところ, 野生型の V143 と比べて β F- β G ループ上の G122 と接触割合が増加していた (図 2.5D). G122 と V143, V143 と T146, そして T146 と K164 はそれぞれ空間的に隣り合っている (図 2.5E). これらの事実は, D146T 変異によって T146 が K164 から

離れ、それにより T146 が V143 と接触する割合が増加し、V143 が G122 の方向へ押されていることを示している。

2.2.4 二次構造と揺らぎの大きな場所

局所的な揺らぎの変化を調べるために、二次構造の形成割合と RMSF を計算した。

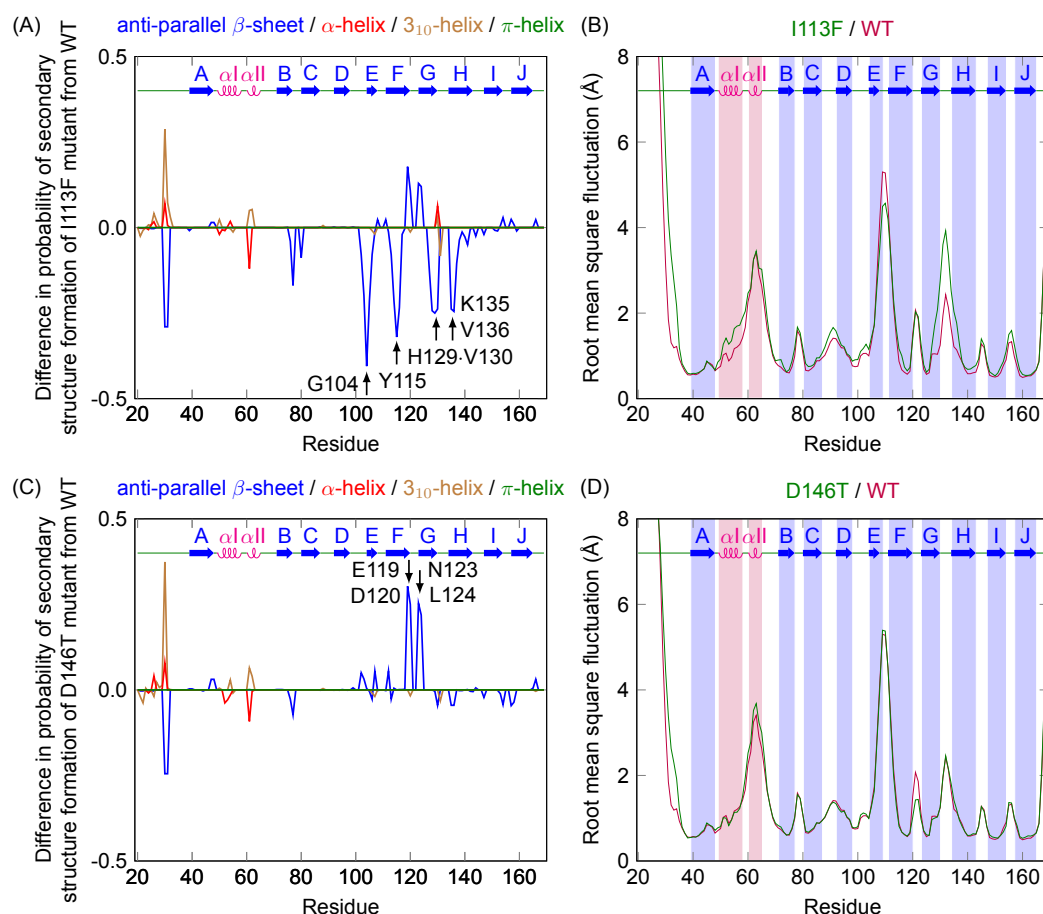


図 2.7 (A)/(C)I113F/D146T 変異体の、二次構造形成割合の野生型からの差。二次構造の判定には、DSSP アルゴリズムを採用した [98]。並行 β シートは、I113F 変異体と D146T 変異体、そして野生型のいずれでも形成されなかった。(B)/(D)I113F/D146T 変異体の RMSF の野生型と比較。Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

I113F 変異体では、 β E, β F, β G, そして β H ストランドにおける反平行 β シート構造の形成割合が、野生型から顕著に減少していた (図 2.7A)。この原因を以下の通りに考察する。

β E, β F ストランドにおける反平行 β シート構造の形成割合が低い原因は以下の通りである。この領域において、反平行 β シート構造の形成割合が特に低いアミノ酸残基は、G104 と Y115 である (図 2.7A)。Y115 の側鎖は、 β バレルの内側から G104 を支えるように配置されている (図 2.8A 赤)。この構造はマルチステノンモチーフと呼ばれ、一部の β バレルタンパク質に保存されてい

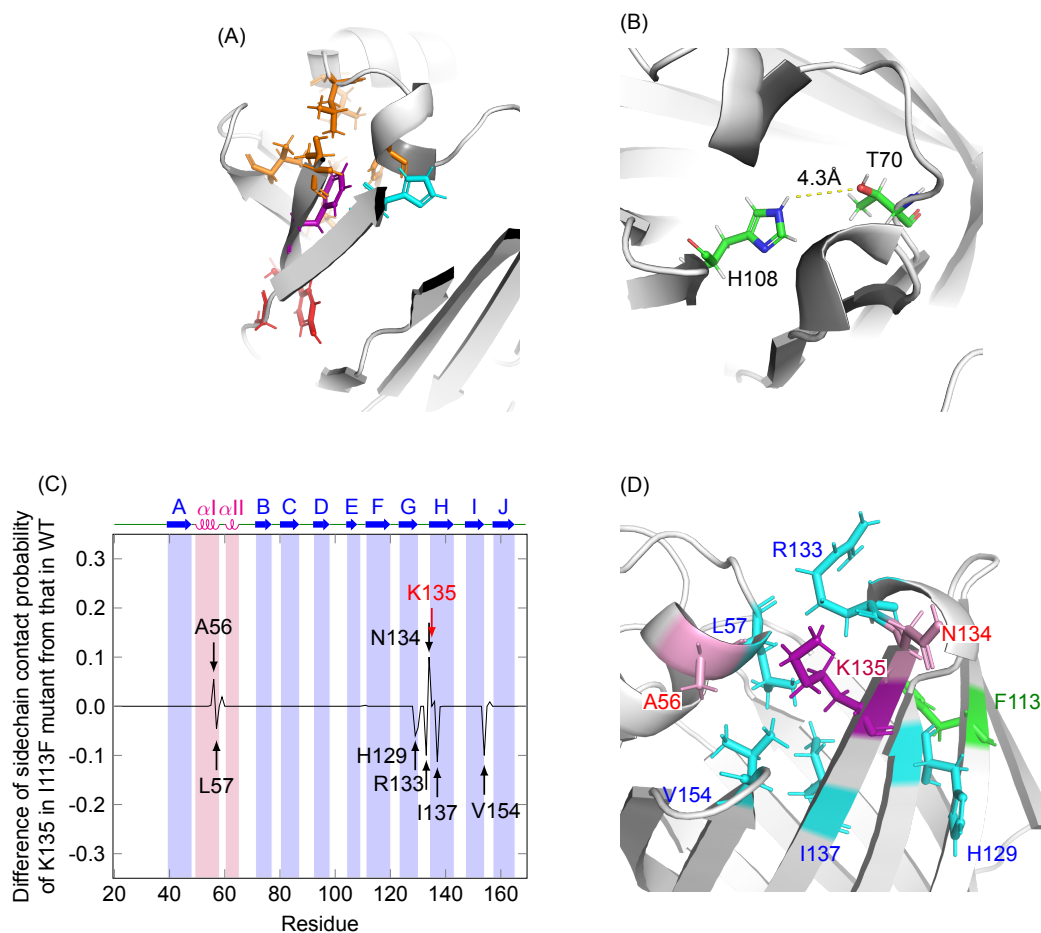


図 2.8 I113F 変異体についての詳細な考察. (A)I113F 変異体のスナップショット. H108 を水色, マルティステノンモチーフ (G104 と Y115) を赤色, F113 の周りにある疎水性アミノ酸残基 (L57, L59, Y64, T111, V128, V130, そして I137) を茶色, でスティックで示す. (B)I113F 変異体のスナップショット. T70 と H108 をスティックで示す. (C) 野生型の K135 からの, I113F 変異体の K135 の側鎖のコンタクト分布の差. (D)I113F 変異体のスナップショット. パネル C で負のピークがみられたアミノ酸残基を青色, 正のピークがみられたアミノ酸残基をピンク, K135 を紫色, F113 を緑色のスティックで示す. パネル A, C, そして D のタンパク質の画像は PyMOL[86] を使って生成した. Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

る [112, 113].³⁾ シミュレーションの中で、H108 側鎖が β バレルの内側に引き寄せられる場面が観測された (図 2.8B). この現象は、H108 の NH と T70 の CO との間の双極子相互作用によるものと考えられる. 野生型のシミュレーションでもこの現象が観測された一方で、I113F 変異体では 113 番目のアミノ酸側鎖が大きく、F113 側鎖が β バレルの内側にある近傍アミノ酸残基の側鎖と衝突してしまう (図 2.8A). これによって β F ストランドが β バレルの内側方向に移動しにくくしている. β F ストランドが固定した状態で、H108 により β E ストランドが内側に引かれるために、 β E ストランドの他端が外側に反れる. このとき、この支点に相当するのが Y115 の側鎖である. その結果、G104 の NH が β バレルの外側に動くので、G104 と Y115 の間で反平行 β シート構造が形成されにくくなると考えられる.

β G, β H ストランドにおける反平行 β シート構造の形成割合が低い原因は以下の通りである. この領域において、反平行 β シート構造の形成割合が特に低いアミノ酸残基は、 β G ストランド上の H129 と V130, そして β H ストランド上の K135 と V136 である (図 2.7A). K135 の側鎖の、野生型の接触分布からの差を調べたところ、側鎖を内側に伸ばしたアミノ酸残基とは接触割合が低下したのに対して、側鎖を外側に伸ばしたアミノ酸残基とは接触割合が増加していた (図 2.8CD). この結果は、I113F 変異によって β バレル内部の疎水性が強化されたことで、K135 の親水性側鎖が β バレルの外側に押し出されていることを示している. この現象により K135 付近の主鎖が捻れるために、この場所での反平行 β シート構造の形成が妨げられていると考えられる.

D146T 変異体の二次構造は、 β F ストランドと β G ストランドが伸長していた (図 2.7C). 同時に、この変異体の β F- β G ループの RMSF の値は、野生型よりも小さいことがわかった (図 2.7D). 前述した G122 はこの β F- β G ループに位置することから、G122 が V143 に押されたことで、 β F ストランドと β G ストランドを延伸させ、この部分の揺らぎを小さくしている可能性がある.

この仮説を検証するために、G122 と V143 の C_{α} 間距離の分布を、以下の二通りの場合に分けて作成した. すなわち、{E119 もしくは D120} と {N123 もしくは L124} の間に水素結合が少なくともひとつ形成される場合 (図 2.9A 緑) と、水素結合がひとつも形成されない場合 (図 2.9A 赤) である. この領域に水素結合が生じているとき、 C_{α} 間距離の平均値は 9.0 Å であり、一方で水素結合が生じていないときの平均値は 9.8 Å であった. これは、G122 と V143 が接触することが E119-L124 領域の水素結合を促進していることを示している.

延伸することがわかった β F- β G ヘアピンは、リガンド出入り口として判定している β E- β F ヘアピンと、 β F ストランドを共有している. このことから、 β F- β G ヘアピンの延伸が、リガンド出入り口の開く性質に関係している可能性がある. これを検証するために、{E119 もしくは D120} と {N123 もしくは L124} の間の水素結合の有無によって、リガンド出入り口のサイズの分布を場合分けをした (図 2.9B). この水素結合が生じているときリガンド出入り口の開口割合が 81 % であるのに対し、水素結合が生じていないときは開口割合が 52 % であった. この結果は、この水素結合によってリガンド出入り口が拡大することを示している.

3) マルティステノンモチーフは、 β バレルタンパク質の熱安定性に貢献している [112, 113]. 本論文では熱安定性におけるこのモチーフ (G104 と Y115) の貢献について議論しない. しかし、SAHS タンパク質は熱安定性に着目して発見されたタンパク質であり、将来行われる SAHS タンパク質の研究に関係する可能性がある.

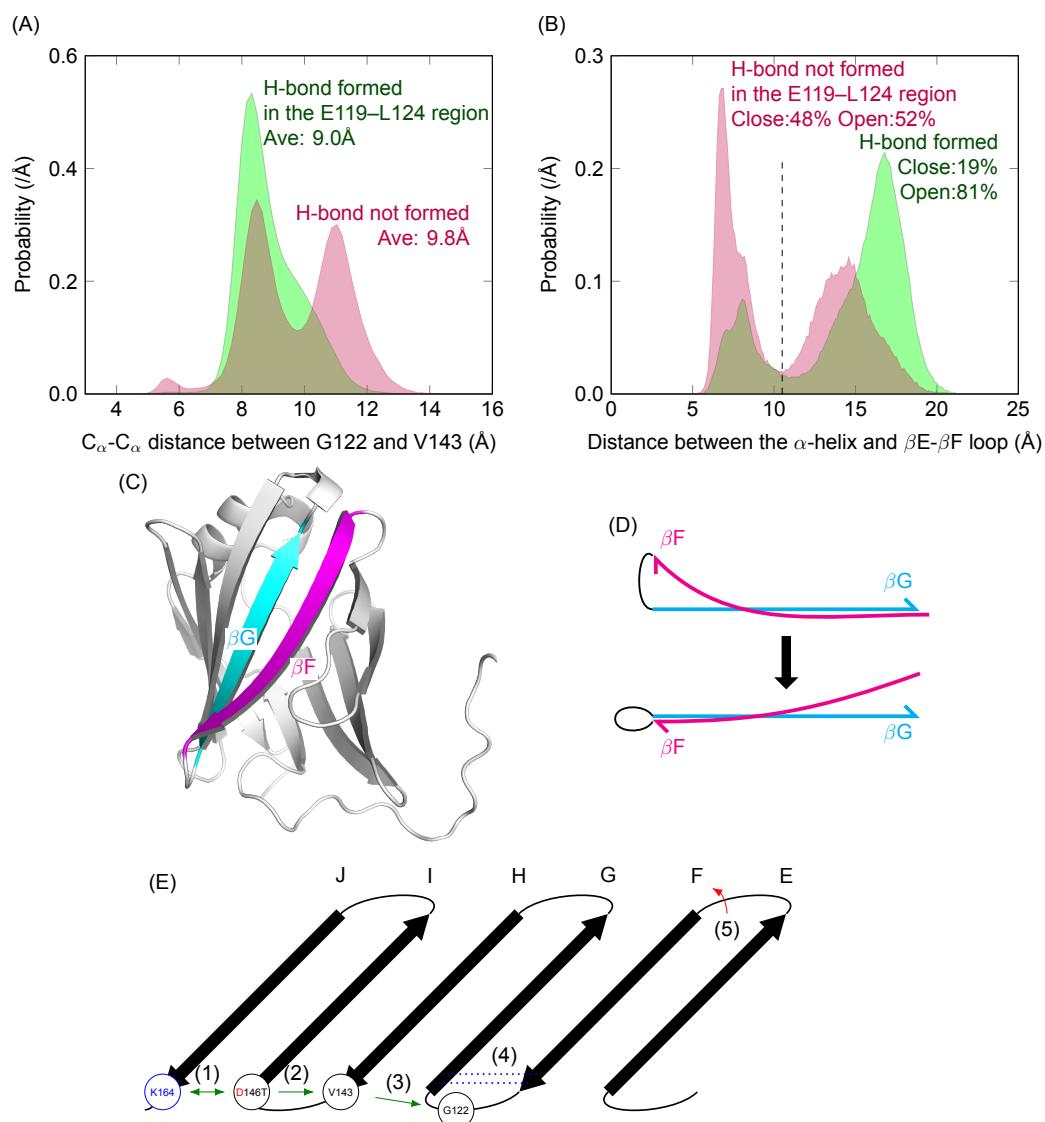


図 2.9 D146T 変異体についての詳細な考察. (A)G122 と V143 の C_{α} 間距離の分布. {E119 もしくは D120} と {N123 もしくは L124} の間に水素結合が少なくともひとつ形成される場合 (緑) と, 水素結合がひとつも形成されない場合 (赤) に分け, それぞれ規格化を行った. (B)D146T 変異体のリガンド出入り口のサイズの分布. このデータは 300 ns のシミュレーションの中で最後の 50 ns のデータを用いて作成した. 分布の場合分け, および色付けは, パネル A で行ったものと同一である. 開口構造と閉口構造の区切りを 10.5 Å とし, そこに破線を引いた. (C)D146T 変異体のスナップショット. β F ストランドと β G ストランドを, それぞれ紫色と水色で示す. (D) β F ストランドと β G ストランドの延伸によって β F ストランドが外側に反れることを示す概略図. (E)D146T 変異体でリガント出入り口が開くことを示す概略図. パネル C のタンパク質構造は, PyMOL[86] を用いて作成した. Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

β F- β G ヘアピンの延伸がリガンド出入り口を拡大させるメカニズムについて、以下の通りに考察する。RvSAHS1 の β F ストランドは外側に反れた形状である (図 2.9C 紫)。E119-L124 の領域に水素結合が生じることで、 β F ストランドの C 末端と β G ストランドの N 末端が引きつけられる。ここで β F ストランドが外側に反れているため、えびぞりしている人の足を押しえつけると頭が上に持ち上がるように、 β F ストランドの N 末端が、 β バレルの外側に向かって解離する (図 2.9D)。これにより β E- β F ループが α ヘリックス領域から遠ざかるので、リガンド出入り口が開く。以上のメカニズムにより、D146T 変異によってリガンド出入り口が開く (図 2.9E)。

表 2.2: β バレル領域の RMSF の値と, それから計算される規格化された B 因子の値. キャビティ定義に採用したアミノ酸残基にはアスタリスク*をつけた. Reproduced with permission from *J. Phys. Chem. B*, in press. Unpublished work copyright 2022 American Chemical Society.

I113F mutant			D146T mutant		
Residue	RMSF [\AA]	Norm. B-factor [\AA^2]	Residue	RMSF [\AA]	Norm. B-factor [\AA^2]
ALA30	5.682	6.362	ALA30	4.439	7.557
GLU31	4.192	4.210	GLU31	3.380	5.216
TRP32	3.361	3.010	TRP32	2.629	3.556
THR33	2.761	2.143	THR33	2.297	2.822
GLY34	2.166	1.284	GLY34	1.922	1.994
LYS35	1.193	-0.122	LYS35	1.213	0.426
SER36	0.819	-0.662	SER36	0.796	-0.495
TRP37*	0.698	-0.836	TRP37*	0.650	-0.818
MET38*	0.596	-0.984	MET38*	0.539	-1.063
GLY39	0.577	-1.011	GLY39	0.548	-1.043
LYS40	0.592	-0.990	LYS40	0.560	-1.017
TRP41*	0.589	-0.994	TRP41*	0.560	-1.017
GLU42	0.611	-0.962	GLU42	0.596	-0.937
SER43*	0.648	-0.909	SER43*	0.670	-0.774
THR44*	0.697	-0.838	THR44*	0.728	-0.646
ASP45	0.880	-0.574	ASP45	0.890	-0.287
ARG46*	0.811	-0.673	ARG46*	0.841	-0.396
ILE47*	0.749	-0.763	ILE47*	0.805	-0.475
GLU48	0.670	-0.877	GLU48	0.716	-0.672
ASN49	0.854	-0.611	ASN49	0.776	-0.539
PHE50*	0.930	-0.501	PHE50*	0.803	-0.480
ASP51	1.272	-0.007	ASP51	1.014	-0.013
ALA52	1.415	0.199	ALA52	1.002	-0.040
PHE53*	1.274	-0.005	PHE53*	0.827	-0.427
ILE54*	1.353	0.110	ILE54*	0.958	-0.137
SER55	1.639	0.523	SER55	1.139	0.263
ALA56	1.697	0.606	ALA56	1.140	0.265
LEU57*	1.717	0.635	LEU57*	1.228	0.460
GLY58	1.888	0.882	GLY58	1.494	1.048

LEU59*	2.043	1.106	LEU59*	1.944	2.042
PRO60	2.466	1.717	PRO60	2.521	3.318
LEU61	2.579	1.880	LEU61	2.781	3.892
GLU62*	3.253	2.854	GLU62*	3.520	5.526
GLN63*	3.453	3.143	GLN63*	3.680	5.879
TYR64*	3.051	2.562	TYR64*	3.235	4.896
GLY65	3.025	2.524	GLY65	3.003	4.383
GLY66*	2.469	1.721	GLY66*	2.394	3.037
ASN67	1.869	0.855	ASN67	1.661	1.417
HIS68*	1.386	0.157	HIS68*	1.293	0.603
LYS69*	1.059	-0.315	LYS69*	1.037	0.037
THR70*	0.885	-0.566	THR70*	0.883	-0.303
PHE71*	0.903	-0.540	PHE71*	0.829	-0.422
HIS72*	0.912	-0.527	HIS72*	0.794	-0.500
LYS73	0.738	-0.779	LYS73	0.680	-0.752
ILE74*	0.625	-0.942	ILE74*	0.601	-0.926
TRP75*	0.678	-0.865	TRP75*	0.624	-0.875
LYS76	0.872	-0.585	LYS76	0.757	-0.581
GLU77	1.173	-0.150	GLU77	1.022	0.004
GLY78	1.672	0.570	GLY78	1.549	1.169
ASP79	1.536	0.374	ASP79	1.463	0.979
HIS80	1.169	-0.156	HIS80	1.082	0.137
TYR81*	0.818	-0.663	TYR81*	0.702	-0.703
HIS82	0.750	-0.761	HIS82	0.670	-0.774
HIS83*	0.760	-0.747	HIS83*	0.723	-0.657
GLN84	0.799	-0.691	GLN84	0.773	-0.546
ILE85*	0.953	-0.468	ILE85*	0.895	-0.276
SER86*	0.956	-0.464	SER86*	0.880	-0.310
VAL87*	1.063	-0.309	VAL87*	0.941	-0.175
PRO88	1.203	-0.107	PRO88	1.029	0.020
ASP89*	1.389	0.162	ASP89*	1.172	0.336
LYS90*	1.552	0.397	LYS90*	1.310	0.641
ASN91	1.663	0.557	ASN91	1.376	0.787
TYR92*	1.587	0.447	TYR92*	1.344	0.716
LYS93	1.414	0.198	LYS93	1.222	0.446
ASN94*	1.251	-0.038	ASN94*	1.143	0.272

ASP95	1.212	-0.094	ASP95	1.168	0.327
VAL96*	1.052	-0.325	VAL96*	1.033	0.029
ASN97	1.001	-0.399	ASN97	0.974	-0.102
PHE98*	0.876	-0.579	PHE98*	0.786	-0.517
LYS99*	0.909	-0.532	LYS99*	0.774	-0.544
LEU100	0.914	-0.525	LEU100	0.800	-0.486
ASN101	1.103	-0.252	ASN101	1.075	0.121
GLU102	1.174	-0.149	GLU102	1.123	0.228
GLU103	1.272	-0.007	GLU103	1.096	0.168
GLY104	1.153	-0.179	GLY104	0.995	-0.055
THR105	1.441	0.237	THR105	1.286	0.588
THR106*	1.713	0.629	THR106*	1.631	1.350
GLN107	2.649	1.981	GLN107	2.812	3.961
HIS108*	3.530	3.254	HIS108*	4.030	6.653
ASN109	4.494	4.646	ASN109	5.395	9.670
ASN110	4.569	4.754	ASN110	5.376	9.628
THR111*	4.192	4.210	THR111*	4.505	7.703
GLU112*	3.325	2.958	GLU112*	3.187	4.790
PHE113*	2.323	1.511	ILE113*	2.017	2.204
LYS114	1.639	0.523	LYS114	1.301	0.621
TYR115*	1.165	-0.162	TYR115*	0.810	-0.464
LYS116	1.006	-0.392	LYS116	0.677	-0.758
TYR117*	0.738	-0.779	TYR117*	0.619	-0.886
THR118	0.650	-0.906	THR118	0.582	-0.968
GLU119	0.731	-0.789	GLU119	0.670	-0.774
ASP120	1.394	0.169	ASP120	1.025	0.011
GLY121	2.029	1.086	GLY121	1.428	0.902
GLY122	1.920	0.928	GLY122	1.438	0.924
ASN123*	1.286	0.013	ASN123*	0.982	-0.084
LEU124*	0.792	-0.701	LEU124*	0.710	-0.685
LYS125*	0.619	-0.951	LYS125*	0.611	-0.904
ALA126*	0.689	-0.849	ALA126*	0.598	-0.933
GLU127	1.243	-0.049	GLU127	0.969	-0.113
VAL128*	1.715	0.632	VAL128*	1.003	-0.038
HIS129	2.077	1.155	HIS129	1.029	0.020
VAL130*	2.749	2.126	VAL130*	1.256	0.522

PRO131*	3.602	3.358	PRO131*	1.966	2.091
SER132	3.925	3.824	SER132	2.459	3.180
ARG133*	3.352	2.997	ARG133*	2.154	2.506
ASN134	2.518	1.792	ASN134	1.805	1.735
LYS135*	2.036	1.096	LYS135*	1.423	0.891
VAL136*	1.772	0.715	VAL136*	1.204	0.407
ILE137*	1.275	-0.003	ILE137*	0.953	-0.148
HIS138*	0.855	-0.610	HIS138*	0.808	-0.469
ASP139*	0.732	-0.787	ASP139*	0.685	-0.741
GLU140	0.685	-0.855	GLU140	0.596	-0.937
TYR141*	0.692	-0.845	TYR141*	0.601	-0.926
LYS142	0.736	-0.782	LYS142	0.638	-0.844
VAL143*	0.776	-0.724	VAL143*	0.629	-0.864
ASN144	0.926	-0.507	ASN144	0.811	-0.462
GLY145	1.397	0.173	GLY145	1.270	0.552
ASP146	1.253	-0.035	THR146	1.159	0.307
GLU147	0.870	-0.588	GLU147	0.802	-0.482
LEU148*	0.627	-0.939	LEU148*	0.609	-0.909
GLU149	0.580	-1.007	GLU149	0.562	-1.012
LYS150*	0.532	-1.076	LYS150*	0.546	-1.048
THR151*	0.599	-0.979	THR151*	0.536	-1.070
TYR152*	0.737	-0.780	TYR152*	0.597	-0.935
LYS153*	0.867	-0.592	LYS153*	0.677	-0.758
VAL154*	1.103	-0.252	VAL154*	0.814	-0.455
GLY155*	1.500	0.322	GLY155*	1.366	0.765
ASP156	1.593	0.456	ASP156	1.356	0.743
VAL157*	1.262	-0.022	VAL157*	1.007	-0.029
THR158*	0.928	-0.504	THR158*	0.824	-0.433
ALA159	0.663	-0.887	ALA159	0.569	-0.997
LYS160*	0.566	-1.027	LYS160*	0.531	-1.081
ARG161*	0.544	-1.059	ARG161*	0.555	-1.028
TRP162	0.544	-1.059	TRP162	0.588	-0.955
TYR163*	0.559	-1.037	TYR163*	0.582	-0.968
LYS164	0.616	-0.955	LYS164	0.608	-0.911
LYS165	0.682	-0.860	LYS165	0.651	-0.816
SER166	0.854	-0.611	SER166	0.870	-0.332

SER167	1.986	1.024	SER167	2.183	2.570
--------	-------	-------	--------	-------	-------

終章 総括

本論文では、クマムシ特有のタンパク質のひとつ分泌型熱安定性 (SAHS) タンパク質の性質を、分子動力学シミュレーションを用いて調べた。

序章では、本研究の位置付けと、分子動力学法の基礎事項を説明した。クマムシは水に囲まれた環境で活動する一方で、生息環境が乾燥している間は乾眠と呼ばれる無代謝状態に移行する。乾眠状態のクマムシは様々な極端な環境に耐性があることが明らかになっているものの、それらの環境で細胞が保護される分子メカニズムは明らかになっていない。SAHS タンパク質は、他の動物の乾眠で保護的な役割を担う生体分子と同様に熱を加えても変性しないこと、そして乾燥に伴って発現することから、乾眠に関係した機能を持つと考えられてきた。一方で、その機能は明らかになっていない。SAHS タンパク質と立体構造が類似する哺乳類の脂肪酸結合タンパク質 (FABP) ではタンパク質の構造の性質が機能と関係しているため、SAHS タンパク質の機能を考察するためには構造の性質を解明することが鍵になる。

分子動力学シミュレーションは、分子を構成する原子の運動方程式を数値的に積分する方法である。各原子の座標が得られるため、実験では調べるのが難しい微視的な性質まで明らかにすることができる。シミュレーションの妥当性は、結晶構造解析で得られていた物理量との比較や、共同研究者による高速原子間力顕微鏡での観測との一致から確認した。

第一章では、環境耐性が特に強いクマムシ *Ramazzottius variornatus* がもつ SAHS タンパク質のひとつ RvSAHS1 の、水溶液中および乾燥環境におけるシミュレーションの結果を報告した。水溶液中でのシミュレーションでは、哺乳類の肝臓型 FABP (LFABP) についても同条件でシミュレーションを行い、結果を比較した。RvSAHS1 の β バレル構造の全体的な揺らぎは LFABP と同程度であるのに対し、リガンド出入り口の揺らぎは LFABP よりも顕著に大きいことが明らかになった。RvSAHS1 のリガンド出入り口における大きな揺らぎの原因は、LFABP で見られるような β D ストランドと β E ストランド間の塩橋が、RvSAHS1 には存在しないことだと考えられる。また、RvSAHS1 のリガンド結合キャビティの体積は、LFABP の 1.6 倍大きいことが明らかになった。このことから、RvSAHS1 は LFABP のリガンドよりも大きな分子を取り込んだり、複数の脂肪酸を取り込む可能性が示唆された。RvSAHS1 の N 末端にある、決まった構造をとらない天然変性領域は大きく揺らぐ一方で、 β バレル領域に結合する場面も確認された。また、この領域は両親媒性をもつ α ヘリックス構造を形成することが明らかになった。一部の天然編成タンパク質は、生体膜のような他の生体分子と相互作用するときに α ヘリックスを形成することから、RvSAHS1 のこの領域も同様に他の分子と相互作用する際に α ヘリックスを形成する可能性がある。

乾燥環境におけるシミュレーションでは、水分子を少しずつ除去することで乾燥を再現した。先行研究では、化学溶媒の添加により再現した乾燥によって SAHS タンパク質が α ヘリックス構造に転移することが示されていた一方で、本研究では完全に水分子を除去しても RvSAHS1 は β バレ

ル構造を維持した。また、乾燥に伴いリガンド出入り口のサイズは次第に縮小した。この性質と、水溶液中でのシミュレーションで明らかになった性質を踏まえ、RvSAHS1 のヘム結合タンパク質としての機能を考察した。RvSAHS1 は湿潤環境で β バレルにヘムを取り込み、乾眠時に溶媒に晒されるのを防ぐことで、乾燥耐性に寄与している機能を提案した。

第二章では、RvSAHS1 の I113F 変異体と D146T 変異体のシミュレーションの結果を報告した。これらの変異は、乾眠能力があるクマムシの初期胚特異的な SAHS パラログに、排他的に保存されていたアミノ酸残基である。

I113F 変異体では、野生型と比べリガンド出入り口が閉口しやすい性質が明らかになった。この原因は、I113F 変異によって強化された β バレル内側の疎水性ネットワークである。また、この変異体では β E ストランド、 β F ストランド、 β G ストランド、そして β H ストランドにおいて、反平行 β シート構造の形成割合が顕著に低下していた。 β G ストランドと β H ストランドの形成割合の低下は、I113F 変異によって強化された β バレル内側の疎水性ネットワークによって説明できた。 β E ストランド、 β F ストランドの形成割合の低下は、H108 が β E ストランドを β バレル内側に引き込む一方で、 β F ストランドは F113 側鎖が大きいために β バレル内側に移動できないために生じていると考えられる。このとき、H108 を力点、Y115 を支点、G104 の NH を作用点とするこのメカニズムが提案された。

D146T 変異体では、I113F 変異体とは対照的に、野生型よりもリガンド出入り口が開口しやすい性質が明らかになった。この変異によってリガンド出入り口が開くメカニズムは以下の通りに提案された。まず、D146T 変異によって T146 は、隣接する K164 から離れ、K164 と反対側に隣接する V143 と接触し、V143 はそれにより G122 と接触する。つぎに、V143 と G122 が近づくことにより、 β F ストランドの C 末端と β G ストランドの N 末端に水素結合が促進される。そして、外側に反れた形状である β F ストランドの C 末端が、 β G ストランドの N 末端に引きつけられることで、 β F ストランドの N 末端側が外側に解離する。これにより、 β E- β F ループが α ヘリックス領域から離れるため、リガンド出入り口が開く。

野生型からたったひとつの変異を加えることで、それに加えて変異箇所がリガンド出入り口から離れていても、リガンド出入り口には明確に性質の変化が生じた。このことは、SAHS タンパク質のリガンド出入り口の性質がアミノ酸配列に敏感であることを示している。SAHS パラログは他にも多く見つかっており、*R. varicornatus* だけでも 13 個の SAHS パラログが報告されている [108]。これらのパラログの入口の性質を調べることは、SAHS タンパク質の機能を明らかにするために重要になるだろう。

謝辞

本研究は、以下のみなさまのご協力により成立しました。深く御礼申し上げます。

自然科学研究機構生命創成探究センターの奥村久士准教授には、解析用のコンピューターや GEMB ソフトウェアをはじめ研究環境をご提供いただくとともに、研究の方向性をご指導いただきました。同機構分子科学研究所の伊藤暁助教には、生体分子や分子動力学法について、研究を進

める中で生じたご質問にご回答いただくとともに、多くのご意見を頂きました。慶應義塾大学の荒川和晴准教授には、クマムシについてのご相談やご質問にに応じていただくとともに、クマムシ学における本研究の意義や方向性について、多くのご意見を頂きました。名古屋大学の内橋貴之教授、生命創成探究センター（当時）の渡辺大輝博士には、本シミュレーションの妥当性を評価するために、SAHS タンパク質を高速原子間力顕微鏡を用いて動画撮影・解析をしていただきました。生命創成探究センターの加藤晃一教授、矢木真穂助教、谷中冴子助教には、高速原子間力顕微鏡観測のための試料をご提供いただくとともに、シミュレーションの結果について前向きなディスカッションをしていただきました。また、谷中冴子助教には、SAHS タンパク質の性質について実験で得られた結果を元に多くのご意見を頂きました。慶應義塾大学（当時）の吉田祐貴博士には、初期胚特異的な SAHS タンパク質の研究にて、その意義と変異箇所をご提案いただきました。分子科学研究所の村木則文助教には、シミュレーションで得られた RMSF と結晶構造解析で得られる温度因子の関係を理解するために、温度因子の測定方法についてご意見をいただきました。キルメス国立大学の German P. Barletta 博士には、タンパク質のキャビティ体積の計算方法についてのご質問にご回答いただき、ANA ソフトウェアをご案内いただきました。分子科学研究所（当時）の山内仁喬博士には、GEMB ソフトウェアや GitHub, EverNote 等の研究ツールについて、ご相談にご対応いただきました。本論文の原稿、および本論文に登場する全ての画像と表（ただし、タンパク質構造の画像とクマムシの写真（図 1）、高速原子間力顕微鏡の写真（図 1.2B）を除く）の作成に使用した組版ソフトウェア L^AT_EX は、多くのボランティアによって管理・運営されているものです。岡崎信用金庫によるおかしん先端科学奨学金制度から、2019 年度の経済的なご支援を頂きました。本研究では、自然科学研究機構計算科学研究センターのスーパーコンピュータを利用しました。

参考文献

- [1] Johann August Ephraim Goeze. Über den kleinen wasserär. *Abh. Insektol.*, pages 367–375, 1773.
- [2] Lorena Rebecchi, Tiziana Altiero, and Roberto Guidetti. Anhydrobiosis: the extreme limit of desiccation tolerance. *Invertebr. Survival J.*, 4(2):65–81, 2007.
- [3] 鈴木 忠. クマムシ?! 小さな怪物. 岩波書店, 2006. 岩波化学ライブラリー 12.
- [4] Ian M. Kinchin. The Biology of Tardigrades. PORTLAND PRESS, 1994.
- [5] K. Zawierucha, D. L. Porazinska, G. F. Ficetola, R. Ambrosini, G. Baccolo, J. Buda, J. L. Ceballos, M. Devetter, R. Dial, A. Franzetti, U. Fuglewicz, L. Gielly, E. Łokas, K. Janko, T. Novotna Jaromerska, A. Kościński, A. Kozłowska, M. Ono, I. Parnikoza, F. Pittino, E. Poniecka, P. Sommers, S. K. Schmidt, D. Shain, S. Sikorska, J. Uetake, and N. Takeuchi. A hole in the nematosphere: tardigrades and rotifers dominate the cryoconite hole environment, whereas nematodes are missing. *J. Zool.*, 313(1):18–36, 2021.
- [6] Piotr Gąsior, Katarzyna Vončina, Reinhardt Møbjerg Kristensen, and Łukasz Michalczyk. High mountain echiniscid (heterotardigrada) fauna of taiwan. *Zool. Stud.*, 60(70), 2021.

- [7] Paul J. Bartels, Paulo Fontoura, Diane R. Nelson, Sebastian Orozco-Cubero, Monika Mioduchowska, Magdalena Gawlak, Łukasz Kaczmarek, and Jorge Cortés. A trans-isthmus survey of marine tardigrades from costa rica (central america) with descriptions of seven new species. Mar. Biol. Res., 17(2):120–166, 2021.
- [8] Makiko Ito, Tokiko Saigo, Wataru Abe, Takeo Kubo, and Takekazu Kunieda. Establishment of an isogenic strain of the desiccation-sensitive tardigrade isohypsibius myrops (parachela, eutardigrada) and its life history traits. Zool. J. Linn. Soc., 178(4):863–870, 2016.
- [9] David Keilin. The leeuwenhoek lecture - the problem of anabiosis or latent life: history and current concept. Proc. R. Soc. Lond. B, 150(939):149–191, 1959.
- [10] M. Alfred Giard. L'anhydrobiose ou ralentissement des phénomènes vitaux sous l'influence de la déshydratation progressive. CR hebd. Séanc. Mem. Soc. Biol. Paris, ser.10:t.1=t.46 (1894):497–500, 1894.
- [11] John H. Crowe. Evaporative water loss by tardigrades under controlled relative humidities. Biol. Bull. (Chicago, IL, U. S.), 142(3):407–416, 1972.
- [12] John H. Crowe. The physiology of cryptobiosis in tardigrades. Mem. Ist Ital. Idrobiol., 32:37–59, 1975.
- [13] Ralph O. Schill. Water Bears: The Biology of Tardigrades. Springer, 2019.
- [14] James S. Clegg. Cryptobiosis – a peculiar state of biological organization. Comp. Biochem. Physiol. Part B Comp. Biochem., 128(4):613–624, 2001.
- [15] Claudia Ricci. Anhydrobiotic capabilities of bdelloid rotifers. Hydrobiologia, 387(0):321–326, 1998.
- [16] G. Steiner and Florence E. Albin. Resuscitation of the nematode tylenchus polyhypnus, n. sp., after almost 39 years' dormancy. J. Wash. Acad. Sci., 36(3):97–99, 1946.
- [17] John H. Crowe and K. A. Madin. Anhydrobiosis in tardigrades and nematodes. Trans. Am. Microsc. Soc., 93(4):513–524, 1974.
- [18] H. E. HINTON. A fly larva that tolerates dehydration and temperatures of -270° to $+102^{\circ}$ c. Nature, 188(4747):336–337, 1960.
- [19] 黄川田 隆洋. ネムリユスリカの不思議な世界. 株式会社ウェッジ, 2014.
- [20] 黄川田 隆洋. どこまでネムリユスリカの乾燥耐性の秘密は解き明かされたのか. 低温生物工学会誌, 63(1):21–27, 2017.
- [21] Daiki D. Horikawa, Takekazu Kunieda, Wataru Abe, Masahiko Watanabe, Yuichi Nakahara, Fumiko Yukuhiro, Tetsuya Sakashita, Nobuyuki Hamada, Seiichi Wada, Tomoo Funayama, Chihiro Katagiri, Yasuhiko Kobayashi, Seigo Higashi, and Takashi Okuda. Establishment of a rearing system of the extremotolerant tardigrade ramazzottius varieornatus: A new model animal for astrobiology. Astrobiology, 8(3):549–556, 2008. PMID: 18554084.
- [22] Daiki D. Horikawa, Ayami Yamaguchi, Tetsuya Sakashita, Daisuke Tanaka, Nobuyuki Hamada, Fumiko Yukuhiro, Hirokazu Kuwahara, Takekazu Kunieda, Masahiko Watanabe,

- Yuichi Nakahara, Seiichi Wada, Tomoo Funayama, Chihiro Katagiri, Seigo Higashi, Shin-Ichi Yokobori, Mikinori Kuwabara, Lynn J. Rothschild, Takashi Okuda, Hirofumi Hashimoto, and Yasuhiko Kobayashi. Tolerance of anhydrobiotic eggs of the tardigrade *ramazzottius variegatus* to extreme environments. *Astrobiology*, 12(4):283–289, 2012. PMID: 22490117.
- [23] VACUUM TOLERANCE OF TARDIGRADES (ABSTRACT) (16th Symposium on Polar Biology), volume 8, 1995.
- [24] F. Ono, M. Saigusa, T. Uozumi, Y. Matsushima, H. Ikeda, N.L. Saini, and M. Yamashita. Effect of high hydrostatic pressure on to life of the tiny animal tardigrade. *J. Phys. Chem. Solids*, 69(9):2297–2300, 2008.
- [25] K. Ingemar Jönsson, Elke Rabbow, Ralph O. Schill, Mats Harms-Ringdahl, and Petra Retberg. Tardigrades survive exposure to space in low earth orbit. *Curr. Biol.*, 18(17):R729 – R731, 2008.
- [26] Cihan Erkut, Sider Penkov, Hassan Khesbak, Daniela Vorkel, Jean-Marc Verbavatz, Karim Fahmy, and Teymuraz V. Kurzchalia. Trehalose renders the dauer larva of *caenorhabditis elegans* resistant to extreme desiccation. *Curr. Biol.*, 21(15):1331–1336, 2011.
- [27] John H. Crowe, Lois M. Crowe, and Dennis Chapman. Preservation of membranes in anhydrobiotic organisms: The role of trehalose. *Science*, 223(4637):701–703, 1984.
- [28] Peter Westh and Hans Ramløv. Trehalose accumulation in the tardigrade *adorybiotus coronifer* during anhydrobiosis. *J. Exp. Zool.*, 258(3):303–311, 1991.
- [29] K. Ingemar Jönsson and Ola Persson. Trehalose in three species of desiccation tolerant tardigrades. *Open Zool. J.*, 3:1–5, 2010.
- [30] Steffen Hengherr, Arnd G. Heyer, Heinz-R. Köhler, and Ralph O. Schill. Trehalose and anhydrobiosis in tardigrades - evidence for divergence in responses to dehydration. *FEBS J.*, 275(2):281–288, 2008.
- [31] Christopher Womersley and Lawrence Smith. Anhydrobiosis in nematodes–i. the role of glycerol myo-inositol and trehalose during desiccation. *Comp. Biochem. Physiol. Part B Comp. Biochem.*, 70(3):579–586, 1981.
- [32] M. Watanabe, T. Kikawada, N. Minagawa, F. Yukuhiro, and T. Okuda. Mechanism allowing an insect to survive complete dehydration and extreme temperatures. *J. Exp. Biol.*, 205(18):2799–2802, 2002.
- [33] John Browne, Alan Tunnacliffe, and Ann Burnell. Plant desiccation gene found in a nematode. *Nature*, 416(6876):38–38, 2002.
- [34] Takahiro Kikawada, Yuichi Nakahara, Yasushi Kanamori, Ken ichi Iwata, Masahiko Watanabe, Brian McGee, Alan Tunnacliffe, and Takashi Okuda. Dehydration-induced expression of *lea* proteins in an anhydrobiotic chironomid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 348(1):56–61, 2006.
- [35] Natalia N. Pouchkina-Stantcheva, Brian M. McGee, Chiara Boschetti, Dimitri Tolleter, Sohini

- Chakrabortee, Antoaneta V. Popova, Filip Meersman, David Macherel, Dirk K. Hinch, and Alan Tunnacliffe. Functional divergence of former alleles in an ancient asexual invertebrate. Science, 318(5848):268–271, 2007.
- [36] Alan Tunnacliffe and Michael J. Wise. The continuing conundrum of the lea proteins. Naturwissenschaften, 94(10):791–812, 2007.
- [37] Tempei Shimizu, Yasushi Kanamori, Takao Furuki, Takahiro Kikawada, Takashi Okuda, Tsuyoshi Takahashi, Hisakazu Mihara, and Minoru Sakurai. Desiccation-induced structuralization and glass formation of group 3 late embryogenesis abundant protein model peptides. Biochemistry, 49(6):1093–1104, 2010. PMID: 20028138.
- [38] Pauline S. Russouw, Jill Farrant, Wolf Brandt, and George G. Lindsey. The most prevalent protein in a heat-treated extract of pea (*pisum sativum*) embryos is an lea group i protein; its conformation is not affected by exposure to high temperature. Seed Sci. Res., 7(2):117–124, 1997.
- [39] Kshamata Goyal, Laurence Tisi, Amrik Basran, John Browne, Ann Burnell, Jesús Zurdo, and Alan Tunnacliffe. Transition from natively unfolded to folded state induced by desiccation in an anhydrobiotic nematode protein. J. Biol. Chem., 278(15):12977–12984, 2003.
- [40] Ayami Yamaguchi, Sae Tanaka, Shiho Yamaguchi, Hirokazu Kuwahara, Chizuko Takamura, Shinobu Imajoh-Ohmi, Daiki D. Horikawa, Atsushi Toyoda, Toshiaki Katayama, Kazuharu Arakawa, Asao Fujiyama, Takeo Kubo, and Takekazu Kunieda. Two novel heat-soluble protein families abundantly expressed in an anhydrobiotic tardigrade. PLoS One, 7(8):1–7, 2012.
- [41] Yuki Yoshida, Georgios Koutsovoulos, Dominik R. Laetsch, Lewis Stevens, Sujai Kumar, Daiki D. Horikawa, Kyoko Ishino, Shiori Komine, Takekazu Kunieda, Masaru Tomita, Mark Blaxter, and Kazuharu Arakawa. Comparative genomics of the tardigrades *Hypsibius dujardini* and *Ramazzottius varieornatus*. PLoS Biol., 15(7):1–40, 2017.
- [42] Clinton Belott, Brett Janis, and Michael A. Menze. Liquid-liquid phase separation promotes animal desiccation tolerance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 117(44):27676–27684, 2020.
- [43] Maho Yagi-Utsumi, Kazuhiro Aoki, Hiroki Watanabe, Chihong Song, Seiji Nishimura, Tadashi Satoh, Saeko Yanaka, Christian Ganser, Sae Tanaka, Vincent Schnapka, Ean Wai Goh, Yuji Furutani, Kazuyoshi Murata, Takayuki Uchihashi, Kazuharu Arakawa, and Koichi Kato. Desiccation-induced fibrous condensation of cahs protein from an anhydrobiotic tardigrade. Sci. Rep., 11(1):21328, 2021.
- [44] Yohta Fukuda, Yoshimasa Miura, Eiichi Mizohata, and Tsuyoshi Inoue. Structural insights into a secretory abundant heat-soluble protein from an anhydrobiotic tardigrade, *Ramazzottius varieornatus*. FEBS Lett., 591(16):2458–2469, 2017.
- [45] Yohta Fukuda and Tsuyoshi Inoue. Crystal structure of secretory abundant heat soluble protein 4 from one of the toughest "water bears" micro-animals *Ramazzottius varieornatus*. Protein Sci., 27(5):993–999, 2018.

- [46] Marina Ibáñez Shimabukuro, M. Florencia Rey-Burusco, Mads Gabrielsen, Gisela R. Franchini, Alan Riboldi-Tunncliffe, Andrew J. Roe, Kate Griffiths, Alan Cooper, Betina Córscico, Malcolm W. Kennedy, and Brian O. Smith. Structure and ligand binding of as-p18, an extra-cellular fatty acid binding protein from the eggs of a parasitic nematode. Biosci. Rep., 39(7), 2019. BSR20191292.
- [47] Baisong Mei, Malcolm W. Kennedy, Jeremy Beauchamp, Patricia R. Komuniecki, and Richard Komuniecki. Secretion of a novel, developmentally regulated fatty acid-binding protein into the perivitelline fluid of the parasitic nematode, *ascaris suum*. J. Biol. Chem., 272(15):9933–9941, 1997.
- [48] C. P. H Gaasenbeek and F. H. M Borgsteede. Studies on the survival of *ascaris suum* eggs under laboratory and simulated field conditions. Vet. Parasitol., 75(2):227–234, 1998.
- [49] Michelle L Michalski and Gary J Weil. Gender-specific gene expression in *brugia malayi*. Mol. Biochem. Parasitol., 104(2):247–257, 1999.
- [50] Michelle L. Michalski, John D. Monsey, David P. Cistola, and Gary J. Weil. An embryo-associated fatty acid-binding protein in the filarial nematode *brugia malayi*. Mol. Biochem. Parasitol., 124(1):1 – 10, 2002.
- [51] Clayton R. Hunt, Jason H.-S Ro, Dobson E. Dobson, Hye Yeong Min, and Bruce M. Spiegelman. Adipocyte p2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83(11):3786–3790, 1986.
- [52] Rebecca L. Smathers and Dennis R. Petersen. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. Hum. Genomics, 5(3):170–191, 2011.
- [53] Haiming Cao, Motohiro Sekiya, Meric Eriksi Ertunc, M. Furkan Burak, Jared R. Mayers, Ariel White, Karen Inouye, Lisa M. Rickey, Baris C. Ercal, Masato Furuhashi, Gürol Tuncman, and Gökhan S. Hotamisligil. Adipocyte lipid chaperone ap2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. Cell Metab., 17(5):768 – 778, 2013.
- [54] Stephen F. Altschul, Thomas L. Madden, Alejandro A. Schäffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman. Gapped blast and psi-blast: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res., 25(17):3389–3402, 1997.
- [55] Stephen F. Altschul, John C. Wootton, E. Michael Gertz, Richa Agarwala, Aleksandr Morgulis, Alejandro A. Schäffer, and Yi-Kuo Yu. Protein database searches using compositionally adjusted substitution matrices. FEBS J., 272(20):5101–5109, 2005.
- [56] Christian Lücke, David Fushman, Christian Ludwig, James A. Hamilton, James C. Sacchettini, and Heinz Rüterjans. A comparative study of the backbone dynamics of two closely related lipid binding proteins: Bovine heart fatty acid binding protein and porcine ileal lipid binding protein. Mol. Cell. Biochem., 192(1):109–121, 1999.
- [57] GuQi Wang, Herbert L. Bonkovsky, Andrew de Lemos, and Frank J. Burczynski. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. J. Lipid Res.,

- 56(12):2238–2247, 2015.
- [58] Aukje W Zimmerman, Herman T. B. van Moerkerk, and Jacques H Veerkamp. Ligand specificity and conformational stability of human fatty acid-binding proteins. Int. J. Biochem. Cell Biol., 33(9):865 – 876, 2001.
 - [59] Evangelos A. Coutsiadis, Chaok Seok, and Ken A. Dill. Using quaternions to calculate rmsd. J. Comput. Chem., 25(15):1849–1857, 2004.
 - [60] H Hartmann, F Parak, W Steigemann, G A Petsko, D R Ponzi, and H Frauenfelder. Conformational substates in a protein: structure and dynamics of metmyoglobin at 80 k. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79(16):4967–4971, 1982.
 - [61] L.-M. Peng, G. Ren, S. L. Dudarev, and M. J. Whelan. Debye–waller factors and absorptive scattering factors of elemental crystals. Acta Crystallogr., Sect. A, 52(3):456–470, 1996.
 - [62] Jan Drenth. Principles of protein X-ray crystallography. Springer Science & Business Media, 2007.
 - [63] P.J. Brown, A.G. Fox, E.N. Maslen, M.A. O’Keefe, and B.T.M. Willis. Intensity of diffracted intensities. In International Tables for Crystallography, volume C, pages 554–595. International Union of Crystallography, 2006.
 - [64] 角戸 正夫 and 笠井 暢民. 高分子 X 線回析, pages 75–84. 丸善株式会社, 1968.
 - [65] David K. Smith, Predrag Radivojac, Zoran Obradovic, A. Keith Dunker, and Guang Zhu. Improved amino acid flexibility parameters. Protein Sci., 12(5):1060–1072, 2003.
 - [66] 林 茂雄 and 馬場 涼. 計測における誤差解析入門, pages 288–291. 東京化学同人, 10 edition, 2013.
 - [67] Eric F. Pettersen, Thomas D. Goddard, Conrad C. Huang, Gregory S. Couch, Daniel M. Greenblatt, Elaine C. Meng, and Thomas E. Ferrin. Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. J. Comput. Chem., 25(13):1605–1612, 2004.
 - [68] José Juan Almagro Armenteros, Konstantinos D. Tsirigos, Casper Kaae Sønderby, Thomas Nordahl Petersen, Ole Winther, Søren Brunak, Gunnar von Heijne, and Henrik Nielsen. Signalp 5.0 improves signal peptide predictions using deep neural networks. Nat. Biotechnol., 37(4):420–423, 2019.
 - [69] D. A. Case, I. Y. Ben-Shalom, S. R. Brozell, D. S. Cerutti, T. E. III Cheatham, V. W. D. Cruzeiro, T. A. Darden, R. E. Duke, D. Ghoreishi, M. K. Gilson, H. Gohlke, A. W. Goetz, D. Greene, R. Harris, N. Homeyer, Y. Huang, S. Izadi, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T. S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, D. J. Mermelstein, K. M. Merz, Y. Miao, G. Monard, C. Nguyen, H. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, F. Pan, R. Qi, D. R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, J. Shen, C. L. Simmerling, J. Smith, R. SalomonFerrer, J. Swails, R. C. Walker, J. Wang, H. Wei, R. M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, D. M. York, and P. A. Kollman. AMBER 2018, 2018.
 - [70] Hisashi Okumura and Yuko Okamoto. Temperature and Pressure Dependence of Alanine

- Dipeptide Studied by Multibaric-Multithermal Molecular Dynamics Simulations. J. Phys. Chem. B, 112(38):12038–12049, 2008. PMID: 18761432.
- [71] Hisashi Okumura. Temperature and pressure denaturation of chignolin: Folding and unfolding simulation by multibaric-multithermal molecular dynamics method. Proteins: Struct., Funct., Bioinf., 80(10):2397–2416, 2012.
 - [72] Hisashi Okumura and Satoru G Itoh. Transformation of a design peptide between the α -helix and β -hairpin structures using a helix-strand replica-exchange molecular dynamics simulation. Phys. Chem. Chem. Phys., 15(33):13852–13861, 2013.
 - [73] Hsin-Lin Chiang, Chun-Jung Chen, Hisashi Okumura, and Chin-Kun Hu. Transformation between α -helix and β -sheet structures of one and two polyglutamine peptides in explicit water molecules by replica-exchange molecular dynamics simulations. J. Comput. Chem., 35(19):1430–1437, 2014.
 - [74] Hisashi Okumura and Satoru G. Itoh. Structural and fluctuational difference between two ends of A β amyloid fibril: MD simulations predict only one end has open conformations. Sci. Rep., 6(1):38422, 2016.
 - [75] James A. Maier, Carmenza Martinez, Koushik Kasavajhala, Lauren Wickstrom, Kevin E. Hauser, and Carlos Simmerling. ff14sb: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99sb. J. Chem. Theory Comput., 11(8):3696–3713, 2015. PMID: 26574453.
 - [76] William L. Jorgensen, Jayaraman Chandrasekhar, Jeffrey D. Madura, Roger W. Impey, and Michael L. Klein. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. J. Chem. Phys., 79(2):926–935, 1983.
 - [77] Ulrich Essmann, Lalith Perera, Max L. Berkowitz, Tom Darden, Hsing Lee, and Lee G. Pedersen. A smooth particle mesh ewald method. J. Chem. Phys., 103(19):8577–8593, 1995.
 - [78] M. Tuckerman, B. J. Berne, and G. J. Martyna. Reversible multiple time scale molecular dynamics. J. Chem. Phys., 97(3):1990–2001, 1992.
 - [79] T. F. Miller, M. Eleftheriou, P. Pattnaik, A. Ndirango, D. Newns, and G. J. Martyna. Symplectic quaternion scheme for biophysical molecular dynamics. J. Chem. Phys., 116(20):8649–8659, 2002.
 - [80] Hisashi Okumura, Satoru G. Itoh, and Yuko Okamoto. Explicit symplectic integrators of molecular dynamics algorithms for rigid-body molecules in the canonical, isobaric-isothermal, and related ensembles. J. Chem. Phys., 126(8):084103, 2007.
 - [81] Shūichi Nosé. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. Mol. Phys., 52(2):255–268, 1984.
 - [82] Hans C. Andersen. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. J. Chem. Phys., 72(4):2384–2393, 1980.
 - [83] Shūichi Nosé. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods.

- J. Chem. Phys., 81(1):511–519, 1984.
- [84] Daiki D. Horikawa, Tetsuya Sakashita, Chihiro Katagiri, Masahiko Watanabe, Takahiro Kikawada, Yuichi Nakahara, Nobuyuki Hamada, Seiichi Wada, Tomoo Funayama, Seigo Higashi, Yasuhiko Kobayashi, Takashi Okuda, and Mikinori Kuwabara. Radiation tolerance in the tardigrade milnesium tardigradum. Int. J. Radiat. Biol., 82(12):843–848, 2006.
 - [85] Ashwani Sharma and Amit Sharma. Fatty acid induced remodeling within the human liver fatty acid-binding protein. J. Biol. Chem., 286(36):31924–31928, 2011.
 - [86] Schrödinger, LLC. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5, November 2015.
 - [87] Analysis of null areas.
 - [88] German P. Barletta and Sebastian Fernandez-Alberti. Protein fluctuations and cavity changes relationship. J. Chem. Theory Comput., 14(2):998–1008, 2018. PMID: 29262685.
 - [89] G. P. Barletta, G. Franchini, B. Corsico, and S. Fernandez-Alberti. Fatty acid and retinol-binding protein: Unusual protein conformational and cavity changes dictated by ligand fluctuations. J. Chem. Inf. Model., 59(8):3545–3555, 2019. PMID: 31365253.
 - [90] Galo. E. Balatti, G. Patricio Barletta, Gustavo Parisi, Silvio. C. E. Tosatto, Massimo Bellanda, and Sebastian Fernandez-Alberti. Intrinsically disordered region modulates ligand binding in glutaredoxin 1 from trypanosoma brucei. J. Phys. Chem. B, 125(49):13366–13375, 2021. PMID: 34870419.
 - [91] James Thompson, Nate Winter, Daniel Terwey, Judy Bratt, and Leonard Banaszak. The crystal structure of the liver fatty acid-binding protein: A complex with two bound oleates. J. Biol. Chem., 272(11):7140–7150, 1997.
 - [92] Lucrecia M. Curto, Carla R. Angelani, Julio J. Caramelo, and José M. Delfino. Truncation of a β -barrel scaffold dissociates intrinsic stability from its propensity to aggregation. Biophys. J., 103(9):1929 – 1939, 2012.
 - [93] Leonard Banaszak, Nathan Winter, Zhaohui Xu, David A. Bernlohr, Sandra Cowan, and Alwyn T. Jones. Lipid-binding proteins: A family of fatty acid and retinoid transport proteins. In C.B. Anfinsen, John T. Edsall, Frederic M. Richards, and David S. Eisenberg, editors, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Lipases, volume 45 of Advances in Protein Chemistry, pages 89–151. Academic Press, 1994.
 - [94] Dirk Bakowies and Wilfred F. van Gunsteren. Simulations of apo and holo-fatty acid binding protein: structure and dynamics of protein, ligand and internal water. J. Mol. Biol., 315(4):713 – 736, 2002.
 - [95] Anna Marie C. Marcelino, Robert G. Smock, and Lila M. Gierasch. Evolutionary coupling of structural and functional sequence information in the intracellular lipid-binding protein family. Proteins: Struct., Funct., Bioinf, 63(2):373–384, 2006.
 - [96] Daisuke Matsuoka, Shigeru Sugiyama, Michio Murata, and Shigeru Matsuoka. Molecular dynamics simulations of heart-type fatty acid binding protein in apo and holo forms, and

- hydration structure analyses in the binding cavity. J. Phys. Chem. B, 119(1):114–127, 2015. PMID: 25489786.
- [97] Nathanael H. Hunter, Blair C. Bakula, and Chrystal D. Bruce. Molecular dynamics simulations of apo and holo forms of fatty acid binding protein 5 and cellular retinoic acid binding protein ii reveal highly mobile protein, retinoic acid ligand, and water molecules. J. Biomol. Struct. Dyn., 36(7):1893–1907, 2018. PMID: 28566049.
 - [98] Wolfgang Kabsch and Christian Sander. Dictionary of protein secondary structure: Pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. Biopolymers, 22(12):2577–2637, 1983.
 - [99] Pavan K. Auluck, Gabriela Caraveo, and Susan Lindquist. α -synuclein: Membrane interactions and toxicity in parkinson’s disease. Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 26(1):211–233, 2010. PMID: 20500090.
 - [100] James Thompson, Amy Reese-Wagoner, and Leonard Banaszak. Liver fatty acid binding protein: species variation and the accommodation of different ligands. Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids, 1441(2):117 – 130, 1999.
 - [101] S H Vincent and U Muller-Eberhard. A protein of the z class of liver cytosolic proteins in the rat that preferentially binds heme. J. Biol. Chem., 260(27):14521–14528, 1985.
 - [102] L. F. Epstein, N. M. Bass, S. Iwahara, D. C. Wilton, and U. Mullereberhard. Immunological identity of rat liver cytosolic heme-binding protein with purified and recombinant liver fatty acid binding protein by western blots of two-dimensional gels. Biochem. Biophys. Res. Commun., 204(1):163 – 168, 1994.
 - [103] Torsten Borchers and Friedrich Spener. Involvement of arginine in the binding of heme and fatty acids to fatty acid-binding protein from bovine liver, pages 23–27. Springer US, 1993.
 - [104] Iqbal Hamza and Harry A. Dailey. One ring to rule them all: Trafficking of heme and heme synthesis intermediates in the metazoans. Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Res., 1823(9):1617 – 1632, 2012. Cell Biology of Metals.
 - [105] M. S. Paller. Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. Am. J. Physiol.: Renal Physiol., 255(3):F539–F544, 1988. PMID: 3414810.
 - [106] Marlvia Dansa-Petretski, José M. C. Ribeiro, Geórgia C. Atella, Hatisaburo Masuda, and Pedro L. Oliveira. Antioxidant role of rhodnius prolixus heme-binding protein: Protection against heme-induced lipid peroxidation. J. Biol. Chem., 270(18):10893–10896, 1995.
 - [107] Shavonn R. Whiten, Heather Eggleston, and Zach N. Adelman. Ironing out the details: Exploring the role of iron and heme in blood-sucking arthropods. Front. Physiol., 8:1134, 2018.
 - [108] Yuki Yoshida, Kenta Sugiura, Masaru Tomita, Midori Matsumoto, and Kazuharu Arakawa. Comparison of the transcriptomes of two tardigrades with different hatching coordination. BMC Dev. Biol., 19(1):24, 2019.
 - [109] Fabian Sievers, Andreas Wilm, David Dineen, Toby J Gibson, Kevin Karplus, Weizhong Li,

- Rodrigo Lopez, Hamish McWilliam, Michael Remmert, Johannes Söding, Julie D Thompson, and Desmond G Higgins. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using clustal omega. Mol. Syst. Biol., 7(1):539, 2011.
- [110] Mickael Goujon, Hamish McWilliam, Weizhong Li, Franck Valentin, Silvano Squizzato, Juri Paern, and Rodrigo Lopez. A new bioinformatics analysis tools framework at embl-ebi. Nucleic Acids Res., 38(suppl2):W695–W699, 2010.
- [111] Eric Beitz. Texshade: shading and labeling of multiple sequence alignments using latex2e. Bioinformatics, 16(2):135–139, 2000.
- [112] Marcin Michalik, Marcella Orwick-Rydmark, Michael Habeck, Vikram Alva, Thomas Arnold, and Dirk Linke. An evolutionarily conserved glycine-tyrosine motif forms a folding core in outer membrane proteins. PLoS One, 1(8):1–23, 2017.
- [113] Denisse L. Leyton, Matthew D. Johnson, Rajiv Thapa, Gerard H.M. Huysmans, Rhys A. Dunstan, Nermin Celik, Hsin-Hui Shen, Dorothy Loo, Matthew J. Belousoff, Anthony W. Purcell, Ian R. Henderson, Travis Beddoe, Jamie Rossjohn, Lisandra L. Martin, Richard A. Strugnell, and Trevor Lithgow. A mortise–tenon joint in the transmembrane domain modulates autotransporter assembly into bacterial outer membranes. Nat. Commun., 5(1):4239, 2014.

あとがき

まえがきではクマムシの放射線耐性に言及したものの、本文中では取り上げませんでした。その理由は、本論文で着目した SAHS タンパク質とクマムシの放射線耐性との関係を、考察するに至らなかったからです。したがって、まえがきで述べた“クマムシの放射線耐性に関係した研究をする”は果たされませんでした。

一方で、放射線耐性に限定した研究にできなかったことによって、生体分子に関する幅広い知識を学ぶことができました。たとえば、序章で説明したとおり、aP2 が空腹シグナルを受けて脂肪細胞から分泌し、肝臓グルコース代謝を調節していることを報告する論文と出会いました。私は遺伝による脂質代謝異常の診断を受けています。この脂質代謝異常は、脂肪細胞の機能異常と関連しているようです。このことから、「ひょっとして私の脂質代謝異常は aP2 と関係しているのでは？」と想像するようになりました。放射線耐性に限定していた研究をしていたなら、このように自身の健康に一步踏み込んで考えることはできなかったと思います。

また、機能がわかっていないタンパク質を調べたことで、様々な可能性を考慮する想像力を鍛えることができました。哺乳類の脂肪酸結合タンパク質 (FABP) は脂肪酸と結合・運搬するだけでなく、多くの働きが提案されています。これらの機能を調べ、SAHS タンパク質にもその機能がありそうか考察してきた経験は、SAHS タンパク質の機能がわかっていないからこそ得られたものです。

このように、当初のねらいは達成されなかったものの、私の成長にとっては無駄ではなかったことを明記し、筆をおこうと思います。