

4E09

QM/MM 自由エネルギー面の解析的微分と凝縮相における反応経路計算

山本武志 (京大院理・化学)

[QM/MM による統計サンプリングの問題]

ハイブリッド QM/MM 法は溶液や生体分子における化学反応を調べるための強力なツールとして利用されている。その方法では反応を起こす活性中心のみを量子化学の方法で取り扱い、残りの部分をより安価な分子力場で取り扱う。QM/MM 法の信頼性は用いる量子化学計算の精度に当然依存するが、一方で反応や活性化の自由エネルギーを計算する場合には、系のサンプリングを十分行うことも重要となる。このような統計サンプリングを普通の QM/MM 法で行うのは計算労力が非常にかかる。(ここで「普通の QM/MM 法」とは、サンプルされた MM の各配置に対して QM 計算を毎回行う素直なやり方を指す。) サンプルを十分取れるようにするため半経験的な手法が用いられることも多いが、得られる自由エネルギープロファイルの定量性はあまりよくない。一方、MP2 や CC 法など電子相関を含む高精度の方法を用いる場合、一点計算にかかる時間が長いため、サンプル数があまり取れなくなる。つまり、QM 領域の計算精度と統計サンプリングの十分さにはトレードオフの関係がある。

[QM 計算の精度と系の統計サンプリングを両立する工夫 (従来のもの)]

この問題は従来からいろいろな方法で取り組まれてきたが、以下の3つが本研究に関連している。

(1) 気相における電子状態計算の結果をそのまま MM 領域に埋め込む方法。

Jorgensen らの QM-FE 法が代表的。QM の電子密度、反応経路ともに気相の電子状態計算で決定する。そうして決められた反応経路にそって、自由エネルギーの変化を free energy perturbation (FEP)法で求める。これの変形として、PCM で計算した QM 電荷密度と反応経路を MM 領域に埋め込む方法がある。

(2) QM 波動関数の分極のしやすさを気相計算であらかじめ求めておき、そうして得た「分極可能な QM モデル」を MM 領域に埋め込む方法。

Weitao Yang らの QM/MM-FE 法が代表的。QM 領域の MM 電荷による分極が考慮されている点で Jorgensen の QM/FE 法より realistic になっている。また、反応経路は QM/MM 自由エネルギーの微分(勾配)を直接求めることで、minimum free energy path (MFEP)として求めている。

(3) MM 電荷が QM 領域に作る静電ポテンシャルの統計平均を求め、その平均場を QM ハミルトニアンに組み込むことで QM 電子状態を計算する方法。

「電子的埋め込み (electronic embedding)」との対比で上の方法を「平均場埋め込み(mean-field embedding)」と呼ぶことにすれば、PCM や RISM-SCF 法は全て平均場埋め込みを用いていることになる。それを QM/MM の枠組みで行うのが(3)の方法であり、Aguilar らが ASEP(averaged solvent electrostatic potential)/MD という名のもとで QM/MM とともに用いている。近似的な自由エネルギー勾配が計算出来るので、MFEP が直接求められる。QM 計算は平均場に対してのみ行えばよいため、計算労力は(1),(2)の方法と似たようなものになる。

[本研究：平均場埋め込みの QM/MM 自由エネルギーの詳細な定式化、解析的微分の導出、平均場近似を超えた配置間相関を取り込む方法、水中 SN2 反応への応用]

本研究では上の方法(3)を QM/MM に基づいて詳細に定式化した。(Aguilar らは PCM や RISM-SCF の類推から QM/MM に対応する方法を直感的に作っていた。)定式化は変分的な方法(誘電体モデルや RISM-SCF で使われる方法)と、摂動論的な方法(上の 2 で使われているもの)の 2 通りで行った。QM の各原子にかかる平均的な静電場が QM の電荷分布とセルフコンシステントで、かつ、QM エネルギーの外場に対する摂動展開を 1 次で打ち切るならば、上の変分法と摂動法は完全に等価になることがわかった。実際、QM/MM 自由エネルギーの解析的微分を変分法と摂動法で独立に求めると、その結果は完全に同じになった。一方、摂動法では、展開を 2 次まで上げることで QM 領域の電子揺らぎを含めた定式化を行うことができる (charge response kernel (CRK)が現れる)。Yang らは CRK を直接 QM/MM 中に含めて MD 計算をしているが、MM 静電場がガウス揺らぎをとると仮定すれば、その電子ゆらぎの寄与は解析的に積分してしまふことができる。つまり、平均場埋め込みの QM/MM 自由エネルギー計算をやった後に、QM-MM 配置間のあらわな相関の寄与(平均場近似では書けないもの)を定量的に評価することが出来る。上のようにして得た方法を、ベンチマークとして水中 SN2 メンシュトキン反応に適用した。BH&HLYP/6311+G(2d,2p)のレベルでは活性化と反応の自由エネルギーはそれぞれ 2.4 kcal、-3.0 kcal 程度(零点補正込み)となった。また平均場近似では書けない QM-MM 配置間のあらわな相関は、自由エネルギープロファイルをせいぜい 0.5 kcal しか変えないことが分かった。つまり、非常にコストの高い「まじめな」QM/MM サンプリングを行わなくても、平均場埋め込みで十分定量的な自由エネルギープロファイルを得ることが出来る。この場合、必要な QM 計算のコストは気相反応と似たものになるので、高精度の量子化学の方法を使うことが出来る。これは PCM や RISM-SCF と共通のメリットである。

References

Yang et al., JCP 128, 034105 (2008); Aguilar et al, JCP 118, 255 (2003), JCC 25, 1227 (2004); Yamamoto, JCP (submitted).

左図：自由エネルギープロファイルの比較(QM/MM, RISM-SCF, gas-phase)

右図：反応経路。生成する結合と切れる結合の距離の変化(液相と気相の比較)

