

Generalized Born 誘電体モデルを用いた QM/MM 計算法の開発とその応用

(京大院理) 井上 雄介、 林 重彦

【序】生体内などにおける多くの化学反応は液相中で起こり、溶媒である水と溶質との相互作用は、本質的に重要な役割を果たすと考えられる。従って、そのような現象を正確に理解するためには、溶媒の効果を取り込んだ計算を行うことが必要である。しかし、タンパク質等の巨大分子を含む系の理論的な解析において、無数に存在する水分子全てをあらわに扱うことは、計算コストの面から考えて非常に困難である。そこで、本研究では溶媒効果の記述方法として誘電体モデルの一つである Generalized Born(GB) 法を採用し、これと QM/MM 計算とを組み合わせるプログラムを作成した。GB 誘電体モデルは分子動力学計算などで広く用いられており、これと QM/MM 計算とを組み合わせることによって、タンパク質などの巨大分子を含む系に対しても、溶媒効果を取り込んだ電子状態計算および構造最適化を行うことが可能となる。

GB 法では、溶媒の水を連続的な誘電体とみなし、溶質分子が真空中から誘電体中に移動した際に生じる静電場のエネルギー変化から、溶媒との相互作用エネルギーを見積もる。そのエネルギー (GB エネルギー) は、

$$E^{\text{GB}} = -\frac{1}{2} \sum_{i,j} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ij}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{q_i q_j}{f_{ij}^{\text{GB}}(r_{ij})} \quad (1)$$

と表される。ただし ϵ_w は水の誘電率、 κ は Debye 距離の逆数で、

$$f_{ij}^{\text{GB}}(r_{ij}) = \left[r_{ij}^2 + \alpha_i \alpha_j \exp \left(-\frac{r_{ij}^2}{4\alpha_i \alpha_j} \right) \right]^{1/2} \quad (2)$$

は原子 i, j の間の距離 r_{ij} と、各々の原子の有効 Born 半径 α_i, α_j (各々の原子種と系全体の空間的配置によって決まる) によって決まる関数である。この GB エネルギーの寄与を QM/MM Hamiltonian に加え、変分原理によって Hartree Fock Roothaan(HFR) 方程式および Fock 行列を導出した。その際、QM 原子の電荷 q_i は Restricted ElectroStatic Potential(Resp) の方法を用いて求めた。それによって得られた Fock 行列の、GB エネルギーの変分から生じる部分は次のようになる。

$$F_{\mu\nu}^{\text{GB}} = - \sum_{a \in \text{QM}} \gamma (q_a^0)_{\mu\nu} \left[\sum_{b \in \text{QM}} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ab}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{\gamma q_b(\mathbf{P}) + Z_b}{f_{ab}^{\text{GB}}(r_{ab})} + \sum_{p \in \text{MM}} \left(1 - \frac{e^{-\kappa f_{ap}^{\text{GB}}}}{\epsilon_w} \right) \frac{q_p}{f_{ap}^{\text{GB}}(r_{ap})} \right] \quad (3)$$

ここで \mathbf{P} は密度行列、 $(q_a^0)_{\mu\nu}$ は原子 a の Resp 電荷を変分した際に現れる行列で、 γ は系の電荷を一定に保つための因子である。従来の QM/MM 法では、Resp で求めた電荷は MM 原子との相互作用の項の中にしか現れないため、Fock 行列中に Resp 電荷を含む項は存在

しない。そのため、SCF 計算の際に RESP 電荷を更新する必要はない。しかし、GB 法では RESP 電荷同士の積となっている項が存在するために、Fock 行列中に RESP 電荷を含む項が現れる。従って HFR 方程式を解く際、毎回の iteration で RESP 電荷を更新しなければならない。一方、構造最適化の際に必要なエネルギー勾配の計算においては、HFR 方程式と分子軌道の規格直交条件を用いて分子軌道の微分を消去することができ、解析的にエネルギー勾配を計算することが可能である。

【結果と考察】今回作成したプログラムを用いて、水 1 分子の系と水 2 分子の系の構造最適化を行った。1 分子の系では系全体を QM によって、2 分子の系では、一方の水分子を QM、他方の水分子を MM によって計算した。計算レベルは B3LYP/6-31G* である。水分子は水素原子が $+\delta$ 、酸素原子が $-\delta$ に分極した状態をとるが、QM 領域の水の δ の値を Mulliken の電荷によって評価した。まず、1 分子の系を気相中の QM によって計算すると、 $\delta_{\text{QM}} = 0.39$ 、GB 誘電体中の QM によって計算すると、 $\delta_{\text{QM(GB)}} = 0.48$ となった。同様に 2 分子の系では、気相中の QM/MM 計算では、 $\delta_{\text{QM/MM}} = 0.41$ 、GB 誘電体中の QM/MM 計算では、 $\delta_{\text{QM/MM(GB)}} = 0.47$ となった。いずれの場合でも、GB 誘電体が存在することによって、水分子の分極が誘起されていることが分かる。一方、1 分子の系と 2 分子の系の間で比較すると、気相中では $\delta_{\text{QM}} < \delta_{\text{QM/MM}}$ となっており、MM の水分子によって QM の水分子の分極が誘起されていることが分かるが、GB 誘電体中では逆に $\delta_{\text{QM(GB)}} > \delta_{\text{QM/MM(GB)}}$ となり、2 分子の系の方が分極が弱められることが分かった。これは、系全体の空間的配置によって決まる各原子の有効 Born 半径が、MM の水分子が存在することによって増大することに起因する。すなわち、有効 Born 半径が増大すれば (2) 式によって $f_{ij}^{\text{GB}}(r_{ij})$ の値も増大するため、電荷の絶対値を大きくすることによる GB エネルギーの安定化が不利になるためである。物理的には、MM によって陽に表された水よりも、GB 誘電体によって陰に表された水の方が、より分極を誘起することを示している。

孤立した QM(MM) の水 1 分子の系の全エネルギーを $E_{\text{QM}}(E_{\text{MM}})$ とし、QM の水 1 分子と MM の水 1 分子が共存する系の全エネルギーを $E_{\text{QM/MM}}$ とすると、これらの水 2 分子が共存することによる安定化のエネルギーは、 $\Delta E = E_{\text{QM}} + E_{\text{MM}} - E_{\text{QM/MM}}$ によって評価できる。この値は、気相中では、 $\Delta E = 6.04 \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 、GB 誘電体中では、 $\Delta E = -0.44 \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ となった。つまり GB 誘電体中では、水 2 分子が共存する系の方が不安定である。真の水の中では、 $\Delta E = 0.00 \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ となる筈であるから、GB 誘電体中での水の安定化エネルギーが、気相中のものよりも小さな値となることは妥当である。しかしその減少の幅が過剰であるため、GB 誘電体によって記述される水は、真の水よりもやや過剰に 1 分子の水を安定化する傾向があることが分かった。

当日はタンパク質を含む系など、より複雑な系についての計算結果も述べる予定である。