

## Generalized Born 誘電体モデルを用いた QM/MM 計算

(京大院理) 井上 雄介、 林 重彦

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  $\epsilon_w$  は水の誘電率、 $\kappa$  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  $\alpha_i$ ,  $\alpha_j$  (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 に加えることによって、GB 誘電体の寄与を含んだ Hartree Fock Roothaan(HFR) 方程式および Kohn Sham(KS) 方程式を導出した。このとき、QM 原子の電荷  $q_i$  は Restricted ElectroStatic Potential(ESP) 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。

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

ここで  $\mathbf{d}$  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、 $\gamma$  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 方程式または KS 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、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。

上述したように、QM-MM 間の静電ポテンシャル、溶質と GB 誘電体との相互作用の記述には、波動関数によるポテンシャルを QM 原子上に置いた点電荷によって近似する RESP の方法を採用している。この方法では、QM 原子上に置かれる電荷  $q_a$  は次の関数  $I$  を最小にするように決定される。

$$I = \sum_{\alpha \in \text{grid}} \omega_{\alpha} \left[ \sum_{a \in \text{QM}} \frac{q_a}{r_{a\alpha}} - V_{\alpha}(\mathbf{d}) \right]^2 + 2\lambda \left( \sum_{a \in \text{QM}} q_a - N_e(\mathbf{d}) \right) + \sum_{a \in \text{QM}} g_a (q_a + Z_a)^2 \quad (4)$$

上の式で  $V_{\alpha}(\mathbf{d})$  はグリッド点  $\alpha$  における波動関数によるポテンシャル、 $N_e(\mathbf{d})$  は QM 領域の電子数、 $\lambda$  は Lagrange の未定乗数、 $\omega_{\alpha}$  と  $g_a$  は重み係数である。しかし、QM 領域の非局在化した電子による静電ポテンシャルを、点電荷だけによって再現することは難しく、その近似の精度は良くない。そこで、この方法を改良し、点電荷に加えて点双極子と点四重極子を QM 原子上に置くことによって静電ポテンシャルの記述を改善させた。双極子  $p_a$  と四重極子  $Q_a$  は、予め式 (4) から決定された電荷  $q_a(\mathbf{d})$  を用いて定義した、次の関数  $J$  を最小化することによって決定した。

$$J = \sum_{\alpha \in \text{grid}} \omega_{\alpha} \left[ \sum_{a \in \text{QM}} \left( \frac{\mathbf{p}_a^T \mathbf{r}_{a\alpha}}{r_{a\alpha}^3} + \frac{\mathbf{r}_{a\alpha}^T \mathbf{Q}_a \mathbf{r}_{a\alpha}}{r_{a\alpha}^5} \right) - \left( V_{\alpha}(\mathbf{d}) - \sum_{a \in \text{QM}} \frac{q_a(\mathbf{d})}{r_{a\alpha}} \right) \right]^2 \quad (5)$$

これによって静電ポテンシャルの記述は、点電荷だけで近似しようとするものに比べて大幅に改善された。

発表ではここで述べた方法の詳細と、実際の計算結果について述べる予定である。

本研究は京都大学グローバル COE プログラム「物質科学の新基盤構築と次世代育成国際拠点」の助成により推進されました。ここに感謝の意を表します。