

多重極子を含む RESP 法を用いた QM/MM 自由エネルギー計算

(京大院・理)

井上 雄介、小杉 貴洋、林 重彦

生体内の化学反応を分子レベルで理解するためのシミュレーション法として、量子化学計算と分子力学法を組み合わせる QM/MM 法が広く知られている。この方法を用いれば、系の大部分を計算コストの低い分子力場で扱う MM 領域とし、重要な部分だけを量子力学的に扱う QM 領域とすることによって、タンパク質などの巨大分子を含む系についても短時間でシミュレーションを実行することが可能である。一方、通常の QM/MM 法はポテンシャルエネルギー曲面上のシミュレーションであるが、実際の生体内の化学反応では酵素の熱揺らぎが重要な役割を果たすと考えられており、その過程は自由エネルギー曲面上で議論されるべきものである。これまでに、自由エネルギーを用いたシミュレーション法として、MM 領域の揺らぎを考慮した平均場 QM/MM 自由エネルギー計算法などの手法が開発されてきた。この手法では、MM 領域のつくる平均場を分子動力学 (MD) 計算でサンプリングをとることによって求め、その場の中で QM 領域の電子状態と構造の最適化を行う。MD 計算によるトラジェクトリは QM 領域の電子状態と構造に依存するものであるため、サンプリングは何度も実行される必要があり、計算コストは膨大なものとなる。特にタンパク質などの巨大分子を含む系では、この問題は重大である。そこで、我々は reweighting による平均場 QM/MM 自由エネルギー計算法を開発した。この方法では、最初に MD 計算を実行して MM 領域の分布を決定し、次の式で示す reweighting によって MM 領域の分布を修正しながら、QM 領域の電子状態計算と、構造最適化を行う。

$$\rho^{\text{MM}}(\mathbf{d}, \mathbf{r}; \mathbf{R}) = \frac{\exp\left[-\beta\left\{E^{\text{QM-MM}}(\mathbf{d}, \mathbf{r}; \mathbf{R}) - E^{\text{QM-MM}}(\mathbf{d}_0, \mathbf{r}_0; \mathbf{R})\right\}\right]}{\left\langle \exp\left[-\beta\left\{E^{\text{QM-MM}}(\mathbf{d}, \mathbf{r}; \mathbf{R}) - E^{\text{QM-MM}}(\mathbf{d}_0, \mathbf{r}_0; \mathbf{R})\right\}\right] \right\rangle_0} \rho^{\text{MM}}(\mathbf{d}_0, \mathbf{r}_0; \mathbf{R})$$

従って、原理的には最初の一回の MD 計算によるサンプリングを行うだけで、QM 領域の状態を反映した MM 領域の分布を計算することが可能であり、大幅に計算コストを軽減して自由エネルギーの計算を行うことが可能である。

従来の QM/MM 法では、QM 領域の電子と MM 領域の原子の間の静電相互作用は、次の式で表される。

$$E_{\text{ES}}^{\text{QM-MM}} = - \int d\mathbf{r} \Psi^*(\mathbf{r}) \sum_{p \in \text{MM}} \frac{q_p}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_p|} \Psi(\mathbf{r})$$

MM 領域の構造が変わるたびに上の一電子積分を実行することが必要となるが、その計算コストは膨大であり、従って MD 計算によるサンプリングを十分にすることが困難となる。そのため、QM 領域の電子雲を次の I を最小化するような点電荷 $\{q_a\}$ によって近似する Restrained

ElectroStatic Potential (RESP) 法を採用した。

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

ここで $V_{\alpha}(\mathbf{d})$ はグリッド点 α 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、 λ_e は Lagrange の未定乗数、 ω_{α} と g_a は重み係数である。これによって、QM-MM 間の静電相互作用は小さいコストで計算できるようになり、十分な MD 計算を行うことが容易になる。しかし、本来は異方的な分布を持つはずの電子を、等方的なポテンシャルをつくる点電荷で近似することには、精度的には問題がある。実際、タンパク質の構造に重要な影響を及ぼす水素結合は、孤立電子対による異方的な相互作用によるものであるため、電子雲を点電荷で近似した場合、水素結合の方向を正しく予測することは不可能である。また、非局在化している電子を、空間的な広がりを持たない点電荷で表すことにも問題がある。一般的に、広がりを持つ電荷分布を、点電荷で近似した場合、静電ポテンシャルは大きく見積もられるため、この近似によって QM-MM 間の静電相互作用は過大評価されることになる。これらの問題は、RESP 法を修正し、点多重極子と damping 関数を導入することによって解消される。すなわち、次の I を最小化するように点電荷 $\{q_a\}$ 、点双極子 $\{\mathbf{p}_a\}$ 、点四重極子 $\{\mathbf{Q}_a\}$ 、および damping 係数 $\{\kappa_a\}$ を決定する。

$$I = \sum_{\alpha \in \text{grid}} \omega_{\alpha} \left[\sum_{a \in \text{QM}} (1 - e^{-\kappa_a r_{a\alpha}}) \left(\frac{q_a}{r_{a\alpha}} + \frac{\mathbf{p}_a^T \mathbf{r}_{a\alpha}}{r_{a\alpha}^3} + \frac{\mathbf{r}_{a\alpha}^T \mathbf{Q}_a \mathbf{r}_{a\alpha}}{2r_{a\alpha}^5} \right) - V_{\alpha}(\mathbf{d}) \right]^2 + 2\lambda_e \left(\sum_{a \in \text{QM}} q_a - N_e(\mathbf{d}) \right) + \sum_{a \in \text{QM}} [g_a^{(1)} (q_a + Z_a)^2 + g_a^{(2)} \mathbf{p}_a^2 + g_a^{(3)} \text{tr} \mathbf{Q}_a^2]$$

点多重極子によって静電ポテンシャルの異方性の記述が可能となり、damping 関数によって電子雲の空間的広がりを表現することが可能となる。これによって静電ポテンシャルの記述の精度は、点電荷だけで近似する場合に較べて大幅に改善された。また、水素結合の方向も正しく予測できるようになった。

多重極子と damping 関数を含む RESP 法を、reweighting による平均場 QM/MM 自由エネルギー法に導入した。これによって、一電子積分を実行することなく、QM-MM 間の静電相互作用を正確に計算することが可能となった。この方法を用いれば、MM 領域のつくる平均場を、QM 領域の電子雲の広がりを考慮しながらも低コストで計算することができる。

発表では計算法の詳細と、計算結果について述べる。

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」(No.B-024) 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。