

## QM/MM-ER 法による多体相互作用に伴う 自由エネルギー変化の厳密な取り扱い

(東北大院理) ○\*高橋 英明, 森田 明弘

**1. はじめに**      溶液や生体分子をはじめとする凝縮系の化学反応の経路を理論や計算によって予測することは、分子科学における最も重要な課題の1つである。凝縮系の構造は熱運動によって著しく揺らぐので、反応経路の決定においては、その過程に伴う自由エネルギー変化が本質的に重要な役割を担う。化学過程を理論的に扱うには量子化学的な方法が必須であるが、その計算コストは系のサイズに対して急激に増大する。また、分子論に立脚して自由エネルギー変化を計算することは、古典的な力場を用いたとしても困難であることが知られている。この問題を解決するために、我々は QM/MM 法とエネルギー分布関数を基本変数とする溶液論（エネルギー表示の理論[1]）を結合することによって、効率良く、且つ正確に QM 分子の溶媒和自由エネルギーを計算する方法(QM/MM-ER 法[2])を開発した。

QM/MM-ER 法では全溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を2体的な相互作用による寄与 $\Delta\mu_{tb}$ とそれ以外の多体の寄与 $\Delta\mu_{mb}$ に分割する。多体の寄与 $\Delta\mu_{mb}$ は、溶液において QM 分子の電子密度がある固定された分布の周りに揺らぐ(分極する)ことによる自由エネルギー変化として定義される。これまでの計算によって、電子密度の分極の寄与は遷移状態やアニオン分子の溶媒和自由エネルギーにおいて特に顕著であり、反応経路に大きな影響を与えることが分かっている。しかしながら、従来の方法では、多体の相互作用の寄与は2体のそれに比べて多くの計算時間を必要とし、定式化も複雑である。本研究では、分極のエネルギー $E_{dist}$ を含む多体の相互作用エネルギーの総和 $\eta$ をエネルギー座標にとり、その分布関数 $Q(\eta)$ によって多体の寄与 $\Delta\mu_{mb}$ を定式化する方法を新たに開発した。以下に示すように、この方法によれば近似的な汎関数を用いることなく厳密に $\Delta\mu_{mb}$ を定式化することが可能である。また、全溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ の表式がより単純になり、結果としてプログラムの実装も容易になる。さらに、新規な方法の自然な拡張として、QM 分子の構造が揺らぐ系や、溶媒が分極モデルによって記述される系へも適用することが可能となる。本方法のベンチマークテストとして QM 水分子の MM の水への溶媒和自由エネルギーを計算し、方法論の有効性を検証する。

**2. 方法論の概略**      全溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を以下のように、2体的な相互作用による寄与 $\Delta\mu_{tb}$ と多体の寄与 $\Delta\mu_{mb}$ に分割する。すなわち、

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{tb} + \Delta\mu_{mb} \quad (1)$$

式(1)において $\Delta\mu_{tb}$ は電子密度がある分布に固定されているような QM 分子の溶媒和自由エネルギーであり、通常のエネルギ表示の理論が適用可能である。この項の表式については、例えば文献[2]を参照されたい。多体の寄与 $\Delta\mu_{mb}$ は溶質の電子密度が溶媒の運動に応答して揺らぐことによる自由エネルギーの寄与であり、QM/MM 法の枠組みでは

$$\exp(-\beta(\Delta\mu_{mb})) = \frac{\int d\mathbf{X} \exp\left\{-\beta\left[E_{dist} + E_{QM/MM}(n, \mathbf{X}) + E_{MM}(\mathbf{X})\right]\right\}}{\int d\mathbf{X} \exp\left\{-\beta\left[E_{QM/MM}(\bar{n}, \mathbf{X}) + E_{MM}(\mathbf{X})\right]\right\}} \quad (2)$$

と記述される。式(2)において $\mathbf{X}$ は全溶媒分子の座標を集合的に表す記号であり、 $E_{QM/MM}$ ,  $E_{MM}$ は、それぞれ、QM-MM 相互作用, MM 系のエネルギーを表す。また、 $n$ は溶媒の座標が $\mathbf{X}$ である時の QM 分子の瞬時的な電子密度であり、 $\bar{n}$ は溶媒の電場に応答しない任意の分布に固定された電子

密度である。 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ を計算する為の新規な方法では、QM-MM間の多体の相互作用を担うエネルギーの総和 $\eta$ をエネルギー座標として、 $\eta$ の分布関数 $Q(\eta)$ 、 $Q_0(\eta)$ をそれぞれ、溶液系、及び参照系において構築する。これらの分布関数によれば、式(2)の自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{mb}}$ は近似無しに

$$\Delta\mu_{\text{mb}} = k_B T \log \left( \frac{Q(\eta)}{Q_0(\eta)} \right) + \eta \quad (3)$$

と記述される。式(3)が $\eta$ によらず成り立つことに注意されたい。 $Q(\eta)$ を重み関数として式(3)の平均をとり、式(1)に代入すると、全溶媒和自由エネルギー

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{\text{tb}} + \int d\eta \left[ k_B T Q(\eta) \log \left( \frac{Q(\eta)}{Q_0(\eta)} \right) + \eta Q(\eta) \right] \quad (4)$$

を得る。ただし、式(4)において $\Delta\mu_{\text{tb}}$ は電子密度が $\bar{n}$ に固定されているようなQMの溶質の溶媒和自由エネルギーである。

**3. 計算の詳細** 数値計算における式(4)の有効性を検証する為に、QMの水分子がMMの水の溶媒に挿入されるとき自由エネルギー変化を計算した。QM系の電子状態は実空間グリッドを基底とするKohn-ShamのDFTによって決定した。ただし、交換相関汎関数としてBLYP汎関数を用いた。実空間グリッド法においては、電子と核の引力はノルム保存型の擬ポテンシャルによって記述した。また、実空間セルの形状は立方体とし、グリッド幅を0.152 Åとしてx, y, 及びz軸方向にいずれも64個のグリッドを配置した。MM系として扱う水の溶媒は499個のSPC/Eモデルの水分子で構成した。溶媒のアンサンブルは分子動力学(MD)シミュレーションによって生成し、MDの時間ステップは1 fsとした。溶液の熱力学的条件は、300 K, 1.0 g/cm<sup>3</sup>に設定した。

**4. 結果と考察** ここでは、式(2)の固定された電子密度 $\bar{n}$ を溶液中のQM分子の平均の電子密度 $\tilde{n}$ にとった場合の結果を報告する。電子密度 $\tilde{n}$ を持つ溶質の溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{tb}}$ は通常のエネルギ表示の方法によって、 $\Delta\mu_{\text{tb}} = -9.4$  kcal/mol と計算された。さらに、多体の寄与 $\Delta\mu_{\text{mb}}$ を計算するためにエネルギー座標 $\eta$ について $Q(\eta)$ 及び $Q_0(\eta)$ を構築した(図1)。式(3)によれば、自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{mb}}$ は、原理的には $\eta$ によらず一定である。しかし、実際の数値計算では $Q(\eta)$ や $Q_0(\eta)$ の統計量が少なくなる領域で $\Delta\mu_{\text{mb}}$ の振る舞いが不安定になる。我々は $Q(\eta)$ を重み関数として $\Delta\mu_{\text{mb}}$ の平均をとることによって、式(4)の右辺第2項を導いたのであった。図を見ると $Q(\eta)$ が大きな値をとる領域で $Q_0(\eta)$ の分布も大きくなっており、それ故に式(3)の $\Delta\mu_{\text{mb}}$ も、この領域でより確からしい値で算出されているものと期待できる。式(4)の右辺第2項によって $\Delta\mu_{\text{mb}}$ は+2.9 kcal/mol と計算され、前述の2体の寄与 $\Delta\mu_{\text{tb}}$ と合わせると $\Delta\mu = -6.5$  kcal/mol を得る。これは同じ熱力学的条件における実験値-6.3 kcal/mol と良く一致しており、新規な方法の有効性が示された。

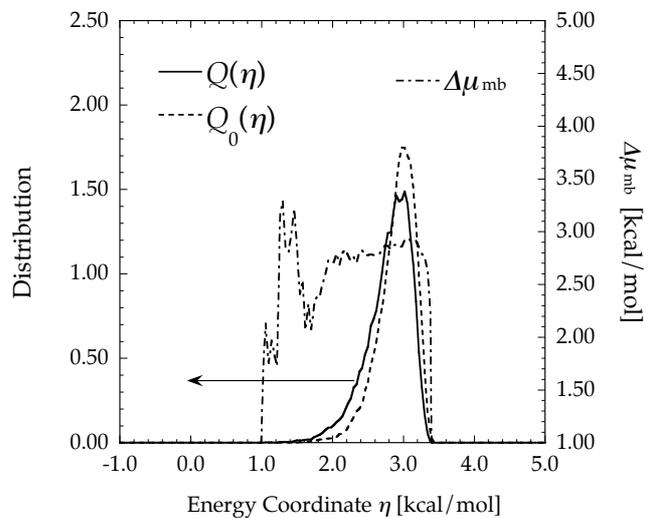


図1 エネルギー分布関数 $Q(\eta)$ 、 $Q_0(\eta)$ および、 $\Delta\mu_{\text{mb}}$

**【参考文献】**

1. N. Matubayasi and M. Nakahara, J. Chem. Phys. **113**, 6070-6081 (2000).
2. H. Takahashi, N. Matubayasi, et al. J. Chem. Phys. **121**, 3989-3999 (2004).