

## 1D15

MF-QM/MM法による化学反応の自由エネルギー計算と溶液・酵素反応への応用

(京大院・理) 山本 武志, 中農 浩史

Free energy calculation of chemical reactions using MF-QM/MM method  
and its application to solution and enzyme reactions

(Kyoto University) Takeshi Yamamoto, Hiroshi Nakano

【序】 計算機性能の進歩と電子状態理論の発展によって、様々な分子のエネルギーを正確に求める事が可能になってきている。特に、限られた数の構造サンプルに対してエネルギー計算を行う場合、非常に高精度な電子状態理論を用いる事が出来る。一方、系の時間発展を追跡したい場合や、自由エネルギーなど統計平均を必要とする場合、電子状態計算の回数が非常に多くなるため、コストの高い理論を用いるのは事実上困難になる。すなわち、ダイナミクスや自由エネルギーの計算では、計算レベルと計算コストに関するジレンマの問題が大きく、それを軽減するための方法が模索されている。同じ問題はいわゆるQM/MM計算(系の一部を電子状態理論で記述し、残りを経験的力場で記述する方法)でも同様に起きる。特に、化学反応のQM/MM自由エネルギー計算は負荷が大きいため、これを現実的なコストで行うための方法が研究されている。

【方法】 このような背景から、発表者らはQM波動関数に統計的な平均場近似を入れるタイプのアプローチ(ここではMF-QM/MMと呼ぶ)を研究している。QM/MM計算に部分的な平均場近似を入れるアイデアは昔からいくつかのグループによって使われているが([1,2]のIntroductionを参照)、その妥当性や根拠はあまりはっきりしておらず、精度に関する検証も不十分であった。そこで発表者らはまず自由エネルギーの変分法を用いてQM/MM自由エネルギーと平均場近似の関係を定式化した[1]。具体的には次のような量を考える：

$$\tilde{A}(\mathbf{R}; \tilde{\Psi}) = -\frac{1}{\beta} \ln \int d\mathbf{r}^N \exp[-\beta \tilde{E}_{\text{tot}}(\mathbf{R}, \mathbf{r}; \tilde{\Psi})].$$

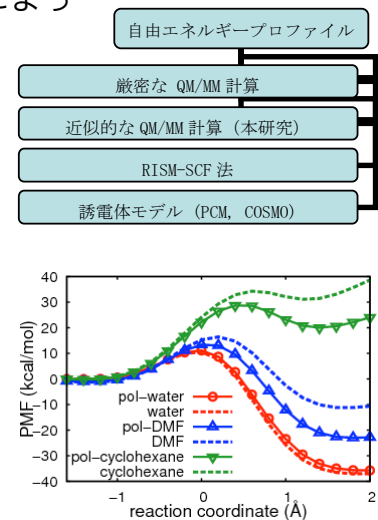
ここで $\tilde{A}(\mathbf{R}; \tilde{\Psi})$ は溶質が構造 $\mathbf{R}$ を持つときの全系のHelmholtz自由エネルギーで、 $E(\text{tot})$ は系の全エネルギーである( $\mathbf{r}$ はMM部分の座標)。 $E(\text{tot})$ として次のような形を仮定する：

$$\tilde{E}_{\text{tot}}(\mathbf{R}, \mathbf{r}; \tilde{\Psi}) = \langle \tilde{\Psi} | \hat{H}_0 + \int dx \hat{\rho}(\mathbf{x}) v(\mathbf{x}) | \tilde{\Psi} \rangle + E_{\text{QM/MM}}^{\text{vdW}} + E_{\text{MM}},$$

ここで、 $\tilde{\Psi}$ は溶質の(統計的な)試行波動関数、 $v(\mathbf{x})$ はMM部分がQM部分にかける(瞬間的な)静電ポテンシャルである。 $A(\mathbf{R})$ を系の厳密なQM/MM自由エネルギーとする

と、 $\tilde{A}(\mathbf{R}; \tilde{\Psi})$ は次の不等式を満たすことが分かる[1,2]。

$$A(\mathbf{R}) \leq \tilde{A}(\mathbf{R}; \tilde{\Psi}),$$



従って、 $\tilde{A}(\mathbf{R}; \tilde{\Psi})$  を  $\tilde{\Psi}$  について最小化すればベストな自由エネルギーの近似が得られることが分かる。また、 $\tilde{\Psi}$  はMM部分を作る平均的な場の下で計算することになる。

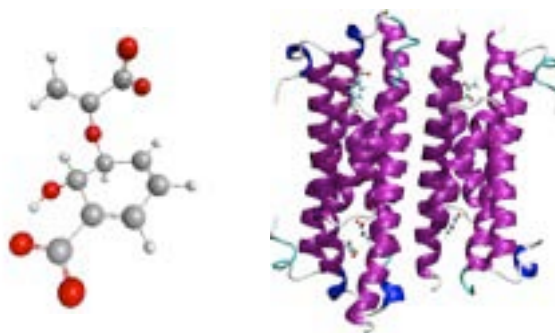
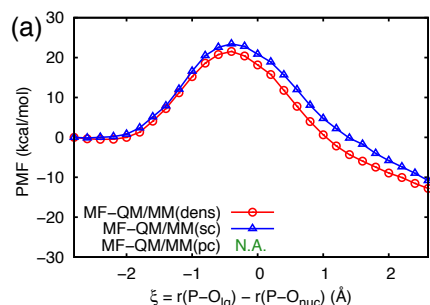
$$\left[ \hat{H}_0 + \int dx \hat{\rho}(\mathbf{x}) \langle v(\mathbf{x}) \rangle \right] |\tilde{\Psi}\rangle = \mathcal{E}_{\text{QM}} |\tilde{\Psi}\rangle.$$

その結果、ベストな近似的自由エネルギーは下の形で得られる [1,2,4] :

$$A_{\text{MF}}(\mathbf{R}) = \langle \tilde{\Psi} | \hat{H}_0 | \tilde{\Psi} \rangle + \Delta\mu(\mathbf{R}, \tilde{\rho}),$$

上の方法は、明らかに従来の誘電体モデルやRISM-SCF法をQM/MM法に拡張したものになっている。この方法の利点は以下の通りである：（１）誘電体モデルと同程度のQM計算で自由エネルギーが求められるため、比較的高精度な電子状態理論を用いることが出来る；（２）QM計算のステップとMMサンプリングのステップをself-consistentになるまで繰り返す必要があるが、MMサンプリングのステップは完全に古典的な計算となるため、高速なMDプログラムやハードウェアを利用する事が出来る；（３） $\Delta\mu(\mathbf{R}, \tilde{\rho})$  の評価をMMモデルで行うため、均一な溶液系だけでなく、酵素など特異な反応部位を持つ系にも使うことが出来る[5,6]。また、溶媒だけでなくタンパク質の揺らぎを考慮出来る。

**【結果】** ここでは、まず上の方法をいくつかの典型的な溶液反応に適用し、厳密なQM/MM計算と比較することでその信頼性について検証した。単純なSN2反応では、MF-QM/MM計算によって求めた自由エネルギープロファイルは厳密なQM/MM結果と非常に良く一致することが分かる。これは、真の波動関数の（ $\tilde{\Psi}$  まわりの）統計揺らぎが自由エネルギーにほとんど影響しないことを示している（詳細はポスター発表[7]を参照）。次に、より現実的な反応として、水中のphosphate diester monoanionとその誘導体の加水分解 [4]、および、PchB中のisochorismate pyruvate lyase酵素反応への応用を行い、その結果について説明する（左図：phenyl methyl phosphateのMP2レベルでのPMF、中・右図：isochorismateとPchB）



- [1] T. Yamamoto, J.Chem.Phys. 129, 244104 (2008)
- [2] H. Nakano, T. Yamamoto, J. Chem. Phys. 136, 134107 (2012)
- [3] H. Nakano, T. Yamamoto, Chem. Phys. Lett. (2012, in press)
- [4] H. Nakano, T. Yamamoto, J. Chem. Theory Comput. (submitted)
- [5] T. Kosugi, S. Hayashi, J. Chem. Theory Comput. (2011)
- [6] T. Kosugi, S. Hayashi, J. Am. Chem. Soc. 134, 7045 (2012)
- [7] 1P097 QM/MM計算における波動関数の統計揺らぎの効果と平均場近似の妥当性の検証