

## 多重極子とダンピング関数を用いた QM/MM 自由エネルギー計算

(京大院理<sup>1</sup>、ワシントン大<sup>2</sup>) 井上 雄介<sup>1</sup>、小杉 貴洋<sup>2</sup>、林 重彦<sup>1</sup>

生体内の化学反応では、タンパク質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。分子動力学 (MD) 法を用いてタンパク質を含む系の自由エネルギーを計算する際、数十ナノ秒以上のシミュレーションを実行して構造をサンプリングする必要があり、計算コストは非常に大きい。また、化学反応は量子力学的な方法によって計算されることが必要であるが、量子計算によってタンパク質を含む系のサンプリングを取ろうとすれば、その計算コストはさらに膨大なものとなる。このような問題を解決する方法の一つとして、重要な部分を量子的に扱う QM 領域とし、それ以外の部分を分子力場を用いて古典的に取り扱う MM 領域とする QM/MM 法がよく知られている。QM/MM 法を用いれば、MM 領域内部の相互作用は低い計算コストで求めることが可能である。しかし、QM/MM 法を用いて QM-MM 間の静電相互作用を計算するとき、QM 領域の波動関数を用いたクーロン積分を求める必要があり、数十ナノ秒以上のシミュレーションを行う場合には、依然として計算コストは非常に大きなものになってしまう。この問題は、QM 領域の波動関数のつくる電場を、相互作用点に置いた点電荷のつくる電場によって近似する Restricted ElectroStatic Potential (RESP) 法を用いることによって解決される。RESP 法を用いれば、QM-MM 間の静電相互作用も MM-MM 間静電相互作用と同様の低い計算コストで求めることができるため、十分なサンプリングをとることが容易になる。ところが、点電荷のつくる電場は等方的なものであるため、酸素原子や窒素原子等が持つ孤立電子対のつくる非等方的な電場を、点電荷近似によって表現することはできない。したがって、点電荷近似を用いた QM/MM 計算では、水素結合の方向を正しく予測することは困難である。また、電磁気学の基本法則によって予測できるように、非局在化した電子雲を点電荷で近似すれば、実際よりも静電ポテンシャルを大きく見積もってしまう。電場の異方性の問題は、点電荷の代わりに点多重極子を相互作用点に置くことによって解決する。点多重極子を用いれば、異方的な電場を記述することができ、孤立電子対の向きを考慮した静電相互作用を低いコストで計算することが可能となる。電子雲の広がり問題は、静電ポテンシャルの式にダンピング関数を導入することによって解決する。ダンピング関数は電子雲の広がりを表現するものであり、点電荷や点多重極子の場合よりも、QM 原子核近傍の静電ポテンシャルを弱める働きをする。以上により、QM-MM 間の静電相互作用は次の式によって計算される。

$$E_{ES}^{QM-MM} = \sum_{i \in QM} \sum_{j \in MM} q_j f_i(r_{ij}) \left( \frac{q_i}{r_{ij}} + \frac{\mathbf{p}_i^T \mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}^3} + \frac{\mathbf{r}_{ij}^T \mathbf{Q}_i \mathbf{r}_{ij}}{2r_{ij}^5} \right)$$

ここでダンピング関数  $f_i(r_{ij})$  は、 $0 \leq f_i(r_{ij}) \leq 1$  かつ  $f_i(\infty) = 1$  を満たすものであり、本研究では  $f_i(r_{ij}) = 1 - e^{-\kappa_i r_{ij}}$  の形を採用した。また、多重極子は四重極子までの項を取り入れ

た。電荷  $q_i$ 、双極子  $p_i$ 、四重極子  $Q_i$  およびダンピング関数に含まれるパラメータ  $\kappa_i$  は、QM 領域の波動関数によって決まるものである。上の式を用いれば、点電荷近似と同程度の低い計算コストで、電子雲の広がりや異方性を考慮した QM-MM 間静電相互作用の計算を実行することが可能である。

上述の方法によって QM-MM 間相互作用を効率良く計算することができるが、QM/MM 法で MM 構造のサンプリングをとるとき、MM 構造の分布は QM 領域の状態に依存するため、QM 領域の波動関数や構造が変わる度に MD 計算を実行しなければならない。タンパク質等を含む巨大な系では、膨大な計算時間が必要になる。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、QM 領域の状態が変化したことによって変わった MM 構造の分布を、次の Reweighting の式によって補正することによって得る。

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

ここで  $\rho^{\text{MM}}(\mathbf{d}, \mathbf{r}; \mathbf{R})$  は、QM 領域の密度行列  $\mathbf{d}$ 、QM 構造  $\mathbf{r}$  の下での MM 構造  $\mathbf{R}$  の分布を表す。したがって、理論的には最初の一回の MD 計算のみで、任意の QM 状態に対する MM 状態の分布を得ることが可能となり、非常に効率良く自由エネルギーを計算することができる。

多重極子とダンピング関数を用いた QM/MM 自由エネルギー計算法を用いて、水溶媒中のプロピオン酸などの計算を行った。プロピオン酸を QM 領域、周りの水を MM 領域とし、プロピオン酸の周りの水の分布を、点電荷で計算した場合と比較した。点電荷で計算した場合には等方的な分布となったが、多重極子とダンピング関数を用いて計算すれば、酸素原子の孤立電子対の向きに高い分布を持つ結果となり、静電ポテンシャルの精度も大きく改善された。

発表では、計算方法の詳細と、他の計算結果についても述べる予定である。