

## QM/MM 法を用いた自由エネルギー安定構造の探索法

(阪府大院・理、RIMED) ○麻田俊雄

## Algorithm to search stable structures on free energy surface using QM/MM method

(Osaka Prefecture Univ.) Toshio Asada

[序] 自由エネルギー面の形状は、溶液中はもとより電子デバイスや生体内等に見られる分子集合体中の化学反応に対して、極めて重要な影響を及ぼすことが知られている。これまでに、分子集合体における化学反応を取り扱うことが可能な QM/MM 法、自由エネルギー勾配 (FEG<sup>1</sup>)法および最小エネルギー経路を見つける方法のひとつである nudged elastic band(NEB)法を用いることで、自由エネルギー面上における反応経路を最適化する方法を提案してきた<sup>2</sup>。FEG を使うことで自由エネルギー構造の最適化が可能になる。しかしながら、単純な最適化から得られる自由エネルギー安定構造は、初期配置からみて最近傍の安定構造に収束してしまうことになる。これは、NEB 法と組み合わせた反応経路最適化においても初期経路に依存したローカルな局所安定経路となることを意味している。そこで自由エネルギーに基づくアンサンブルを生成するために自由エネルギー面上の MD シミュレーションを適用することを計画した。自由エネルギー面上における拡張 MD シミュレーションを行い、自由エネルギー面上における広範囲な自由エネルギー安定構造の探索法を検討したので報告する。

## [計算方法]

自由エネルギー面上の広範囲な構造探索が目的であるため、通常のエネルギを自由エネルギーに置き換えることでハミルトニアンを構築した。ハミルトニアン自体には物理的意味は持たせていない。

$$\mathbf{H}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + G(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (1)$$

ここで、 $\mathbf{p}_i$  は運動量、 $m_i$  は質量、 $G$  は自由エネルギーである。一方、QM/MM 法において QM 領域の FEG は

$$\Delta G_i^{QM}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \left\langle \frac{\partial E(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{\partial r_i^{QM}} \right\rangle_{MM} \quad (2)$$

で表され、QM 原子にかかる力の MM 領域のアンサンブル平均に等しい。MM 領域の構造変化から QM 原子にかかる力を得るためには QM 領域の分極を含む静電相互作用を考慮する必要がある。そこで、FEG 計算高速化のため MM 領域の時間発展に起因する QM 領域の分極を、Charge Response Kernel(CRK)法により近似した。QM 計算は RHF/6-31G(d)レベルで

行い、MM 領域には Amber99 力場を用いた。計算対象とする分子は、すでに多くの研究がなされ水中の自由エネルギーマップが報告されているアラニンジペプチドとし、構造変化の自由度として Ramachandran plot に用いられる 2 つの二面角に着目した(図 1)。

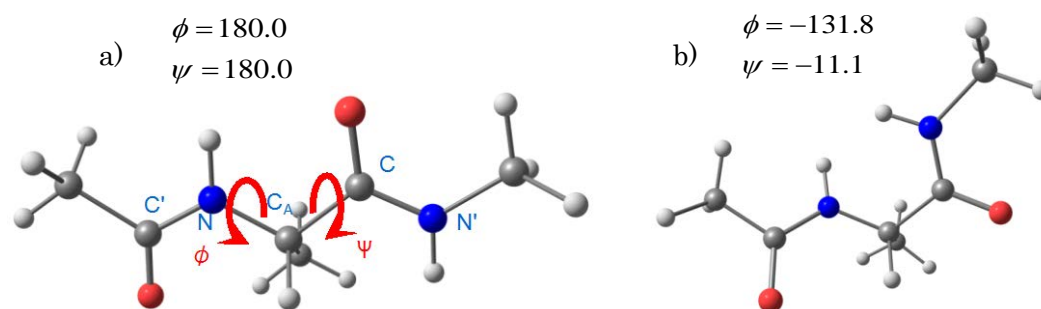


図 1 アラニンジペプチド分子の a) 二面角と b) 水中の自由エネルギー最適化構造。ここで、 $\phi = \angle C-C_A-N-C'$  および  $\psi = \angle N-C_A-C-N'$  である。

[結果と考察] MM 領域の MD 時間(QM 原子座標は固定)と各 QM 原子にかかる FEG 平均値の変化について図 2(a)に示す。MM 領域の時間発展につれて QM 原子にかかる平均力は収束する傾向にあり、本系では、QM 構造ごとに最低でも 3psec 以上の MM MD シミュレーションが必要になると結論できる。MM 領域の時間発展のつど、QM 領域の分極を得るために

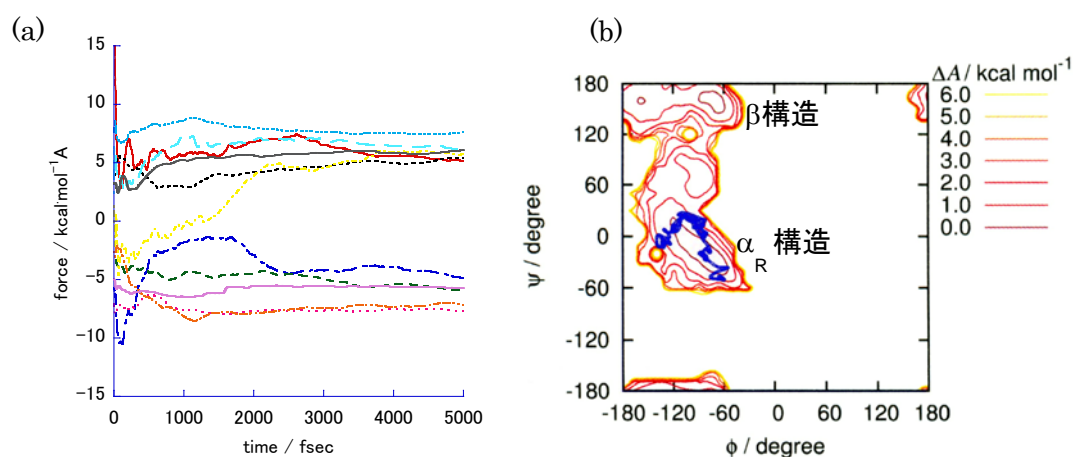


図 2 (a) MM MD シミュレーションの時間に対する各 QM 原子の FEG の収束性。(b)自由エネルギー面上の QM 領域の MD シミュレーションの軌跡。

QM 計算を行うことは時間的に困難であることから、CRK 法を用いることで実用的な時間内に平均力を得られるようにした。また、自由エネルギー面上の QM 領域の MD シミュレーションから得られた構造探索の結果を図 2(b)に示す。自由エネルギー面上の構造探索が良好に進行していることがわかる。詳細は当日に発表する。

[参考文献] 1. M.Nagaoka, N.Okuyama-Yoshida, and T.Yamabe, J.Phys.Chem.A. 102, 8202 (1998).  
2. N.Takenaka, Y.Koyano, Y.Kitamura, T.Asada, and M.Nagaoka, Theo.Chem.Acc., 130, 215-226 (2011).