

ESP 多重極子演算子を用いた QM/MM 計算法の開発

(京大院理*, ワシントン大**, 京大院工***) ○井上 雄介*, 小杉 貴洋**, 中農 浩史***,
山本 武志*, 林 重彦*Development of Multipole Electrostatic Potential Operator
for QM/MM Method(Grad. Sch. of Sci., Kyoto Univ.*, Univ. of Washington**,
Grad. Sch. of Eng., Kyoto Univ.***)Yusuke Inoue*, Takahiro Kosugi**, Hiroshi Nakano***,
Takeshi Yamamoto*, Shigehiko Hayashi*

溶液や生体高分子を含む系に対する有効なシミュレーション方法として QM/MM 法が知られている。この方法は、反応中心を量子的(QM)に扱い、それ以外の部分を分子力場(MM)を用いて古典的に扱うものであり、効率的に量子効果を取り込むことができる方法として広く用いられている。従来の QM/MM 法は、一つの MM 構造の中で QM 領域の計算を行う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。しかし、実際の化学反応などは熱揺らぎの中で進行するため、自由エネルギー曲面上で議論することが望ましい。熱揺らぎの効果は、QM/MM ハミルトニアンを用いて分子動力学(MD)計算を行えば取り込むことが出来る。緩和の遅いタンパク質などを含む系では長時間の MD 計算が必要となるが、QM 計算のコストが大きいために実行は困難である。この問題を克服するものとして、平均場 QM/MM 自由エネルギー法がある。この方法は、MM 領域の揺らぎの中で QM 計算を行うもので、QM 領域の揺らぎの情報は失われるが、MD 計算のコストは大幅に軽減される。

QM/MM 法におけるハミルトニアンは、次のように三つの項に分解することが出来る:

$$\hat{H}^{\text{QM/MM}} = \hat{H}^0 + \hat{H}^{\text{QM-MM}} + \hat{H}^{\text{MM}} \quad (1)$$

ここで \hat{H}^0 と \hat{H}^{MM} はそれぞれ QM 領域、MM 領域の内部のハミルトニアンであり、 $\hat{H}^{\text{QM-MM}}$ は QM 領域と MM 領域の間の相互作用を表すものである。この中で、 $\hat{H}^{\text{QM-MM}}$ はさらに静電相互作用と、van der Waals 相互作用とに分かれる。Amber や CHARMM などの分子力場では、MM 領域の原子電荷を、点電荷によって表現する。この表現の下で、ハミルトニアンは次の式のようになる:

$$\begin{aligned} \hat{H}^{\text{QM-MM}} &= \hat{H}_{\text{ES}}^{\text{QM-MM}} + \hat{H}_{\text{vdW}}^{\text{QM-MM}} \\ &= - \sum_{i \in \text{electrons}} \sum_{p \in \text{MM}} \frac{q_p}{r_{ip}} + \sum_{A \in \text{nuclei}} \sum_{p \in \text{MM}} \frac{Z_A q_p}{r_{Ap}} + \hat{H}_{\text{vdW}}^{\text{QM-MM}} \end{aligned} \quad (2)$$

平均場 QM/MM 自由エネルギー法では、式(1)のハミルトニアンを用いて MM 領域の MD 計算を実行し、その平均場の中で QM 領域の電子状態計算を行う。MD 計算中に QM 領域の状態は固定されるため、通常の QM/MM-MD 計算に比べれば計算コストは小さくなるが、式(2)の第一項の期待値である QM-MM 間静電相互作用エネルギーを得るために膨大な数のクーロン積分を求める必要があり、依然として実行は困難である。この問題は、QM 領域の原子電荷も MM 領域と同様に点電荷で近似することで回避することが出来る。この方法では、QM 領域の波動関数によって決まる電子密度を QM 原子核上の点電荷で置き換え、QM-MM 間の静電相互作用を、点電荷同士の静電相互作用で近似する。これによって必要なクーロン積分の数は現実的な数にまで減らすことが出来、計算コストは大幅に小さくなる。例として、MM 領域が 1000 原子の系で 1 ns(1 ステップ 1 fs で 100 万ステップ)の MD シミュレーションを行う場合を考えると、電子密度を

近似なしで用いた場合には 100 万×1000=10 億個のクーロン積分を求めなければならない。この数は、シミュレーション時間に比例して大きくなる。一方、最小二乗法で点電荷の値を決定する Restrained ElectroStatic Potential (RESP) による点電荷近似を用いれば、クーロン積分は点電荷の値を求める際に必要なだけであり、数千～数万個程度 (グリッドの数) で済む。この数はシミュレーション時間が大きくなっても増えることはない。

RESP による点電荷近似を用いた平均場 QM-MM 自由エネルギー計算は、既に生体分子などに応用されており、成功を収めている。溶媒を連続体で近似する RISM-SCF 法でも、溶質-溶媒間の相互作用の記述には RESP 電荷を用いており、この方法は静電相互作用エネルギーを簡便に求められるものとして有力である。多くの場合、RESP 電荷によって十分な精度で静電相互作用を記述することが出来るが、一般には複雑な構造を持つ電子の分布を、単純な点電荷の重ね合わせで表現することは、必ずしも妥当であるとは限らない。実際、RESP 電荷を用いた計算では、電子雲による遮蔽効果を見逃しているため、近距離の静電相互作用を過大評価してしまうことが知られている。また、明らかに点電荷の作る電場は等方的であるため、不對電子などが作る異方的な電場を再現することは不可能である。従って、例えば水素結合の方向などは、点電荷近似を用いたシミュレーションでは正しく予測することは出来ない。

本研究では、RESP 電荷におけるこれらの問題点を、ダンピング関数と双極子・四重極子演算子を導入することによって克服した。このとき、QM-MM 間静電相互作用に対応するハミルトニアンは次のようになる。

$$\hat{H}_{ES}^{QM-MM} = \sum_{a \in QM} \sum_{p \in MM} q_p f(r_{ap}) \left(\frac{\hat{q}_a}{r_{ap}} + \frac{\hat{\mathbf{p}}_a^T \mathbf{r}_{ap}}{r_{ap}^3} + \frac{\mathbf{r}_{ap}^T \hat{\mathbf{Q}}_a \mathbf{r}_{ap}}{2r_{ap}^5} \right) + \sum_{A \in \text{nuclei}} \sum_{p \in MM} \frac{Z_A q_p}{r_{Ap}}$$

ここで \hat{q}_a , $\hat{\mathbf{p}}_a$, $\hat{\mathbf{Q}}_a$ はそれぞれ電荷、双極子、四重極子演算子で、 $f(r_{ap})$ は電子雲による遮蔽効果を表すダンピング関数である。これらのパラメータは、RESP の方法に倣って最小二乗法によって決定する。このハミルトニアンを用いれば、RESP 点電荷近似によるものと同程度の計算コストで、高精度の QM-MM 間静電相互作用エネルギーを得ることが出来る。さらに、効率的な平均場 QM/MM 自由エネルギー計算法である ReWeighting Free Energy (RWFE) SCF 法に多重極子演算子を導入し、いくつかの系にこの方法を適用した。