

1E13

QM/MM-ER 法と摂動論による溶媒和自由エネルギーの計算方法の開発とその評価

(東北大院・理¹、京都大学 ESICB²) ○鈴木大樹¹、高橋英明*¹、森田明弘^{1,2}

Development of a QM/MM method with perturbation approach
combined with a theory of solutions

(Tohoku Univ.¹, ESICB, Kyoto Univ.²) ○Daiki Suzuoka¹, Hideaki Takahashi*¹, Akihiro Morita^{1,2}

【はじめに】 凝縮系における化学反応は、その経路に伴う自由エネルギー変化に支配される。化学反応の自由エネルギー変化や活性化エネルギーは、気相中を経由する熱力学サイクルにより、反応系や生成系、遷移状態の溶媒和自由エネルギーから計算可能である。そのため、溶媒和自由エネルギーを効率良く計算できる方法論を開発することは、理論化学における重要なテーマの一つである。

溶媒和自由エネルギーを計算する際、自由エネルギー摂動法 (FEP 法) や熱力学的積分法 (TI 法) といった従来の手法では、多数の中間状態を導入する必要がある。しかし、近年開発されたエネルギー表示の理論 (ER 法) [1]によれば、溶液系と純溶媒系における溶質-溶媒間相互作用の分布関数のみを用いて効率良く溶媒和自由エネルギーを計算できる。我々はこれまでに、QM/MM 法と ER 法を結合した QM/MM-ER 法を開発した[2, 3]。本研究では、QM 系における電子状態計算において二次までの摂動論 (PT2) を導入し、QM/MM-ER 法を高速化した方法論を開発した[4]。本発表では、この方法論を概説すると共に、その有効性を検証する。

【理論と方法】 QM/MM-ER 法では、溶質の電子密度を固定した溶液系を中間状態として導入することにより、溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を二体的な相互作用の寄与 $\Delta\bar{\mu}$ と電子密度の動的な揺らぎに起因する寄与 $\delta\mu$ の二つの項に分割する。ここで、 $\Delta\bar{\mu}$ はある固定された電子密度を持つ溶質が、溶媒中に移動する際の溶媒和自由エネルギーである。一方、 $\delta\mu$ は溶質の固定された電子密度から、溶媒の運動に応答して動的に分極することによる自由エネルギー変化に相当する。 $\delta\mu$ の計算では電子密度の動的な揺らぎを考慮するため、QM/MM シミュレーションにおいて MD ステップ毎に電子状態についての SCF 計算を行う必要があり、計算コストが大きくなる。

本研究では、QM 系の電子状態計算において二次までの摂動論を導入する。具体的には、非摂動ハミルトニアンとして気相中におけるハミルトニアン \mathbf{H}_0 を採用し、溶媒分子が作る電場 \mathbf{V}_{pc} を摂動として摂動展開を行う。すると、気相中の電子密度に固定された溶質と溶媒分子との相互作用が一次の摂動エネルギー $E^{(1)}$ となり、溶媒の電場によって溶質の電子密度が揺らぐことに起因するエネルギー変化が二次の摂動エネルギー $E^{(2)}$ となる。非摂動系での一電子波動関数 $\{\phi_i\}$ と軌道エネルギー $\{\epsilon_i\}$ を用いて、これらの摂動エネルギーはそれぞれ次のような式で表される。

$$E^{(1)} = \sum_i^{\text{occ.}} \langle \phi_i | \mathbf{V}_{pc} | \phi_i \rangle = \int d\mathbf{r} n_0(\mathbf{r}) V_{pc}(\mathbf{r}) + \sum_k^{\text{atom}} z_k \cdot V_{pc}(\mathbf{r}_k) \quad (1)$$

$$E^{(2)} = \sum_i^{\text{occ.}} \sum_a^{\text{vir.}} \frac{1}{\epsilon_i - \epsilon_a} \left| \langle \phi_i | \mathbf{V}_{pc} | \phi_a \rangle \right|^2 \quad (2)$$

式(1)と(2)において、occ. と vir. はそれぞれ被占及び仮想軌道を表し、 n_0 は気相中における電子密度である。これらの式から、気相中で電子状態計算を行えば、QM/MM シミュレーションの途中で波動関数を更新する必要がないことが分かる。従って、ステップ毎の SCF 計算が回避でき、エネルギー計算を

空間や軌道に関して容易に分割できるため、並列計算による高速化が容易になる。また、溶媒のサイト l において二次の摂動エネルギー $E^{(2)}$ によって生じる力 $\mathbf{F}_l^{(2)}$ は、次式で与えられる。

$$\mathbf{F}_l^{(2)} = -\int d\mathbf{r} \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}_l} \mathbf{V}_{pc}[\mathbf{X}](\mathbf{r}) \times \left\{ \sum_i^{\text{occ}} \sum_a^{\text{vir}} \frac{1}{\epsilon_i - \epsilon_a} \langle \phi_i | \mathbf{V}_{pc} | \phi_a \rangle \phi_i^*(\mathbf{r}) \phi_a(\mathbf{r}) \right\} \quad (3)$$

この式で中括弧内の量は、溶液中における溶質の電子密度のずれ（分極密度）に相当する。この量を各 MD ステップの始めに求めておくことで、式(3)の $\mathbf{F}^{(2)}$ の計算コストを著しく削減できる。式(2)の $E^{(2)}$ をエネルギー座標 η として、溶液系と中間状態においてエネルギー分布関数 $P(\eta)$, $P_0(\eta)$ をそれぞれ構築すると、QM/MM-ER 法における多体の取り扱い[3]と同様の汎関数によって、 $\delta\mu$ が計算できる。即ち、

$$\delta\mu = \int \left(k_B T \ln \left(\frac{P(\eta)}{P_0(\eta)} \right) + \eta \right) W(\eta) d\eta \quad (4)$$

ここで、 k_B はボルツマン定数、 T は絶対温度、 W は規格化された任意の重み関数である。

【計算条件】 本研究では、異なる官能基を持ついくつかの分子について、二次までの摂動論 (PT2) を用いた方法と通常の KS-SCF 計算 (KS) に基づく方法で水和自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{PT2}}$, $\Delta\mu_{\text{KS}}$ をそれぞれ計算し、本方法の正確さを評価した。溶質の電子状態は実空間グリッドを基底とする Kohn-Sham の DFT 法により決定し、交換相関エネルギーは BLYP 汎関数を用いて評価した。QM 領域を記述する実空間セルは一辺 9.7Å の立方体とし、各軸方向に 64 個のグリッドを配置した。溶質の Lennard-Jones 相互作用のパラメータは OPLS-AA モデルの値を用いた。溶媒は約 500 個の SPC/E モデルの水分子で構成した。QM/MM シミュレーションの時間ステップは 1 fs とし、熱力学条件は 300 K, 1.0g/cm³ に設定した。

【結果と考察】 図 1 に、水分子を溶質とした時の溶媒水分子の動径分布関数 (RDF) について、PT2 を用いた結果と KS による結果を示す。この結果から、溶質水分子周りの水素結合構造を、二次の摂動論で正確に記述できていることが確かめられた。

図 2 に、様々な分子について得られた $\Delta\mu_{\text{PT2}}$ と $\Delta\mu_{\text{KS}}$ の比較を示す。ほとんどの分子の結果 (●参照) が対角線の近傍にあることが分かる。ただし、CH₃CN は水溶液中で大きな双極子モーメント (5.53 D) を持ち、溶質と溶媒間が強く相互作用するため、PT2 では電子分極を正確に記述できない。しかし、溶液中の平均外場を非摂動ハミルトニアンに採用することで、結果が著しく改善された (□参照)。以上から、PT2 を用いた本方法の正確さが確認できた。発表ではこれらの計算の詳細に加えて、並列化の効率について報告する予定である。

【参考論文】 [1] N. Matsubayasi* and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **113**, 6070 (2000). [2] H. Takahashi* and N. Matubayasi* *et al.*, *J. Chem. Phys.* **121**, 3989 (2004). [3] H. Takahashi*, *et al.*, *J. Chem. Phys.* **136**, 214503 (2012). [4] D. Suzuoka, H. Takahashi* *et al.*, *J. Chem. Phys.* **140**, 134111 (2014).

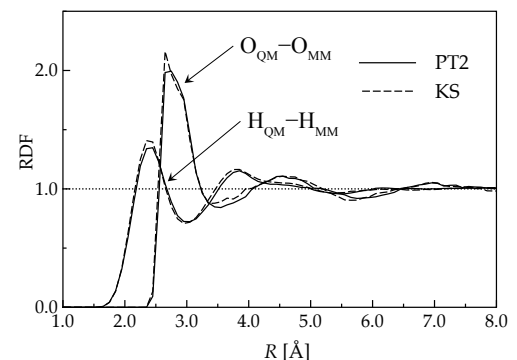


図 1 QM 水分子に対する MM 水分子の動径分布関数

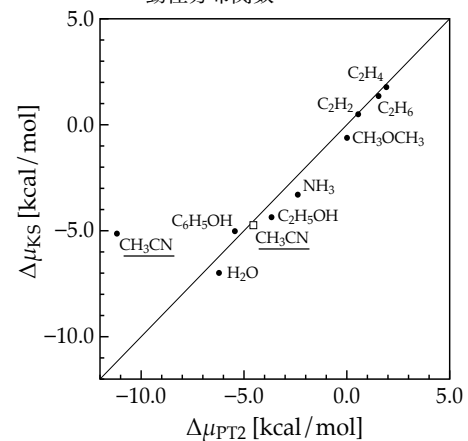


図 2 PT2 を用いた水和自由エネルギーと通常の KS-SCF 計算による値の比較