

第一溶媒和殻を QM 領域とする QM/MM 法と
溶液論の結合による溶媒和自由エネルギーの計算

(東北大院・理¹, 京都大学 ESICB²) ○神戸宏之¹, 高橋英明*¹, 森田明弘^{1,2}

Calculation of solvation free energy using the QM/MM-ER approach

which incorporates the first solvation shell in the QM region

(Graduate School of Science, Tohoku University¹, ESICB, Kyoto University²)

○Hiroyuki Kanbe¹, Hideaki Takahashi*¹, Akihiro Morita^{1,2}

【序】QM/MM 法とは、溶液や生態系の分子シミュレーションにおいて、反応に関与する部分を量子化学的(QM)に記述し、それ以外の環境を古典力学的(MM)に扱う方法である。この方法の有効性はこれまで多くの計算によって実証されているが、溶質—溶媒間の相互作用が大きい系では、多くの場合定量性のある結果が得られないことが知られている。従って、溶質の第一溶媒和殻内に存在する溶媒分子も QM 的に扱うことが望ましい。しかし、溶質近傍に配置された QM 溶媒分子は、シミュレーションの実行中に溶媒和殻から離脱しバルクへと拡散してしまう。このような不都合な拡散を防ぐために、バイアスポテンシャルを QM 溶媒に付加し、かつ、バイアスの統計量への影響を僅少にするための方法論がこれまでいくつか提案されている[1]。本研究では、1 体のバイアスポテンシャルを用いる QM/MM 法と溶液論を結合することによって溶媒和自由エネルギーを計算する新規な方法を開発し、 H_3O^+ の水への溶媒和自由エネルギー計算に応用したので報告する。

【理論と方法】本研究では、溶質近傍の QM 溶媒が溶質から拡散するのを防ぐために 1 体のバイアスポテンシャルを導入する。また、QM 溶媒の力場と MM 溶媒の力場が一致する極限で溶媒和自由エネルギーへのバイアスの影響が正確に消失する方法として、

$$\Delta\mu_{\text{QM}} = \Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}} + (\Delta\mu_{\text{MM}} - \Delta\mu_{\text{MM}}^{\text{bias}}) \quad (1)$$

を提案する。式(1)の $\Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}}$ は、第一溶媒和殻の溶媒を QM 分子として記述し、これらに 1 体のバイアスをかけたときの溶質の溶媒和自由エネルギーを表す。一方、 $\Delta\mu_{\text{MM}}^{\text{bias}}$ は第一溶媒和殻の溶媒を MM 分子として扱った時の溶媒和自由エネルギーである。また、 $\Delta\mu_{\text{QM}}$ および $\Delta\mu_{\text{MM}}$ は、どちらもバイアス無しのシミュレーションによる溶媒和自由エネルギーである。式(1)右辺の括弧内は、第一溶媒和殻の古典溶媒にバイアスをかけたことによる自由エネルギーであり、 $\Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}}$ に対する補正として働く。本研究では、式(1)の右辺の各溶媒和自由エネルギーを QM/MM-ER 法[2]で計算することによって $\Delta\mu_{\text{QM}}$ を算出した。

新規に開発した手法では、第一溶媒和殻の溶媒分子を QM 分子に変化させたことによる自由エネルギーの寄与を QM/MM-ER 法の多体的な寄与 $\delta\mu$ の計算[3]で求め、二体的な寄与 $\Delta\bar{\mu}$ は従来の方法で計算する。 $\delta\mu$ を計算するために、エネルギー座標として、溶質が平均の電子密度を持つ状態の系から第一溶媒和殻の溶媒分子が QM 溶媒と扱われ、溶媒の配置に応じて溶質の電子密度が揺らぐ系へのエネルギー変化 η を導入する。そして、溶液系、参照系のエネルギー分布関数 $Q(\eta)$, $Q_0(\eta)$ をそれぞれ構築し、 $\delta\mu$ は

$$\delta\mu = \int d\eta W(\eta) \left(k_B T \log \left(\frac{Q(\eta)}{Q_0(\eta)} \right) + \eta \right) \quad (2)$$

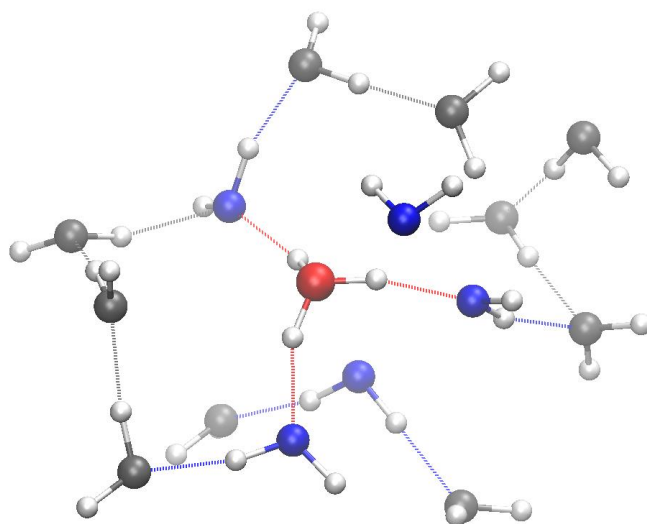
によって求められる。式(2)の $W(\eta)$ は規格化された適切な重み関数である。本研究では、QM 溶媒の拡散を防ぐ1体のバイアスポテンシャルとして

$$\Delta V_i^{\text{bias}} = -k_B T \log \frac{1}{1 + \exp\{-\alpha(R - r_i)\}} \quad (3)$$

のフェルミ型のバイアスポテンシャルを用いた。ここで、 R は QM 溶質からの距離で、 α は QM 溶媒にかかるバイアスポテンシャルの形を調整するパラメーターである。 r_i は*i*番目の QM 溶媒分子の溶質からの距離を表す。

計算条件としては、 H_3O^+ を QM 溶質、5 個の H_2O を QM 溶媒として、これらを BLYP 汎関数を用いる実空間グリッド DFT により記述した。QM 系の実空間セルは一辺13.3 Åの立方体とし、各軸方向に 80 個のグリッドを配置した。また、QM 溶媒分子に式(3)の1体のバイアスをかけることによって溶質からの拡散を防いだ。バイアスのパラメーターは $R = 3.5 \text{ \AA}$, $\alpha = 19 \text{ \AA}^{-1}$ に設定した。古典の溶媒分子は 494 個の SPC/E モデルの水で記述し、温度を 300K、密度は 1.0g/cm^{-3} とした。

【結果と考察】 図1は、 $\Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}}$ の多体の寄与である $\delta\mu$ の計算における系のスナップショットである。中心にある溶質分子の H_3O^+ は赤色、QM として扱われる溶媒は青色、MM 溶媒は灰色で表されている。また、表1は式(1)のそれぞれの項をまとめたものである。QM/MM-ER 法によって、式(1)の自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}}$ の中で、溶質周辺の非分極の古典の溶媒分子が QM 分子に変化する際の自由エネルギーは、 -9.2 kcal/mol と得られた。また、補正項である右辺の括弧内の自由エネルギー変化



は非常に小さく、 0.03 kcal/mol であった。

結果として、 $\Delta\mu_{\text{QM}}$ は -95.3 kcal/mol となった。(実験値= -103.5 kcal/mol)。このように、イオン-双極子相互作用が支配的な溶液の QM/MM 計算においては、第一溶媒和殻の水分子を QM 的に扱うことで劇的な改善が得られることがわかった。

	$\Delta\mu_{\text{QM}}^{\text{bias}}$	$\Delta\mu_{\text{MM}}$	$\Delta\mu_{\text{MM}}^{\text{bias}}$	$\Delta\mu_{\text{QM}}$	$\Delta\mu_{\text{exp}}$
H_3O^+	-95.3	-86.1	-86.2	-95.3	-103.5

表1 H_3O^+ の溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{QM}}$ とその分解項 (kcal/mol)

【参考文献】

- [1] M. Shiga and M. Masia *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 044120 [2] H. Takahashi et al. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3989 [3] H. Takahashi et al. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 214503