

多構造マイクロ反復法を用いた巨大分子系の構造最適化

(北大院理¹, 京大・福井センター²) ○鈴木 机倫¹, 前田 理¹, 諸熊 奎治²

Multistructural microiteration for geometry optimization in large systems

(Hokkaido Univ.¹, FIFC²) ○Kimichi Suzuki¹, Satoshi Maeda¹, Keiji Morokuma²

【序論】溶液中や生体内の化学反応を分子レベルで理論的に解析する手法として、量子力学(QM)計算と分子力学(MM)計算を組み合わせた ONIOM 法などの QM/MM ハイブリッド法が広く用いられる。この手法は、重要な反応中心を量子力学的に取り扱う一方で周りを取り囲む溶媒分子やタンパク質などを分子力学的に取り扱うことにより巨大分子系の計算を可能にする[1]。また、巨大系の構造最適化を効率良く行うために、系を反応中心とそれ以外に分割し反応中心の原子を動かす度に反応中心構造を固定したエネルギー極小化を実行する、Microiteration 法が開発されたことにより[2]、数千から数万原子からなる系の反応経路解析が広く行われるようになってきている[3]。最近、人工力誘起反応(AFIR)[4]と Microiteration 法を組み合わせることにより、巨大分子系の多段階反応の複数の反応経路解析も可能である[5]。通常の Microiteration 法は、周囲構造を分子動力学法などにより緩和した単一構造を考慮する簡便な手法である。しかし、そのような一つの周囲構造が必ずしも適切であるとは限らない。特に、反応経路に沿って周囲の構造が大きく変化する場合には障壁を過大評価してしまう。このような場合、周囲構造の揺らぎを考慮するために自由エネルギー摂動法[6]などのサンプリング法が用いられる。しかしながら、定量性が向上する一方、各反応経路点で QM 計算をサンプリング回数行う必要があり、収束性の低下と計算コストの増大が問題となる。多段階反応の複数の反応経路を得るためには、低コストで簡便な Microiteration 法と精度の高い自由エネルギー摂動法などのサンプリング法の利点を兼ね備えた手法が必要である。そこで、本研究では巨大分子系の多数の反応経路を系統的に調べるために、複数の周囲環境を考慮した Multistructural Microiteration (MSM)法を新たに提案し種々の溶液中の反応経路解析へ適用した。

【理論】通常の ONIOM 法における Microiteration 法は、QM 領域の座標を固定し周囲構造(1)式右辺第 3 項)を MM 計算により構造最適化後、QM 領域を最適化する。

$$E = E^{\text{model-high}} - E^{\text{model-low}} + E^{\text{real-low}} \quad 1)$$

本研究で提案する MSM 法は、一つの QM 構造に対して複数の周囲構造を考慮する。エネルギー表式を以下に示す。

$$E = E^{\text{model-high}} - E^{\text{model-low}} + \sum_{i=1}^N E_i^{\text{real-low}} \frac{\exp[-\beta E_i^{\text{real-low}}]}{\sum_{j=1}^N \exp[-\beta E_j^{\text{real-low}}]} \quad 2)$$

ここで、 N は考慮する周囲構造数を示し予め与えられているものとする。この手法では、 N 個の周囲構造に対して Microiteration を行い、2)式第 3 項に示す重み付けを行い、最後に 2)式全体を計算する。これにより、QM 計算を増加することなく複数の周囲構造を考慮した最適化が可能となる。

【計算方法】溶液中の異性化反応例としてアラニンジペプチドを用いた[7,8]. 周囲構造はレプリカ交換 MD を用いて緩和させた後, エネルギーの低い 10 個の構造を用いた. QM 領域にはアラニンジペプチドを 1 分子, MM 領域には水 1944 分子を配置した. QM 計算は MP2/cc-pVDZ, MM 計算には, general AMBER force field および制限静電ポテンシャル法によって得られた電荷を使用した. 反応経路解析は AFIR 法 [4,9] により探索し, エネルギー勾配計算および各 Microiteration は Gaussian09 プログラムで行い, 反応中心の構造最適化は MSM 法を組み込んだ GRRM プログラムにより行った.

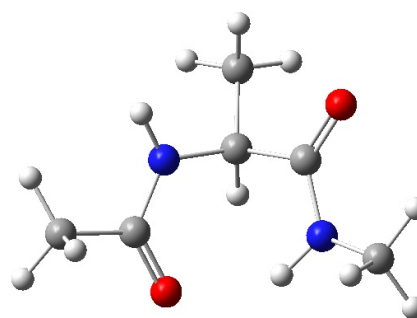


図 1 アラニンジペプチドの気相中の最安定構造(C7_{eq})

【結果】MSM 法では式 2)に示すように β 中の温度を予め設定する必要があるため, 温度依存性について解析した. このとき, β 中の温度はどの程度の構造を取り入れるかのパラメータであり, 実際の実験温度には対応しない. 表 1 には従来の ONIOM 法と MSM 法による全エネルギーを示し, 図 2 には構造最適化中の周囲構造の重み係数の変化を示す. 図中の“Point”は周囲構造のラベルを示す. 図 2a)から, 300 K では最も低エネルギーの Point 1 の構造が 0.8 から 1 付近の値を持っていることがわかる. これは, 他の周囲構造が最適化中にほとんど考慮されていないことを意味する. 従来の ONIOM 法と比較するとほぼ同じエネルギーがえられていることから, 300 K では従来の方法と同じ結果が得られることがわかった. 一方, 5000 K では低エネルギーである Point 1 の構造が最も大きい重み係数を持つが Point 2, 3 および 4 も係数を持つことがわかる. さらに 10000 K では, 多くの周囲構造が 0.1 前後の重み係数を持ち, 5000 K に比べてより多くの周囲構造の寄与が取り込まれていることがわかる. この手法では, 高いエネルギーの周囲構造も考慮するため全エネルギー

表 1. 従来の ONIOM 法と MSM 法の C7_{eq} の構造最適化の比較.

MSM temperature	ONIOM		MSM method			
	-	300	2000	5000	10000	20000
Energy(a.u.)	-529.37488	-529.37488	-529.36875	-529.36454	-529.36394	-529.36368
Free Energy(a.u.) ^{a)}	-529.20201	-529.20204	-529.19525	-529.19130	-529.19069	-529.19039

a) Harminic frequencies were computed at 298 K.

が高くなるが, 静的に構造揺らぎの効果を取り込んでいることがわかる. 反応経路解析については,

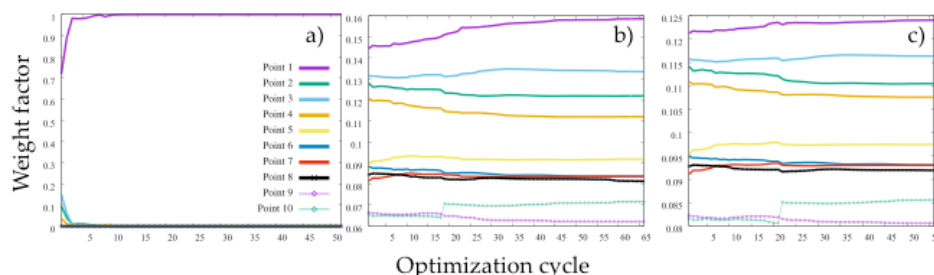


図 2. MSM 法による構造最適化中の重み係数の比較 a) 300 K, b) 5000 K, c) 10000 K.

当日発表する.

[1] L. W. Chung, W. M. C. Sameera, R. Ramozzi, A. J. Page, M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. V. Harris, X. Li, Z. Ke, F. Liu, H.-B. Li, L. Ding, and K. Morokuma, *Chem. Rev.*, **115**, 5678 (2015). [2] T. Vreven, M. J. Frisch, K. N. Kudin, H. B. Schelegel, and K. Morokuma, *Mol. Phys.*, **104**, 701 (2006). [3] M. Lundberg, T. Kawatsu, T. Vreven, M. Frisch, and K. Morokuma, *J. Chem. Theor. Comp.*, **5**, 222 (2009). [4] S. Maeda and K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, **132**, 241102 (2010). [5] S. Maeda, E. Abe, M. Hatanaka, T. Taketsugu, and K. Morokuma, *J. Chem. Theor. Comp.*, **8**, 5058 (2012). [6] N. Okumura, Y. Yoshida, K. Kataoka, M. Nagaoka, and T. Yamabe, *J. Chem. Phys.*, **113**, 3519 (2000). [7] Z.-X. Wang and Y. Duan, *J. Comp. Chem.*, **25**, 1699 (2004). [8] R. Jono, Y. Watanabe, K. Shimizu, and T. Terada, *J. Comp. Chem.*, **31**, 1168 (2010). [9] S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, T. Taketsugu, and K. Morokuma, *Chem. Rec.*, in press [DOI: 10.1002/tcr.201600043].