

## 密度汎関数強束縛法を用いた高速な QM/MM 計算理論の開発

(分子研<sup>1</sup>, 総研大<sup>2</sup>) ○ 西澤宏晃<sup>1</sup>, 奥村久士<sup>1,2</sup>

## Development of rapid QM/MM approach based on the density-functional tight-binding method

(IMS<sup>1</sup>, Sokendai<sup>2</sup>) ○ Hiroaki Nishizawa<sup>1</sup>, Hisashi Okumura<sup>1,2</sup>

【緒言】数値計算を用いた生体分子の解析には、分子力場 (MM) による古典分子動力学 (MD) が広く用いられる。ときに生体内では金属イオンが重要な役割を果たすことがあるが、分子力場を用いた計算では生体分子と金属イオンの相互作用を充分に取り込むことができない。このような系を取り扱う手法として精度と計算コストのトレードオフから、一部分を量子力学 (QM) 的に取り扱う QM/MM 計算が注目されている。しかし周期境界条件下での QM あるいは QM/MM 計算では計算コスト上の問題が生じる。Coulomb 項は減衰が非常に遅く、通常、数値的にも正しい結果が得られないことが知られている。そこで Coulomb 項の計算には Ewald の方法 [1] が用いられるが、実空間と逆格子空間の計算コストは反比例の関係にあり、QM/MM 計算を用いて MD シミュレーションを行う際には律速となる。本研究では古典 MD 計算において広く用いられる particle mesh Ewald (PME) 法 [2] を QM 計算に適用し、高速な QM/MM 計算手法の開発を行う。QM 計算には低い計算コストで比較的良好な精度が得られる密度汎関数強束縛 (DFTB) 法 [3] を採用した。さらに本手法を生体分子へ適用し、数値的検証も併せて行う。[4]

【理論】DFTB/MM 法の全エネルギーを以下のように表す。

$$E_0^{\text{DFTB/MM}} = E_{\text{short}}^{\text{DFTB}} + E_{\text{coul}}^{\text{DFTB}} + E_{\text{coul}}^{\text{DFTB/MM}} + E_{\text{LJ}}^{\text{DFTB/MM}} + E^{\text{MM}} \quad (1)$$

右辺はそれぞれ、DFTB の短距離相互作用のエネルギーと Coulomb エネルギー、DFTB/MM の Coulomb エネルギーと LJ エネルギー、MM のエネルギーである。軌道係数  $\mathbf{C}$  と軌道エネルギー  $\epsilon$  を得るために、Fock 行列  $\mathbf{F}$  と重なり行列  $\mathbf{S}$  を用いて、以下に示す DFTB 方程式を解く。

$$\mathbf{FC} = \epsilon \mathbf{SC} \quad (2)$$

ここで、 $\mathbf{T}$  を並進ベクトルとして、

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^0 + S_{\mu\nu}(\Omega_{I\ni\mu} + \Omega_{J\ni\nu}) \quad (3)$$

$$\Omega_I = \frac{1}{2}\rho^{\text{DFTB}}(\mathbf{R}_I) + \frac{1}{2}\rho^{\text{MM}}(\mathbf{R}_I) + \Omega_{\text{short}} \quad (4)$$

$$\rho^{\text{DFTB(MM)}}(\mathbf{R}_I) = \sum_J^{\text{QM(MM)}} \Delta q_J \zeta_{IJ}^{\text{DFTB(MM)}} = \sum_{\mathbf{T}}^{\text{QM(MM)}} \sum_J \frac{\Delta q_J}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J + \mathbf{T}|} \quad (5)$$

である。 $\rho$  は Coulomb 項の寄与であり、この計算は Ewald の方法により実空間 ( $\rho_{\text{real}}$ )、逆格子空間 ( $\rho_{\text{recip}}$ )、自己相互作用 ( $\rho_{\text{self}}$ ) の 3 つに分割して行う。ここで  $\rho_{\text{recip}}$  は以下のように表される。

$$\rho_{\text{recip}}(\mathbf{R}_I) = \frac{1}{\pi V} \sum_{\mathbf{m} \neq 0} \frac{\exp[-\pi^2 |\mathbf{m}|^2 / \alpha^2]}{|\mathbf{m}|^2} \cdot \exp[-2\pi i \mathbf{m} \cdot \mathbf{R}_I] S(-\mathbf{m}) \quad (6)$$

$\mathbf{m}$  は逆格子ベクトル、 $V$  は単位格子の体積、 $\alpha$  は Ewald の方法の収束を決定するパラメータである。 $S(\mathbf{m})$  は構造因子として定義される。ここで  $\rho_{\text{recip}}$  に PME を適用するために、新たに

$$\tilde{S}(\mathbf{m}) = \exp[-2\pi i \mathbf{m} \cdot \mathbf{R}_I] \quad (7)$$

を定義する。これを用いて PME と同様の手続きをとることで、

$$\rho_{\text{recip}}(\mathbf{R}_I) \approx \sum_{m_1=0}^{K_1-1} \sum_{m_2=0}^{K_2-1} \sum_{m_3=0}^{K_3-1} \tilde{Q}(m_1, m_2, m_3) \cdot (\theta * Q)(m_1, m_2, m_3) \quad (8)$$

$$\tilde{Q}(k_1, k_2, k_3) = M_{n_b}(u_1 - k_1)M_{n_b}(u_2 - k_2)M_{n_b}(u_3 - k_3) \quad (9)$$

と求めることができる。ここで、 $K_1, K_2, K_3$  は各並進ベクトルのグリッドの数、 $M_{n_b}(x)$  は  $0 \leq x < n_b$  の区間でのみ値を持つ B-spline 関数である。

【結果と考察】本手法 (PME/PME) を A $\beta$ (1-16) 2 分子、亜鉛イオン、水 12,954 分子からなる系に適用し、従来法 (Ewald/Ewald) と比較した。構造は図 1 に示す構造を用いており、古典 MD を 300 K で 90 ns 行うことで決定した。DFTB 計算には 3ob パラメータ、MM 計算には AMBER parm99SB を使い、A $\beta$ (1-16) 分子と亜鉛イオンを QM 領域、水分子を MM 領域として DFTB/MM 計算を行った。Ewald 計算のパラメータ  $\alpha$  は、Ewald/Ewald では計算コストが最小となる  $\alpha = 0.03278 \text{ \AA}^{-1}$ 、PME/PME では  $r_{\text{cut}} = 14.0 \text{ \AA}$  で  $\text{erfc}(\alpha r_{\text{cut}})/r_{\text{cut}}$  が  $10^{-9}/a_0 \text{ \AA}^{-1}$  ( $a_0$  は Bohr 半径) となる  $\alpha = 0.2810 \text{ \AA}^{-1}$  を用いた。PME 計算のパラメータは  $K_1 = K_2 = K_3 = 64$ ,  $n_b = 8$  とした。

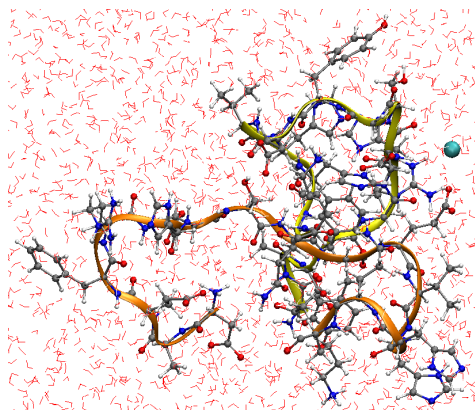


図 1 対象とした系の構造

表 1 に Ewald/Ewald と PME/PME を用いたときの、 $\rho^{\text{MM}}$  と  $\zeta^{\text{DFTB}}$  の計算時間を示す。PME/PME では SCC サイクルごとに  $\rho_{\text{recip}}^{\text{DFTB}}$  を求めるため、 $\zeta_{\text{recip}}^{\text{DFTB}}$  の計算は行わない。 $\rho_{\text{recip}}^{\text{DFTB}}$  の計算時間は SCC 計算時間の差で 0.005 s と求められる。Ewald の方法で用いるパラメータ  $\alpha$  は、値が大きいときは実空間、小さいときは逆格子空間の計算時間が削減される。PME/PME では大きい  $\alpha$  を用いているため、Ewald/Ewald に比べて実空間の計算時間 ( $\rho_{\text{real}}^{\text{MM}}$ ,  $\zeta_{\text{real}}^{\text{DFTB}}$ ) が削減されていることがわかる。一方、逆格子空間での計算時間 ( $\rho_{\text{recip}}^{\text{MM}}$ ,  $\zeta_{\text{recip}}^{\text{DFTB}}$ ) は Ewald の方法では計算時間が増加する。しかし PME では畳み込みを行うことで、長距離の寄与を計算する必要がなくなるため、PME/PME では Ewald/Ewald よりも小さい計算コストで  $\rho_{\text{recip}}$  を求めることができた。本手法の適用により、従来法に比べて Coulomb 項の計算を 169.4 倍高速化することに成功した。表 2 には Coulomb エネルギー、DFTB/MM の電子エネルギーと Mulliken 電荷の Ewald/Ewald からの平均絶対誤差を示した。両者を比較するとわかるように、Mulliken 電荷を平均絶対誤差  $10^{-6}$  以下で求めることができた。また、DFTB/MM の電子エネルギーも  $10^{-6} E_h$  以下の誤差で求めることに成功した。当日は力の計算と MD 計算の結果も併せて報告する。

表 1  $\rho, \zeta, \text{DFTB}$  の計算時間 [秒]

	Ewald/Ewald	PME/PME
$\rho_{\text{real}}^{\text{MM}}$	18.504	0.171
$\rho_{\text{recip}}^{\text{MM}}$	25.157	0.069
$\zeta_{\text{real}}^{\text{DFTB}} + \zeta_{\text{self}}^{\text{DFTB}}$	0.124	0.015
$\zeta_{\text{recip}}^{\text{DFTB}}$	0.164	-
SCC 計算	1.280	1.285
$\rho_{\text{recip}}^{\text{DFTB}} + \rho^{\text{MM}}$	43.949	0.260

表 2 Coulomb エネルギー、電子エネルギー [ $E_h$ ] と Mulliken 電荷の Ewald/Ewald との平均絶対誤差

	Ewald/Ewald	PME/PME
$E_{\text{coul}}^{\text{DFTB/MM}}$	-3.641034	-3.641034
$E_{\text{coul}}^{\text{DFTB}}$	-14.502066	-14.502057
$E_{\text{elec}}^{\text{DFTB/MM}}$	-701.211465	-701.211464
$\Delta(\Delta q_I) [\times 10^{-3}]$	-	0.000164

- [1] P. P. Ewald, *Ann. Phys.*, **369** (1921) 253.
- [2] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, *J. Chem. Phys.*, **103** (1995) 8577.
- [3] M. Elstner, D. Porezag, G. Jungnickel, J. Elsner, M. Haugk, T. Frauenheim, S. Suhai, G. Seifert, *Phys. Rev. B*, **58** (1998) 7260.
- [4] H. Nishizawa, H. Okumura, *J. Comput. Chem.*, *submitted*.