

## 拡張型QM/MM法の方法論開発とその性能評価

<sup>1</sup>東北大院理, <sup>2</sup>京都大ESICB,  
○高橋 英明<sup>1</sup>, 森田 明弘<sup>1,2</sup>

### Development of a Methodology for the Extended QM/MM Approach And Its Benchmark Tests

○Hideaki Takahashi<sup>1</sup>, Akihiro Morita<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Department of Chemistry, Tohoku University, Japan*

<sup>2</sup> *ESICB, Kyoto University, Japan*

**【Abstract】** It is a promising extension of the conventional QM/MM approach to incorporate the solvent molecules surrounding a QM solute into the QM region. However, the solvent molecules initially placed within the QM region inevitably diffuse into the MM bulk during the QM/MM simulation due to the entropy effect. There have been a lot of developments to solve this problem. In this work, we developed a simple and effective method, referred to as BCC (boundary constraint with correction), to prevent the QM solvent from diffusion by applying one-body constraint potential. The principle underlying our development is that the effect of the constraint potential on statistical properties completely vanishes when the force field of the QM solvent coincides with that of the MM solvent. The BCC method was applied to binary solutions described fully by classical force field to assess the reliability and robustness of the approach.

**【緒言】** QM/MM シミュレーションにおいて、溶質のみならずその近傍の溶媒分子をも QM 領域に含めることは、溶質—溶媒間の交換反発や電荷移動型の分極相互作用を再現する有効な QM/MM 法の拡張である。しかし、このような拡張型 QM/MM 法の実行においては、QM 領域にある溶媒分子がシミュレーションの過程で MM のバルク領域へと拡散してしまう問題が常に付随する。この問題を解決するための方法がこれまで数多く開発されてきた[1]。これらの方法は大きく分けて、adaptive 法と constraint 法の 2 つに分類される。前者は QM と MM 領域の間にバッファ領域を導入し、この中で QM の溶媒が MM 力場に從う分子へと連続的に変化するような力場を構築する。後者では、QM 溶媒分子に何らかのバイアスポテンシャルを印加することにより、それらの QM 領域からの拡散を阻害する。しかし、ある特定の分子が溶質の近傍に留まり続けることは、エントロピーの効果を排除するものであり、いずれの方法にせよ適用した方法の影響を解消することは不可能である。この見地に立ち、我々は QM と MM の溶媒の力場が一致する極限でバイアスポテンシャルの種々の統計量への影響が消滅することを方法論開発の第一原理とした。本研究では、従来法と比較してシンプルで実装も簡便な方法(BCC(boundary constraint with correction)法)を開発した[2]。BCC 法を 2 成分から成る純古典的な溶液に対して応用し、その信頼性や精度を検証したので報告する。

**【理論と方法】** 我々の拡張型 QM/MM 法では、QM 領域にある溶媒分子に対して 1 体の拘束(bias)ポテンシャルを印加し、それらのバルクへの拡散を防ぐ。我々の constraint 法の特徴は、溶質近傍に留めたい QM 溶媒分子にのみ拘束ポテンシャルを

適用し、それ以外の分子には外力を加えないことである。この拡張型 QM/MM シミュレーションでの物理量  $P$  に対する統計平均を  $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}}$  と書く。また、近傍の溶媒分子を MM 力場で記述する通常の QM/MM 法において、拘束ポテンシャルを加える場合と加えない場合の  $P$  の統計平均をそれぞれ、 $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}}$  及び  $\langle P \rangle^{\text{MM/MM}}$  とする。すると、 $\langle P \rangle^{\text{MM/MM}} - \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}}$  は通常の QM/MM 法における拘束ポテンシャルへの補正となる。我々が得たいのは、拡張型 QM/MM 法に対する補正付きの統計平均  $\langle P \rangle^{\text{QM/MM}}$  である。上記の補正を用いると、 $\langle P \rangle^{\text{QM/MM}}$  は

$$\langle P \rangle^{\text{QM/MM}} = \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}} + \langle P \rangle^{\text{MM/MM}} - \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}} \quad (1)$$

と得られる (boundary constraint with correction (BCC))。式(1)によれば QM 溶媒と MM 溶媒の力場が一致する極限で拘束ポテンシャルの影響が完全に消滅することが明らかである。また、エネルギーや force などの連続性、運動量の保存など、拡張型 QM/MM として望ましい性質も全て保証される。拘束ポテンシャルは任意に取って良く、QM/MM のソースコードがあれば BCC 法の実装は常に容易である。

【計算の詳細】 BCC 法の性能評価を行う目的で、全系が古典力場で記述されるような水の液体のシミュレーションを実施した。力場 A に従う水分子を溶質とし、その近傍の溶媒の水も同様に力場 A に従うとした。また、それ以外の水分子を力場 B で記述した。このような異なる水分子 A と B の 2 成分からなる溶液について溶質—溶媒間の酸素—酸素の動径分布関数 (RDF) を計算し、これに BCC 法を適用した。分子 B の力場は SPC/E モデルの水そのものであり、分子 A は SPC/E の酸素の電荷  $q_0$  を  $-0.8476e$  から  $-0.90e$  にシフトすることにより構築した。水分子の総数は 500 個とし、溶質の水分子の酸素を中心とする半径  $r_c = 3.5 \text{ \AA}$  の球面  $\Omega$  に束縛ポテンシャルを導入した。溶媒水分子 A と B の数はそれぞれ、5 個及び、494 個とし、熱力学条件は、温度 300 K、密度  $1.0 \text{ g/cm}^3$  とした。RDF は 2 ns の統計平均により構築した。

【結果と考察】 Fig. 1 に溶質水分子 A の周りの O-O 間の RDF を示した。式(1)右辺の第一項と三項に対応する分布関数には、どちらも  $r_c = 3.5 \text{ \AA}$  の付近に、拘束ポテンシャルに由来する不自然なねじれが発生する。しかし、BCC 補正後の RDF (MM(A)/MM(B)) では、この歪みが殆ど解消されていることが分かる。さらに、この分布関数は全ての溶媒分子を力場 A で記述した時の関数 (MM(A)/MM(A)) に良く一致しており、第一溶媒和殻の水和構造の変化が、良好な第二溶媒和殻の構造変化を誘起していることが分かる。BCC 法では、 $r_c$  の大きさはどういうに取っても良いが、その中に含めるべき溶媒 A の分子数  $N_A$  はあらかじめ決定しなければならない。我々の調査では、RDF の  $N_A$  への依存性は小さいが、球面  $\Omega$  が内包する分子数の時間揺らぎを再現するように  $N_A$  を設定するのが適切であることが分かった。

#### 【参考文献】

- [1] Jean-Louis Rivail, Manuel Ruiz-Lopez et al ed. "Quantum Modeling of Complex Molecular Systems", Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics 21, Springer, 2015.
- [2] H. Takahashi, H. Kambe, et al. *J. Chem. Phys.* **148**, 134119 (2018).

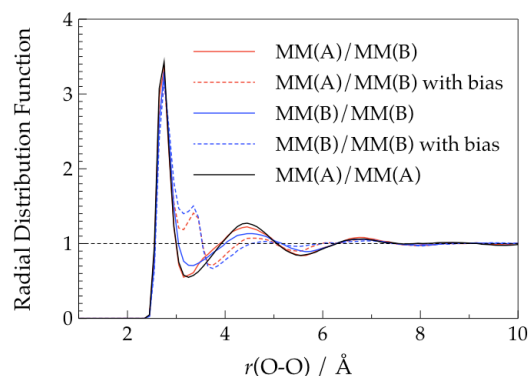


Fig. 1 Oxygen-Oxygen RDFs relevant to the BCC calculation are presented. The notation MM(A) e.g., stands for the solvent described with the force field A.