

【研究の目的】この発表では、全電子 ab initio 法に対する系統的な近似として、新しい quantum-mechanical/ molecular-mechanical (QM/MM) 法を提案する [1]。理論化学と計算機の進歩にも関わらず、生体反応、例えば酵素反応を全電子 ab initio 計算法で扱う事は、たとえ linear scaling 法でも非現実的である。活性部位に様々な酸化状態の遷移金属を含む蛋白質のエネルギーを、反応座標に沿って数 kcal 以内の誤差で推定し、分子動力学シミュレーションもしばしば行う必要があるためだ。電子相関を考慮した ab initio 法は結合解離過程の全エネルギーを高精度に与えるが、重要なのはエネルギー差である。副次的置換基のエネルギーは殆ど相殺するが、ab initio 法はこれら相殺量まで高精度で求めようとする。異なる分子中で置換基が良く似た性質を持つ事を使い、この寄与を求めずに済ませたい。QM/MM 法はその一例で、現在酵素反応を扱える唯一の現実的方法だが、この方法では分子を二分し、それぞれを量子力学と古典力学で扱うため、境界の扱い方が分らなかった。我々は第一原理から QM/MM 法を導出しこれらの問題を解決した。

【代表的 QM/MM 法の問題点】ONIOM 法 [2] では、副次的置換基を水素原子に替えたモデル分子を作り、モデル分子の MM, ab initio 計算と実在分子の MM 計算から実在分子の ab initio 計算を外挿する。古典系の電子的影響を殆ど無視し、実在分子も MM で解く必要がある事が問題となる。

Link atom 法 [3] では σ 結合を切断し分子を 2 個の断片とし、QM/MM ハミルトニアン $H_{QM} + H_{MM} + H_{QM/MM}$ の基底状態を求める。 H_{QM} は断片 1 の自由原子価を水素原子でふさいだモデル分子の ab initio ハミルトニアン、 H_{MM} は断片 2 の MM エネルギー、 $H_{QM/MM}$ はそれらの相互作用で、QM/MM 原子間の静電、van der Waals 相互作用と結合エネルギー項より成る。この方法には次の問題点がある。(1) link atom の位置をどう決めるか。(2) link atom は実在しないので、他原子と相互作用すべきでないが、これを除くと異常な結果を与える。(3) QM と MM 法でエネルギーを二重に含みうる。

Link atom の位置問題を避けるため、 σ 結合切断で生じた自由原子価を、フッ素や水素を ECP で修飾した偽ハロゲン [4] や 1 電子偽原子 [5] で塞ぐ事もある。これらの問題点をあげる。(1) 偽ハロゲンはメチル基と同電子系で利点が少なく、1 電子偽原子では交換反発が正確に再現できない。(2) 二重数え問題を回避できるか不明。

LSCF [6] は、Hartree-Fock 波動関数を次の様に近似する。副次的置換基を表わす局在化軌道は単純なモデルで求め、重要な軌道は変分的に決める。また離れた置換基は MM モデルに替え、近くからの

寄与は局在化軌道で計算し、AO 積分の計算を省略する。量子系と古典系を、あるモデルで決めた局在化 σ 結合で繋ぐ。この方法には次の問題点がある。(1) 厳密な意味で局在化した軌道は無いので切断と再規格化が必要。(2) 中間距離の QM/MM 境界領域で、二重数えを避ける方法が不明。

【新しい QM/MM 法の導出】まず分子全体の原子核と基底関数を、量子 (Q)、古典 (C)、境界 (I) に分割する。我々は真のハミルトニアンとモデルハミルトニアンの誤差の二乗平均 L を、後者が C 部分の電子演算子を含まない条件下で最小化する。期待値は真の (又はモデル) ハミルトニアンの (近似) 基底状態ととる。誤差 L が最小値 0 の時、両者は基底状態を共有するので、モデルハミルトニアンを真の替わりに使ってよい。モデルハミルトニアンが異なる分子でも使えると仮定すると、真との差は Q に関する量を含むべきではないので、誤差 L は部分系 I+C の統計演算子 $\Gamma = \sum_K p_K |K\rangle \langle K|$ で書ける。ここで演算子 A, B の内積を

$$(A|B) = \frac{1}{2} \sum_{J,K} \langle J|A^\dagger|K\rangle \langle K|B|J\rangle (p_J + p_K)$$

で定義すると、誤差 $L = (H' - H|H' - H)$ となる。我々はモデルハミルトニアンの I+C 部分 H' をあるエルミート演算子系 R_i で展開する $H' = \sum_i r_i R_i$ 。展開係数 r_i は H' の有効 AO 電子積分等を与えるが、誤差の最小値は連立方程式 $\sum_i (R_j|R_i)r_i = (R_j|H)$ の解で与えられる。展開演算子系には、定数 1 と次式で定義される N 積を用いた。

$$N(a_j^i) = a_j^i - \langle a_j^i \rangle$$

$$N(a_{kl}^{ij}) = a_{kl}^{ij} - \langle a_{kl}^{ij} \rangle - \frac{(N(a_n^m)|a_{kl}^{ij})}{(N(a_n^m)|N(a_n^m))} N(a_n^m)$$

この方法で導いたモデルハミルトニアンは次の性質を持つ。(1) 有効電子積分は構造に依存する。(2) 境界から離れた軌道を含む N 積は、長さが全てゼロで展開に不要である。(3) 展開演算子は定数 1 も含むので、 H' は H の期待値を主要部分として含む。これは C 部分の MM エネルギーとほぼ等しい。(4) 展開演算子を量子/古典系を繋ぐ局在化軌道に限ると、LSCF と同等の理論を得る。(5) 展開演算子系に定数 1 を含めないと、擬ハロゲンや 1 電子擬原子を再現する。つまり我々の提案する QM/MM 法は、これまでの代表的 QM/MM 法を含む。

応用上重要な場合として、境界部分が閉殻系で Hartree-Fock 法で近似できる場合を考える。この時 I+C 部分の統計演算子は自由フェルミ粒子の大正準集団と同じ形 $\Gamma = Z^{-1} \exp(-\sum \epsilon_i a_i^\dagger a_i)$ となるので、演算子の内積は全て部分系 I+C の 1 次縮約密度行列で書ける。

TABLE 1: CH₃CH₂X 分子 (X = CH₃, NH₂, OH) の相対エネルギーと Mulliken 電荷の誤差

	RHF	我々	QCP1	QCP4	Link atom	Pseudobond
エタンを基準とした相対エネルギーの誤差 ($\times 10^{-3}$ a.u.)						
C ₃ H ₈	-38.8192	1.98	4.02	2.79	-1.98	-6.49
C ₂ H ₅ NH ₂	-54.7090	-1.13	7.31	1.89	2.14	-16.35
C ₂ H ₅ OH	-74.4269	-1.99	1.52	2.15	7.15	-11.83
C ₂ の Mulliken 電荷の誤差						
C ₃ H ₈	6.442	-0.221	0.004	-0.303	0.156	-0.178
C ₂ H ₅ NH ₂	6.215	-0.181	0.071	-0.257	0.180	-0.121
C ₂ H ₅ OH	6.068	-0.192	0.063	-0.254	0.184	-0.127

我々は実用性を考え、有効 2 電子積分は真の値と同じと仮定し、モデルハミルトニアンを点電荷と ECP ポテンシャルで展開した。

$$H' = E_{bond} + E'_{nuc} + v' + \sum_i r_i v_i + w'$$

誤差 L を最小化する、基底状態に対するモデルハミルトニアンは次の連立方程式の解で与えられる。

$$\begin{aligned} \sum_j (N(v_i)|N(v_j))r_j &= (N(f - f')|N(v_i)) \\ E_{bond} &= E_{nuc} - E'_{nuc} - \sum_i r_i \langle v_i \rangle \\ &+ \langle f - f' - (w - w')/2 \rangle \end{aligned}$$

【結果】この QM/MM 法で、メチル基に対する 1 電子有効ハミルトニアンを導いた。エタンの H₁, H₂, H₃ 上に基底関数は置かず、これらと C₁ 上に ECP ポテンシャルを置き、核電荷は 0 と 1 に変えてモデルハミルトニアンを近似した。幾つかの構造で方程式を特異値分解で解き、ECP 係数と E_{bond} を決めた。ECP 指数は Dilabio らの QCP [5] と同じ値とした。 E_{bond} は簡単な関数でフィットした。比較のため link atom 法、pseudobond 法、QCP の計算も行った。エタンの計算結果から次の事が分かった。(1) 我々の QM/MM 法では QCP4 と異なり、ECP 係数が異常に大きくならない。(2) QCP1 では結合長 R_{CC} に、QCP4 では結合角 θ_{CCH} に無視できない誤差があったが、その他の方法では安定構造を良く再現した。(3) 我々の QM/MM 法は力の定数や C-C

回転障壁も良く再現したが、その他の方法ではできなかった。(4) QCP1 と link atom 法では Mulliken 電荷の誤差が大きかった。(5) QCP では C₁(s) が主に占有されており、sp³ 混成軌道を作らなかった。

次に CH₃CH₂X 分子 (X = CH₃, NH₂, OH) の末端メチル基をこのモデルハミルトニアンに置換し、Hartree-Fock 計算を行った (表 1)。我々の QM/MM 法はエタンを基準とした相対エネルギーを良く再現した。Pseudobond 法のエネルギー誤差が最も大きかった。C₂ 上の Mulliken 電荷の誤差は link atom 法と同程度で、置換基の電気陰性度が増すにつれ増加した。QCP1 が最も良い電荷を与えたが、QCP4 は最も誤差が大きかった。

【結論と展望】我々は QM/MM 法は適切に定式化すれば、構造に依存した有効ポテンシャルを持つ、全電子 ab initio 法に対する系統的近似と見なせる事を示した。メチル基を表す 1 電子モデルハミルトニアンを導き、CH₃CH₂X 分子 (X=H, CH₃, NH₂, OH) に用いたところ、相対エネルギー、ポテンシャル面、Mulliken 電荷を良く再現した。現在次の研究を行っている。(1) ECP パラメータを構造に依存させ、精度と可搬性を増す。(2) 全エネルギーと部分系 Q の統計演算子のみ再現するモデルハミルトニアンを導き、link atom 法を基礎づけ改良する。(3) QM/SE/MM 法で必要な半経験的法の境界を導く。(4) 境界部分の電子相関効果を含むよう、摂動論で補正項を導く。密度汎関数法への拡張は自明である。発表当日はこれら進行中の研究や、酵素反応等の現実的問題に適用した結果も報告したい。

- [1] K. Yasuda and D. Yamaki, J. Chem. Phys., 投稿中.
- [2] F. Maseras and K. Morokuma, J. Comput. Chem. 16, 1170 (1995).
- [3] M. J. S. Dewar and W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99, 4899 (1977); D. Bakowies and W. Thiel, J. Phys. Chem. 100, 10580 (1996).
- [4] Y. Zhang, T. Lee, and W. Yang, J. Chem. Phys. 110, 46 (1999).
- [5] G. A. Dilabio, M. M. Hurley, and P. A. Christiansen, J. Chem. Phys., 116, 9578 (2002); R.

- Poteau, I. Ortega, F. Alary, A. R. Solis, J. Barthelat, and J. Daudey, J. Phys. Chem., A105, 198 (2001).
- [6] V. Thery, D. Rinaldi, and J.-L. Rivail, J. Comput. Chem. 15, 269 (1994); J. Gao, in Reviews in Computational Chemistry, edited by K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (VCH, New York, 1996), Vol. 7, p. 119; D. M. Philipp and R. A. Friesner, J. Comp. Chem. 20, 1468 (1999).