

【背景】 QM/MM 分子動力学法は、凝集分子系を量子的力場に従う小さな部分系(QM)と古典的力場に従う大きな部分系(MM)を統合するシミュレーション法である。これは、分子の化学結合を扱う量子化学と分子集合体の構造ゆらぎを扱う分子シミュレーションの長所をあわせ持ち、化学反応を伴う溶液系や生体物質系の溶媒効果など、広い適用範囲を持つ方法として注目されている。しかし、この方法が定着するにはなお幾つか解決しなければならない問題がある。その一つは、QM/MM ハミルトニアン の精度の問題、すなわち古典的力場モデルそのものや量子・古典力場モデルを共存させることに対する妥当性であろう。しかし、力場がうまくモデル化できるかどうかは対象となる系によるのでここでは棚上げにし、あえてその先にあるもう一つの大きな問題、計算コスト面での問題を取り上げる。

よく知られているように、古典的力場は量子的力場よりずっと速く計算ができる。ここでは簡単に話を進めるため、液体の水の QM/MM 計算を 1 個の QM 分子(溶質)と 255 個の MM 分子(溶媒)からなる系で行ったとしよう。今の普通のパソコンでは、水 1 分子系の量子的力場は 3 秒位かかるのに対して、水 255 分子系の古典的力場は約 0.03 秒位で済む[1]。だから、この系について単純に分子動力学法を適用すると、1 ステップ動かすのに 99%が量子的力場の計算に費やされることになる。全計算時間に対して量子的力場の占める割合は、QM 溶質分子のサイズが大きくなるにつれて増えてゆく。

凝集系全体のトラジェクトリを追跡したい場合には、やむを得ず以上のような計算をまじめに行うしかない。しかし、動径分布関数や反応の自由エネルギー曲線など、熱力学的な解析を行うだけならば、計算の手法を改善する余地が十分あると考えられる。これが本研究の趣旨である。

【方法】 まず、本研究では QM/MM 分子動力学計算を効率化するのに、人為的に各原子の質量を変えることを提案する。つまり、MM 原子を( $\frac{1}{2}$ 倍に)軽くした仮想的な系で分子動力学を行い、相対的に遅い運動の QM 原子と速い運動の MM 原子を異なる時間ステップで動かして多時間スケール法[2]を用いる。(QM 原子を 1 ステップ動かすのに対して MM を  $\frac{1}{2}$  ステップ動かす。)このアイデアは、古典力学系において動力学は質量を変えると壊れてしまうが、静的な熱力学量は質量に依存しないという性質を利用したものである。これによって、古典的力場で動く MM 溶媒原子の運動を解く回数に比べ、量子的力場で動く QM 溶質原子の運動を解く回数が相対的に減ることになる。その結果、特に QM 分子内の熱的な構造ゆらぎがあまり大きくない系では、時間のかかる量子的力場をあまり多用せずに MM 原子による溶媒和構造のゆらぎを発生させるのに十分な統計が得られるようになるはずである。この考えは、普通 MM 領域は QM 領域に比べ自由度を大きくするので、統計的にサンプルすべき配置空間が大きいという事情に基づいている。

しかし、これで話が終わったわけではない。以上のアイデアを実現するには QM-MM 間の相互

作用がポイントとなる。実は、通常の QM/MM 法を用いた場合、QM-MM 間の相互作用を計算する際に溶媒効果で分極した溶質の電子状態計算が必要である。これが QM 分子の配置が MM 原子に与える力場を複雑にさせてしまうので、このままでは多時間スケール法がうまく適用できないのである。そこで本研究では、QM/MM ハミルトニアンにオーソドックスな摂動法を用いることによって、この状況を回避することを提案する。この方法では、摂動ハミルトニアンを「ある溶媒配置で溶質の電子分極がおこった結果、溶質原子と溶媒原子がそれぞれ受ける力場の(小さな)シフト」とする。その結果、QM-MM 相互作用は溶媒効果に寄らない電子状態(基底状態と励起状態の組み合わせ)を用いて表現できるので、MM 溶媒原子の配置が変わるたびに QM 分子の電子状態を解き直す必要がなくなる。この工夫によってはじめて、多時間スケール法が使えるようになる。そして重要なことに、QM-MM 相互作用は、すべて 1 電子積分とその積で表されるので高速に計算することができるのである。もちろん、この摂動法は 1 次で通常の QM/MM 法と等価であり、電子分極の効果は摂動ハミルトニアンを基底状態と励起状態で挟んだ非対角要素として考慮される。しかし、摂動法の限界、すなわち溶媒効果による電子分極が QM 内の化学結合を全く変えるほどに強くなるといった著しいケースは適応外であることに注意する。(しかし、そもそも QM/MM 法でそのようなケースは扱えるのかも疑問であるが。)ちなみに、この摂動論は分子間相互作用の理論に沿っており、1 次で静電気力、2 次で誘起力が現れる。分散力と交換斥力は通常の QM/MM 法と同様、Lennard-Jones ポテンシャルなどの古典的力場でまかなわれる。

また、この QM/MM 分子動力学法は、経路積分法[3] と組み合わせて原子核の量子効果を考慮したシミュレーションにも拡張できる。この場合、経路積分法における仮想質量を制御することになる。(現実の質量は量子系の熱力学量に関わるので変えない。)

**【結果】** 図1に常温水の QM/MM 分子動力学計算を示す。テストのため、QM と MM 両方に SPC/F モデルを用いた。通常の分子動力学法 ( $\Lambda=1$ ) に比べ、MM 原子の質量を現実の  $1/10,000$  にした多時間スケール法の分子動力学法 ( $\Lambda=100$ ) では、QM-MM 酸素間の動径分布関数がずっとよい精度で得られる。

**【謝辞】** この研究に関して有益な議論を頂いた横浜市立大学の立川仁典先生と東京大学の重田育照先生に感謝する。

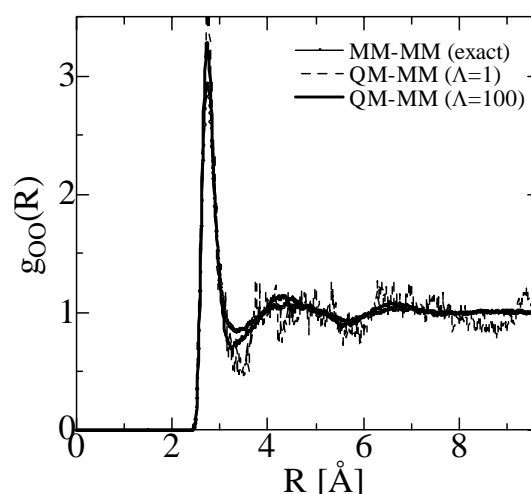


図 1: 酸素原子間の動径分布関数  
5 ps (50,000 ステップ)の結果

[1] モデルによるが、典型的な例として HF/6-31++G\*\*(QM), SPC/F(MM)の場合を記した。

[2] G. J. Martyna, M. E. Tuckerman, D. J. Tobias, and M. L. Klein, Mol. Phys. **87**, 1117 (1996).

[3] M. Shiga, M. Tachikawa, and S. Miura, J. Chem. Phys. **115**, 9149 (2001).