

FMO-MD 法

—フラグメント分子軌道法による分子の ダイナミクスシミュレーション—

古明地 勇人*・中野 達也**・望月 祐志***

FMO-MD: *ab initio* Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics Simulation

Yuto Komeiji*, Tatsuya Nakano** and Yuji Mochizuki***

Key words: Molecular orbital method, Molecular dynamics, Chemical reaction, Solvent

1. はじめに

Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics, 略して FMO-MD 法は, 分子動力学シミュレーション法 (Molecular Dynamics, MD) の一種である^{1,2)}. つまり, 分子集合体の時々刻々の構造変化を, 運動方程式を差分法に直して, 数値的に解く方法である. MD 法と言ってもいろいろあるが, FMO-MD 法は, 大雑把に第一原理 (First principles) MD とか非経験的 (*ab initio*) MD などと呼ばれる方法に属している. 具体的には, Born-Oppenheimer 近似の下, 原子核と電子の運動を分離し, 原子核の動きは古典力学で解くものの, 原子核に掛かる力は電子状態をフラグメント分子軌道法 (Fragment Molecular Orbital, FMO) で “その場” で量子化学的に計算して求める (図1). 電子状態計算を行っているため, 分極を伴う分子認識や, 力場パラメータの作成が原理的に困難な化学反応などに, 適用可能な方法である. 特に, 溶媒分子を露に扱った化学反応シミュレーションに威力を発揮する.

この解説では, FMO-MD の様々な側面を紹介したい. まず, 第2章では, FMO-MD の基礎となるフラグ

メント分子軌道法 (FMO) について説明し, 第3章で FMO-MD の実装を説明する. 第4章で, FMO-MD の応用例をいくつか示し, 最後の第5章で今後の計画を述べる.

2. フラグメント分子軌道法

FMO-MD に入る前に, その前提となる FMO 法³⁾ について, 簡単に説明する. より詳しくは, Fedorov と Kitaura による総説^{4,5)} を参照のこと.

FMO 法は, 分子軌道法 (Molecular Orbital, MO) の近似法である. 「フラグメント」MO 法の名前の通り, 分子をフラグメントに分割して, それぞれについて MO 計

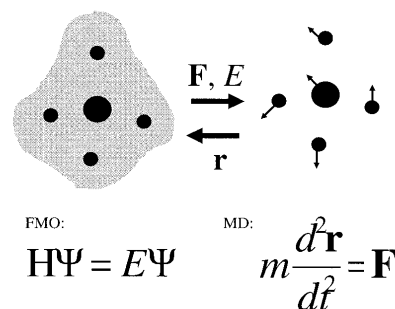


図1 FMO-MD 法の原理. メタン分子を例に挙げている. FMO で, 各原子核に掛かる力 $\mathbf{F}$ とエネルギー E を計算し, その力を用いて, 原子核の座標 $\mathbf{r}$ を, 通常の MD 計算で更新する. 更新された座標に対し, 再び FMO 計算を行う. 以上のサイクルを繰り返して, 分子系の時間発展を, 第一原理的にシミュレーションするのが FMO-MD 法である.

* 産業技術総合研究所
Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
** 国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences (NIHS)
*** 立教大学
Rikkyo University

算を行う。ただし、フラグメントに分けてはいるものの、多体効果を効果的に取り込んでいることが理論的にも数値的に示されている。その結果、通常のMO法と同等の結果を得ることができる。しかも、分子系の大きさを表すパラメータを N とすると、通常のMO法では $O(N^2-4)$ の計算時間が掛かるが、FMO法ではそれを $O(N^{1-2})$ に落とすことができる。また、並列化計算にも向いている。

FMO法の計算手順を、Hartree-Fock (HF) レベルの計算について、フローチャートで示す(図2)。まず、(a)計算対象の分子または分子集合体を N_f 個のフラグメントに分割する。分割の単位としては、水溶液ならば水1分子、タンパク質ならばアミノ酸1または2残基、などを用いる。有機化合物の場合、 sp^3 炭素で切断すると誤差が小さい(Bond-detached Atomでのフラグメント化)。通常は、フラグメントは閉殻系になるように切断するが、開殻系の計算も可能⁶⁾。次に、(b)すべてのフラグメントに対し、初期電子密度 $\rho_i(\mathbf{r})$ を、拡張ヒュッケル法などの低精度の分子軌道計算により推定し、それを基に、(c)各フラグメント(monomer)について、Self-consistent-field (SCF) 計算を行い、電子密度 $\rho_i(\mathbf{r})$ とフラグメントのエネルギー E_i を求める。一通り終わったところで(d)Self-Consistent Charge(SCC)ループが収束したかどうか判定する。ここで、SCCループとは、全フラグ

メントの電子密度 $\rho_i(\mathbf{r})$ が、相互に変化しなくなるまで繰り返されるループである。SCCが完了すれば、 $\rho_i(\mathbf{r})$ と E_i が求まるので、これらを、以降の計算に用いる。(e)フラグメント対(dimer)について、SCF計算を行い、電子密度 $\rho_{ij}(\mathbf{r})$ とエネルギー E_{ij} を求める。(f)以上で求めた、 $\rho_i(\mathbf{r})$, $\rho_{ij}(\mathbf{r})$, E_i , E_{ij} を用いて、最終的な電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ と全系のエネルギー E を、以下の式で計算し、FMO計算を終わる。

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i>j} \rho_{ij}(\mathbf{r}) - (N_f - 2) \sum_i \rho_i(\mathbf{r})$$

$$E = \sum_{i>j} E_{ij} - (N_f - 2) \sum_i E_i$$

上記の手順のうち、(c)と(e)のSCF計算は、通常のMO計算とほぼ同様である。違いは、フラグメント外からの静電ポテンシャルを含めることだけである。また、フラグメント、およびフラグメント対毎に独立して行うことができるため、並列化に適している。

以上は、フラグメント2体までの展開なので、FMO2と呼ぶ。これをフラグメント3体にまでに拡張した場合はFMO3と呼ぶ。つまり、3つの近接フラグメント(trimer)の補正を2体計算に加えて行うために計算時間は数倍となるが、精度は格段に向上する⁷⁻⁹⁾。また、HFだけでなく、電子相関を取り入れた密度汎関数法(DFT)、2次摂動論(MP2)、結合クラスター展開(CC)の計算も実装されている(詳細は、文献5))。

FMO法は、GAMESS¹⁰⁾を始め、いくつかのソフトウェアに導入されているが、筆者らは、ABINIT-MP(X)¹¹⁻¹³⁾を用いている。

3. FMO-MD 法の方法と実装

前章で述べたFMOをMDに拡張したものが、FMO-MDである。図1に示したように、原子核の動きはMDで古典力学的にシミュレーションするが、原子核に掛かる力はFMO計算で全エネルギーの微分として量子論的に求めている。このFMOによる力、すなわち「エネルギー勾配」の計算式は、FMO2については文献14)、FMO3については文献15)を参照のこと。

以下、3.1-3.3節では、筆者らの実装によるFMO-MDプログラムとアルゴリズムについて説明する。なお、3.4節では、他のグループによる実装について簡単に触れる。

3.1 FMO-MD 用プログラム

まず、FMO-MD法のプログラムについて、説明する。筆者らは、MDプログラムPEACH¹⁶⁾と上述のFMOプログラムABINIT-MPを融合して、2002年^{1,17)}に初めて

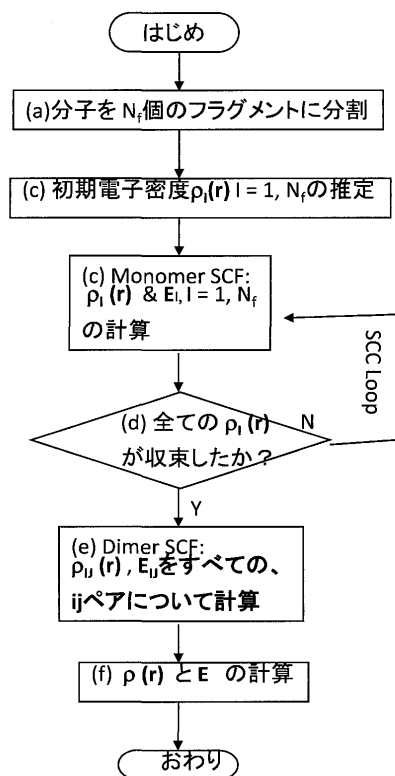


図2 FMO法のフローチャート

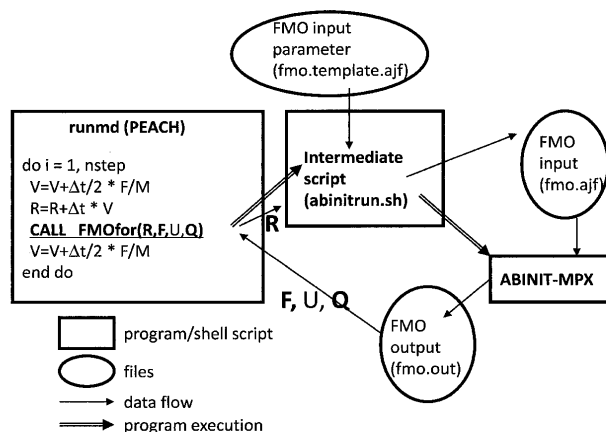


図3 FMO-MD用プログラム, PEACH/ABINIT-MPX システムの構造

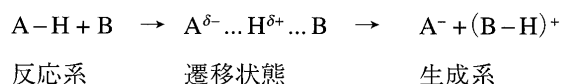
FMO-MDを実装したが、その後、2007年¹⁸⁾と2009年¹⁵⁾に大きな改良を加えてきた。ここでは、最新の2009年での実装を紹介する(図3)。

PEACHは、Fortranで書かれたプログラムパッケージで、いくつかのプログラムモジュールから成るが、runmdはMD計算を実行するモジュールである。このrunmdモジュールは、MDのステップ毎にサブルーチンFMOforを通じて、中間シェルスクリプトのabinitrun.shをシステムコールコマンドで起動する。その中で、PEACHから送られた原子座標と、あらかじめ作成しておいた鋳型ファイルfmo.template.ajfを融合させて、ABINIT-MPの入力ファイルfmo.ajfを作成する。そして、ABINIT-MPプログラムを実行し、その出力ファイルfmo.outから、エネルギーと力を読み込んで、PEACHでMDを行う。

このFMOの力を計算するサブルーチンFMOforの中で、動的フラグメント化(Dynamic Fragmentation, 以下、DF)と呼ぶ、FMO-MDに必須の作業を行う。次節でDFについて説明する。

3.2 動的フラグメント分割法

DFは、FMO-MDの際に、その分子構造や配置に応じて、FMO用のフラグメントを切り替えることを言う^{15,18)}。なぜ、DFが必要なのか、簡単なH⁺移動反応を例に挙げて説明する。



この反応で、始めは、AHとBは別々のフラグメントとして扱ってかまわない。だが、遷移状態では、AHBを1つのフラグメントにすべきである。反応が終結した生成系では、A⁻と(BH)⁺は、別々のフラグメントにして

しまってもかまわない。もちろん、最初から最後までAHBを1つのフラグメントにしておくのが一番楽なのだが、どの分子が反応するか予測できない場合は、構造を見て、フラグメントの定義を切り替えること、つまりDFが必要になる。

DFは、2007年のPEACH/ABINIT-MPシステムでは、対象分子毎に、分割プログラムを新しく書いていたのだが、それでは一般の分子に適用できない。そこで、2009年に、以下のように、アルゴリズムを汎用化した。

まず、準備として、MD進行に伴って生成する可能性のあるフラグメント種とその形式電荷のリストを作っておく。現時点のアルゴリズムでは、基本的に、原子 ij 間の距離 r_{ij} を、以下のように、それぞれのvan der Waals半径 R_i と R_j の和で割った ρ_{ij} に換算して、

$$\rho = r_{ij} / (R_i + R_j)$$

それに対して、閾値を当てはめる。

実際のFMO-MD計算では、ステップ毎に以下のDF手続きを行う。

- (1) 2つの重原子(ここでは「水素以外の原子」という意味) ij 間距離 ρ_{ij} を全ての ij 対に対して計算し、あらかじめ設定しておいた閾値 ρ_1 (0.7-0.9程度) に対し、 $\rho_{ij} < \rho_1$ ならば、この二つの原子を融合して、同一のフラグメントとみなす。
- (2) 水素を、最寄の重原子に融合する。この時点のフラグメントに対して、あらかじめ作っておいたリストを使い、形式電荷を割り当てる。ここまでで出来たフラグメントを利用するのは、DF Mode 1 と呼ぶ。
- (3) 水素を共有していると見なせるフラグメントをさらに融合する。具体的には、それぞれの水素 i に対して、二番目に近い重原子 j との距離 ρ_{ij} を計算し、あらかじめ設定しておいた閾値 ρ_2 (0.5-0.7程度) と比較して、 $\rho_{ij} < \rho_2$ ならば、 ij の所属フラグメントを融合する。ここまで考慮した場合は、DF Mode 2 と呼ぶ。

なお、DFを行うと、フラグメント切り替えの際に、エネルギーの飛びが起こる。FMO2の場合には、それが10 kcal/mol 程度になることもある。そこで、FMO3を導入して、切り替え時の誤差を低くすることを試みた。

DFとFMO3の効果を、H⁺(H₂O)₃₂の分子系に対して、FMO2-MDとFMO3-MDで600 K、1.5 psの時間で実行し、FMOではない普通の分子軌道計算に基づいたMD(MO-MD)と結果を比較した(表1)。FMO2-MDはMO-MDに較べて異常に切り替え頻度が高く、切り替え時

表1 DF Mode 1/2 でのFMO2/3 による,フラグメント切り替わり頻度とエネルギーの飛び.文献15)より,許可を得て転載.

MD trajectory	RMS (H') ^a	Frequency ^b	$\langle \Delta H' \rangle$ ^c
Mode 1			
MO-MD ^d	1.3	7.3	0.99
FMO2-MD	2.7×10^2	116	9.43
FMO3-MD	1.9	2.7	0.46
Mode 2			
MO-MD ^d	1.3	20	1.23
FMO2-MD	51	111	8.97
FMO3-MD	2.4	27	1.11

^a kcal/mol

^b フラグメントの切り替え回数/ps

^c フラグメントの切り替え時のNose-Hoover chain法の保存エネルギー(H')の変化

^d MO-MDではフラグメントの切り替えはありえないが,切り替えが起こるような構造変化が起きたときのエネルギー変化を示した.

のエネルギーの飛びも大きいのに対し, FMO3-MDはどちらもMO-MD程度であった. すなわち, FMO3-MDの効果が大きいことがわかった. また, DFが予想通りに動作することも確かめられた. FMO2-MDのフラグメント切り替わり頻度が異常に高い理由であるが, おそらく, エネルギーギャップが大きいため, 切り替わり時の構造揺らぎが大きく, それが新たなフラグメント切り替わりを誘発しているからであろう.

なお, DFのどのモードを使うべきか, また, FMO2-MDとFMO3-MDのどちらを使うべきかは, 対象とする分子系に依存する. 今回調べた, $H^+(H_2O)_{32}$ は, プロトン移動があるためFMO2-MDが最も破綻しやすい系であり, 普通はFMO2とFMO3の間にここまで大きな差は出ない. たとえば, 純水ならばFMO2-MDでも十分安定なことがわかっている^{15,18)}. FMO-MDの様々なオプションを, どのような対象にどう使うべきかは, 筆者らも経験が足りないため, これからも試行錯誤が必要だろう.

3.3 その他の機能

ソフトウェアPEACHは, 通常の古典MDに必要な機能を一通り持っている. そのため, 古典MDとFMO-MDを同一のプラットフォームで実行できて便利である. たとえば, タンパク質や核酸をFMO-MDで直接扱うのは計算資源の点で難しいが, その代わりとして, 古典MDでいくつも構造を作成し, その構造に対してFMOによるエネルギー計算を行う, といった手続きが簡単に実行できる^{19,20)}. また, FMOで計算した相互作用エネルギーを, 古典力場で計算した値と比較するのも容

易である¹⁹⁾. さらに, FMO-MD計算に先立って, 古典力場で構造を最適化しておいたほうが, FMO-MD計算がスムーズに実行できる¹⁸⁾.

一方, FMO-MD用に, 新たに導入した機能もある. その中で, 特に重要なのは, ブルームーンアンサンブル法である^{21,22)}. これは, 特定の反応座標に拘束を掛けてMD計算を行い, 拘束力を平均し, それを反応座標で積分して, 自由エネルギー変化を求める方法である. ブルームーン法の適用例は4.2節で示す.

3.4 他のFMO-MD実装系

以上では, 筆者らが構築したPEACH/ABINIT-MP(X)システムへのFMO-MDの実装を紹介した. これ以外にもいくつかFMO-MDの実装系が存在するので, ここで簡単にまとめておく.

筆者らと同様にABINIT-MP(X)プログラムを使った実装系は, 二例ほど報告されている. ひとつは, Ishimotoら²³⁾によるもので, このシステムでは, 普通のFMO-MDではなく, Hamiltonian Algorithm(HA)という特殊なアルゴリズムを用いたFMO-HA法を導入して, サンプリング効率を向上させている. もうひとつは, Fujitaら²⁴⁾によるもので, 原子核まで量子化したPath Integral Molecular Dynamics(PIMD)を実装したシステムである(FMO-PIMD). どちらも, 貴重な試みである.

ABINIT-MP以外のFMOソフトを利用したFMO-MD実装系は, GAMESSを利用した学会報告がいくつかあるが, 現時点では, まだ論文化されていないようである.

4. FMO-MD法の計算例

以下では, 現在, 筆者らのグループが論文発表した, FMO-MDの実用計算を, 三つ紹介する. 三つとも, 2007年版のPEACH/ABINIT-MPを利用している. 特記した場合を除けば, すべてHF/6-31G, FMO2レベルの計算である. なお, 2002年版は単なるデモ的な計算例しかないもので, 割愛する. 一方, 最新の2009年版は, 実用計算を開始したばかりなので, こちらは別の機会にゆずりたい.

4.1 励起状態計算のためのフォルムアルデヒドのコンフォーメーションサンプリング

まず, フォルムアルデヒド(H_2CO)の水溶液中のコンフォーメーションをFMO-MDでサンプルし, それらの構造に対して励起状態計算を行った研究を紹介する²⁵⁾. 溶質分子の励起エネルギーの溶媒効果による変化(ソルバトクロミズム)は, 理論・計算化学者の興味を引く問題で, 特に H_2CO の $n \rightarrow \pi^*$ 遷移エネルギーのシフトの

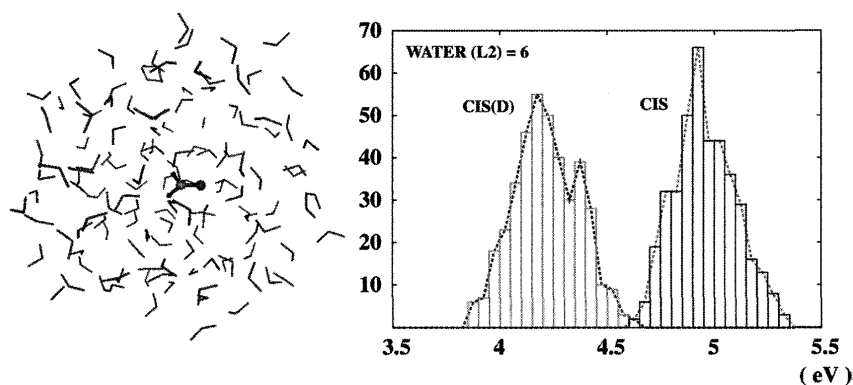


図4 左は、液相中のホルムアルデヒドの初期構造。このモデルに対して、FMO-MDを行い、構造をサンプルした。右は、サンプルした構造に対する、CIS および CIS(D)法による、 $n \rightarrow \pi^*$ 励起エネルギーのヒストグラム。文献25)より、許可を得て転載。

評価は、長年のベンチマーク計算になっている。

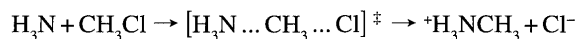
まず、気相中、つまり H_2CO 単体の 300 K, 2.5 ps の FMO-MD トrajекトリーを作成した。一方、128 個の水分子の中に H_2CO を入れて液相のモデルとし(図4左), 同様に FMO-MD トrajекトリーを作成した。DF は3.2節のアルゴリズムのプロトタイプのものを用いた。その結果、計算の初期の 0.5 ps の間は激しくフラグメントの組み換えが起こったが、その後は、 H_2CO と水分子それぞれを独立なフラグメントなままであった。気相、液相、それぞれのトrajекトリーの後半の 2 ps の中から 400 個づつスナップショットを選んで、HF/6-31G* レベルの CIS および CIS(D) 励起状態計算²⁰⁾を行った。気相の場合は、 H_2CO 原子全体を対象に励起状態計算したが、液相の場合は、 H_2CO と配位している水 6 分子を、残りの水分子からの静電場の下で、多層 FMO 法により励起状態の計算を行った。

計算により得られた励起エネルギーは、図4右にヒストグラムとして示す。FMO-MD で得られた様々なコンフォメーションに対して計算しているため、ガウス分布を示している。平均と標準偏差は、電子相関を取りこんだ CIS(D) では、気相で 4.08 ± 0.16 eV, 液相で 4.22 ± 0.15 eV であり、溶媒効果によるブルーシフトは、0.14 eV という計算結果になった。これは、従来の計算結果とほぼ同様である。また、 H_2CO のブルーシフトの実験値はないが、類似化合物の CH_3CO の実験値は 0.21 eV で、今回の計算値に近い。

この計算はベンチマークではあるが、コンフォメーションサンプリングと励起状態計算を、著者らが知る限りでは世界で初めて、非経験的な電子状態計算のフレームワークのみで行ったことに意義がある。

4.2 ブルームーン法によるメンシュトキン反応の自由エネルギー計算

二番目に紹介するのは、3.3節で説明したブルームーン法の応用例である¹⁸⁾。対象は、メンシュトキン反応という、有機化学分野でよく知られた以下のような $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応である。



この反応は、水中でのみ起こることが知られており、そのため計算化学の分野では溶媒モデルのベンチマーク系として、しばしば計算対象になる。

今回の計算では、この反応の自由エネルギー変化を、真空中と溶媒中の二つの条件下で求めた。まず、ブルームーン法の反応座標 ξ として、2つの距離の差

$$\xi = R_{\text{C-Cl}} - R_{\text{N-C}}$$

を採用した。これを負から正へと変化させると、反応が左辺から右辺に進むことになる。初期構造として、気相中の遷移状態(TS), つまり $[\text{H}_3\text{N} \cdots \text{CH}_3 \cdots \text{Cl}]^\ddagger$ を用いた。気相のモデルとして初期構造をそのまま用い(図5A), 一方、液相では、水 190 分子で溶質を覆い(図5B), その構造に対して、それぞれ 300 K で FMO-MD/ブルームーン計算を行った。 $-2 \leq \xi \leq 2$ Å (気相では 1 Å) の値を、 $\Delta\xi = 0.1$ Å 刻みにし、 ξ 一点あたり、100 fs 平衡化と 100 fs のサンプリングを行い平均力を求め、それを ξ で積分して、自由エネルギープロファイルを求めた。この系では、溶質全体を 1 フラグメント、水分子を 1 フラグメントに固定し、DF は行わなかったが、フラグメントの切り替えの必要性は見られなかった。

自由エネルギー計算の結果を図6に示す。この結果は、気相では非常に高いエネルギー障壁が、液相では

低くなり、またTSが反応原系側に寄ることを示している。これは、生成されるCl⁻を溶媒水が安定化することに因る、つまり、ハモンドシフトであると解釈できる。実際、生成系のスナップショットを見てみると、Cl⁻が安定な水和構造を取っていることがわかった。

この計算もベンチマーク試験であるので、従来の反応機構に対して、特に新たな知見が加わったわけではない。だが、溶質も溶媒も量子力学的に扱うことで、この反応のよりリアルな描像が得られたと考えられる。

4.3 メチルジアゾニウムイオンの加水分解反応シミュレーション

以上の二つのFMO-MD計算例はベンチマーク試験で

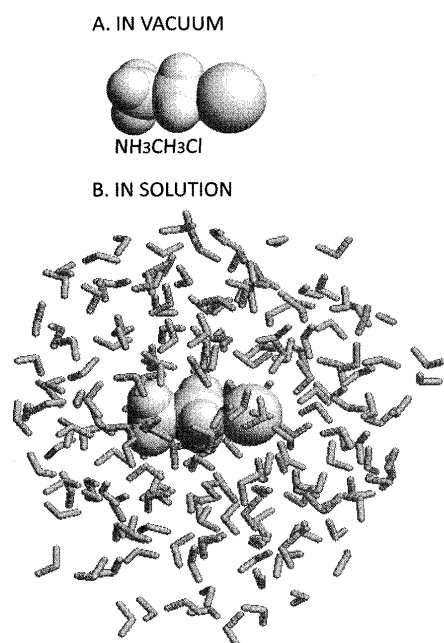
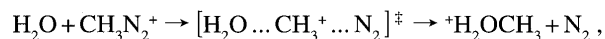


図5 メンシュトキン反応の初期構造。Aは気相、Bは液相。文献18)より、許可を得て転載。

あったが、最後に、FMO-MDを本格的に化学反応に応用した例を紹介する²⁷⁾。メチルジアゾニウムイオン(CH₃-N₂⁺)の加水分解反応を、水溶液を露に扱い、反応原系から遷移状態を経て生成物に至るまでを完全に追跡した、画期的なシミュレーションである。

この反応は以下のように進行する。



メンシュトキン反応と同様のS_N2反応だが、溶媒の水分子が直接反応に預かる点が大きな違いである。溶媒の水分子の中のどれが反応に預かるかは予測できないので、水分子を露に取り扱う必要が出てくるわけで、逆に、FMO-MDの利点が直截に生かされることになる。

この計算は、CH₃N₂⁺の最適化構造に対して、水分子156個を発生させ、それを初期構造にした(図7左)。DF

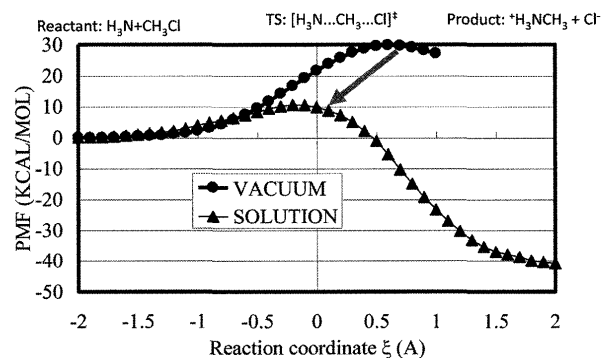


図6 気相(Vacuum)と液相(Solution)での、メンシュトキン反応の自由エネルギープロファイル(PMF)。溶媒水の存在で、TSが反応系側にシフトし、活性化エネルギーも下がることがわかる。文献18)より、許可を得て転載。

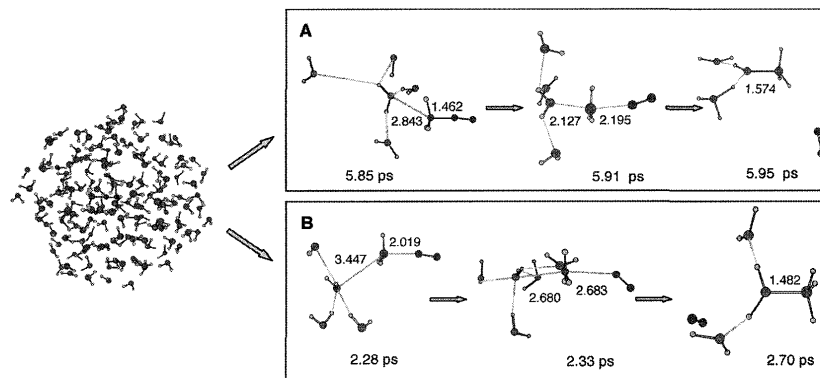


図7 メチルジアゾニウムイオンの加水分解反応シミュレーション。左は、初期構造。右上(A)は、Tight S_N2で、水の攻撃とN₂の脱離が同時。右下(B)は、Loose S_N2で、水の攻撃よりも、少し早くN₂が脱離する。文献27)より、許可を得て転載。

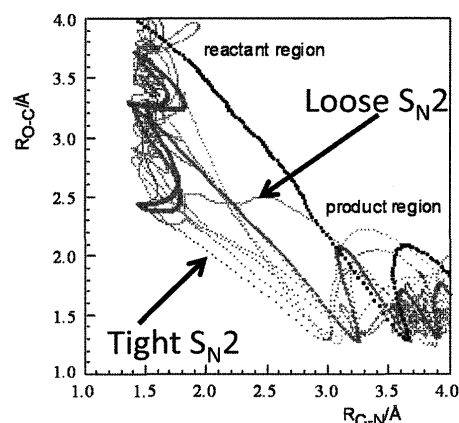


図8 メチルジアゾニウムイオンの加水分解反応の、C-N 距離 vs O-C 距離の2次元マップ。ほとんどのパスは、対角線を通る Tight S_N2 だが、O-C 距離が一定なのに C-N 距離が増していくパスもあり、これは Loose S_N2 である。文献27)より、許可を得て転載。

は3.2節のアルゴリズムのプロトタイプ的なものを用いて、溶質分子に近寄って来た水分子を融合するようにした。反応を促進するために1000 Kに温度を上げ、そこから、15個の構造をサンプルし、それぞれを700 Kに下げて、反応が起こるかどうかが調べた。その結果、10個のトラジェクトリーは、加水分解反応を起こした。そのトラジェクトリーの中には、「水の攻撃と N_2 の脱離が協調して起こる Tight S_N2 」と(図7右上), 「 N_2 が脱離し始めてから水が攻撃する Loose S_N2 」(図7右下)の二種類が存在することがわかった。このことは、図8の R_{C-N} vs R_{O-C} の2次元プロットだとわかりやすい。ほとんどのトラジェクトリーは対角線を通るパスを示したが、これらは、Tight S_N2 である。だが、そうでないものがあり、これが N_2 の脱離が水の攻撃よりも早い Loose S_N2 である。

この計算は、一口に S_N2 と言っても、動力的な観点から見れば反応経路には多様性があることを示している。また、溶質分子だけでなく、溶媒分子も露に扱い、非経験的に電子状態を解き、原子それぞれの役割をリアルに示したことの意味も大きい²⁸⁾。

5. FMO-MD法の今後

以上、FMO-MDの原理、実装、応用を紹介した。FMO-MDは、第一原理MDの一種で、フラグメント分割のための実装に工夫が必要なこと、比較的大きな系に向いていること、溶媒中の低分子のコンフォメーションサンプリングや化学反応シミュレーションに応用されていることなどを述べた。

もちろん、筆者らはFMO-MD法が完成したとは思っ

ておらず、むしろ、これから導入すべき機能の多さに頭を抱えている次第である。4章で紹介した計算はすべてHFレベルで行ってきたが、差分相関の影響やファンデルワールス相互作用の寄与を考慮するために電子相関計算法MP2を導入して、現在試験をしているところである。また、溶媒のクラスターモデルはバルク状態のモデルとしては欠点が多いため、周期境界条件の導入も必須である。一方、第2章で述べたように、分子のコンフォメーションサンプリングの効率化や、原子核の量子化も、いずれは導入すべきであると考えている。

課題は多いが、溶液中のリアリスティックな第一原理シミュレーション法として、FMO-MDが、化学反応や酵素反応の解析に役立って行くことを期待している。

謝辞

FMOの開発者である京都大・北浦和夫教授、FMO-MDプロジェクトの共同研究者である立教大・山高博教授、石川岳博士(現・岐阜大)、佐藤真氏、田口尚貴氏に感謝します。今回紹介した研究の多くは、JST-CRESTプロジェクト「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」(代表・神戸大・田中成典教授)の支援のもとに行われました。

参考文献

- 1) Komeiji, Y., Nakano, T., Fukuzawa, K., Ueno, Y., Inadomi, Y., Nemoto, T., Uebayasi, M., Fedorov, D. G., Kitaura, K. : Fragment molecular orbital method: application to molecular dynamics simulation, "ab initio FMO-MD", Chem. Phys. Lett., **372**, 342/347 (2003)
- 2) Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T., Fedorov, D. G. : Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD), a quantum simulation tool for large molecular systems, J. Mol. Struct.: THEOCHEM, **898**, 2/7 (2009)
- 3) Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., Nakano, T., Uebayasi, M. : Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules, Chem. Phys. Lett., **313**, 701/706 (1999)
- 4) Fedorov, D. G., Kitaura, K. : Extending the power of quantum chemistry to large systems with the fragment molecular orbital method, J. Phys. Chem. A, **111**, 6904/6914 (2007)
- 5) Fedorov, D. G., Kitaura, K. : The Fragment Molecular Orbital method, CRC Press (2009)
- 6) Fedorov, D. G., Kitaura, K. : Multiconfiguration self-consistent-field theory based upon the fragment molecular orbital method, J. Chem. Phys., **122**, 054108 (2005)
- 7) Fedorov, D. G., Kitaura, K. : The importance of three-body terms in the fragment molecular orbital method, J. Chem. Phys., **120**, 6832/6840 (2004)
- 8) Fedorov, D. G., Kitaura, K. : The three-body fragment molecular

- orbital method for accurate calculations of large systems, Chem. Phys. Lett., **433**, 182/187 (2006)
- 9) Fujita, T., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Nakano, T., Tanaka, S. : Accuracy of fragmentation in *ab initio* calculations of hydrated sodium cation, Chem. Phys. Lett., **478**, 295/300 (2009)
 - 10) Schmidt, M. W., Baldrige, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S., Windus, T. L., Dupuis, M., Montgomery, J. A. : General Atomic and Molecular Electronic Structure System, J. Comput. Chem., **14**, 1347/1363 (1993)
 - 11) Nakano, T., Kaminuma, T., Sato, T., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. : Fragment molecular orbital method: application to polypeptides, Chem. Phys. Lett., **318**, 614/618 (2000)
 - 12) Nakano, T., Kaminuma T., Sato, T., Fukuzawa, K., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. : Fragment molecular orbital method: use of approximate electrostatic potential, Chem. Phys. Lett., **351**, 475/480 (2002)
 - 13) Mochizuki, Y., Yamashita, K., Murase, T., Nakano, T., Fukuzawa, K., Takematsu, K., Watanabe, H., Tanaka, S. : Large scale FMO-MP2 calculations on a massively parallel-vector computer, Chem. Phys. Lett., **457**, 396/403 (2008)
 - 14) Kitaura, K., Sugiki, S., Nakano, T., Komeiji, Y., Uebayasi, M. : Fragment molecular orbital method: analytical energy gradients, Chem. Phys. Lett., **336**, 163/170 (2001)
 - 15) Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T. : Three-body expansion and generalized dynamic fragmentation improve the Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD), Chem. Phys. Lett., in press, doi:10.1016/j.cplett.2009.11.045 (2010)
 - 16) Komeiji, Y., Uebayasi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M. : Fast and accurate molecular dynamics simulation of a protein using a special purpose computer, J. Comput. Chem., **18**, 1546/1563 (1997)
 - 17) Komeiji, Y., Inadomi, Y., Nakano, T. : PEACH 4 with ABINIT-MP: a general platform for classical and quantum simulations of biological molecules, Comput. Biol. Chem., **28**, 155/161 (2004)
 - 18) Komeiji, Y., Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Yamataka, H., Nakano, T. : Fragment Molecular Orbital method-based Molecular Dynamics (FMO-MD) as a simulator for chemical reactions in explicit solvation, J. Comput. Chem., **30**, 40/50 (2009)
 - 19) Fukuzawa, K., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Kato, A., Nakano, T., Tanaka, S. : Intra- and intermolecular interactions between cyclic-AMP receptor protein and DNA: *Ab initio* fragment molecular orbital study, J. Comput. Chem., **28**, 948/960 (2006)
 - 20) Komeiji, Y., Ishida, T., Fedorov, D. G., Kitaura, K. : Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an *ab initio* Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin, J. Comput. Chem., **28**, 1750/1762 (2007)
 - 21) Sprik, M., Ciccotti, G. : Free energy from constrained molecular dynamics, J. Chem. Phys., **109**, 7737/7744 (1998)
 - 22) Komeiji, Y. : Implementation of the blue moon ensemble method, CBI J., **7**, 12/23 (2007)
 - 23) Ishimoto, T., Tokiwa, H., Teramae, H., Nagashima, U. : Development of an *ab initio* MO-MD program based on fragment MO method – an attempt to analyze the fluctuation of protein, Chem. Phys. Lett., **387**, 460/465 (2005)
 - 24) Fujita, T., Watanabe, H., Tanaka, S. : *Ab initio* Path Integral Molecular Dynamics Based on Fragment Molecular Orbital Method, J. Phys. Soc. Jpn., **78**, 104323 (2009)
 - 25) Mochizuki, Y., Komeiji, Y., Ishikawa, T., Nakano, T., Yamataka, H. : A fully quantum mechanical simulation study on the lowest $n-\pi^*$ state of hydrated formaldehyde, Chem. Phys. Lett., **437**, 66/72 (2007)
 - 26) Mochizuki, Y., Tanaka, K., Yamashita, K., Ishikawa, T., Nakano, T., Amari, S., Segawa, K., Murase, T., Tokiwa, H., Sakurai, M. : Parallelized integral-direct CIS (D) calculations with multilayer fragment molecular orbital scheme, Theor. Chem. Acc., **117**, 541/553 (2007)
 - 27) Sato, M., Yamataka, H., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Ishikawa, T., Nakano, T. : How does an S_N2 reaction take place in solution? Full *ab initio* MD simulations for the hydrolysis of the methyl diazonium ion, J. Am. Chem. Soc., **130**, 2396/2397 (2008)
 - 28) 山高博:有機反応論の新時代の幕開け, 化学のブレークスルー 【有機化学編】, 化学同人, 86/90 (2009)