
QM/MM 法と非調和振動計算による 生体分子の振動解析

理化学研究所 開拓研究本部
杉田理論分子科学研究室
八木清

KIYOSHI.YAGI@RIKEN.JP

目次

1	はじめに	3
1.1	このテキストの使い方	3
1.2	事前準備	3
1.3	この講義の狙い	4
2	量子化学計算（基礎編）	6
2.1	電子状態理論とは？	6
2.2	電子配置について	8
2.3	何が計算できるのか？	9
2.4	電子相関法とは？	11
2.5	密度汎関数法とは？	15
2.6	基底関数とは？	17
2.7	その他の方法について	18
3	量子化学計算（実践編）	21
3.1	水分子の量子化学計算	21
3.2	イミダゾールの静電ポテンシャル	25
3.3	蛍光分子の電子励起状態	26
4	分子動力学計算（基礎編）	29
4.1	分子動力学計算とは？	29
4.2	何が計算できるのか？	31
4.3	どんなインプットが必要？	32
5	分子動力学計算（実践編）	37
5.1	タンパク質の MD 計算	37
6	QM/MM 計算（基礎編）	43
6.1	QM/MM 計算とは？	43
6.2	何が計算できるのか？	45
7	QM/MM 計算（実践編）	47
7.1	水中のリン酸イオン	47
8	分子振動計算（基礎編）	53
8.1	振動分光とは？	53
8.2	分子振動理論とは？	54
8.3	振動計算法とは？	56
8.4	最適化座標と局所化座標について	59

9	分子振動計算（実践編）	61
9.1	ホルムアルデヒドの非調和振動計算	61
9.2	水クラスター	67
9.3	水中のリン酸イオン	70
10	あとがき	75
10.1	謝辞	75
10.2	改版履歴	76
付録 A	サーバへの接続	77
A.1	共通	77
A.2	Windows	77
A.3	MacOS (Unix に慣れていない人)	77
A.4	MacOS/Linux	77
付録 B	UNIX の基本コマンドとスクリプト処理	77
付録 C	VMD の使い方	78
付録 D	CHARMM-GUI による ProteinG のモデリング	78
付録 E	どんなプログラムがあるのか？	78

1 はじめに

1.1 このテキストの使い方

本テキストは、量子化学計算、分子動力学計算、QM/MM 計算、分子振動計算を扱い、それぞれ基礎編と実践編を設けた全 8 章からなる。基礎編は、各節に問いを立て、それに対する答えを導く形式で、節の中で話がまとまるように書いた。従って、目次を見て、面白そうだと思うところを拾い読みし、分からないところは後回しにするのが良いだろう。

実践編は演習である。本講義では、演習用のサーバを使って、実際の計算を体験する。量子化学計算は Gaussian16、分子動力学計算は GENESIS1.6、QM/MM 計算は GENESIS1.6 と DFTB+ および Gaussian16、分子振動計算は SINDO4.0 を用いる。実験と同じで、計算も実際に手を動かしてみるの、とても大事だと思う。教科書や論文を読めば、頭で理解できるが、実際的なことは専門家でもなかなか想像がつかないものである。例えば、どんな計算が、どんな計算機で、どのくらいの時間でできるのか、経験がなければ、分かりようがない。その感覚をつかむと、世の中で「すごい計算」と言われている計算の「すごさ」が分かってくるはずである。

講義を終えた後、改めて、基礎編を読み直してみることをお薦めする。実際の経験を積むと、今まで分からなかったことが分かるだけでなく、分かったつもりだったことも、また違った見え方がするのではないと思う。興味が湧き、さらに深く勉強したい人のために、各節にはできるだけ多くの文献を挙げるようにした。この講義が皆さんの視野を広げるきっかけになればと思う。

1.2 事前準備

基礎編はさっと全体を通読してほしい。本講義では、計算化学のトピックを広く扱っている。すでによく知っている内容もあると思うが、一方で、全部を知っている人は少ないと思う。自分がよく分かる箇所と、そうでないところを事前に把握しておくの良いだろう。

演習をスムーズに行うため、当日までに以下の準備を整えてほしい。

1. 関連するインプット・アウトプットファイルをダウンロードする。以下の Github から公開している。

https://github.com/yagikiyoshi/MS_summer_school2021

2. VMD を端末にインストールする。VMD はアカデミアフリーのソフトウェアで以下のサイトから入手可能である。ただし、ユーザ登録が必要である。

<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd>

本資料では、VMD の使い方を解説しないが、簡単な資料 (vmd.pdf) を用意しているので、初めて使う人は目を通してほしい。また、以下のページに本家の使い方 (User's guide) とチュートリアル (Using VMD) がある。

<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/current/docs.html>

上記の他、web で見つかる日本語資料も多数ある。これらを使って、事前に VMD の操作に慣れておく
と良い。

3. GaussView を端末にインストールする。GaussView は Gaussian 社が販売している製品である。新たに購入しなくても、入手できる人が多いと思うが、入手困難な人はなくても構わない。
4. JSindo を端末にインストールする。JSindo は振動モードの可視化や局所化モードへの変換などができる自作プログラムである。Java3D を使う Java アプリケーションだが、正直言って、いろいろと足りない。改変したいのだが、手がまわらず、今日に至っている。SINDO のホームページにプログラムとインストール方法がある。

<https://tms.riken.jp/research/software/sindo>

JSindo インストール方法

- WIN: https://tms.riken.jp/wp-content/uploads/2019/11/install_win.pdf
- MAC: https://tms.riken.jp/wp-content/uploads/2019/11/install_mac.pdf
- LINUX: https://tms.riken.jp/wp-content/uploads/2019/11/install_linux.pdf

5. CHARMM-GUI にユーザ登録する。CHARMM-GUI は分子モデリングの Web アプリである。アカデミアフリーだが、ユーザ登録が必要である。申請してから返事が来るまで（なぜか）数日かかるので、早めの登録をおすすめする。以下のサイトから登録できる。

<https://www.charmm-gui.org/?doc=register>

1.3 この講義の狙い

本講義の形式は、従来の夏の学校とはかなり異なっており、ここに至った経緯を少し記しておきたい。私は 2019 年秋の分子科学討論会へ参加したが、その際、北大・武次研の織田君がポスター発表しており、彼の研究について、その場でいろいろと議論した。学会後、ほどなくして、織田君から 2020 年夏の学校で、分子振動理論の講師をしてほしい、と打診された。私は、実は、夏の学校に参加したことがない。ただ、若い頃に、どこからともなく、諸先生方のテキストを手に入れ、それで勉強したので、その存在を知っていた。自分が講師を依頼されるとは思ってもみなかったが、身の引き締まる思いで、引き受けた。伝統に恥じないテキストを作り、いい講義をしようと決意したのである。

ところが、2020 年に入ると、状況が一変してしまった。新型コロナウイルスが勃発し、2020 年夏の学校は中止に追い込まれた。大変残念だった。その後、担当が京大・林研の西尾君に替わり、1 年遅れでオンライン開催される運びとなった。さて、開催されるのは喜ばしいことだが、オンライン形式と聞いて、気になることが出てきた。夏の学校は、本来、合宿形式である。勉強はもちろん大事だが、同じ場所で缶詰になり、同じ釜の飯を食い、お互いを知ることができるのは、勉強と同じかそれ以上に大事だと思う。夏の学校に参加したことがない私が言うのは変かもしれないが、私自身、学生やポスドクの頃にできた人脈に今も助けられているので、これは正しいと思う。オンライン開催では、対面の飲み会はなく、当然、excursion もない。互いを知れる機会がかなり減っている中で、講義を普通にやっていいのか、と考えるようになった。

実は、この1年間で、私の周りにはもう一つの変化があった。私は若い頃から分子振動理論に取り組んでいて、それで講義を依頼されたのだが、実は今のメイン研究テーマはQM/MM法の開発と応用である。最初の論文が出版されたのは2019年で、QM/MMが実装されたGENESISが公開されたのはごく最近である。今は、より多くの人にGENESISを使ってもらい、フィードバックをもらいたい、というフェーズである。運の良いことに、2020年秋から理研・情報システム部によりデータ基盤システム、SailingShipが新たに稼働した。SailingShipは、スパコンのような巨大資源ではないが、ゲストユーザを招き、チュートリアルを行うには、ちょうどよい計算資源である。そこで、この機を捉えて、実際に演習を行う形式を採用することとした。

本講義は、QM/MM計算に基づく生体分子の分子振動解析が主題である。つまり、QM/MM計算と分子振動計算を実施するのだが、これらをオペレートするには、量子化学計算と分子動力学計算の知識が不可欠である。そのため、量子化学、分子動力学、QM/MM、分子振動という貪欲な内容になった。それぞれの深い解説は時間的に不可能なので、基礎編は表面的で軽い読み物に留めた。過去の夏の学校の重厚な教科書には遠く及ばない内容で、心苦しい限りだが、どうかご容赦いただきたい。演習は、5名1組のグループに分かれ、実施する。実践編には、how-toだけでなく、(無茶な)演習課題も用意しているので、グループで相談・議論しながら挑戦してほしい。様々なバックグラウンドを持つ学生が集っているので、化学反応が起こって、すごいアイデアが出てきたりしないか、と少し期待している。オンライン開催をポジティブに捉え、今だからこそできる企画を存分に楽しむことが本講義の狙いである。

2 量子化学計算（基礎編）

2.1 電子状態理論とは？

電子状態理論は、分子に存在する電子の運動を扱う理論である。分子の構成要素として原子核と電子を考えると、原子核は正の電荷（ $+Ze$ ）を持ち、電子は $-e$ の電荷を持つので、これらの粒子系に対するハミルトニアンは、原子単位系を用いて、次のように得られる。

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{i,I} \frac{Z_I}{|r_i - R_I|} + \sum_{i>j} \frac{1}{|r_i - r_j|}, \quad (1)$$

ここで、 i, I はそれぞれ電子と原子核の index、 r_i, R_I は電子と原子核の座標である。式 (1) の右辺第 1 項は電子の運動エネルギーで、第 2 項と第 3 項はクーロン相互作用（電子・電子反発、核・電子引力項）である。 \hat{H}_e を電子ハミルトニアンと呼ぶ。

電子状態理論の目的は、電子ハミルトニアンに対する Schrödinger 方程式の解を求めることである。

$$\hat{H}_e \Psi_n^{(e)} = E_n^{(e)} \Psi_n^{(e)}, \quad (2)$$

n は状態に対するラベルで、 $\Psi_n^{(e)}$ と $E_n^{(e)}$ は電子波動関数とそのエネルギーである。ここで、電子エネルギーの期待値は電子座標に対する積分なので、核座標に対する依存性は残ることに注意しよう。

$$E_n^{(e)} = E_n^{(e)}(\mathbf{R}) = \langle \Psi_n^{(e)} | \hat{H}_e | \Psi_n^{(e)} \rangle_r. \quad (3)$$

これに、核・核反発項を加えると、分子のポテンシャルエネルギー曲面 (PES) が得られる。

$$V_n(\mathbf{R}) = E_n^{(e)}(\mathbf{R}) + \sum_{I>J} \frac{Z_I Z_J}{|R_I - R_J|}. \quad (4)$$

PES の形状は、分子の構造や反応性など、化学的性質を理解する上で非常に重要である。これについては、2.3節で詳しく解説する。

さて、式 (2) の電子 Schrödinger 方程式を厳密に解くことはできないので、近似解を数値的に求める。1 電子の入れ物を $\phi_n(r)$ として、 N 電子系の波動関数をその直積、

$$\phi_1(r_1) \times \phi_2(r_2) \times \dots \times \phi_N(r_N), \quad (5)$$

としたいところだが、この波動関数は電子のフェルミ粒子としての性質（座標の入れ替えで符号が反転）を満たさないので都合が悪い。そこで Slater 行列式を導入する。Slater 行列式は直積型関数の線形結合で表され、例えば、2 電子系では、

$$\Phi_n(r_1, r_2) = \phi_1(r_1)\phi_2(r_2) - \phi_1(r_2)\phi_2(r_1), \quad (6)$$

となる。これは座標の入れ替えに対して反対称になっていることが分かる。 N 電子系では、 $\phi_i(r_j)$ を ij 番目の要素にもつ行列の行列式になる。全波動関数を単一の Slater 行列式、 $\Phi_n(r_1, r_2, \dots, r_N)$, で近似する。

$$\Psi_n^{(e)} \simeq \Phi_n^{(e)}(r_1, r_2, \dots, r_N) \equiv \|\phi_1(r_1)\phi_2(r_2)\dots\phi_N(r_N)\|. \quad (7)$$

$\{\phi_i\}$ が規格直交であることを拘束条件としつつ、変分原理を適用すると、エネルギー期待値を最小化する ϕ_i を決定する式が導出される [1-3]。

$$\left[\hat{h}_1 + \sum_j (\hat{J}_j - \hat{K}_j) \right] \phi_i = \epsilon_i \phi_i, \quad (8)$$

ただし、 \hat{h}_1 、 \hat{J}_j 、 \hat{K}_j はそれぞれ 1 電子、クーロン、交換演算子である。

$$\hat{h}_1 = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_I \frac{Z_I}{|r_1 - R_I|}, \quad (9)$$

$$\hat{J}_j \phi_i(1) = \langle \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_j(2) \rangle \phi_i(1), \quad (10)$$

$$\hat{K}_j \phi_i(1) = \langle \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_i(2) \rangle \phi_j(1). \quad (11)$$

式 (8) が Hartree-Fock(HF) 方程式である。

ϕ_i と ϵ_i は分子軌道と軌道エネルギーである。フロンティア軌道論は、軌道エネルギーが最も大きい占有軌道 (HOMO) と最も低い非占有軌道 (LUMO) により反応性を予言できることを示した。興味深いことに、分子軌道は近似解を得るための数学的操作の産物であって、物理的な観測量ではない。この点は、観測量である全電子密度 ($|\Phi_n|^2$) と、そこから導かれる原子電荷とは趣きが違っている。実際、福井先生のノーベル賞講演 [4] によれば、”But the results of such a rather “extravagant” attempt was by no means smoothly accepted by the general public of chemists.” とあって、当初、軌道から物性を議論することに理解を得ることは簡単でなかったようだ。現在では、分子の中で電子が、特に価電子が、どうしているのか考えるとき、ほとんどの化学者が軌道を用いている。「分子軌道」の概念が化学における量子化学の不動の地位を築いたと言えるだろう。

HF 法は、量子化学計算の出発点、とよく言われる。これは、HF 法は、定性的な描像は与えてくれるが、定量的には、さらに進んだ方法が必要となるためである。1980 年代以降、HF 解を量子多体理論により改善する方法が数多く提案・開発され、実用化している。例えば、MP2 法、CCSD(T) 法などがよく使われている。現在では、応用計算で HF 計算を使うことは、ほとんどないだろう。HF と厳密解の違い、つまり、HF 法で取り込めない効果を電子相関と呼び、これらの方法を総称して、電子相関法という。

電子相関法とルーツが全く異なるが、同じ目的意識（電子 Schrödinger 方程式を解く）を持っているのが、密度汎関数 (Density Functional Theory: DFT) 法である。DFT 法は、電子密度とエネルギーは厳密に 1 対 1 対応する、という Hohenberg-Kohn の定理に基づいている。つまり、電子密度 ρ に対して、エネルギーを返す関数 $E[\rho]$ が存在することが保証されている。 $E[\rho]$ は、電子密度関数の関数なので、エネルギー汎関数と呼ぶ。しかし、そのエネルギー汎関数がどのような関数形なのか分からないため、多くの研究者がそれぞれのフィロソフィーで汎関数を開発してきた。DFT では、BLYP (Becke / Lee, Yang, Parr) や PBE (Perdew, Burke, Ernzerhof) のように、開発者の頭文字が汎関数の名前になる習慣がある。DFT 計算は、HF 計算とほぼ同じ計算コストで、より高精度な結果が得られるため、1990 年代以降に急速に普及した。

電子相関法と DFT 法は、いずれも経験的パラメータや実験値へのフィッティングに頼らないことを旨としており、そのような計算法を第一原理計算 (あるいは非経験的計算、*ab initio* 計算) と呼ぶことがある。一方で、計算のボトルネックとなる箇所に経験的要素を入れながら、より大きな分子を高速に扱うことを目的にした方法も開発されてきた。HF 計算の 2 電子積分を簡略化した半経験的手法 (PM7 など) は 1980 年代から開発されており、また、最近では、DFT (PBE 汎関数) を簡略化した DFTB (Density functional tight binding) 法なども開発されている。これらの方法は、半経験的手法 (semi-empirical method) と呼ばれる。

この節をまとめると、電子状態理論とは、分子に対する電子 Schrödinger 方程式を解くための、理論と方法である。様々な方法が存在するが、大きな枠組みとして、電子相関法、DFT 法、半経験的方法・DFTB 法に分けられる。

参考文献

1. 「分子軌道法」 藤永茂 岩波書店 (1980).
2. 「新しい量子化学」 A. Szabo, N. S. Ostlund (訳: 大野公男, 望月祐志, 阪井健男) 東京大学出版会 (1987).
3. 「量子化学」 中嶋隆人 裳華房 (2009).
4. K. Fukui, "The role of frontier orbitals in chemical reactions", Nobel lecture (1981).

2.2 電子配置について

量子化学計算を実行するには、計算対象の分子の電荷とスピン状態（スピン多重度）の入力が求められる。スピン状態を正しく入力するには、電子配置を理解する必要がある。

例として、4つの電子が4つの分子軌道を占有する電子配置を図1に示す。ここでは分子軌道 ϕ_i を、軌道エネルギー ϵ_i が低いものから順に下から並べ、横線で表している。電子はスピン自由度を持ち、アップスピン (α) とダウンスピン (β) を取りうるので、1つの軌道（空間軌道）には、 $\alpha\beta$ のペアで最大2個の電子が入ることができる。なお、電子はフェルミ粒子で、複数の粒子が同じ状態を取れないため、同じ軌道に $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ は入れない（パウリの排他原理）。このような、分子軌道への電子の詰め方を電子配置と呼ぶ。1つの電子配置は1つの Slater 行列式に対応する。例えば、図1(A) の配置は、

$$\Phi = ||\phi_1(1)\alpha(1)\phi_1(2)\beta(2)\phi_2(3)\alpha(3)\phi_2(4)\beta(4)|| \quad (12)$$

に相当する。このようなダイアグラムは視覚的に理解しやすいため、多用されている。

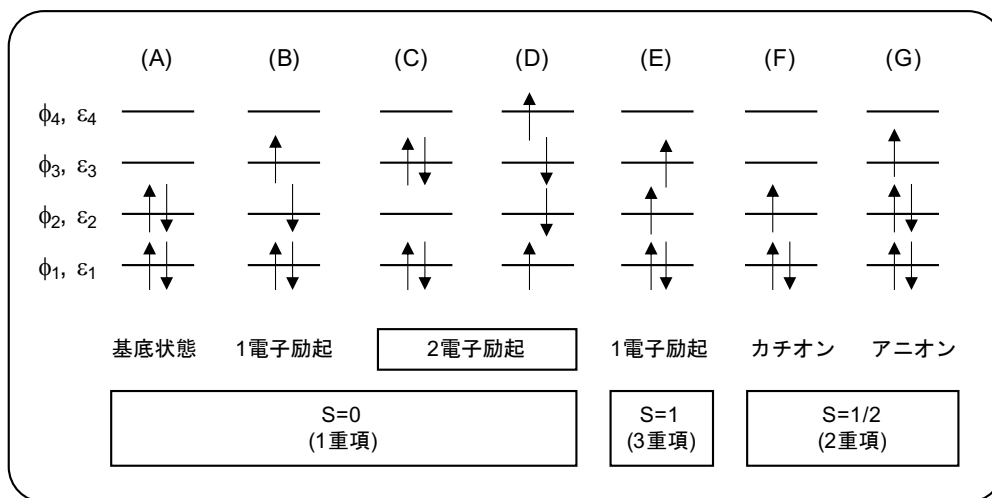


図1 電子配置の例。

通常、電子はエネルギー準位の低い軌道から順番に占有し、図1(A)のような電子配置が最も安定な配置となる。これを基底配置という。基底配置において、最もエネルギーの高い占有軌道 (ϕ_2) と最もエネルギーの低い非占有軌道 (ϕ_3) が HOMO と LUMO である。それ以外の、よりエネルギー準位の高い軌道が占有される配置は、基底配置から変化した電子数が N 個のとき、 N 電子励起配置と呼ぶ。図1では、(B) と (E) が1電子励起配置、(C) と (D) は2電子励起配置である。

与えられた電子配置に対し、 α スピンの電子数と β スピンの電子数を N_α と N_β とすると、その配置の全ス

ピン量子数は、

$$S = \frac{|N_\alpha - N_\beta|}{2}, \quad (13)$$

となる。このとき、スピン多重度は $2S + 1$ で与えられ、その電子配置は $(2S + 1)$ 重項と呼ばれる。図1では、(A)-(D) は全て $S = 0$ であり、1 重項である。一方、図1(E) は、 ϕ_2 の β がなくなり、 ϕ_3 に α が入っているため、 $S = 1$ となり、3 重項の電子配置である。このように、電子スピンの立っている配置を開殻 (open shell) 系と呼び、全ての電子が $\alpha\beta$ ペアを作っている配置を閉殻 (closed shell) と呼ぶ。

基底配置が中性分子だとすると、これより電子が減るとカチオン種 [図1(F)]、増えるとアニオン種 [図1(G)] になる。電子数が変化すると、スピン多重度も変わることには注意が必要である。図1(F)、(G) ではどちらも $S = 1/2$ で、2 重項になる。

2.3 何が計算できるのか？

量子化学計算では、式 (2) の電子 Schrödinger 方程式の解を計算する。すなわち、全電子波動関数 ($\Psi_n^{(e)}$) と全電子エネルギー ($E_n^{(e)}$) が計算できるわけだが、そこから、どのような化学的情報が得られるだろうか。この節では、それについて考えてみよう。

電子密度は全電子波動関数の 2 乗なので、得られた波動関数から、分子中の電子分布を知ることができる。電子密度を、適当な断面で等高線 2 次元プロットで見たり、等値面を 3 次元プロットで見ると、電子が分子から広がっている様子が分かる。また、電子密度から静電ポテンシャルを計算できる。特に、電子密度の等値面に沿って静電ポテンシャルの値をカラープロットすると、分子が正負に帯電している箇所が分かるので、示唆に富んでいる (3.2 節参照)。また、電子密度解析から、分子の双極子モーメント、

$$\mu_e = \langle \Psi_n^{(e)} | r_e | \Psi_n^{(e)} \rangle_r, \quad (14)$$

や多極子モーメントが得られる。さらに、電場応答を考慮することで、分極率 (α) が得られる。分極率は、外部電場 (ϵ_{ex}) による誘起双極子、

$$\mu_e^{ind} = \alpha \times \epsilon_{ex}, \quad (15)$$

を与えるテンソル量である。

全電子波動関数とともに、分子軌道と軌道エネルギーが得られる。分子軌道の空間分布と軌道エネルギーから、1 つの電子の運動モードが分かる。特に、HOMO-LUMO を始めとする、価電子軌道の解析は、分子の光物性や化学反応に対する洞察を深めてくれる。また、分子軌道は、原子軌道 (χ_a^{AO}) の線形結合で表わされるので、

$$\phi_i = \sum_a C_{ia} \chi_a^{AO}, \quad (16)$$

軌道係数 (C_{ia}) から、各原子に帰属する電子数を決め、原子電荷を求めることができる。このような軌道係数に基づく解析は、Mulliken や Löwdin により、1950 年代に提案されたが、大きく、複雑な分子を扱う現在では、Natural bond orbital [1] や Intrinsic atomic orbital [2] のように、化学的直感に沿う軌道を定義し、それに基づく解析のほうがよく用いられている。なお、原子電荷を決定する別の方法として、静電ポテンシャルを再現するように原子電荷をフィッティングする ESP 電荷が提案されている [3, 4]。ESP 電荷は分子力場のパラメータを作成する時によく用いられている。

2.1 節でも述べたように、全電子エネルギー ($E_n^{(e)}$) は核座標の関数であり、これに核・核反発項を加えたのがポテンシャルエネルギー曲面 (PES) である。PES は、分子構造に対する電子エネルギーの変化を表してお

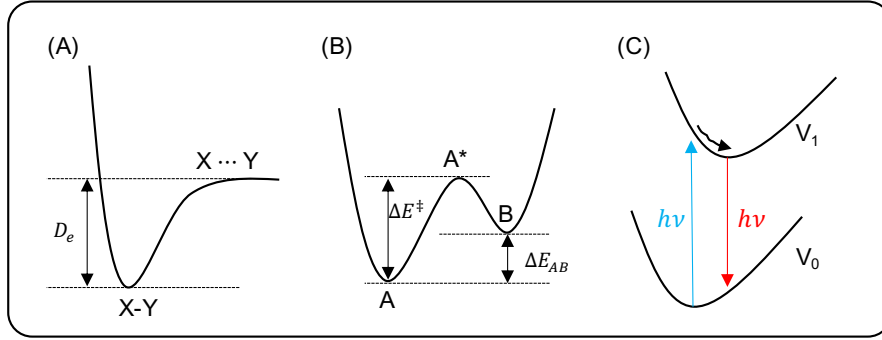


図2 様々なポテンシャルエネルギー曲面。(A) 解離性ポテンシャルと解離エネルギー (D_e)。 (B) 反応性ポテンシャル。活性化エネルギー (ΔE^\ddagger) と生成エネルギー (ΔE_{AB})。 (C) 光による2つの電子状態 (V_0, V_1) による光物理過程。基底状態からの光吸収 (青)、励起状態での緩和 (黒)、励起状態からの発光 (赤)。

り、化学反応を理解する上で、極めて重要である。例えば、図2(A) は結合性 PES を表しており、結合状態 (X-Y) と解離状態 ($X \cdots Y$) のエネルギー差が解離エネルギーである。また、図2(B) は反応性 PES で、分子 A が活性化し、遷移状態 (A^*) へ至り、分子 B へ変化することを表している。 ΔE^\ddagger と ΔE_{AB} が活性化障壁と生成エネルギーで、反応を特徴づける量である。 ΔE^\ddagger が小さいほど反応は進みやすい (反応速度が速い)。一方、 ΔE_{AB} は A と B の相対的な安定性を表しており、図2(B) のように、B のほうが A より不安定な場合、吸熱反応であるが、もちろん、発熱反応の場合はその逆になる。

さて、これまで明記してこなかったが、電子 Schrödinger 方程式を解くことで得られるのは、(入力に与えた) ある核座標に対する全電子エネルギーである。従って、図2のような PES を描くには、一工夫必要である。原理的には、入力座標を変えながら、電子 Schrödinger 方程式を繰り返し解けば良いが、多原子分子ではそのような計算は難しい。そこで、PES の核座標微分を計算し、それがゼロになる停留点を探索する、

$$F_I = -\frac{\partial V_n}{\partial R_I} = -\frac{\partial E_n^{(e)}}{\partial R_I} - \frac{\partial V^{(nn)}}{\partial R_I}, \quad (17)$$

$$V^{(nn)} = \sum_{I>J} \frac{Z_I Z_J}{|R_I - R_J|}. \quad (18)$$

ここで、 F_I は I 番目の原子に掛かる力である。電子エネルギーの微分は、

$$\frac{\partial E_n^{(e)}}{\partial R_I} = \frac{\partial}{\partial R_I} \langle \Phi_n^{(e)} | \hat{H}_{el} | \Phi_n^{(e)} \rangle = \langle \Phi_n^{(e)} | \frac{\partial \hat{H}_{el}}{\partial R_I} | \Phi_n^{(e)} \rangle + \langle \frac{\partial \Phi_n^{(e)}}{\partial R_I} | \hat{H}_{el} | \Phi_n^{(e)} \rangle + c.c. \quad (19)$$

右辺第1項はいわゆる Hellmann-Feynman 力で、電子波動関数が厳密ならばこれだけでよいが、実際には近似波動関数を使っているため、第2、第3項が現れる。 $F_I = 0$ を条件に構造を探索する。最も愚直なのは、分子をエネルギー勾配の方向へ少しずつ動かす Steepest Descent 法だが、Newton-Raphson 法やそれを修正したより効率の良いアルゴリズムが考案されている。これが構造最適化計算である。この計算では、入力座標から一番近い安定構造へ収束するため、A と B を求めるには、それらに近い構造を初期構造として用意する必要がある。

遷移状態 (A^*) もエネルギー勾配がゼロとなる構造だが、2次微分が反応方向は負値、それに直行する方向は正値となる。2次元 PES の形が、馬の鞍に似ているため、鞍点 (saddle point) とも呼ばれる。遷移状態も、エネルギー勾配がゼロとなる構造を探索することで求められるが、遷移状態の最適化は初期構造の指定が難しく、化学者の直感と試行錯誤が必要であった。最近では、A、B をつなぐ反応経路そのものを最適化するア

ルゴリズム (Nudged Elastic Band[5] 法、String 法 [6]) や、A から PES を登り上がり、A* と B を求める Global reaction route mapping (GRRM) 法 [7] が開発されている。

量子化学計算では、電子基底状態 ($n = 0$) だけでなく、電子励起状態 ($n \geq 1$) を計算し、図2(C) に示すように、基底状態 (V_0) と励起状態 (V_1) の PES を求めることができる。一般的に、電子状態間のエネルギー差は eV のオーダーであり、可視光・UV 光の領域に相当する。従って、UV-Vis スペクトルにおいて、前者（青線）は吸収スペクトル、後者（赤線）は発光スペクトルに対応する。また、電子数の異なる状態を計算することで、イオン化エネルギーや電子親和力を得ることができる。

この節をまとめると、量子化学計算で計算できるものは、直接的には、分子中の電子に起因する性質、電子密度、電荷分布、分極率などである。一方、直接的ではないが、核座標の関数である PES を探索することで、安定構造、化学反応が分かり、さらに、電子励起状態の PES も合わせて求めることで、光物理・光化学過程の知見が得られる。

参考文献

1. What are NBOs? https://nbo6.chem.wisc.edu/webnbo_css.htm.
2. G. Knizia, "Intrinsic Atomic Orbitals: An Unbiased Bridge between Quantum Theory and Chemical Concepts", J. Chem. Theory Comput. 9, 4834 (2013).
3. U. C. Singh and P. A. Kollman, "An approach to computing electrostatic charges for molecules," J. Comp. Chem. 5, 129-45 (1984).
4. B. H. Besler, K. M. Merz Jr., and P. A. Kollman, "Atomic charges derived from semiempirical methods," J. Comp. Chem. 11, 431-39 (1990).
5. G. Henkelman, B. P. Uberuaga, H. Jónsson, "A climbing image nudged elastic band method for finding saddle points and minimum energy paths," J. Chem. Phys. 113, 9901 (2000).
6. W. E. Ren, E. Vanden-Eijnden, "Simplified and improved string method for computing the minimum energy paths in barrier-crossing events," J. Chem. Phys. 126, 164103 (2007).
7. K. Ohno and S. Maeda, "Global reaction route mapping on potential energy surfaces of formaldehyde, formic acid, and their metal-substituted analogues," J. Phys. Chem. A 110, 8933-8941 (2006).

2.4 電子相関法とは？

2.1節では、Hartree-Fock(HF) 法を紹介したが、多くの化学の問題に答えるのに HF 法は精度が不十分で、より進んだ理論が必要とされる。そこで、HF 解を量子多体理論により改善する様々な方法が提案されている。これらを総称して電子相関法あるいは post-HF 法と呼ばれる。

電子相関法の中で、最もシンプルなのは配置間相互作用 (Configuration interaction: CI) 法である。CI 法では、波動関数を複数の電子配置 (Slater 行列式) の線形結合で表す、

$$\Psi^{\text{CI}} = \sum_n c_n \Phi_n. \quad (20)$$

これを電子 Schrödinger 方程式へ代入すると、

$$(H_e)_{nm} = \langle \Phi_n | \hat{H}_e | \Phi_m \rangle, \quad (21)$$

$$\mathbf{H}_e \mathbf{C} = \mathbf{E} \mathbf{C}, \quad (22)$$

となる。すなわち、行列 \mathbf{H}_e を生成し、対角化することで、エネルギーと波動関数が得られる。式 (20) において、CI 波動関数を考える全電子配置で展開することを Full CI という。Full CI は厳密解を与えるが、計算負荷が大きく、実用的でない。そこで、CI 展開を電子励起のランクで打ち切る近似が導入される、

$$\Psi^{\text{CIS}} = (1 + \hat{C}_1) \Phi_{\text{HF}}, \quad (23)$$

$$\Psi^{\text{CISD}} = (1 + \hat{C}_1 + \hat{C}_2) \Phi_{\text{HF}}, \quad (24)$$

$$\Psi^{\text{CISDT}} = (1 + \hat{C}_1 + \hat{C}_2 + \hat{C}_3) \Phi_{\text{HF}}. \quad (25)$$

ここで、 \hat{C}_n は HF 電子配置を参照として、 n 電子励起配置の線形結合を発生させる演算子である。 \hat{C}_1 , \hat{C}_2 , \hat{C}_3 は 1 電子励起 (singles)、2 電子励起 (doubles)、3 電子励起 (triples) なので、CIS, CISD, CISDT などと呼ばれる。このように、励起ランクを制限することで、精度とコストのバランスを取る。CI 法は比較的シンプルで分かりやすいが、現在は摂動法やクラスター展開法の方が主流で、CI 法が使われることは少ない。

より使われている方法の 1 つは Møller-Plesset 摂動 (MP) 法である [1]。MP 法は Rayleigh-Schrödinger (RS) 摂動の 1 つである。RS 摂動では、解が分かっているゼロ次ハミルトニアン \hat{H}_0 があって、厳密なハミルトニアンを \hat{H}_0 と差分で表す、

$$\hat{H}_0 \Phi_n = E_n \Phi_n, \quad (26)$$

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda H', \quad (27)$$

ここで、 λ はオーダーパラメータである。厳密な波動関数とエネルギーを λ で展開する、

$$\Psi = \lambda^0 \Psi_0 + \lambda^1 \Psi_1 + \lambda^2 \Psi_2 + \cdots, \quad (28)$$

$$W = \lambda^0 W_0 + \lambda^1 W_1 + \lambda^2 W_2 + \cdots, \quad (29)$$

式 (27), (28), (29) を Schrödinger 方程式へ代入すると、

$$(\hat{H}_0 + \lambda H')(\lambda^0 \Psi_0 + \lambda^1 \Psi_1 + \cdots) = (\lambda^0 W_0 + \lambda^1 W_1 + \cdots)(\lambda^0 \Psi_0 + \lambda^1 \Psi_1 + \cdots)$$

となり、これを λ のオーダーで整理すると、

$$\hat{H}_0 \Psi_0 = W_0 \Psi_0, \quad (30)$$

$$\hat{H}_0 \Psi_1 + H' \Psi_0 = W_0 \Psi_1 + W_1 \Psi_0, \quad (31)$$

$$\hat{H}_0 \Psi_2 + H' \Psi_1 = W_0 \Psi_2 + W_1 \Psi_1 + W_2 \Psi_0, \quad (32)$$

となる。ここでゼロ次項は既知の解そのものである ($\Psi_0 = \Phi_0$, $W_0 = E_0$)。式 (31), (32) に左から Φ_0 と Φ_j をかけ、補正波動関数は Φ_0 と直行する ($\langle \Phi_0 | \Psi_n \rangle = 0$) ことを利用すると、

$$W_1 = \langle \Phi_0 | H' | \Phi_0 \rangle, \quad (33)$$

$$W_2 = \langle \Phi_0 | H' | \Psi_1 \rangle, \quad (34)$$

$$\Psi_1 = \sum_{j \neq 0} \left(\frac{\langle \Phi_j | H' | \Phi_0 \rangle}{E_0 - E_j} \right) \Phi_j, \quad (35)$$

となり、1 次波動関数を 2 次エネルギーに代入すると、

$$W_2 = \sum_{j \neq 0} \frac{\langle \Phi_0 | H' | \Phi_j \rangle \langle \Phi_j | H' | \Phi_0 \rangle}{E_0 - E_j}, \quad (36)$$

が得られる。さらに高次項も同様に漸化式で得られる。なお、 n 次までの波動関数から $(2n+1)$ 次のエネルギーが得られる。以上は RS 摂動の一般式だが、MP 摂動ではゼロ次項として、

$$\hat{H}_0 = \sum_i [\hat{h}_i + \sum_j (\hat{J}_j - \hat{K}_j)], \quad (37)$$

$$E_0 = \sum_i \epsilon_i, \quad (38)$$

とする。ただし、 ϵ_i は軌道エネルギーである。このとき、1 次摂動までのエネルギーは HF と一致し、2 次摂動が HF からの改善となる。これが MP2 法であり、そのエネルギー表式は以下ようになる、

$$E_{\text{MP2}} = \sum_{i,j} \sum_{a,b} \frac{\langle \Phi_{\text{HF}} | H' | \Phi_{ij}^{ab} \rangle \langle \Phi_{ij}^{ab} | H' | \Phi_{\text{HF}} \rangle}{E_{\text{HF}} - E_{ij}^{ab}}, \quad (39)$$

ここで、 Φ_{ij}^{ab} と E_{ij}^{ab} は $(i,j) \rightarrow (a,b)$ への 2 電子励起配置とそのエネルギーである。電子ハミルトニアンは 2 電子までの演算子しか含まないため、式 (36) の電子配置に対する和は 2 電子励起配置しか寄与しないことに注意しよう。MP2 法は、精度とコストのバランスに優れており、非常によく用いられている。

MP2 より高い精度を求められるとき、さらに摂動の高次数の MP3, MP4 へ進むことはできるが、多くの場合、それよりも Coupled Cluster(CC) 法が選択される。CC 法では、以下の exponential ansatz で波動関数を表す、

$$\Psi^{\text{CC}} = \exp(\hat{T}) \Phi_{\text{HF}}, \quad (40)$$

ここで、 \hat{T} はクラスター演算子で、これを電子励起数で分けることができる、

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \cdots + \hat{T}_N. \quad (41)$$

例えば、1 電子項 (\hat{T}_1) と 2 電子項 (\hat{T}_2) は、

$$\hat{T}_1 = \sum_{a,i} t_i^a a_a^\dagger a_i, \quad (42)$$

$$\hat{T}_2 = \sum_{a>b} \sum_{i>j} t_{ij}^{ab} a_a^\dagger a_i a_b^\dagger a_j, \quad (43)$$

と表される。ここで、 a_a^\dagger と a_i はそれぞれ a 番目の仮想軌道と i 番目の占有軌道に対する生成と消滅演算子であり、 t_i^a と t_{ij}^{ab} が決定すべきパラメータで t-amplitude と呼ばれる。式 (40) を電子 Schrödinger 方程式へ代入すると、

$$\hat{H}_e \exp(\hat{T}) \Phi_{\text{HF}} = E \exp(\hat{T}) \Phi_{\text{HF}},$$

となるが、これに、両辺の左から $\exp(-\hat{T})$ をかけ、さらに HF 波動関数あるいは励起配置をかけて積分すると、

$$E^{\text{CC}} = \langle \Phi_{\text{HF}} | \exp(-\hat{T}) \hat{H}_e \exp(\hat{T}) | \Phi_{\text{HF}} \rangle, \quad (44)$$

$$0 = \langle \Phi_n | \exp(-\hat{T}) \hat{H}_e \exp(\hat{T}) | \Phi_{\text{HF}} \rangle, \quad (45)$$

が得られる。式 (44) から CC エネルギーを、式 (45) から t-amplitude が決定される [1,2]。式 (41) で N 電子励起までを含めると厳密解 (Full CI) と一致するが、これを $\hat{T}_2, \hat{T}_1 + \hat{T}_2, \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3$ に制限したのが、CCD, CCSD, CCSDT 法である。

これまで、CI 法、MP 法、CC 法を挙げてきたが、選択に耐えて生き残った方法はこれらの交差領域に存在する。例えば、CCSD に 3 電子励起の寄与を摂動的に加えたのが CCSD(T) で、量子化学計算の golden standard (最良の計算) と言われる。また、式 (44) でも導入された、相似変換されたハミルトニアン $\bar{H}_e = \exp(-\hat{T})\hat{H}_e\exp(\hat{T})$ に対し、CI 計算を実行するのが EOM-CC あるいは SAC-CI であり、電子励起状態を計算する方法として、極めて優れている。

これまで紹介してきた方法は HF 解、すなわち単一の電子配置を基盤とする方法だった。一方、分子の中には単配置で描けない系も存在する。価電子軌道がエネルギー的に (擬) 縮退していると、主たる電子配置が 1 つに定まらず、複数の配置が電子状態に寄与する。典型的には、開核系 (の低スピン状態)、共役ポリエンや遷移金属錯体などが相当する。このような分子系には、HF→post HF というアプローチは適していない。そこで、多配置 SCF (MCSCF) 法が提案されている。MCSCF 法では Slater 行列式 (電子配置) の線形結合を波動関数として採用する、

$$\Psi^{\text{MCSCF}} = \sum_n c_n \Phi_n(\{\phi_i\}). \quad (46)$$

定式は CI 波動関数と同じだが、CI 法では、分子軌道を HF 解に固定しているのに対し、MCSCF 法では CI 係数と分子軌道を同時に最適化する。また、CI 空間の構築法が異なっている。MCSCF 法の 1 つである、complete active space (CAS)SCF 法では、価電子の中から m 個、価電子軌道の中から n 個を取り出し、full CI を構築する (CAS(m,n) と表記される)。CASSCF 法は、擬縮退している電子配置間の相互作用を考慮しているが、active space の外への励起配置の寄与を考慮していない。そのため、CASSCF 解は定性的に良い波動関数を与えるが、定量的には不十分である。そこで、post-HF 方と同様に、CASSCF 解を量子多体理論で改善する。この時、電子励起数を式 (46) にある複数の電子配置を参照とするため、多参照 (multi-reference: MR) 法と呼ばれる。CI 展開は MRCI 法、2 次摂動は CASPT2 法あるいは MRMP2 法が知られている。MRCC は理論は提案されているものの、まだ実用的なレベルには至っていない。

CASSCF 法の問題は CAS が full CI で構成されるため、分子サイズ (active space の大きさ) とともに、計算負荷が莫大になることである。これを解決するため、密度行列繰り込み群 (density matrix renormalization group: DMRG) を用いた効率的な計算法が開発された [3]。さらに、得られた解を CI 法、摂動法などにより拡張する方法も開発されている。一方、HF 解が低スピン系を描けない原因となるスピン混入を射影演算子によって取り除く spin-symmetry projected HF 法が開発されている [4-6]。この方法は形式的には単配置のシンプルさを保ちながら post-HF へ拡張できる所が利点であり、今後の発展が期待される。

参考文献

1. F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, 3rd-Edition (2017).
2. T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Olsen, "Molecular Electronic-Structure Theory", Wiley (2000).
3. 柳井毅, 「非経験的密度行列繰り込み群に基づく多参照電子状態理論」, Mol. Sci. 8, A0069 (2014).
4. T. Tsuchimochi, T. Van Voorhis, "Extended Møller-Plesset perturbation theory for dynamical and static correlations." J. Chem. Phys. 141, 164117 (2014).
5. T. Tsuchimochi and S. L. Ten-no, "Extending spin-symmetry projected coupled-cluster to large

model spaces using an iterative null-space projection technique” J. Comp. Chem. 40, 265-278 (2019).

6. 土持崇, ” スピン対称性の破れと復元による電子相関への系統的アプローチ”, Mol. Sci. 14, A0109 (2020).

2.5 密度汎関数法とは？

密度汎関数理論 (density functional theory:DFT) は、分子系の電子状態を知る、という目的は同じだが、そのアプローチが全く異なる方法である。DFT は、「電子基底状態のエネルギーは電子密度によって一意的に定められる」という、Hohenberg-Kohn の定理を基盤としている。この定理は厳密な電子エネルギーが電子密度の汎関数で表現できることを意味している。(汎関数は関数の関数という意味。) しかし、問題はエネルギーに対する厳密な密度汎関数がどのような形をしているのかが分からないことである。そこで、厳密なエネルギーが以下の項に分割できるとする、

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T[\rho] + E_{\text{ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho], \quad (47)$$

$$T[\rho] = \sum_i -\frac{1}{2} \langle \phi_i | \nabla_i^2 | \phi_i \rangle \quad (48)$$

$$E_{\text{ne}}[\rho] = \sum_I \int \frac{Z_I \rho(r_i)}{|r_i - R_I|} dr_i \quad (49)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_i) \rho(r_j)}{|r_i - r_j|} dr_i dr_j, \quad (50)$$

ここで、式 (48) - (50) は、それぞれ運動エネルギー、電子・核引力、電子・電子反発を表わし、電子密度から即座に計算できる。式 (47) の右辺最後の項、 E_{xc} が未知で、交換・相関効果を表す項である。2つの効果が分離できるとすると、

$$\begin{aligned} E_{\text{xc}}[\rho] &= E_{\text{x}}[\rho] + E_{\text{c}}[\rho], \\ &= \int \rho(r) \epsilon_{\text{x}}[\rho] dr + \int \rho(r) \epsilon_{\text{c}}[\rho] dr, \end{aligned} \quad (51)$$

となる。ここで、 ϵ_{x} と ϵ_{c} は粒子あたりのエネルギー (エネルギー密度) である。これらが分かれば、1 電子波動関数 (分子軌道) は以下の Kohn-Sham 方程式で決定される、

$$\left[\hat{h}_1 + \sum_j \hat{J}_j + V_{\text{xc}} \right] \phi_i = \epsilon_i \phi_i, \quad (52)$$

$$V_{\text{xc}} = \frac{\partial E_{\text{xc}}[\rho]}{\partial \rho(r)}. \quad (53)$$

KS 方程式は HF 方程式 [式 (8)] とよく似ている。1 電子演算子とクーロン演算子は同じで、違いは、HF 方程式の交換項が KS 方程式では交換・相関汎関数に置き換わっていることである。このことは、KS 方程式が HF 方程式とほぼ同じ計算負荷で解けることを意味する。それにも関わらず、KS 方程式では、 ϵ_{x} と ϵ_{c} を通して、交換だけでなく電子相関を考慮することができる。従って、DFT 法は電子相関法に置き換わる手法として世の注目を集める存在となった。

DFT 法の問題は、厳密な密度汎関数が存在することは分かっても、それを導出する方法が分からないことである。そのため、多くの研究者がそれぞれのアイディアで交換・相関汎関数 ($\epsilon_{\text{x}}, \epsilon_{\text{c}}$) を提案してきた。その

詳細は立ち入らないが、文献 [2] が歴史的経緯も含めて詳しい。ここでは、pure 汎関数、hybrid 汎関数、長距離補正、分散力補正に分類し、よく用いられる汎関数を表1にまとめた。pure 汎関数は、純粋に DFT の定式化に沿った汎関数である。HF 交換を必要としないため、計算負荷が小さく、また並列化スケーリングも良い。しかし、pure 汎関数は精度が不十分であることが多い。hybrid 汎関数と長距離補正汎関数は HF 交換を利用する汎関数である。精度は pure 汎関数よりもはるかに良くなるが、計算負荷も大きくなる。長距離補正 DFT は、long-range correction あるいは range separated と呼ばれる汎関数で、電子間距離が長距離において HF 交換の比率が大きくなるように作られた汎関数である。多くの場合、計算負荷と精度は hybrid 汎関数と同程度だが、電荷移動状態、Rydberg 状態など、長距離相互作用が効く系でその効果が発揮される。分散力補正は、van der Waals ポテンシャル ($-C_6r^{-6} + C_{12}r^{-12}$) を加える汎関数である。 C_6 と C_{12} のパラメータセットにいくつか種類があるが、Grimm らの D3 補正が現在よく用いられている。分散力補正は他の汎関数とは独立に加える。例えば、B3LYP に D3 補正を加えたものを B3LYP-D3 と表記する。

表1 DFT 汎関数の種類と代表的な汎関数

pure	hybrid	long-range corr. range separated	dispersion
定式化された 汎関数	HF 交換を混ぜる	電子間距離により HF 交換の量を変える	分散力を入れる
PBE	B3LYP	LC-BLYP	D, D2, D3
BLYP	BHHLYP	CAM-B3LYP	
BP86	PBE1PBE	ω PBE	
	MN15	ω B97M-V	

最後に、最近の動向として、機械学習を用いた汎関数開発を紹介する [3]。余談だが、筆者がアメリカ留学（イリノイ大学）していた際、ある日ラボへ行くと、「Kieron が講演に来るから」とボスに言われて驚いた。Kieron Burke 先生は、PBE 汎関数の”B”で、そんな超有名人がなぜ突然来るのか、と聞くと、東海岸に用事があり、車で横断旅行しながら行く道々で大学を立ち寄って講演をしているのだという。なお、Burke 先生はカルフォルニア大 Irvine 校の教授である。突然のアナウンスだったが、150 人ほどの教室は満席に埋まり、そこで Burke 先生が講演されたのが機械学習で DFT 汎関数を構築する、という話だった。2011 年頃のことで、Deep learning が登場する数年前である。その研究を始めるきっかけは、ドイツの学会へ行った際、同じ会場で情報系の学会があり、偶然バスで隣りに座った人と話が弾んで、面白そうだからやってみよう、となったそうである。当時は、ただの思いつきを軽いノリでやってる印象を受けたが、その後、機械学習はブームとなり、10 年かけて Chem. Rev. に研究がまとめているのを見ると、Burke 先生の先見の明と戦略はやはりすごい。文献 [3] によれば、強い相関（結合解離など）も記述できる汎関数が構築できる見込みが立ってきたが、プログラムに実装するには汎関数生成を一般化するのが難しく課題が残っている。

参考文献

1. F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, 3rd-Edition (2017).
2. 常田貴夫, "密度汎関数法の基礎", 講談社, (2012)
3. B. Kalita, L. Li, R. J. McCarty, and K. Burke, "Learning to Approximate Density Functionals", Chem. Rev. 54, 818-826 (2021).

2.6 基底関数とは？

基底関数は分子軌道を表現する関数系のことである [1]。分子軌道を以下のように展開する、

$$\phi_i = \sum_a C_{ia} \chi_a^{\text{CGTO}}, \quad (54)$$

ここで、 χ_a^{CGTO} は縮約ガウス関数で、ガウス関数の和で表わされる関数である。水素原子の電子波動関数は $\exp(-\alpha r)$ の関数形を持つが、2 電子積分に現れる多中心積分が難しいため、より積分が容易なガウス関数が用いられる。

基底関数は様々な種類があるが、最も基本は最小基底 (minimum basis sets) と呼ばれるもので、原子軌道だけで構成される。例えば、水素は s 関数が 1 個、炭素は s 関数が 2 つと p 関数が 1 つで合計 5 個の関数になる (p 関数は px, py, pz の 3 つある)。これを、それぞれ [1s]、[2s1p] と表記する。次に、価電子軌道を倍増させる split valence (SV) 基底があり、2 倍にしたものは double zeta (DZ)、3 倍は triple zeta (TZ) と呼ばれる。さらに、角運動量の大きい分極関数を加えたのが、split valence polarization (SVP) と呼ばれる基底である。なかでも DZP は最もよく用いられ、水素原子は [2s1p] で 5 個、炭素原子は [3s2p1d] で 14 個である。この他、ガウス関数の係数が小さい、空間的に広がった diffuse 関数がある。diffuse 関数を加えたものを DZP+, TZP+ などと表記する。多少バリエーションはあるが、概ね、水素原子と炭素原子の基底関数は、DZP+ で [3s2p](9 個)、[4s3p2d](23 個) で、TZP で [3s2p1d](14 個)、[4s3p2d1f](30 個) である。基底関数の種類と数を覚える必要はないが、量子化学計算の計算負荷は基底関数の数にスケールするため、計算対象の分子に何個の基底関数が使われているのかは把握しておくが良い。表2に良く使われる基底関数の名前を挙げる。基底関数の詳細情報は [2] にまとまっている。

表2 よく使われる基底関数

	DZP	TZP	DZP+
Pople	6-31G(d,p)	6-311G(2df,2pd)	6-31++G(d,p)
Dunning	cc-pVDZ	cc-pVTZ	aug-cc-pVDZ
Ahlrich	def2-SVP	def2-TZVP	def2-SVPD

量子化学計算では、方法と基底関数をペアにして、計算レベルを指定する。例えば、MP2/6-31G(d,p)、PBE/def2-SVP のように表記する。筆者自身の経験では、pure DFT と DZP の組み合わせで初期計算の後、hybrid DFT あるいは MP2 と DZP, TZP, DZP+ の組み合わせで精度を上げる。最後に CCSD(T)/TZP のような高精度計算で結果を refine できると理想的だが、系が大きいと CCSD(T) はできないことも多い。計算方法と基底関数のバランスは大事である。B3LYP/cc-pV5Z や CCSD(T)/cc-pVDZ のように、片方だけを高精度にするのは意味がない。また、ベンチマークを取るときには、

PBE/cc-pVDZ, B3LYP/cc-pVDZ, LC-BLYP/cc-pVDZ, MP2/cc-pVDZ

のように基底関数を揃えて計算方法を比較したり、

MP2/cc-pVDZ, MP2/cc-pVTZ, MP2/cc-pVQZ

のように、方法を揃えて、基底関数を比較するのが良い。

参考文献

1. F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, 3rd-Edition (2017).
2. <https://www.basissetexchange.org/>

2.7 その他の方法について

2.4節では、HF 解を電子相関法により改善する方法を見てきたが、歴史的には、HF 解すら計算できない時代があり、その頃に考案されたのが半経験的手法である。この方法では、まず基底関数を最小基底とし、さらに異なる原子に属する基底関数の積をゼロとする。この方法は、neglect of diatomic differential overlap (NDDO) 近似と呼ばれる。しかし、そもそも最小基底での HF 計算は精度が悪い上に、さらに異なる原子間の相互作用を無視するため、ほとんど使い物にならない。そこで残っている積分をパラメータフィッティングした方法が提案された。AM1[2] では少数の原子プロパティを再現するように手動でパラメータ化されたが、PM3[3] では分子を含む多くのプロパティに対し系統的にパラメータフィッティングがなされた。半経験的手法は MD 計算では CHARMM、AMBER などのプログラムに導入されている。Stewart は PM3 を発展させた PM6、PM7 を開発し、MOPAC プログラムで公開している [4]。

もう 1 つの半経験的手法として、density functional tight binding (DFTB) 法を挙げる [5]。DFTB 法は中性原子の電子密度 (ρ_a^0) の重ね合わせで分子の電子密度を表し、これを参照として、本物の電子密度をテイラー展開で表し、self-consistent charge (SCC) DFTB 法はテイラー展開の 2 次までを、DFTB3 では 3 次までを考慮する。DFTB3 の全エネルギーは次のように表される、

$$E^{\text{DFTB3}} = \sum_{iab} \sum_{\mu \in a} \sum_{\nu \in b} n_i c_{\mu i} + E^{\text{rep}} + c_{\nu i} H_{\mu\nu}^0 + \frac{1}{2} \sum_{ab} \Delta q_a \Delta q_b \gamma_{ab} + \frac{1}{3} \sum_{ab} \Delta q_a^2 \Delta q_b \Gamma_{ab}, \quad (55)$$

ここで、 a, b は原子、 μ, ν は原子軌道、 i は分子軌道に対するインデックスで、 n_i は分子軌道の占有数で、 $\Delta q_a = q_a - q_a^0$ は総電荷である。 $H_{\mu\nu}^0$ は原子 a と b の電子間のハミルトニアン行列要素で、 E^{rep} は反発エネルギーである。 $H_{\mu\nu}^0$ と E^{rep} は参照密度で決まるゼロ次の項で、DFTB ではこれらをあらかじめ計算し、数表にしてある。そのため、実行時にハミルトニアンを積分する必要がなく、KS 法より桁違いに速い計算が実現する。これらは、最小基底で DFT 計算 (PBE 汎関数) を用いて決められているため、DFTB は PBE に対する近似と言われる。これらのパラメータは Slater-Koster ファイルと呼ばれる形式で公開されている [6]。

式 (55) の γ_{ab} と Γ_{ab} はそれぞれ 2 次と 3 次テイラー展開で現れる項である。実際の表式は文献 [5] に譲るが、これらの項には総電荷 Δq_a があるため、電子密度と電荷が self-consistent になるまで繰り返す必要がある。そのため、SCC-DFTB と DFTB3 は計算量が増えるが、これを導入することで精度は格段に上がる。DFTB 法を実装した DFTB+ プログラムが公開されている [7]。

最近、DFTB 法はさらに発展している。早稲田大学の中井グループを中心に divide-and-conquer (DC)-DFTB 法が開発されている [8]。DFTB は積分をしなくても良いため、ボトルネックとなるのはハミルトニアン行列の対角化である。このステップを DC 法を用いることで高並列化・高速化を達成している。また、Bonn 大学の Grimme グループを中心に GFNn-xTB 法が開発されている [9]。GFN1-xTB 法は、Hamiltonian に対して DFTB3 と同じ近似 (3 次テイラー展開) を採用するが、原子間でパラメータ化するのではなく、AM1 や PM3 のように分子積分に対してパラメータ化が行われている。そのため、原子番号 86 までの広い原子種をえるのが特徴である。さらにこれを高精度化した GFN2-xTB が 2019 年に発表されている。これらの方法を実装したプログラム xtb が公開されている [10]。

さて、最後に量子コンピュータについて触れておく。量子コンピュータを用いて分子を計算するアルゴリズムが提案されたのは、実はかなり昔のこと [7] だが、近年、D-Wave, IBM Q, Google AI など実機の登場により、これを量子化学計算に使う研究は急速に進化している [8-12]。私自身は不勉強で適切なコメントをできないが、計算化学の発展が計算機の進化に支えられているのはいつの時代もそうである。2000 年初頭は、毎年 CPU クロック周波数が上がり（値段は下がり）、放って置いても計算がどんどん速くなる時代だった。2000 年後半は並列計算機が進み、2010 年以降は GPU が台頭した。並列性のある方法（例えば、MD 計算）はその恩恵を大きく受けたが、量子化学計算へのインパクトは限定的だったように思う。（スクラッチから作り直した TeraChem や QSimulate は例外である。）一方、量子コンピュータが量子化学計算に与えるインパクトは明らかなので、これからの進展がとても楽しみである。

参考文献

1. F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, 3rd-Edition (2017).
2. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, "AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Model." J. Am. Chem. Soc. 107, 3902-3909 (1985).
3. J. J. P. Stewart, "Optimization of Parameters for Semi-Empirical Methods I-Method." J. Comp. Chem. 10, 209-220, (1989).
4. MOPAC2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://openmopac.net/>
5. M. Gaus, Q. Cui, and M. Elstner, "DFTB3: Extension of the Self-Consistent-Charge Density-Functional Tight-Binding Method (SCC-DFTB)." J. Chem. Theory Comput. 7, 931-948 (2011).
6. <https://dftb.org/>
7. B. Hourahine et al., "DFTB+, a software package for efficient approximate density functional theory based atomistic simulations", J. Chem. Phys. 152, 124101 (2020). <https://dftbplus.org/>
8. H. Nishizawa, Y. Nishimura, M. Kobayashi, S. Irle, and H. Nakai, "Three pillars for achieving quantum mechanical molecular dynamics simulations of huge systems: Divide-and-conquer, density functional tight-binding, and massively parallel computation." J. Comput. Chem. 37, 1983-1992 (2016).
9. C. Bannwarth, S. Grimme, et al., "Extended tight-binding quantum chemistry methods." WIREs Comput. Mol. Sci. 11, e1493 (2021).
10. Semiempirical Extended Tight-Binding Program Package <https://github.com/grimme-lab/xtb>
11. A. Aspuru-Guzik, A. D. Dutoi, P. J. Love, and M. Head-Gordon, "Simulated Quantum Computation of Molecular Energies", Science 309, 1704-1707 (2005).
12. Y. Cao, A. Aspuru-Guzik et al., "Quantum Chemistry in the Age of Quantum Computing." Chem. Rev. 119, 10856-10915 (2019).
13. J. Lee, W. J. Huggins, M. Head-Gordon, and K. B. Whaley, "Generalized Unitary Coupled Cluster Wave functions for Quantum Computation." J. Chem. Theory Comput. 15, 311-324 (2019).
14. W. Mizukami, K. Mitarai, Y. O. Nakagawa, T. Yamamoto, T. Yan, and Y. Onishi, "Orbital optimized unitary coupled cluster theory for quantum computer." Phys. Rev. Research 2, 033421

- (2020).
15. P. Verma, L. Huntington, M. P. Coons, Y. Kawashima, T. Yamazaki, and A. Zaribafiyani, "Scaling up electronic structure calculations on quantum computers: The frozen natural orbital based method of increments.", J. Chem. Phys. 155, 034110 (2021).
 16. Y. Kawashima et al., "Efficient and Accurate Electronic Structure Simulation Demonstrated on a Trapped-Ion Quantum Computer." arXiv:2102.07045.

3 量子化学計算（実践編）

3.1 水分子の量子化学計算

本節では、水分子を構造最適化し、その分子軌道を調べよう。計算に用いるファイルは、`3.1_water` ディレクトリに置かれている。`.com` 拡張子のファイルは Gaussian16 のインプットファイルである。まず、水分子の構造最適化計算を実行しよう。これには、`water.com` を用いる。

File 1 3.1_water/water.com

```
1 %NprocShared=16
2 %chk=water.chk
3 %mem=1gb
4 #P B3LYP/cc-pVDZ opt
5
6 B3LYP/cc-pVDZ water
7
8 0 1
9 O 0.0 0.0 0.0
10 H 1.5 0.0 0.0
11 H 0.0 1.5 0.0
12
```

- 1 行目 計算に使用するコア数を指定
- 2 行目 checkpoint ファイルを指定
- 3 行目 使用メモリー 1GB を指定
- 4 行目 計算方法に B3LYP、基底関数に cc-pVDZ を使用し、構造最適化 (opt)
- 5 行目 空行
- 6 行目 任意のタイトル
- 7 行目 空行
- 8 行目 電荷 (0) とスピン多重度 (1)
- 9-11 行目 水分子の初期構造の XYZ 座標
- 12 行目 最後に空行が必要

4 行目の `opt` が構造最適化を指示するキーワードである。9-11 行目が初期構造である。それぞれの行に、(原子種、x、y、z) を指定する。単位は Angstrom である。この例では、酸素原子を原点に置き、x 軸と y 軸上に酸素から 1.5Å 離れたところに水素原子が置かれている。これは、水分子の構造としては誤っているが、構造最適化の効果を分かりやすくするため、わざと間違った構造を入力している。

次に、ジョブを実行しよう。Gaussian16 の実行スクリプトは、`run1.sh` である。

File 2 3.1_water/run1.sh

```
1 #!/bin/bash
2
3 module load gaussian
```

```

4
5  MOL=water
6  export GAUSS_SCRDIR=/scr/$USER/${MOL}.$$
7  mkdir -p $GAUSS_SCRDIR
8
9  (time g16 < ${MOL}.com) > ${MOL}.out 2>&1
10 rm -r $GAUSS_SCRDIR
11
12 formchk ${MOL}.chk
13 for i in `seq 1 7`; do
14     cubegen 0 MO=${i}  ${MOL}.fchk ${MOL}.MO${i}.cub 0 h
15 done

```

3 行目 Gaussian16 の設定

5 行目 ジョブ名を設定

6-7 行目 スクラッチディレクトリを設定し、作成

9 行目 Gaussian16 を water.com から実行し、water.out に出力

10 行目 スクラッチディレクトリを削除

12 行目 chk ファイル (バイナリ) を fchk ファイル (アスキー) へ変換

13-15 行目 fchk から、分子軌道 (1-7) を読み込み、cub ファイルを作成

3 行目の、module コマンドは、本講義で用いるクラスターに用意されているツールである。一般の設定方法は、Gaussian のインストールマニュアルなどを参照してほしい。このスクリプトを以下のコマンドで実行する。

```
./run1.sh &
```

最後の"&" は、ジョブをバックグラウンドで流すためのものである。

構造最適化計算の結果は water.out に出力されている。最適化構造は以下の箇所に書かれている。

File 3 3.1_water/water.out

```

1  Optimization completed.
2  -- Stationary point found.
3
4  -----
5  !      Optimized Parameters      !
6
7  (中略)
8
9  Input orientation:
10 -----
11 Center      Atomic      Atomic      Coordinates (Angstroms)
12 Number      Number      Type          X          Y          Z
13 -----
14      1          8          0          0.214851    0.214851    0.000000
15      2          1          0          1.177665    0.107483   -0.000000
16      3          1          0          0.107483    1.177665    0.000000
17 -----

```

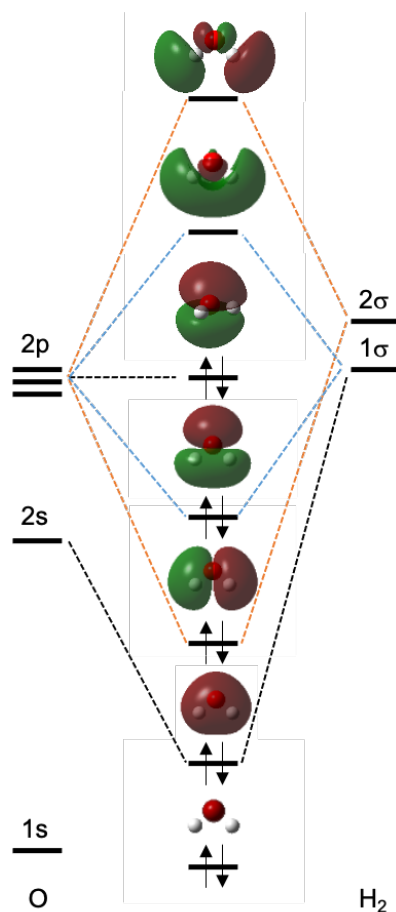


図3 水分子の分子軌道。

最適化の各ステップでの B3LYP エネルギーを grep コマンドで抜き出すと、

```
> grep "SCF Done" water.out
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.2380813686 A.U. after 12 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.2843837113 A.U. after 10 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.3623955670 A.U. after 9 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.4016244756 A.U. after 9 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.4202986740 A.U. after 10 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.4206075123 A.U. after 9 cycles
SCF Done: E(RB3LYP) = -76.4206270469 A.U. after 7 cycles
```

となり、エネルギーが徐々に下がり、収束していることが分かる。GaussView を用いると、最適化に沿った構造変化を可視化することができる。

cubegen は、fchk ファイルを読み込み、空間グリッド上で分子軌道や電子密度を計算する後処理ツールである。run1.sh の 13-15 行目で、分子軌道を cub ファイルに保存している。cub ファイルは、GaussView や

VMDなどで可視化できる。図3に水分子の分子軌道と電子配置を示す。 H_2O の分子軌道を、酸素の原子軌道と H_2 の分子軌道の相互作用と考えることができる。

`water_anion.com`と`water_cation.com`は、 H_2O^- と H_2O^+ のインプットファイルである。

File 4 3.1_water/water_anion.com

```
1 %NprocShared=16
2 %oldchk=water.chk
3 %chk=water_anion.chk
4 %mem=1gb
5 #P B3LYP/cc-pVDZ opt geom=checkpoint
6
7 B3LYP/cc-pVDZ water -1
8
9 -1 2
10
```

2行目 既存のcheckpoint ファイルを読む

5行目 `geom=checkpoint` で、既存のcheckpoint ファイルから構造を読む

9行目 電荷 (-1) とスピン多重度 (2)

9行目の電荷とスピンの、`water.com`とは異なっていることに注意しよう。また、`water.chk`から構造を読む、すなわち、中性水分子の最適化構造を初期構造としている。`run2.sh`は実行スクリプトである。

`./run2.sh &`

陰イオンおよび陽イオンのアウトプットファイルから、"SCF Done"にあるエネルギーを探し、中性水分子のエネルギーを引くことで、電子親和力とイオン化エネルギーが得られる。

練習課題

1. 水分子のインプットを真似て、自分の分子を作成し、構造最適化してみよう。
2. 計算された水の電子親和力とイオン化エネルギーを実験値と比較してみよう。また、Koopmansの定理により、中性分子の軌道エネルギーから推定される値とも比較してみよう。

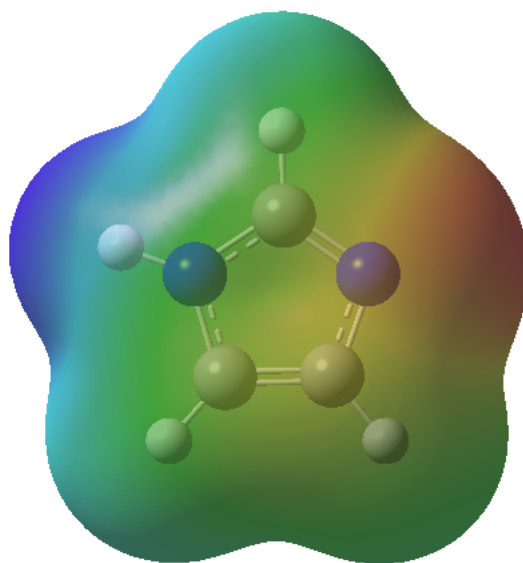


図4 電子密度の等値面に沿った、イミダゾールの静電ポテンシャルのカラープロット。赤は負値、青は正值である。

3.2 イミダゾールの静電ポテンシャル

本節では、イミダゾールの静電ポテンシャルをプロットしよう。計算に用いるファイルは、3.2_imidazole ディレクトリに置かれている。まず、GaussView で分子を作成する。新規作成で、pyrole をテンプレートに選択し、炭素の1つを窒素に変える。窒素の種類は、"Nitrogen Trivalent (A-A-LP)" を指定する。これを Gaussian のインプットとして保存し、計算方法などを編集したのが imidazole.com である。

run.sh は、3.1 節と同様のスクリプトで、Gaussian16 を実行し、後処理で cubegen で電子密度と静電ポテンシャルを計算する。

File 5 run.sh

```

1  #!/bin/bash
2  MOL=imidazole
3  (省略)
4
5  formchk ${MOL}.chk
6  cubegen 0 Density=SCF  ${MOL}.fchk ${MOL}.density.cub 0 h
7  cubegen 0 Potential=SCF ${MOL}.fchk ${MOL}.esp.cub    0 h

```

6 行目 fchk ファイルから電子密度を生成

7 行目 fchk ファイルから静電ポテンシャルを生成

これまでと同様に、`run.sh` を実行する。

```
./run.sh &
```

得られた cub ファイルを GaussView で可視化する。まず、imidazole.density.cub を開き、Result → Surface → Surface Action → New Surface で電子密度を表示する。次に、Cube Action → Load Cube で、imidazole.esp.cub を読む。Cubes Available で電子密度をハイライトした後、Surface Action → New Mapped Surface で、Electrostatic Potential を選択すると、図4のようなカラープロットが得られる。この図から、分子が、正負に帯電している様子がよく分かる。

練習課題

1. GaussView の View → Display format を調整し、きれいな図を作成しよう。
2. ESP の 3 次元プロットを、原子電荷 (Mulliken 電荷, natural 電荷, ESP 電荷) と比較してみよう。

3.3 蛍光分子の電子励起状態

ローダミンは蛍光色素としてよく知られており、細胞標識や色素レーザーなど、多岐にわたる用途で用いられている。ローダミン類は、図5(a) のように書かれるが、置換基を変えることで、様々な色の蛍光が得られることが知られている。例えば、ベンゼン環にカルボン酸を持つローダミン 1 [図5(b)] は緑色、さらにエチル基を置換基に持つローダミン 2 図 [5(c)] は赤に近い橙色に発光する。

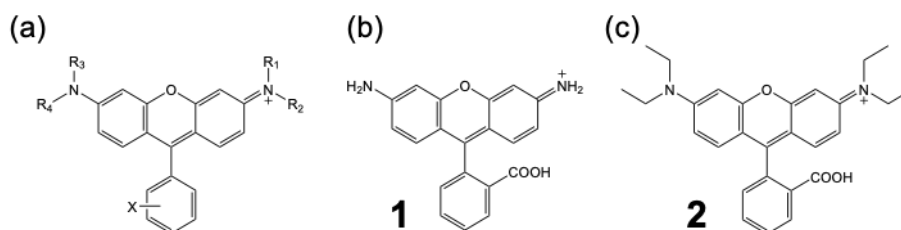


図5 ローダミンの化学式 (左) と、今回の計算で最適化した分子の構造 (右)。

本節では、ローダミン 1, 2 の電子励起状態を計算しよう。計算に用いるファイルは、3.3_rhodamine ディレクトリに置かれている。`rhodamine1.com` と `rhodamine2.com` は基底状態での構造最適化計算で、内容は今までと同じである。`rhodamine1_tddft.com` は、基底状態の安定構造において、TDDFT 法で電子励起状態を計算するインプットで、以下のようにになっている。

File 6 rhodamine1_tddft.com

```
1 NprocShared=16
2 oldchk=rhodamine1.chk
3 chk=rhodamine1_tddft.chk
4 mem=1gb
5 #p B3LYP/cc-pVDZ TD=(singlets,root=1)
6 geom=checkpoint guess=read
```

```

7
8 rhodamine TDDFT
9
10 1 1
11

```

5 行目 TD=(singlets, root=1) で TD-DFT を計算
 6 行目 chk ファイルから、構造と初期 MO を読む
 10 行目 電荷が +1 であることに注意

rhodamine2_tddft.com も同様である。実行スクリプトは、run.sh である。主要部を抜粋すると、

File 7 run.sh

```

1 for i in 1 2; do
2   MOL=rhodamine${i}
3   (time g16 < ${MOL}.com) > ${MOL}.out 2>&1
4   formchk ${MOL}.chk
5   cubegen 0 MO=HOMO ${MOL}.fchk ${MOL}.HOMO.cub 0 h
6   cubegen 0 MO=LUMO ${MOL}.fchk ${MOL}.LUMO.cub 0 h
7
8   (time g16 < ${MOL}_tddft.com) > ${MOL}_tddft.out 2>&1
9 done

```

3 行目 構造最適化計算
 5-6 行目 fchk ファイルから HOMO, LUMO を取得
 8 行目 TD-DFT による励起状態計算

スクリプト内で、for 文を使って、2 つの分子を回していることに注意しよう。

この計算は時間がかかるので、アウトプットファイルをじっくり見てみよう。

File 8 rhodamine1.out

```

1 (中略)
2
3 Input orientation:
4 -----
5 Center      Atomic      Atomic      Coordinates (Angstroms)
6 Number      Number      Type        X           Y           Z
7 -----
8      1         6         0      3.589870   -1.824081   -0.067916
9      2         6         0      2.324860   -2.446904   -0.031233
10 (中略)
11      40         1         0     -1.206035    0.176040   -3.216703
12 -----
13 (中略)
14 Standard basis: CC-pVDZ (5D, 7F)
15 Ernie: Thresh= 0.10000D-02 Tol= 0.10000D-05 Strict=F.

```

```

15 Ernie: 50 primitive shells out of 625 were deleted.
16 There are 450 symmetry adapted cartesian basis functions of A symmetry.
17 There are 425 symmetry adapted basis functions of A symmetry.
18 425 basis functions, 930 primitive gaussians, 450 cartesian basis functions
19 (中略)
20 SCF Done: E(RB3LYP) = -1106.22100154 A.U. after 16 cycles
21 NFOck= 16 Conv=0.51D-08 -V/T= 2.0068
22 (中略)
23 Item Value Threshold Converged?
24 Maximum Force 0.075950 0.000450 NO
25 RMS Force 0.011895 0.000300 NO
26 Maximum Displacement 1.524962 0.001800 NO
27 RMS Displacement 0.268801 0.001200 NO
28 (中略)
29 Job cpu time: 0 days 3 hours 52 minutes 51.6 seconds.
30 Elapsed time: 0 days 0 hours 14 minutes 38.5 seconds.

```

2-11 行目のように、アウトプットの初めの方(”Input orientation”で検索)に、原子と XYZ 座標が出力されている。原子数などに間違いがないか、ここで確認すると良い。13-18 行目(”basis”で検索)には基底関数の情報が書かれている。指定した基底関数(cc-pVDZ)が選ばれていることと、基底関数の数(425 個)を確認しておこう。その後、Kohn-Sham 計算が行われ、エネルギーが出力(20 行目)された後、核座標微分の計算が行われ、収束状況が出力される(24-27 行目)。Gaussian では、構造最適化の基準が 4 つあり、全ての基準を満たされるまで計算が繰り返される。最適化が難しいジョブでは、この出力をよく注意してみることが大事である。計算が無事に終了すると、最後に CPU 時間と経過時間が出力される(29, 30 行目)。

rhodamine1_tddft.com では、基底状態で最適化された構造における励起状態のエネルギーを TD-DFT により計算している。励起エネルギーは以下の箇所に出力される。

```

Excited State 1: Singlet-A 3.0337 eV 408.69 nm f=0.5917 <S**2>=0.000
85 -> 89 -0.11068
86 -> 87 0.69201

```

励起エネルギーと振動子強度は、それぞれ、3.03 eV (= 408.69 nm) と 0.5917 と得られている。また、その直後の出力は励起状態の性質を表しており、86 → 87 (HOMO-LUMO 励起) が 7 割、85 → 89 が 1 割強を占めていることが分かる。

練習課題

1. ローダミン 1 と 2 で、原子数、基底関数の数、最適化のサイクル数、計算時間を確認しよう。
2. 1 と 2 の違いを、HOMO、LUMO の広がり方から考察してみよう。また、置換基の効果を有機化学的に解釈し、計算結果と比較してみよう。

4 分子動力学計算（基礎編）

4.1 分子動力学計算とは？

全原子分子動力学 (All-atom molecular dynamics: MD) 法は、原子に働く力とニュートンの運動方程式に基づき、分子運動を求める計算法である [1]。\$I\$ 番目の原子の位置と力を、それぞれ \$\mathbf{R}_I\$ と \$\mathbf{F}_I\$ とすると、ニュートンの運動方程式は、

$$\mathbf{F}_I = m_I \ddot{\mathbf{R}}_I, \quad (56)$$

である。ただし、\$m_I\$ は \$I\$ 番目の原子の質量で、\$\ddot{\mathbf{R}}_I\$ は \$\mathbf{R}_I\$ の時間に対する 2 階微分、すなわち、加速度である。式 (56) に基づき、原子位置を数値的に時間発展させる。\$\mathbf{R}_I\$ を時間に対してテイラー展開すると、

$$\begin{aligned} \mathbf{R}_I(t + \delta t) &= \mathbf{R}_I(t) + \delta t \dot{\mathbf{R}}_I(t) + \frac{\delta t^2}{2} \ddot{\mathbf{R}}_I(t) + O(\delta t^3), \\ &= \mathbf{R}_I(t) + \delta t \mathbf{v}_I(t) + \frac{\delta t^2}{2m_I} \mathbf{F}_I(t) + O(\delta t^3), \end{aligned} \quad (57)$$

となり、ある時刻 \$t\$ における原子の位置 (\$\mathbf{R}_I\$) と速度 (\$\mathbf{v}_I\$)、およびそこに掛かる力 (\$\mathbf{F}_I\$) が分かれば、微小時間進んだ時刻 \$t + \delta t\$ における位置を予測できる。これを繰り返し実行することで、トラジェクトリ (軌跡) \$\mathbf{R}_I(t)\$ が得られる。なお、実際の MD 計算では、より精度の高い時間発展アルゴリズムが用いられる。例えば、速度ベルレ法では、

$$\mathbf{v}_I(t) = \mathbf{v}_I(t - \delta t) + \frac{\delta t}{m_I} \frac{\mathbf{F}_I(t) + \mathbf{F}_I(t - \delta t)}{2}, \quad (58)$$

$$\mathbf{R}_I(t + \delta t) = \mathbf{R}_I(t) + \delta t \mathbf{v}_I(t) + \frac{\delta t^2}{2m_I} \mathbf{F}_I(t), \quad (59)$$

のように更新することで、精度が \$O(\delta t^4)\$ に保たれる。

上記の計算には、時刻 \$t\$ に原子に働く力が必要がある。力は内部ポテンシャルの微分で与えられるので、

$$\mathbf{F}_I(t) = -\frac{\partial V_n}{\partial \mathbf{R}_I} \Big|_{\mathbf{R}_I = \mathbf{R}_I(t)}, \quad (60)$$

により計算できる。ここで、\$V_n\$ は電子状態理論から得られる PES[式 (4)] である。MD 計算の各ステップで、原子に働く力を量子化学計算で求め、MD 計算により分子運動を求める計算を *ab initio* MD あるいは第 1 原理 MD と呼ぶ。*ab initio* MD は信頼性と精度が高いが、計算コストが非常に大きいのが欠点である。そこで、\$V_n\$ を物理モデルに基づく関数系で表わしたのが、empirical force field (経験力場) である。生体分子の経験力場は、90 年代から精力的に開発され、なかでも OPLS、CHARMM、AMBER が有名で、現在も発展している [2-4]。これらの力場は、細かな違いはあるものの、基本的には、結合項と非結合項からなる。

$$V^{\text{FF}} = V_{\text{bonded}} + V_{\text{nonbonded}}, \quad (61)$$

前者は、結合長 (\$r\$)、結合角 (\$\theta\$)、2 面角 (\$\tau\$) の関数で表わされ、

$$V_{\text{bonded}} = \sum_n \frac{k_n^{(r)}}{2} (r_n - r_n^{(0)})^2 + \sum_n \frac{k_n^{(\theta)}}{2} (\theta_n - \theta_n^{(0)})^2 + \sum_n k_n^{(\tau)} [1 - \cos(a_n \tau_n + \delta_n)], \quad (62)$$

後者は、原子電荷による静電ポテンシャルと Lennard-Jones ポテンシャルの和である。

$$V_{\text{nonbonded}} = \sum_{I>J} \frac{q_I q_J}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} + \sum_{I>J} \epsilon_{IJ} \left[\left(\frac{R_{IJ}^{\text{min}}}{|R_I - R_J|} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{IJ}^{\text{min}}}{|R_I - R_J|} \right)^6 \right]. \quad (63)$$

これらの関数に含まれる係数はそれぞれの力場のプロトコルに沿って決められている。力場は、その関数形や精度などに限界はあるが、巨大生体分子系の長時間の MD 計算を実現するためにはなくてはならないものである。

近年の計算技術の進化とともに、MD 計算は大きく発展している。GENESIS はプログラムの設計段階から高度な並列化がデザインされ、超並列スーパーコンピュータ（理研・京/富岳、Los Alamos・Trinity）を用いることで、細胞質（1 億原子）や遺伝子（10 億原子）の MD 計算が実現している [5,6]。MD 専用チップを持つ計算機 Anton/Anton2 の登場 [7] により、数百 μ 秒～ミリ秒オーダーの長時間 MD 計算が普通になってきた。また、別の戦略として、短い MD 計算を積み重ね、統計処理を施す方法も開発されている。自由エネルギー面の計算 [8,9] や、Markov State Model(MSM) によるタンパク質の運動解析法 [10] が提案されている。複数の原子を 1 つの粒子に見立てる粗視化 MD も発展している [11]。これらの発展により、従来では考えられなかった複雑で巨大な生体系に対して、信頼性の高いシミュレーションが可能になっている。

参考文献

1. 岡崎進, 吉井範行, コンピュータ・シミュレーションの基礎, 化学同人 (2011).
2. E. Harder et al., "OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins." J. Chem. Theory Comput. 12, 281–296 (2016).
3. J. Huang et al., "CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins." Nat. Methods 14, 71–73 (2017).
4. C. Tian et al., "ff19SB: Amino-Acid-Specific Protein Backbone Parameters Trained against Quantum Mechanics Energy Surfaces in Solution." J. Chem. Theory Comput. 16, 528–552 (2020).
5. I. Yu, I. et al. "Biomolecular Interactions Modulate Macromolecular Structure and Dynamics in Atomistic Model of a Bacterial Cytoplasm." eLife 5, 18457 (2016).
6. J. Jung et al., "Scaling molecular dynamics beyond 100,000 processor cores for large-scale biophysical simulations." J. Comput. Chem. 40, 1919–1930 (2019).
7. D. E. Shaw et al., "Anton 2: Raising the Bar for Performance and Programmability in a Special-Purpose Molecular Dynamics Supercomputer," Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis (SC14), IEEE, 2014, pp. 41-53. (Gordon Bell Prize)
8. R. Harada and A. Kitao, "Parallel cascade selection molecular dynamics (PaCS-MD) to generate conformational transition pathway." J. Chem. Phys. 139, 35103 (2013).
9. D. Zuckerman and L. T. Chong, "Weighted Ensemble Simulation: Review of Methodology, Applications, and Software." Annu. Rev. Biophys. 46, 43-57 (2017).
10. B. E. Husic, V. S. Pande, "Markov State Models: From an Art to a Science." J. Am. Chem. Soc. 140, 2386–2396 (2018).
11. 高田彰二, 粗視化生体分子シミュレーション法, 生物物理 61, 144-151 (2021).

4.2 何が計算できるのか？

前節で述べたように、全原子 MD 計算では、原子に対するニュートンの運動方程式を解く。その結果、原子位置の時間変化であるトラジェクトリが得られ、これを解析することで、様々な物理量を計算できる。なかでも、「化学」として重要な情報は構造探索（サンプリング）だろう。トラジェクトリを可視化し、分子の動きをじっと眺めていると、何かしら inspire されるものである。分子の柔らかい運動やイベントが起こるときの形など、「百聞は一見にしかず」のことわざ通り、目から入っていく情報は示唆に富んでいる。むろん、動画のなかに目を引く現象を見つければ何でもいいわけではない。それは、一瞬のことなのか、頻繁に起こることなのか、再現性があるのか、といった解析と評価はしっかり行う必要がある。MD と量子化学では、サンプリングに対する考え方は対象的である。量子化学計算で行う構造最適化も構造探索だが、初期構造依存は避けられない。例えば、3.3節で実施したローダミン 2 の構造は、末端エチルの配座にバリエーションがあるはずだが、最適化で得られるのは入力構造に最も近いものだけである。構造空間を広くサンプリングし、未知の構造やイベントを発見することは、MD 計算で最も重視されていることである。

このような MD 計算の特徴が、応用として、リガンド結合・創薬に新しい展開を拓いている。生体内では、小分子リガンドが受容体タンパク質に結合することで、タンパク質の構造変化が起こり、さらにそれが次の反応を誘起する、という連鎖反応（カスケード反応）がよく見られる。シグナル伝達はその典型例で、例えば、細胞増殖に関わる情報伝達に異常が起ると、細胞の癌化の原因になることが知られている。従って、健康の害となる反応を止めるには、問題となる受容体タンパク質に結合し、カスケード反応を阻害する分子を導入すれば良い。これが分子論的に見た薬の作用である。計算機を用いて受容体タンパク質と結合する薬の候補化合物を発見する試みは古くからあり、バイオインフォマティクスの分野で研究されてきた。「鍵と鍵穴」モデルに基づき、受容体の結合ポケットにピッタリはまる化合物を探索する方法が開発されてきた。例えば、Autodock Vina は、よく利用されているドッキングプログラムの 1 つである [1,2]。しかし、この計算法ではタンパク質の結合ポケットは頑丈で動かないと仮定されるが、実際にはタンパク質と化合物の相互作用により、結合ポケットの構造変化が誘起され、リガンド結合が起こることが多い。このような現象は induced fit と呼ばれるが、ドッキングシミュレーションでこれを考慮するのは困難であった。そこで、最近、MD 計算による自由エネルギー計算が注目されている [3,4]。GENESIS では、ドッキングで得られたポーズを拡張アンサンブル法の 1 つである gREST 法により refine し、その結合親和力を FEP 法で評価することができる [5]。さらに、MD 計算の応用は、小分子・タンパク質の結合にとどまらず、タンパク質・タンパク質の結合にも拡大している。最近、MD 計算による、コロナウイルス表面にある spike タンパク質と肺胞細胞表面のレセプタータンパク質の結合過程に関する研究が報告された [6]。この研究では、短い MD 計算をつなぎ合わせる Weighted ensemble simulations と探索領域を人工知能で絞るアルゴリズムを組み合わせ、さらに High Performance Computing に載せることで、タンパク質間の自由エネルギー解析を実現したものである。コロナパンデミックが契機とはいえ、現代技術の粋を集めた研究がわずか数ヶ月から 1 年で実現したことは驚くべきことである。Youtube のプレゼンテーションには、この経緯も詳しく解説されている [6]。

さて、MD 計算のもう 1 つの応用先として、注目が上がりつつあるのが高分子材料である。高分子材料は、もともと、ゴムやプラスチックなどを扱う、化学工学の分野だが、今は、マクロな物性（耐久性、可塑性）だけでなく、分子機能を持つ材料が求められている。例えば、プロトン伝導性膜は燃料電池のコア部材であり、イオンを通さず、水分子を選択的に透過する逆浸透 (RO) 膜は海水淡水化に用いられている。近年、環境問題や SDGs への関心の高まりと水素社会の到来におされ、高度に設計された分離膜の開発が期待されている。高

分子をターゲットとした MD 計算の歴史は古く、高分子物理の分野で発展してきた。一方、分子機能を探求するには、原子・分子レベルの知見が必要不可欠である。高分子のコンポーネントにどのような相互作用がどのくらいの強さで働き、また、どのような分子機構で機能が実現するのか、といった、基礎的な理解が必要である。そういう意味では、機能性高分子の MD 計算は発展途上にあり、workflow の確立が早急の課題である [7]。最近、私達は RO 膜に対する MD 計算と量子化学計算を実行し、その構造と振動スペクトルから RO 膜中の水分子の動態を研究した [8]。計算の立場では、生体高分子と高分子材料は似たようなものであり、相互に技術を利用することで、今後の発展が見込まれる [9]。

参考文献

1. O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading." J. Comput. Chem. 31, 455-461 (2010).
2. <http://vina.scripps.edu/>
3. 広川貴次, 「分子シミュレーションを活用したインシリコ創薬」, 計算生命科学の基礎 VII, 神戸大学 (2020).
4. R. Abel, L. Wang, E. D. Harder, B. J. Berne, and R. A. Friesner, "Advancing Drug Discovery through Enhanced Free Energy Calculations." Acc. Chem. Res. 50, 1625 (2017).
5. H. Oshima, S. Re, and Y. Sugita, "Prediction of Protein–Ligand Binding Pose and Affinity Using the gREST+FEP Method." J. Chem. Inf. Mod. 60, 5382-5394 (2020).
6. L. Casalino et al., "AI-Driven Multiscale Simulations Illuminate Mechanisms of SARS-CoV-2 Spike Dynamics." International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage, and Analysis (SC20). Gordon Bell Special Prize. Youtube でプレゼンテーションが公開されている (<https://www.youtube.com/watch?v=EIReA3s1Nwk>) .
7. T. E. Gartner III and A. Jayaraman, "Modeling and Simulations of Polymers: A Roadmap" Macromolecules 52, 755-786 (2019).
8. D. Surblys et al., "Amide A band is a fingerprint for water dynamics in reverse osmosis polyamide membranes." J. Membr. Sci. 596 117705 (2020).
9. 余談だが、実験的には、生化学と高分子は、方法論もフィロソフィーも全く違うのが面白い。これについては機会があれば、講義の中で述べたい。

4.3 どんなインプットが必要？

MD 計算を実行するため、いくつかのインプットファイルを用意する必要がある。筆者自身は量子化学の出身で、インプットは 1 つのファイルに全部書くのが普通だったため、MD 計算を始めた当初はインプットファイルがいろいろあり、どれが何なのかを把握するまで時間がかかった。特に、量子化学計算では分子の追加・削除はとても簡単だが、MD 計算ではたった 1 つのプロトンでも追加・削除はすぐにできないことに戸惑った。ここでは CHARMM 力場のアラニンジペプチド (Ala2) を例に、MD 計算に必要なインプットファイルを解説する。

Ala2 は図6に示すような 22 個の原子からなる分子で、インプットファイルを 4.3_ala2 に置いた。まず、

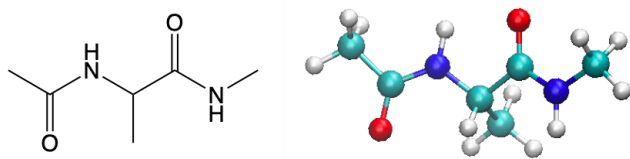


図6 アラニンジペプチドの化学式（左）と 3 次元構造（右）。

proa.pdb は以下のようにになっている。

File 9 proa.pdb											
1	ATOM	1	CL	ALAD	1	-3.300	-1.470	0.401	1.00	0.00	PROA
2	ATOM	2	HL1	ALAD	1	-3.741	-2.419	0.774	1.00	0.00	PROA
3	ATOM	3	HL2	ALAD	1	-3.652	-1.294	-0.637	1.00	0.00	PROA
4	ATOM	4	HL3	ALAD	1	-3.638	-0.636	1.052	1.00	0.00	PROA
5	ATOM	5	CLP	ALAD	1	-1.822	-1.572	0.428	1.00	0.00	PROA
6	ATOM	6	OL	ALAD	1	-1.265	-2.591	0.814	1.00	0.00	PROA
7	(中略)										

これは左から順番に

ATOM 原子 ID 原子ラベル 残基名 残基 ID X 座標 Y 座標 Z 座標 1.00 0.00 セグメント名
 である。PDB はフォーマットが厳密に定義されていて、例えば、X 座標は 31-38 カラム目と決まっているので、カラムがずれないように注意が必要である。proa.psf ファイルは、タイトルの後、以下のエントリーがある、

File 10 proa.psf (NATOM)										
1	22 !NATOM									
2	1	PROA	1	ALAD	CL	CT3	-0.270000	12.0110		0
3	2	PROA	1	ALAD	HL1	HA3	0.090000	1.0080		0
4	3	PROA	1	ALAD	HL2	HA3	0.090000	1.0080		0
5	4	PROA	1	ALAD	HL3	HA3	0.090000	1.0080		0
6	5	PROA	1	ALAD	CLP	C	0.510000	12.0110		0
7	6	PROA	1	ALAD	OL	O	-0.510000	15.9990		0
8	7	PROA	1	ALAD	NL	NH1	-0.470000	14.0070		0
9	(中略)									

これは左から順番に

原子 ID セグメント名 残基 ID 残基名 原子ラベル 原子タイプ 電荷 質量 0

である。原子ラベルと原子タイプの違いは後述する。また、PSF には座標情報がないことに注意しよう。その後、結合項の入力が続く、

File 11 proa.psf (NBOND NTHETA NPHI)										
1	21 !NBOND: bonds									

2	1	5	1	2	1	3	1	4
3	5	7	5	6	7	9	7	8
4	(中略)							
5	36 !NTHETA: angles							
6	1	5	6	1	5	7	2	1 4
7	2	1	3	3	1	4	5	7 8
8	(中略)							
9	41 !NPHI: dihedrals							
10	1	5	7	9	1	5	7	8
11	2	1	5	7	2	1	5	6

NBOND は結合長の項で、2 行目は 1-5、1-2、1-3、1-4、すなわち、CL-CLP、CL-HL1、CL-HL2、CL-HL3 に結合長ポテンシャルを置くことを示す。NTHETA は結合角の項で、6 行目は 1-5-6、1-5-7、2-1-4、すなわち、CL-CLP-OL、CL-CLP-NL、HL1-CL-HL2 に結合角ポテンシャルを置くことを示す。NPHI は 2 面角の項で、意味は同様に、1-5-7-9、すなわち CL-CLP-NL-CA に 2 面角ポテンシャルを置くことを示す。この後、NIMPHI に improper 項、NCRTERM に CMAP 項 (Ramachandran プロットの平面を補正する 2 次元ポテンシャル) がある。力場パラメータは par_all36m_prot.prm に含まれている。このファイルは ala2 だけでなく、タンパク質用のパラメータを全て含む膨大なファイルであるが、以下のように、ATOMS、BONDS、のようにセクションごとに分かれている。

File 12 par_all36m_prot.prm

```

1  ATOMS
2  MASS  -1  H          1.00800 ! polar H
3  MASS  -1  HC          1.00800 ! N-ter H
4  MASS  -1  HA          1.00800 ! nonpolar H
5  MASS  -1  HP          1.00800 ! aromatic H
6  MASS  -1  HB1         1.00800 ! backbone H
7  (中略)
8  BONDS
9  NH2  CT1   240.000    1.4550 ! From LSN NH2-CT2
10 CA   CAI   305.000    1.3750 ! from CA CA
11 CAI   CAI   305.000    1.3750 ! atm, methylindole, fit CCDSS
12 CPT  CA    300.000    1.3600 ! atm, methylindole, fit CCDSS
13 (中略)
14 ANGLES
15 H    NH2  CT1   50.000    111.00 ! From LSN HC-NH2-CT2
16 H    NH2  CT2   50.000    111.00 ! From LSN HC-NH2-CT2, Neutral Gly Nterminus
17 NH2  CT1  CT1   67.700    110.00 ! From LSN NH2-CT2-CT2
18 NH2  CT1  CT2   67.700    110.00 ! From LSN NH2-CT2-CT2
19 NH2  CT1  CT3   67.700    110.00 ! From LSN NH2-CT2-CT2
20 (中略)
21 DIHEDRALS
22 NH2  CT1  C     0          0.0000 1      0.00
23 NH2  CT2  C     0          0.0000 1      0.00 ! Neutral Gly Nterminus
24 NH2  CT1  C     NH1       0.0000 1      0.00

```

```

25 NH2 CT2 C NH1 0.0000 1 0.00 ! Neutral Gly Nterminus
26 (中略)

```

ここで、パラメータは原子タイプで定義されていることに注意しよう。例えば、CL(1)-CLP(5) に対するパラメータは CT3 と C であり、パラメータファイルの中の

```
CT3 C 250.000 1.4900 ! ALLOW ALI PEP POL ARO
```

で与えられ、 $k = 250$, $r_0 = 1.49$ となる。これら 3 つのファイルがあれば、MD 計算を実行することができる。AMBER 力場の場合、inpcrd と prmtop ファイルが使われ、形式は異なるが、情報量は似たものになっている。

これまでに見たように、proa.pdb, proa.psf は Ala2 のような比較的簡単な分子でも、とても手で作成できる代物ではない。そのため、PDB/PSF ファイルの作成には通常モデリングツールを利用する。モデリングツールへの入力となるのはトポロジーファイル (top_all136_prot.rtf) である。このファイルには様々な残基が定義されている。例えば、Ala2 の残基名である ALAD は以下のようにになっている。

```

File 13 top_all136_prot.rtf
1 RESI ALAD 0.00 ! Alanine dipeptide
2 GROUP
3 ATOM CL CT3 -0.27
4 ATOM HL1 HA3 0.09
5 ATOM HL2 HA3 0.09
6 ATOM HL3 HA3 0.09
7 GROUP
8 (中略)
9 GROUP
10 ATOM CB CT3 -0.27 ! HL1 OL OR HR1
11 ATOM HB1 HA3 0.09 ! \ || HL HA || HR /
12 ATOM HB2 HA3 0.09 ! \ || | | || | /
13 ATOM HB3 HA3 0.09 ! HL2---CL--CLP--NL--CA--CRP--NR---CR---HR2
14 GROUP ! / | \
15 ATOM CRP C 0.51 ! / HB1--CB--HB3 \
16 ATOM OR O -0.51 ! HL3 | HR3
17 GROUP ! HB2
18 ATOM NR NH1 -0.47
19 (中略)
20 BOND CL CLP CLP NL NL CA
21 BOND CA CRP CRP NR NR CR
22 DOUBLE CLP OL CRP OR
23 BOND NL HL NR HR
24 (中略)

```

1 行目に残基名と総電荷があり、その後、GROUP ごとに原子ラベル、原子タイプ、電荷が並んでいる。GROUP 内では電荷が整数電荷になる決まりがある。"! "以降はコメントアウトである。分子の絵はなくてもよいが、人が目で見て理解するには有用である。20 行目以降の BOND と DOUBLE は結合パターンで、これに基づき、結合項の力場関数が生成される。

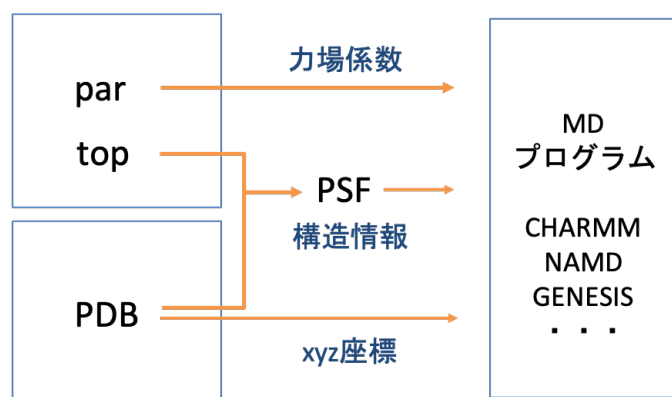


図7 MD 計算セットアップのフローチャート。

図7に、セットアップのフローチャートを示す。トポロジーファイルとパラメーターファイルは MacKerell 教授の HP(http://mackerell.umaryland.edu/charmm_ff.shtml) からダウンロードできる。トポロジーファイルと PDB ファイルから、PSF を生成し、パラメーターファイルと合わせて、MD 計算プログラムへの入力になる。系の原子や分子を変えるときは、トポロジーファイルと PDB ファイルから PSF を作り直す必要がある。もし、新しい分子がトポロジーファイルになれば、新たな残基を定義し、必要な力場パラメータが par ファイルに存在することを確認する。パラメータが不足していれば、似た分子から拝借するか、新たに作成する必要がある。このような操作は、手動でできないわけではないが、簡単ではない。例えば、<https://www.rcsb.org/> からタンパク質の PDB をダウンロードできるが、これがそのまま使えるわけではなく、残基の原子名が微妙に違っているのを直す、水素を追加する、プロトン化する・しないを判断する、欠損を埋める、など、様々な前処理が必要である。これを支援するためのモデリングツールが多く存在する。例えば、CHARMM-GUI、MMTSB、VMD、TLEAP、H++ などがそうである。実践編では CHARMM-GUI を用いたタンパク質のモデリングを行う。

5 分子動力学計算（実践編）

5.1 タンパク質の MD 計算

本節では、水中の G タンパク質の MD 計算を実行する。この計算は、GENESIS の HP に掲載されている

<https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/tutorials2019/tutorial-3-3>

に基づいている。計算に用いるファイルは、5.1_proteinG ディレクトリに置かれており、次の構成になっている。

```
> cd 5.1_proteinG
> ls
1_setup/ 2_minimize/ 3_equilibrate/ 4_production/ 5_analysis/
benchmark/ readme toppar/
```

ディレクトリの番号順に、セットアップ、最小化、平衡化、production、解析、となっており、この順番に実行する。なお、MD 計算では多くの手順が必要になるため、実際の研究でも、このようなディレクトリ構成で整理することが多い。以下、手順を追っていこう。

5.1.1 力場の準備

MD 計算を実行するには、力場が必要である。CHARMM 力場は、MacKerell 教授の HP(http://mackerell.umaryland.edu/charmm_ff.shtml) からダウンロードできる。今回は、使用する CHARMM 力場のファイルが、toppar にすでに置かれている。

```
> ls toppar
par_all36m_prot.prm   top_all36_prot.rtf   toppar_water_ions.str
```

最初の 2 つは、アミノ酸・タンパク質用のパラメータとトポロジーファイルで、3 つ目は水とイオンのファイルである。

5.1.2 CHARMM-GUI によるモデリング

次に系を準備する。Protein G の構造として、2QMT(<https://www.rcsb.org/structure/2QMT>) を元にし、溶媒中（水とイオン）にあるタンパク質を構築する。ここでは、CHARMM-GUI を用いる。CHARMM-GUI はブラウザで動作するアプリケーションで、MD 計算のための様々なモデリングツールが用意されている。別資料 ([AppendixD.charmm-gui/charm-gui.pdf](#)) の画面コピーにもある通り、以下の手順になる。

1. ブラウザで CHARMM-GUI(<https://www.charmm-gui.org/>) へアクセスする。
2. サイドバーの Input Generator → Solution Builder へ進む。
3. Download PDB File で、2QMT を入力する。

4. 元の PDB ファイルには実験で一緒にとれた分子が含まれている事が多い。不要な分子を除き、タンパク質と水分子を選ぶ。なお、目的によって、水分子も除くことがある。
5. 末端やプロトン化状態を選ぶ。極性残基のプロトン化状態は非常に重要で、事前にプロトン化状態を決めておく必要がある。PropKa など極性残基の pKa を見積もり、プロトン化状態を決めると良い。今回は、該当する残基がないため、そのままにする。この画面では、アミノ酸残基のリン酸化、糖化、変異体などもここで設定できる。
6. 水ボックスの大きさと、イオンの種類、濃度を決める。水ボックスは、タンパク質からの距離（デフォルトは 10 Å）を入力するのが便利だが、ボックスサイズを直接入力することもできる。
7. 得られたボックスサイズをメモしておく。
8. 最後まで”Next Step” をクリックする。最後のページで”download tgz” のボタンをクリックすると、ファイル一式を圧縮した charmm-gui.tgz というファイルをダウンロードできる。

ダウンロードした圧縮ファイルをサーバへアップロードし、5.1_proteinGで解凍すると、charmm-gui-xxxx というフォルダができる。これを、charmm-gui という名前へ変更する。

```
> cd パス名/5.1_proteinG
> tar zxvf charmm-gui.tgz
x charmm-gui-xxxx/2qmt.cif
x charmm-gui-xxxx/2qmt_proa.crd
(中略)
> mv charmm-gui-xxxx charmm-gui
```

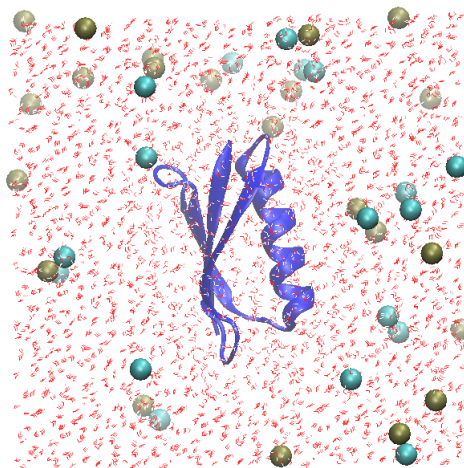


図8 CHARMM-GUI でモデリングした水中の Protein G。Protein G はリボン、K⁺/Cl⁻イオンは球で表示されている。

charmm-gui ディレクトリには、系を構築する際に用いたファイルが全て含まれている。非常に多くのファイルがあるが、今後の計算に用いるのは step3 で得られた psf と pdb ファイルのみである。

```
> cd charmm-gui
> ls step3*
step3_pbcsetup.crd step3_pbcsetup.oldpsf step3_pbcsetup.pdb step3_pbcsetup.str
step3_pbcsetup.inp step3_pbcsetup.out step3_pbcsetup.psf
```

図8は、これを可視化したもので、中心にタンパク質があり、周りを水分子とイオンが囲んでいるのが分かる。step3_pbcsetup.pdb の中身を見ると、

File 14 charmm-gui/step3_pbcsetup.pdb											
1	(中略)										
2	ATOM	853	CD	GLU	56	-12.952	-0.367	-2.266	1.00	0.00	PROA
3	ATOM	854	OE1	GLU	56	-13.486	-0.139	-1.135	1.00	0.00	PROA
4	ATOM	855	OE2	GLU	56	-13.050	-1.516	-2.700	1.00	0.00	PROA
5	ATOM	856	C	GLU	56	-13.387	4.013	-4.574	1.00	0.00	PROA
6	ATOM	857	OT1	GLU	56	-13.100	5.213	-4.318	1.00	0.00	PROA
7	ATOM	858	OT2	GLU	56	-14.457	3.648	-5.132	1.00	0.00	PROA
8	ATOM	859	OH2	TIP3	1001	5.456	-5.158	-7.650	1.00	0.00	WATA
9	ATOM	860	H1	TIP3	1001	5.783	-4.996	-6.754	1.00	0.00	WATA
10	ATOM	861	H2	TIP3	1001	5.003	-4.304	-7.864	1.00	0.00	WATA
11	ATOM	862	OH2	TIP3	1003	-5.527	5.768	-4.863	1.00	0.00	WATA
12	ATOM	863	H1	TIP3	1003	-5.871	5.183	-5.564	1.00	0.00	WATA
13	(中略)										
14	ATOM	20003	CLA	CLA	16	22.428	-8.967	-23.545	1.00	-1.00	CLA
15	ATOM	20004	CLA	CLA	17	2.953	-17.481	28.955	1.00	-1.00	CLA
16	ATOM	20005	CLA	CLA	18	-18.399	-14.855	22.394	1.00	-1.00	CLA
17	TER	20006		CLA	18						

となっており、Protein G は 56 残基 858 原子で、その周りを水分子とイオン (K⁺, Cl⁻) が囲み、全体で 20,005 原子であることが分かる。また、

```
> ls 2qmt*pdb
2qmt_proa.pdb 2qmt_wata.pdb
```

は、元の PDB から取り出したタンパク質と水分子の PDB ファイルである。

最後に、charmm-gui には、以下のインプットファイルが含まれている。

```
> ls *.inp
step1_pdbreader.inp step2.2_ions.inp step3_pbcsetup.inp step5_production.inp
step2.1_waterbox.inp step2_solvator.inp step4_equilibration.inp
```

これらは CHARMM のインプットファイルである。実は、CHARMM-GUI は、ユーザ向けのフロントエン

ドで、裏では CHARMM が走り、モデリングが行われている。従って、手元に CHARMM を持っていれば、これらのインプットを用いて同じことができる。少し異なる条件で大量にセットアップしたいときは、これらのインプットを適宜改変し、スクリプト処理すると良い。

5.1.3 GENESIS のインプットと実行

GENESIS のインプットファイルは、[keyword] でセクションを定義し、続けてそのセクションのオプションを書く形式になっている。例えば、エネルギー最小化計算 (2_minimize/INP) は以下のようにになっている。

File 15 2_minimize/INP

```
1 [INPUT]
2 topfile = ../toppar/top_all136_prot.rtf      # topology file
3 parfile = ../toppar/par_all136m_prot.prm      # parameter file
4 strfile = ../toppar/toppar_water_ions.str     # stream file
5 psffile = ../charmm-gui/step3_pbcsetup.psf   # protein structure file
6 pdbfile = ../charmm-gui/step3_pbcsetup.pdb   # PDB file
7
8 [OUTPUT]
9 dcdfile = min.dcd          # DCD trajectory file
10 rstfile = min.rst         # restart file
11 (中略)
12 [MINIMIZE]
13 method          = SD      # [SD] or [LBFGS]
14 nsteps          = 2000    # number of minimization steps
15 (以下省略)
```

[INPUT] で CHARMM 力場 (.prm, .str) と構造 (.psf, .pdb) を入力し、[OUTPUT] でトラジェクトリ (min.dcd) とリスタート (min.rst) のファイル名を指定している。エネルギー最小化計算は [MINIMIZE] セクションで指示し、MD 計算は [DYNAMICS] と [ENSEMBLE] セクションで指示する。

計算の実行するため、run.sh を用意している。

File 16 2_minimize/run.sh

```
1 #!/bin/bash
2
3 module load intel
4 export PATH=$PATH:/home1/common/genesis-1.6.0/bin
5
6 export OMP_NUM_THREADS=4
7 mpirun -np 4 spdyn INP > log 2>&1
```

3 行目 IntelMPI をロード

4 行目 GENESIS ヘパスを設定

6 行目 スレッド並列を 4 に設定

7 行目 4MPI 並列で、spdyn を実行

このスクリプトを以下のコマンドで実行する。

```
> nohup ./run.sh > err 2>&1 &
```

nohup はジョブをバックグラウンドで流すためのコマンドである。

5.1.4 MD 計算と解析

run.sh は、各ディレクトリにあるので、2_minimize → 3_equilibrate → 4_production の順に実行する。前段で生成したりスタートファイルが、後段のインプットに指定され、ジョブがつながっていることに注意しよう。インプットの詳細や結果の見方は、GENESIS チュートリアルを参照してもらいたい。ステップ 2、3、4 の目的を簡単に書くと、

- エネルギー最小化計算: 構造最適化計算とやっていることは同じである。ただし、ここでは初期構造の不自然さ（原子が近すぎる、化学的におかしい配向など）を取り除くことが目的である。量子化学計算におけるタイトな構造最適化ではないことに注意しよう。
- 平衡化 MD 計算: ここでは、50 ps ずつ 3 ステップ、全体で 150 ps の平衡化を実行している。INP1 と INP2 は、主に溶媒を平衡化するための計算である。まず、NVT-MD 計算でターゲット温度 (298.15K) へ持っていく、次に、NPT-MD 計算でボックスを緩和させる。INP3 は、インテグレータを RESPA にするための平衡化である。また、これらの MD 計算では、タンパク質の重原子に positional restraint をかけ、動きを制限している。INP1 では全ての重原子、INP2、INP3 ではバックボーンの重原子を制限している。このように、なるべく実験構造を壊さないように、徐々に動きを入れていく。膜タンパク質など、複雑な系ではより慎重な平衡化手順が必要になる。
- Production MD 計算: タンパク質の restraint を外し、INP1、INP2、INP3 で、それぞれ 100 ps の NPT-MD 計算を実行する。400 ステップ (0.5 ps) ごとに構造を保存し、合計で 600 個のスナップショットが得られる。

5_analysis では、得られたトラジェクトリを解析する。ここでは、次の 4 つの解析を行っている。

- 0_energy ではアウトプットファイルから "INFO" のラインを grep コマンドで抜き出し、gnuplot で温度の時間変化のプロットしている (図9の左)。
- 1_crd_convert_wrap は、GENESIS の解析ツールである crd_convert の使用例である。GENESIS の MD 計算で得られるトラジェクトリはシミュレーションボックスの境界で折り返さず、そのまま隣のイメージセルへ飛び出している。しかし、可視化する際に、このままでは不都合なので、境

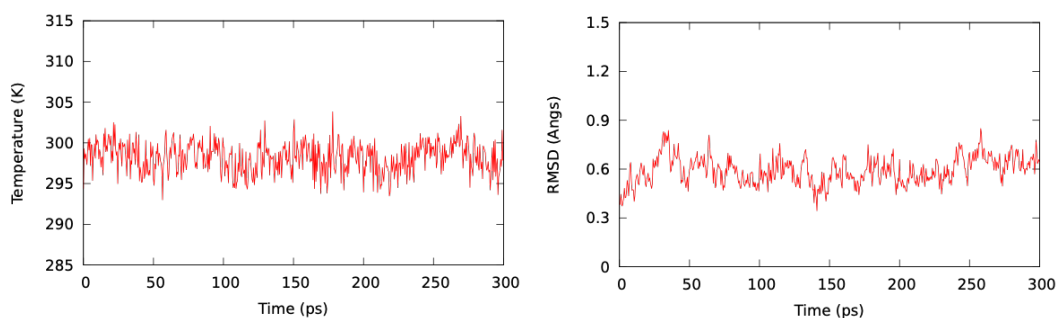


図9 温度変化 (左) と RMSD (右) の時間に対するプロット。

界を超えたら、折り返すようにする。この操作をシミュレーションボックスに wrap する、と言う。1_crd_convert_wrap では、5つの dcd ファイル (md[1-5].dcd) を読み込み、wrap し、各フレームの中心をタンパク質の重心に合わせ、output.dcd に出力する。なお、VMD では、コマンドラインで、

```
pbc wrap -center com -compound residue -all
```

とすることで折り返すことができる。

- 2_crd_convert_pro も、crd_convert のよくある使用例で、水分子を除き、タンパク質だけを output.dcd に出力する。解析するファイルが大きいと、解析に時間がかかり、また、サーバ間のファイル移動も時間を要するので、このように解析したい部分にダウンサイズするのは有効である。
- 3_rmsd では、2_crd_convert_pro で得られた output.dcd を使い、C_α 原子の RMSD を計算している。RMSD は、

$$d(t) = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i(t) - x_i^{ref})^2}{N}} \quad (64)$$

で与えられ、トラジェクトリ ($x(t)$) が参照構造 (x^{ref}) からどの程度離れているかを示す量である。参照構造は reffile=./2_crd_convert_pro/output.pdb で指定する。これは production 計算の最初のスナップショットである。直前の平衡化 MD では、タンパク質のバックボーンに restraint をかけており、output.pdb は実験とほぼ同じなので、実験からの RMSD を計算していると思って良い。また、式 (64) は、系の並進・回転の影響を受けてしまうので、比較する分子をフィッティングする必要がある。fitting_atom では、並進・回転をフィッティングする原子を選び、analysis_atom では、RMSD を計算する原子を選ぶ。ここでは、両方とも C_α 原子にしている。得られた RMSD をプロットしたのが、図9の右である。

練習課題

1. Protein Data Bank の HP(<https://www.rcsb.org>) から好きなタンパク質を選び、CHARMM-GUI を用いて分子モデルを作成し、MD 計算を実行してみよう。

6 QM/MM 計算（基礎編）

6.1 QM/MM 計算とは？

QM/MM 法は、系の興味ある領域を量子化学 (QM) で扱い、周囲環境を古典力場 (MM) で扱うハイブリッド法である。この方法は、1970 年代に Warshel, Levitt, Karplus によって提案されたマルチスケール法 [1,2] で、酵素などの複雑な化学反応系へ応用された。その功績を讃え、3 氏は 2013 年ノーベル化学賞を受賞した。なお、日本人としては、故諸熊先生が提案された ONIOM 法 [3,4] がよく似た方法で、非常に激しい競争にあったことは言及しておきたい。ただ、ONIOM の最初の論文 [3] は 1995 年で、90 年代には、他のグループも QM/MM のような方法が提案されていたので、ノーベル賞に届かなかったかもしれない。「マルチスケール」というコンセプトを、1970 年代にいち早く打ち出した Warshel らの仕事は、非常に先駆的で、すさまじい先見の明があった、ということである。

QM/MM 法の構成粒子は、QM 領域の電子と原子核及び MM 領域の原子で、それぞれの座標を \mathbf{r}_i , \mathbf{R}_a , \mathbf{R}_m としよう。QM と MM の粒子間には、クーロン相互作用と van der Waals(vdW) 相互作用が働くと考ええる。このとき、電子ハミルトニアンは、

$$\hat{H}'_e = \hat{H}_e - \sum_{i,m} \frac{q_m}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_m|}, \quad (65)$$

のように、通常の電子ハミルトニアン \hat{H}_e [式 (1)] に電子・MM 電荷のクーロン相互作用が加わる。ここで、 q_m は m 番目の MM 原子の電荷である。 \hat{H}'_e に対する Schrödinger 方程式を解くことで、

$$\hat{H}'_e \Psi_n^{(e)'} = E_n^{(e)'} \Psi_n^{(e)'}, \quad (66)$$

MM 電荷の影響を受けた電子波動関数とエネルギーが得られる。このとき、QM 原子核と MM 原子のポテンシャルエネルギーは次式で表される。

$$V(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) = V_e^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) + V_{\text{LJ}}^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) + V^{\text{MM}}(\mathbf{R}_m), \quad (67)$$

ただし、 V^{MM} は古典力場で、 $V_e^{\text{QM/MM}}$ と $V_{\text{LJ}}^{\text{QM/MM}}$ は、

$$V_e^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) = E_n^{(e)'}(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) + \sum_{a>b} \frac{Z_a Z_b}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_b|} + \sum_{a,m} \frac{Z_a q_m}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_m|}, \quad (68)$$

$$V_{\text{LJ}}^{\text{QM/MM}}(\mathbf{R}_a, \mathbf{R}_m) = \sum_{a,m} \epsilon_{am} \left[\left(\frac{R_{am}^{\min}}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_m|} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{am}^{\min}}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_m|} \right)^6 \right], \quad (69)$$

と表され、それぞれ QM 領域と MM 領域のクーロン相互作用と vdW 相互作用である。vdW 相互作用は Lennard-Jones ポテンシャルで表現し、 ϵ_{am} と R_{am}^{\min} はパラメータである。式 (67) の座標微分を取ると、QM 原子および MM 原子にかかる力が得られる [5,6]。この力を用いて MD 計算を行うのが QM/MM-MD 計算である。

MD プログラムは、多くの場合、電子 Schrödinger 方程式 (66) を解く機能を持っておらず、外部の QM プログラムを呼び出すことで、 $V_e^{\text{QM/MM}}$ とその微分など、必要な情報を得る。Götz らは、AMBER プログラムに汎用的な QM インターフェースを実装し、AMBER と様々な QM プログラムと接続した [7]。我々も似た思想で GENESIS に QM インターフェースを実装した [6]。図10のように、QM インターフェースにおいて、QM 計算のインプットファイル作成、プログラム実行、アウトプットファイルからの情報取得、という手順で計算が進む。

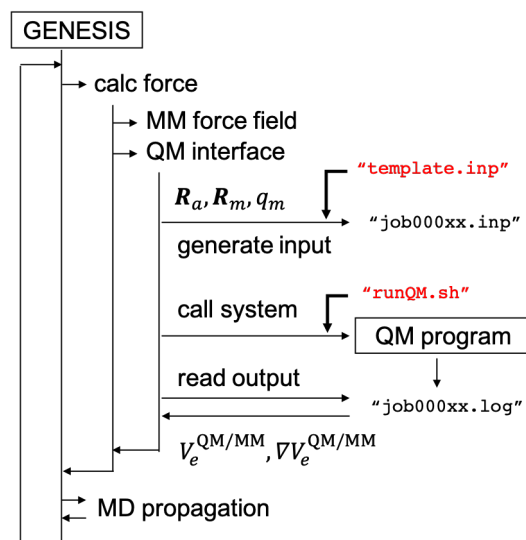


図10 GENESIS と QM プログラムのインターフェース。テンプレートファイルと実行スクリプトで連動する。

`template.inp` は、QM プログラムのインプットから、構造情報以外の、QM 計算オプションだけを記したテンプレートである。`runQM.sh` は、QM プログラムを実行するスクリプトである。このインターフェースは汎用性が高いため、多くの QM プログラムとの連携が可能である。連携可能な QM プログラムのテンプレートと実行スクリプトのサンプルは github から公開している (<https://github.com/yagikiyoshi/QMMMscripts>)。一方で、この方法では、インプット生成やアウトプットの読み込みにファイル I/O が発生する。QM 計算が非常に高速 (1 秒程度) になると、ファイル I/O が無視できなくなるため、その場合は、`/dev/shm` や SSD ディスクなど、高速なディスクを選ぶ必要がある。

最近、筆者らは GENESIS と Q-Simulate-QM のインターフェースを実装した [8]。Q-Simulate は最近立ち上がったスタートアップ (ベンチャー) 企業が作成した新しい QM プログラムである。Q-Simulate は、DFTB, DFT, RI-MP2 など、様々な計算法で優れた MPI 並列性能を持つのが特徴である。GENESIS/Q-Simulate インターフェースは、ライブラリー接続により、ファイル I/O を通さず、メモリー上で情報をやり取りしており、また、MPI プロセスがシームレスに利用されるため、スパコンなどの並列計算機を利用することで、極めて高いパフォーマンスが得られる [8]。

参考文献

1. A. Warshel, M. Karplus, "Calculation of Ground and Excited State Potential Surfaces of Conjugated Molecules. I. Formulation and Parametrization." J. Am. Chem. Soc. 94, 5612–5625 (1972).
2. A. Warshel, M. Levitt, "Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme." J. Mol. Biol. 103, 227–249 (1976).
3. F. Maseras and K. Morokuma, "IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states." J. Comput. Chem. 16, 1170–1179 (1995).

4. L. W. Chung, K. Morokuma, et al., "The ONIOM Method and Its Applications." *Chem. Rev.* 115, 5678-5796 (2015).
5. T. Okamoto, K. Yamada, Y. Koyano, T. Asada, N. Koga, M. Nagaoka, "A Minimal Implementation of the AMBER-GAUSSIAN Interface for Ab Initio QM/MM-MD Simulation." *J. Comput. Chem.* 32, 932-942 (2011).
6. K. Yagi, K. Yamada, C. Kobayashi, and Y. Sugita, "Anharmonic Vibrational Analysis of Biomolecules and Solvated Molecules Using Hybrid QM/MM Computations", *J. Chem. Theory Comput.* 15, 1924-1938 (2019).
7. A. W. Götz, M. A. Clark, R. C. Walker, "An Extensible Interface for QM/MM Molecular Dynamics Simulations with AMBER", *J. Comput. Chem.* 35, 95-108 (2014).
8. K. Yagi, S. Ito, and Y. Sugita, "Exploring the Minimum-Energy Pathways and Free-Energy Profiles of Enzymatic Reactions with QM/MM Calculations." *J. Phys. Chem. B* 125, 4701-4713 (2021).

6.2 何が計算できるのか？

QM/MM 法の評価が確立したのは、酵素反応の理論計算を達成したことだろう。古典力場を用いた MD 計算により、酵素の形や安定性を評価しつつ、さらに QM/MM 計算により、反応障壁の高さと反応機構を解明できる。QM/MM 法の酵素反応への応用に関するレビューはたくさんある [1-3]。また、2020 年 10 月に実施された QM/MM 関連の Virtual Workshop も大変教育的で、おすすめである [4]。しかし、QM/MM 計算の応用は酵素反応に留まらず、力場の持つ限界を、量子化学計算と結合することで、乗り越えられるケースは他にもたくさんある。例えば、分子振動、電子スペクトル、NMR などのスペクトル、電子励起状態の光化学過程、リガンド結合の結合エネルギーなどは今後の発展が期待される。

一方、QM/MM 法には、限界があることにも注意が必要である [5,6]。一般に、ハイブリッド法というのは、A と B の良いところ取りをした最高の方法、と言われるが、全く同じロジックで、A と B の悪いところを集めた最悪の方法、にもなりうる。QM/MM 法の場合、QM 計算の計算負荷が大きいため、長い MD シミュレーションができなくなることが問題になる。QM 計算に KS-DFT 法を用いて、数十ピコ秒オーダの QM/MM-MD 計算が一番良く見られる。QM 計算が電子相関法になると、MD は実施せず、静的な計算にならざるを得ないことが多い。一方、DFTB 法や半経験的な方法を用いると、ナノ秒オーダの QM/MM-MD 計算が可能だが、今度は QM 計算の精度が不安になる。最悪のコンビネーションにはならないまでも、どちらかが頭でっかちになり、バランスを欠いてしまう危険性は常にある。この点は、実践編を通じてより深く考えてみよう。

参考文献

1. H. Senn and W. Thiel, "QM/MM Methods for Biomolecular Systems." *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 1198-1229 (2009).
2. R. Lonsdale, J. Harvey, and A. Mulholland, "A practical guide to modelling enzyme-catalysed reactions.", *Chem. Soc. Rev.* 41, 3025 (2012).
3. M. van der Kamp and A. Mulholland, "Combined Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods in Computational Enzymology", *Biochemistry* 52, 2708-2728 (2013).
4. Virtual Workshop: Best Practices in QM/MM Simulation of Biomolecular Systems

(<https://bioexcel.eu/events/virtual-workshop-best-practices-in-qm-mm-simulation-of-biomolecular-systems>).

5. Q. Cui, "Quantum mechanical methods in biochemistry and biophysics.", J. Chem. Phys. 145, 140901 (2016).
6. Q. Cui, T. Pal, L. Xie, "Biomolecular QM/MM Simulations: What Are Some of the "burning Issues"?", J. Phys. Chem. B 125, 689-702 (2021).

7 QM/MM 計算（実践編）

7.1 水中のリン酸イオン

本節では、水中のリン酸イオンに対し、QM/MM-MD 計算を実行する。まず、通常の古典 MD 計算を実行し、次に、その最終構造を初期値として、QM/MM-MD 計算を実行する。計算に用いるファイルは、7.1_phosphate に置かれている。

```
> cd 7.1_phosphate
> ls
1_setup/ 2_md/ 3_qmmm/ 4_analysis/
```

ディレクトリの番号順に、セットアップ、古典 MD、QM/MM-MD、解析となっている。

7.1.1 セットアップ

1_setup には、水中のリン酸イオンのセットアップファイルが置かれている。ionized.pdb/psf は、一辺が約 50 Å の立方体の水ボックスにリン酸イオン (H_2PO_4^-) とカウンターイオン (Na^+) がそれぞれ 1 つずつある系の PDB と PSF ファイルで、VMD のモデリング機能 (Extensions → Modeling → Add Solvation Box/Ions) を用いて作成したものである。また、po4.prm/rtf は、リン酸、水、イオン (Na^+) の力場パラメータとトポロジーファイルである。

7.1.2 古典 MD 計算

2_md では、GENESIS を用いて、古典 MD 計算を実行する。前章と同じく、mini.inp (エネルギー最小化計算) → equil.inp (平衡化計算) → prod.inp (production 計算) の手順で実行する。production は 100 ps のシミュレーションで、1 ps おきに 100 個の構造をサンプルする。計算実行のスクリプトとして、run.sh を用意している。

File 17 2_md/run.sh

```
1 #!/bin/bash
2
3 module load intel
4 export PATH=$PATH:/home1/common/genesis-1.6.0/bin
5
6 export OMP_NUM_THREADS=4
7 mpirun -np 4 spdyn mini.inp > mini.log 2>&1
8 mpirun -np 4 spdyn equil.inp > equil.log 2>&1
9 mpirun -np 4 spdyn prod.inp > prod.log 2>&1
```

3 行目 IntelMPI をロード

4 行目 GENESIS ヘパスを設定

6 行目 スレッド並列を 4 に設定

7-9 行目 4OMPx4MPI 並列で、minimize, equilibration, production を spdyn により実行

このスクリプトを以下のコマンドで実行する。

```
> nohup ./run.sh > err 2>&1 &
```

MD 計算が終わると、prod.dcd にトラジェクトリが生成する。crd_conv.sh を実行すると、GENESIS の解析ツール crd_convert を用いて、wrap された dcd が生成する。それを VMD で可視化することで、水中のリン酸イオンの動きが分かる。

7.1.3 QM/MM-MD 計算

3_qmmm では、QM/MM-MD 計算を実行する。まず、GENESIS の解析ツールである、qmmm_generator を用いて、QM/MM 計算用の系を作成する。MD 計算は周期境界条件のもとで実行されるが、QM/MM 計算は非周期系の計算になる。そのため、前節の MD 計算で得られた構造（restart ファイル）を直接用いることはできず、図 (11) に示すように、周期系の構造を非周期系へ変換し、それを QM/MM 計算の初期構造に用いる。qmmm_generator はこの変換を担うツールである。

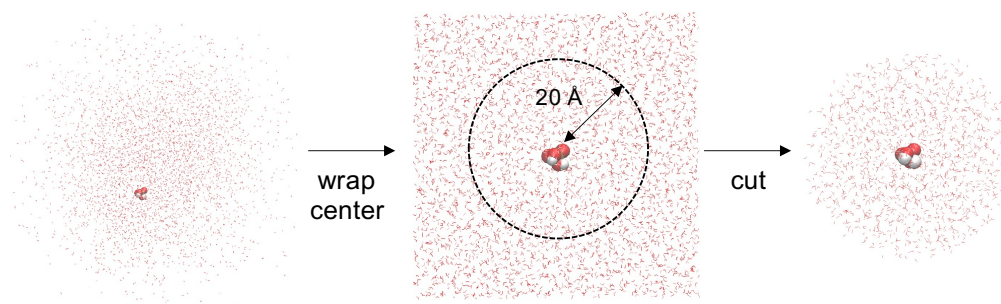


図11 qmmm_generator のワークフロー。古典 MD 計算で得られた構造（左）から、リン酸イオンを中心にし、wrap した（真ん中）後、リン酸イオンを中心に 20 Å を切り取り（右）、QM/MM 計算の系を作成する。

qmmm_generator のインプットファイルは以下のようになっている。

File 18 3_qmmm/qmmm_generator.inp

```
1 [INPUT]
2 psffile = ../1_setup/ionized.psf # protein structure file
3 reffile = ../1_setup/ionized.pdb # PDB file
4
5 [OUTPUT]
6 qmmm_crdfile = cmd_{ }.crd # CHARMM CARD file for QMMM calc.
7 qmmm_psffile = cmd_{ }.psf # CHARMM PSF file for QMMM calc.
8 qmmm_pdbfile = cmd_{ }.pdb # PDB file for reference of analysis
9
10 [TRAJECTORY]
11 trjfile1 = ../2_md/prod.dcd # trajectory file
12 (中略)
```

```

13
14 [SELECTION]
15 group1          = sid:P04
16 group2          = ((sid:P04) around_res:20.0) and not sid:ION
17
18 [OPTION]
19 qmmm_atom_index  = 1 2          # atom groups
20 origin_atom_index = 1          # atom groups
21 frame_number     = 100         # A. 1,3,5,7,9; B. 1:2:10; C. 1,3 / 5:2:9

```

2-3 行目 psf と pdb の入力

6-8 行目 QM/MM 系の構造 (pdb, crd) と psf の出力。{} はフレーム番号に置き換えられる

10 行目 production の dcd ファイルを入力

15 行目 セグメント ID が PO4(リン酸イオン) を選択

16 行目 リン酸イオンの周り 20 Å 以内で、かつイオン (Na⁺) でない残基を選択

19 行目 group1 と group2 を QM/MM 計算の原子系に選択

20 行目 group1 (リン酸イオン) の重心を原点にする

21 行目 出力するフレーム番号。"," 区切りでフレーム番号を指定できる他、":" 区切りで、(最初):(increment):(最後) を指定できる。例えば、1:2:10 では、1 から 10 まで、2 つおきに出力される

以下のコマンドで qmmm_generator を実行する。

```
> ./qmmm_generator.sh &
```

すると、cmd_100.crd, cmd_100.pdb, cmd_100.psf が生成する。これを可視化すると、図 (11) 右のように、リン酸イオンから 20 Å 半径の水球が取り出されているのが分かる。

QM/MM-MD 計算のインプットは、qmmm_mini.inp, qmmm_equil.inp, qmmm_prod.inp である。これまでの古典 MD 計算のインプットと比較すると、QM/MM 計算に特有のオプションと、非周期系を扱うためのオプションが異なっている。まず、非周期系の扱いに必要なオプションを見てみよう。

File 19 3_qmmm/qmmm_mini.inp

```

1  (中略)
2  [ENERGY]
3  electrostatic    = CUTOFF      # [CUTOFF,PME]
4  switchdist       = 16.0        # switch distance
5  cutoffdist       = 18.0        # cutoff distance
6  pairlistdist     = 19.5        # pair-list distance
7  (中略)
8  [BOUNDARY]
9  type             = NOBC
10 spherical_pot     = yes
11 constant         = 10.0
12 exponent         = 2
13 center_select_index1 = 1

```

```

14 radius1      = 18.0
15   (中略)
16 [SELECTION]
17 group1  = atomno:1
18 group2  = sid:P04
19
20 [RESTRAINTS]
21 nfunctions    = 1
22 function1     = POSI
23 constant1     = 1.0
24 select_index1 = 1

```

3-6 行目 遠距離のカットオフ距離

10 行目 中心から離れる分子を戻す球形ポテンシャルをかける

11-12 行目 力の定数とべき数

13-14 行目 中心座標（入力座標のリン酸の P 原子）と半径（18.0 Å）

21-24 行目 リン酸の P 原子の xyz 座標に restraint をかける

非周期系では、静電力の遠距離部分をカットオフするため、PME 使用時よりも長いカットオフ距離をとる。また、非周期系では、そのまま MD 計算を実行すると、水分子が蒸発してしまうため、中心（リン酸の P 原子）から一定距離（18 Å）以上離れると、中心へ引き戻す球形ポテンシャルをかける。なお、初期構造において、中心から 18 Å 以上離れている水分子は固定される。最後に、MD 計算の途中で、リン酸イオンが水球の端へ行かないように、P 原子の xyz 座標をゆるく制限している。

QM/MM 計算に必要なオプションは [QMMM] セクションに指定する。6.1 節でも述べたように、QM/MM 計算では GENESIS と外部 QM プログラムを連動して実行する。従って、QM プログラムの種類、インプットテンプレート、実行スクリプトを指定する必要がある。

File 20 3_qmmm/qmmm_mini.inp

```

1   (中略)
2 [QMMM]
3 qmtyp      = dftb+
4 qmcnt      = dftb_template.hsd
5 qmexe      = runDFTB.sh
6 workdir    = /dev/shm/qmmm_mini
7 savedir    = qmmm_mini
8 basename   = job
9 qmsave_period = 100
10 qmmatrixal = 1
11 qmatm_select_index = 2
12
13 [SELECTION]
14 group1  = atomno:1
15 group2  = sid:P04

```

3 行目 QM プログラムに DFTB+ を指定
4 行目 インプットテンプレート
5 行目 実行スクリプト
6 行目 QM 関連ファイルの入出力を行うディレクトリ
7 行目 QM 関連ファイルを保存するディレクトリ
8 行目 QM 関連ファイルの basename
9 行目 QM 関連ファイルを保存する頻度
10 行目 SCF が収束しない、などのエラー時にリトライする回数
11 行目 QM 原子の選択 (リン酸イオン)

dftb_template.hsd は、DFTB+ に対するインプットのうち、構造 (Geometry エントリー) と外部電荷 (ElectricField エントリー) 以外のオプションを記したものである。詳細は、DFTB+ のドキュメント (<https://dftbplus.org/documentation>) を参照してほしい。runDFTB.sh は、以下のコマンド、

```
> ./runDFTB.sh (input) (output) (step number)
```

により、DFTB+ が走るスクリプトである。実際、GENESIS では、上記のコマンドを内的に実行することで、QM/MM 計算が実現している。

run.sh により、QM/MM-MD 計算を実行する。

```
> nohup ./run.sh > err 2>&1 &
```

7.1.4 解析

計算が終わったら、4_analysis で、QM/MM-MD 計算の結果を解析する。trj_analysis では、dcd にある各スナップショットにおける構造パラメータを計算することができる。ここでは、リン酸イオンの O-P-O 角度を計算しよう。qmd_angle.inp がインプットファイルである。[OPTION] セクションだけを示すと、

File 21 4_analysis/qmd_angle.inp

```
1 [OPTION]
2 angle1 = P04:1:P042:01 P04:1:P042:P P04:1:P042:02
3 angle2 = P04:1:P042:03 P04:1:P042:P P04:1:P042:04
4 angle3 = P04:1:P042:01 P04:1:P042:P P04:1:P042:03
```

となっている。原子は、

(segment):(residue ID):(residue name):(atom name)

という形式で指定し、3つの O-P-O 角度を入力している。この他、[SELECTION] のインデックスを用いることで、複数原子群の重心を指定することもできる。

run.sh が実行スクリプトである。

File 22 4_analysis/run.sh

```

1 #!/bin/bash
2
3 module load intel
4 export PATH=$PATH:/home1/common/genesis-1.6.0/bin
5 trj_analysis qmd_angle.inp > qmd_angle.out
6 awk -f ldhist.awk output_qmd.ang > hist_qmd.ang
7 gnuplot plotHist.gpi

```

まず、`traj_analysis` を実行し、O-P-O 角度を `output_qmd.ang` に出力する。さらに、`awk` を用いて、`hist_qmd.ang` の度数を計算し、最後に `gnuplot` で図を作成すると、以下のような O-P-O 角度の分布が得られる。

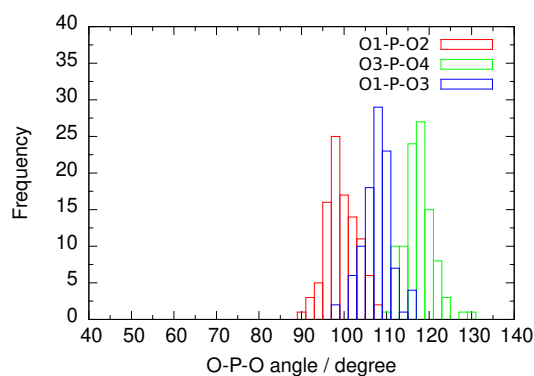


図12 QM/MM-MD 計算により得られた POP 角度の分布。

練習課題

1. 同様に、古典 MD 計算で得られたトラジェクトリを解析し、O-P-O 角度の分布をプロットしてみよう。QM/MM-MD と古典 MD の結果を比較し、考察しよう。

8 分子振動計算（基礎編）

8.1 振動分光とは？

まず下記リンクにある Crawford 先生の講義を見てもらいたい。1962 年に撮られた昔のフィルム映像だが、振動分光のイントロダクションとして、極めて秀逸である。

https://archive.org/details/molecular_spectroscopy

この映像の 10:30 あたりに、CO₂ 分子のノーマルモードを可視化する実験がある。モータでハリボテの CO₂ を揺らすと、始めは、CO₂ はランダムに揺れているが、モータの回転数を上げてゆくと、特定の固有周期において、原子の運動が綺麗に揃い、変角振動、対称伸縮振動、逆対称伸縮振動が順番に現れる。振動分光法はこの原理を利用し、分子を調べる方法である。モータの代わりに光を用いて分子に摂動を与えると、特定の振動数において、分子振動と光の振動が共鳴し、光吸収、散乱、発光が起こる。振動数に対する光強度の変化を表すグラフが振動スペクトルである [1-3]。

分子振動の振動数は、化学結合をバネだと思えば、次式で与えられる。

$$\omega = \sqrt{\frac{k}{m}}, \quad (70)$$

k は結合（バネ）の強さ、 m は質量である。つまり、化学結合が強いほど、また原子質量が軽いほど、高振動数になる。炭素-炭素結合の場合、単結合は 1000cm⁻¹、2 重結合は 1600cm⁻¹、3 重結合は 2200cm⁻¹ のように振動数が高くなる。同じカルボニル基（C=O）でも、水素結合を受ける（C=O \cdots H）と、水素原子が酸素原子を引っ張り、C=O 結合が弱くなるため、振動数が低下する。また、振動数は質量にも依存する。例えば、水分子の OH 伸縮振動は約 3700cm⁻¹ なのに対し、重水の OD 伸縮振動は、そのおよそ 1/ $\sqrt{2}$ である 2600cm⁻¹ となる。これらの性質から、振動スペクトルを読み解くことで、対象分子の構造と相互作用に関する知見を得ることができる。

測定には、高い強度と指向性を持つレーザー光が用いられる。なお、今はどこでも目にするレーザー光であるが、世に初めて登場したのは 1960 年代である。この時代は、振動分光に限らず、分光分野全体がレーザー光を利用することで大躍進を遂げた時代である。Crawford 先生の講義はこの時期になされたもので、先生は未来に大きな期待を込めていたかもしれない。話を戻すと、レーザー光源を含む分光器はテーブルトップサイズのもので、大型施設を必要せず、ラボに備えられる分析機器である。測定系が小さいことは、様々な工夫をしやすい、ということでもある。温度、湿度、pH など、サンプルの条件を変えながら測定するセルを組み込むことができる。サンプルの状態変化の前後で振動スペクトルの差を取ることで、それにもなう化学的变化を知ることができる。また、パルス光を使うことでフェムト秒オーダーの超高速時間分解が可能である。振動分光は、生命科学から材料科学に渡る広い分野で、複雑な環境にある分子の構造と機能を解明することに活用されている [4]。

問題は、スペクトルの解釈が必ずしも容易でないことである。既存のデータベースやアイソトープラベルを活用することで、大枠の帰属は可能だが、わずかなスペクトル変化を相互作用や構造変化に結びつけるのは難しい。分子振動計算は、振動スペクトルの帰属を理論的に裏付けることで、スペクトルと構造を関連付け、分子機能を明らかにすることを可能にする。

参考文献

1. 古川行夫「赤外分光法（分光法シリーズ）」，講談社（2018）.
2. 浜口宏夫, 岩田耕一 「ラマン分光法（分光法シリーズ）」，講談社（2015）.
3. 尾崎幸洋「近赤外分光法（分光法シリーズ）」，講談社（2015）.
4. 重藤真介「複雑分子系の挙動に迫る時空間分解振動分光研究—細胞からハイブリッド太陽電池材料まで—」，Mol. Sci. 12, A0099 (2018).

8.2 分子振動理論とは？

分子振動理論は、枠組みとしては、原子運動を量子的に扱う量子力学に分類される。系のハミルトニアンは次式で与えられる。

$$\hat{H}_N = \sum_{i=1}^N \frac{\hat{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i} + V(\mathbf{x}), \quad (71)$$

ここで、 N は原子数、 $\hat{\mathbf{p}}_i$ は i 番目の原子の運動量演算子、 $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$ は原子の座標、 V はポテンシャルエネルギー曲面 (PES) である。分子振動は、分子の安定構造の周りでの周期運動、と考え、PES を安定構造 (\mathbf{x}_0) の周りでテイラー展開する。安定構造では 1 次微分はゼロなので、展開は 2 次（調和）項から始まり、

$$V(\mathbf{x}) = V_0(\mathbf{x}_0) + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_0} (x_i - x_i^{(0)})(x_j - x_j^{(0)}) + \dots, \quad (72)$$

となる。ここで、次のような座標変換を行う。

$$Q_i = \sum_{j=1}^{3N} L_{ji} \sqrt{m_j} (x_j - x_j^{(0)}). \quad (73)$$

変換行列 \mathbf{L} は、荷重 2 次微分行列（Hessian 行列）を対角化する行列である。

$$\mathbf{L}^\dagger \mathbf{h} \mathbf{L} = \omega^2, \quad (74)$$

$$h_{ij} = \frac{1}{\sqrt{m_i m_j}} \frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j}. \quad (75)$$

式 (73) を用いて式 (71) を書き直すと、以下の振動ハミルトニアンが得られる。

$$\hat{H}_v = \sum_{i=1}^f \left[-\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial Q_i^2} + \frac{\omega_i^2 Q_i^2}{2} \right] + V^{\text{anharm}}(\mathbf{Q}). \quad (76)$$

ここで、 V^{anharm} は 3 次以上の非調和項、 f は振動自由度数である。孤立分子の場合、式 (74) の結果、並進・回転に対応する 6 個（直線分子は 5 個）の座標の固有値がゼロになるため、これらを除くのが通例である。従って、孤立分子の場合、 $f = 3N - 6$ （あるいは $3N - 5$ ）となる。式 (73) で得られた座標を基準座標と呼ぶ。また、基準座標に沿った原子の集団運動を基準振動モードと呼ぶ。

調和近似では、非調和項を無視し、 $V^{\text{anharm}} \simeq 0$ とする。このとき、振動ハミルトニアンは、

$$\hat{H}_v \simeq \hat{H}_v^{\text{HO}} = \sum_{i=1}^f \left[-\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial Q_i^2} + \frac{\omega_i^2 Q_i^2}{2} \right], \quad (77)$$

となり、これは f 個の調和振動子の集合なので、厳密解が分かる。

$$\Psi_{\mathbf{n}}^{\text{HO}} = \prod_{i=1}^f \psi_{n_i}^{\text{HO}}(Q_i), \quad (78)$$

$$E_{\mathbf{n}}^{\text{HO}} = \sum_{i=1}^f \hbar \omega_i (n_i + \frac{1}{2}), \quad (79)$$

ここで、 $\mathbf{n} = (n_1, n_2, \dots, n_f)$ は振動量子数である。この式から、ゼロ点エネルギーと遷移エネルギーが、

$$E_0^{\text{HO}} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^f \hbar \omega_i, \quad (80)$$

$$\delta E_{\mathbf{n}}^{\text{HO}} = E_{\mathbf{n}}^{\text{HO}} - E_0^{\text{HO}} = \sum_{i=1}^f n_i \hbar \omega_i \quad (81)$$

となる。

ゼロ点から振動状態 \mathbf{n} への赤外吸収強度は次式で与えられる。

$$I_{\mathbf{n}} \propto \delta E_{\mathbf{n}} |\langle \Psi_{\mathbf{n}} | \mu | \Psi_0 \rangle|^2, \quad (82)$$

ここで、 μ は双極子モーメントである。PES と同様に、双極子モーメントを安定構造周りでテイラー展開し、1 次で打ち切る。

$$\mu(\mathbf{Q}) \simeq \mu_0 + \sum_{i=1}^f \frac{\partial \mu}{\partial Q_i} Q_i. \quad (83)$$

式 (82) に式 (78) と式 (83) を代入し、調和振動子波動関数の積分公式、

$$\langle \psi_n^{\text{HO}} | Q_i | \psi_m^{\text{HO}} \rangle = \sqrt{\frac{\hbar}{2\omega_i}} \delta_{n,m\pm 1}, \quad (84)$$

を用いると、生き残るのは、 $n_i = 1, n_j = 0$ ($j \neq i$) となる状態だけで、この状態を i_1 と表記すると、

$$\delta E_{i_1} = \hbar \omega_i, \quad (85)$$

$$I_{i_1} \propto \left| \frac{\partial \mu}{\partial Q_i} \right|^2, \quad (86)$$

が得られる。従って、赤外吸収スペクトルは、各振動モードが、そのエネルギー ($\hbar \omega_i$) に相当する振動数に、双極子微分の大きさに比例する強度のピークを与える事がわかる。もし、双極子微分がゼロ（基準座標の方向へ分子を動かしたときに双極子が変化しない）なら、そのモードはピークが出ない。これが赤外吸収スペクトルの選択則である。このように、PES の 2 次近似と双極子の 1 次近似に基づき計算されたスペクトルを double harmonic spectrum と呼ばれる。

調和近似による振動計算は比較的簡単で有用だが、実験と比較したとき、その精度は必ずしも十分でない。より高精度で、信頼性の高い計算には、非調和性を露わに考慮する必要がある。非調和 PES を含む振動ハミルトニアン、式 (76) に対する振動 Schrödinger 方程式は厳密に解くことはできない。Vibrational self-consistent field (VSCF) 法 [1,2] は、振動波動関数を 1 モード関数 $\phi_{n_i}^{(i)}(Q_i)$ の直積で表す。

$$\Phi_{\mathbf{n}}^{\text{VSCF}} = \prod_{i=1}^f \phi_{n_i}^{(i)}(Q_i). \quad (87)$$

1 モード関数の直交性を保ちつつ、この波動関数に対するエネルギー期待値を最小化することで、VSCF 方程式が導出される。

$$\left[-\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial Q_i^2} + \left\langle \prod_{j \neq i} \phi_{n_j}^{(j)} \middle| V(\mathbf{Q}) \middle| \prod_{j \neq i} \phi_{n_j}^{(j)} \right\rangle \right] \phi_{n_i}^{(i)}(Q_i) = \epsilon_{n_i}^{(i)} \phi_{n_i}^{(i)}(Q_i), \quad (88)$$

この式から分かるように、VSCF では、各振動モードは他の振動モードを平均化したポテンシャルを運動する、という平均場近似の描像である。さらに、VSCF 解を出発点とし、量子多体理論での拡張がなされている。

参考文献

1. J. M. Bowman, "The Self-Consistent-Field Approach to Polyatomic Vibrations", Acc. Chem. Res. 19, 202 (1986).
2. M. B. Hansen, M. Sparta, P. Seidler, D. Toffoli, and O. Christiansen, "New Formulation and Implementation of Vibrational Self-Consistent Field Theory", J. Chem. Theory Comput. 6, 235 (2010).

8.3 振動計算法とは？

2.4節で見たように、電子状態理論では、量子多体理論により HF 解を改善する電子相関法が開発されている。このアナロジーで、VSCF 解をゼロ次として、配置間相互作用 (CI) 法、摂動 (PT) 法、Coupled cluster (CC) 法により VSCF 解を改善する方法が提案されている [1,2]。

VCI 法では、振動波動関数を VSCF 配置関数の線形結合で表す、

$$\Psi_{\mathbf{n}}^{\text{VCI}} = \sum_{\mathbf{m}} c_{\mathbf{nm}} |\mathbf{m}\rangle. \quad (89)$$

ここで $|\mathbf{m}\rangle$ は VSCF 配置関数である。これを振動 Schrödinger 方程式へ代入すると、

$$(H_v)_{\mathbf{nm}} = \langle \mathbf{n} | \hat{H}_v | \mathbf{m} \rangle, \quad (90)$$

$$\mathbf{H}_v \mathbf{C} = \mathbf{E} \mathbf{C}, \quad (91)$$

となり、行列 \mathbf{H}_v を生成し、対角化することで、エネルギーと波動関数が得られる。VCI 波動関数を全 VSCF 配置で展開することを Full VCI と呼び、これは厳密解を与える。実際の計算では、振動励起するモードの数で展開を打ち切る。励起モード数 1, 2, 3 に対し VCIS, VCISD, VCISDT、あるいは、VCI[n] ($n = 1, 2, 3$) と表記する。励起モード数に加え、励起する量子数の和の最大値で打ち切る近似もよく用いられている。

VCC 法は Christiansen によって提案された [2,3]。VCC 波動関数は、

$$\Psi^{\text{VCC}} = \exp(\hat{T}) |\mathbf{m}\rangle. \quad (92)$$

という ansatz になる。ここで、 \hat{T} はクラスター演算子で

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \cdots + \hat{T}_N, \quad (93)$$

のように励起モード数で分けられ、 \hat{T}_k は次のように書かれる、

$$\hat{T}_k = \sum_{\mathbf{m}_k} t_{\mathbf{m}_k} \tau_{\mathbf{m}_k}, \quad (94)$$

ここで、 $\tau_{\mathbf{m}_k}$ は k 個の振動モードを励起した VSCF 配置 $|\mathbf{m}_k\rangle$ を発生させる励起演算子で、 $t_{\mathbf{m}_k}$ は決定すべき t-amplitude である。参照となる VSCF 状態を $|\mathbf{r}\rangle$ とすると、VCC エネルギーと t-amplitude は、

$$E_{\mathbf{r}}^{\text{VCC}} = \langle \mathbf{r} | \exp(-\hat{T}) \hat{H}_v \exp(\hat{T}) | \mathbf{r} \rangle, \quad (95)$$

$$0 = e_{\mathbf{m}} = \langle \mathbf{m} | \exp(-\hat{T}) \hat{H}_v \exp(\hat{T}) | \mathbf{r} \rangle, \quad (96)$$

により決定される。通常、VSCF 解は基底状態（ゼロ点）に対して求めるので、 $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ で、VCC エネルギーはゼロ点エネルギーに対応する。振動スペクトルを求めるには、基底状態だけでなく励起状態も必要である。励起状態は VCC に対する線形応答 (LR)、相似変換されたハミルトニアン $\bar{H}_v = \exp(-\hat{T}) \hat{H}_v \exp(\hat{T})$ に対する CI 計算で求められる。Christiansen らは、VCC 法と LR-VCC 法が実装されたプログラム MidasCpp を公開している [3]。

私達は擬縮退振動 (quasi-degenerate perturbation theory: QDPT) 法による VSCF の拡張を提案した [5, 6]。VQDPT 法では、VSCF 計算で得られた平均場に基づく、

$$\hat{H}_0 = \sum_i \left[-\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial Q_i^2} + \left\langle \prod_{j \neq i} \phi_{n_j}^{(j)} \middle| V(\mathbf{Q}) \middle| \prod_{j \neq i} \phi_{n_j}^{(j)} \right\rangle \right], \quad (97)$$

をゼロ次ハミルトニアンとし、全振動ハミルトニアンとの差を摂動とする。ただし、通常の摂動展開とは異なり、参照状態が擬縮退していることを想定し、擬縮退による強い共鳴効果を CI 法で取り込み、他の多くの配置からくる弱い相互作用を摂動的に取り込む。そのため、まず配置空間を擬縮退配置から構成される空間とその補空間に分ける、

$$P = \sum_{\mathbf{p}} |\mathbf{p}\rangle \langle \mathbf{p}|, \quad (98)$$

$$Q = 1 - P = \sum_{\mathbf{q}} |\mathbf{q}\rangle \langle \mathbf{q}|. \quad (99)$$

このとき、振動ハミルトニアンが P, Q 空間に対しブロック対角化されるような相似変換を考える、

$$\hat{H}_{\text{eff}} = U^{-1} \hat{H}_v U, \quad (100)$$

$$(\hat{H}_{\text{eff}})_D = P \hat{H}_{\text{eff}} P + Q \hat{H}_{\text{eff}} Q, \quad (101)$$

$$(\hat{H}_{\text{eff}})_X = P \hat{H}_{\text{eff}} Q + Q \hat{H}_{\text{eff}} P = 0. \quad (102)$$

U と \hat{H}_{eff} を摂動展開し、

$$U = \sum_n U^{(n)}, \quad (103)$$

$$\hat{H}_{\text{eff}} = \sum_n \hat{H}_{\text{eff}}^{(n)}, \quad (104)$$

次数で整理すると、ゼロ次を $U^{(0)} = 1$, $\hat{H}_{\text{eff}}^{(0)} = \hat{H}_0$ から、漸化式により各次数の有効ハミルトニアンが導かれる。QDPT では、無限次の展開において、振動ハミルトニアンは厳密に分割され、 P 空間の要素に対する厳密解が \hat{H}_{eff} の対角化により得られることが保証されている。実際には有限次数で打ち切って計算する。ここでは、2 次までの有効ハミルトニアンを示すと、

$$(\hat{H}_{\text{eff}}^{(0+1)})_{\mathbf{p}'\mathbf{p}} = \langle \mathbf{p}' | \hat{H} | \mathbf{p} \rangle, \quad (105)$$

$$(\hat{H}_{\text{eff}}^{(2)})_{\mathbf{p}'\mathbf{p}} = \sum_{\mathbf{q} \neq \mathbf{p}} \frac{\langle \mathbf{p}' | \hat{H} | \mathbf{q} \rangle \langle \mathbf{q} | \hat{H} | \mathbf{p} \rangle}{2} \left[\frac{1}{E_{\mathbf{p}'}^{(0)} - E_{\mathbf{q}}^{(0)}} + \frac{1}{E_{\mathbf{p}}^{(0)} - E_{\mathbf{q}}^{(0)}} \right], \quad (106)$$

となる。ただし、 $E_p^{(0)}$ はゼロ次のエネルギーで、

$$E_p^{(0)} = \sum_i \epsilon_{p_i}^{(i)}, \quad (107)$$

である。式 (105) から分かるように、VQDPT1 の有効ハミルトニアンは P 空間におけるハミルトニアン行列そのものである。従って、VQDPT1 は配置空間を P 空間に制限した VCI と等価である。VQDPT2 では、式 (106) により Q 空間からの影響を加味したハミルトニアン行列を構築し、これを対角化することで解が得られる。なお、参照配置と擬縮退している配置が他になく、 P 空間が参照状態 (\mathbf{r}) のみの場合、式 (105) と (106) は、

$$(\hat{H}_{\text{eff}}^{(0+1)})_{\mathbf{rr}} = E_{\mathbf{r}}^{\text{VSCF}} = \langle \mathbf{r} | \hat{H} | \mathbf{r} \rangle, \quad (108)$$

$$(\hat{H}_{\text{eff}}^{(2)})_{\mathbf{rr}} = E_{\mathbf{r}}^{\text{VMP2}} = \sum_{\mathbf{q} \neq \mathbf{r}} \frac{\langle \mathbf{r} | \hat{H} | \mathbf{q} \rangle \langle \mathbf{q} | \hat{H} | \mathbf{r} \rangle}{E_p^{(0)} - E_q^{(0)}}, \quad (109)$$

となり、VQDPT2 は VMP2 と一致する。 P 空間と Q 空間を構築法は原著論文を参考にされたい [5,6]。私達は VQDPT2 計算を実行するプログラム SINDO を公開している [7]。

実際に振動計算を実行するには PES が必要である。PES の精度は結果に大きく影響するので、その生成法は重要である。よく用いられるのは 4 次テイラー展開 PES (quartic force field: QFF) である、

$$V^{\text{QFF}}(\mathbf{Q}) = \frac{1}{2} \sum_i h_i Q_i^2 + \frac{1}{3!} \sum_{i,j,k} t_{ijk} Q_i Q_j Q_k + \frac{1}{4!} \sum_{i,j,k,l} u_{ijkl} Q_i Q_j Q_k Q_l. \quad (110)$$

安定構造の周りでテイラー展開なので、1 次項は存在せず、基準座標表示で Hessian 行列は対角になるため、2 次項は h_{ii} だけである。3 次と 4 次項が非調和項である。量子化学計算により、構造最適化とエネルギー微分の計算から、QFF を求められる。後者は、エネルギーや解析的微分の数値微分で求められる。QFF は、通常の rigid な分子振動には十分であるが、水素結合や分子間振動など、強い非調和性を持つ分子振動を表せない。QFF よりも良い PES を得るため、テイラー展開の 5 次以上の高次項を考慮する方針もありうるが、より効率的な方法がある。

そこで、PES の展開方法を変え、次式のように結合次数に対し多体展開する、

$$V(\mathbf{Q}) = \sum_i V_i(Q_i) + \sum_{i,j} V_{ij}(Q_i, Q_j) + \sum_{i,j,k} V_{ijk}(Q_i, Q_j, Q_k) + \dots \quad (111)$$

このような展開を n -mode representation (n MR) 展開と呼ぶ。例えば、QFF を n MR 展開の形式に書き直すと、

$$\begin{aligned} V^{4\text{MR-QFF}}(\mathbf{Q}) &= V_1^{\text{QFF}} + V_2^{\text{QFF}} + V_3^{\text{QFF}} + V_4^{\text{QFF}}, \\ V_1^{\text{QFF}} &= \sum_i \left[\frac{1}{2} h_{ii} Q_i^2 + \frac{1}{3!} t_{iii} Q_i^3 + \frac{1}{4!} u_{iiii} Q_i^4 \right] \\ V_2^{\text{QFF}} &= \sum_{i>j} \left[\frac{1}{2} t_{iij} Q_i^2 Q_j + \frac{1}{6} u_{iiij} Q_i^3 Q_j + \frac{1}{4} u_{iijj} Q_i^2 Q_j^2 \right] \\ V_3^{\text{QFF}} &= \sum_{i>j>k} \left[t_{ijk} Q_i Q_j Q_k + \frac{1}{2} u_{iijk} Q_i^2 Q_j Q_k \right] \\ V_4^{\text{QFF}} &= \sum_{i>j>k>l} u_{ijkl} Q_i Q_j Q_k Q_l, \end{aligned} \quad (112)$$

と表現される。 n MR 展開の利点は 2 つある。1 つは、式 (112) から分かるように、 n 次項は n 次元関数の和で書かれていることである。例えば、1MR 項は座標 Q_i に沿った 1 次元ポテンシャルの足し合わせであり、こ

れを生成するのは比較的簡単である。もう 1 つは、式 (111) の V_i , V_{ij} , V_{ijk} など独立に求められることである。つまり、高精度な方法で求めた 1MR-PES と、低精度な方法で求めた高次項組み合わせることができる。私達は、QFF 係数からモード間カップリングの強さを求め、強いカップリング項を高精度な方法で決定し、それ以外を QFF やカットオフする Multiresolution 法を開発した [8]。

参考文献

1. 八木清, "非調和性を考慮した分子振動状態理論の開発と応用", Mol. Sci. 10, A0085 (2016).
2. O. Christiansen, "Selected new developments in vibrational structure theory: potential construction and vibrational wave function calculations", Phys. Chem. Chem. Phys. 14, 6672 -6687 (2012).
3. O. Christiansen, "Vibrational coupled cluster theory", J. Chem. Phys. 120, 2149 - 2159 (2004).
4. <https://midascpp.gitlab.io/>
5. K. Yagi, S. Hirata, and K. Hirao, "Vibrational quasi-degenerate perturbation theory: applications to Fermi resonance in CO₂, H₂CO, and C₆H₆", Phys. Chem. Chem. Phys. 10, 1781 - 1788 (2008).
6. K. Yagi and H. Otaki, "Vibrational quasi-degenerate perturbation theory with optimized coordinates: Applications to ethylene and trans-1,3-butadiene", J. Chem. Phys. 140, 084113 (2014).
7. <https://tms.riken.jp/research/software/sindo/>
8. K. Yagi, S. Hirata, and K. Hirao, "Multiresolution potential energy surfaces for vibrational state calculations", Theor. Chem. Acc. 118, 681 - 691 (2007).

8.4 最適化座標と局所化座標について

前節では、基準座標 \mathbf{Q} を用いて、振動ハミルトニアンと振動計算法を導入した。しかし、非調和性が強い系においては、必ずしも基準座標が良い座標とは限らない。そこで、基準座標をさらに線形変換し、新たな座標系を定義する。

$$\tilde{Q}_s = \sum_{j=1}^f U_{sj} Q_j, \quad (113)$$

$$\mathbf{U}^\dagger \mathbf{U} = \mathbf{1}. \quad (114)$$

この座標系を用いて、振動ハミルトニアンを書き直すと、運動エネルギーは形を変えないので、

$$\hat{H}_{vib} = -\frac{1}{2} \sum_{s=1}^f \frac{\partial^2}{\partial \tilde{Q}_s^2} + V(\tilde{\mathbf{Q}}), \quad (115)$$

となり、VSCF 方程式も同様に導出できる。

$$\left[-\frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial \tilde{Q}_s^2} + \left\langle \prod_{t \neq s} \phi_{n_t}^{(t)} | V(\tilde{\mathbf{Q}}) | \prod_{t \neq s} \phi_{n_t}^{(t)} \right\rangle \right] \phi_{n_s}^{(s)}(\tilde{Q}_s) = \epsilon_{n_s}^{(s)} \phi_{n_s}^{(s)}(\tilde{Q}_s). \quad (116)$$

1 モード関数 ($\phi_{n_s}^{(s)}$) と変換行列 (\mathbf{U}) を変分パラメータとし、同時に最適化する方法が最適化座標 (optimized coordinate: oc)-VSCF 法である [1]。最適化座標は、調和ポテンシャルでは基準座標と一致し、また、もしポ

テンシヤルが1モード関数の和、

$$V(\tilde{\mathbf{Q}}) = \sum_{s=1}^f V_i(\tilde{Q}_i), \quad (117)$$

の形に変換できるなら、それに収束する性質を持つ。一般には、なるべく座標間カップリングが小さくなるような変換を与えられる。最適化座標を用いることで、VSCF 計算および post-VSCF 計算の精度が大きく向上することがわかっている。

さて、oc-VSCF 計算により得られた座標を調べると、多くの場合で座標が局所化することが見いだされた [1]。これは重要な結果で、oc-VSCF は振動 Schrödinger 方程式を解くために有利な座標を得ているだけで、座標を局所化するように仕向けていないが、それに関わらず、得られた座標は局所化する。局所化座標（ローカルモード）の議論は昔からあるが [2]、大きい複雑な分子で振動モードの非局在化が問題視されたのは比較的最近である [3]。当初、局所化モードはスペクトル解釈が目的だったが、最近では、これを振動計算に用いる例が増えている。局所化モードで振動計算を実施する場合、どの程度局所化するか、が問題となるが、適当なウィンドウ幅に入る振動モードペアを局所化するアルゴリズムが提案されている [4]。

一方、上記の議論とは別に、振動計算の対象が、全系の中の一部の分子や空間領域に限られることは多い。そこで、対象領域に対応する Hessian 行列（partial Hessian）を用いた調和振動解析と、その基準座標に基づく非調和振動計算が提案されている [5, 6]。この方法では、対象領域が振動運動する際に、周りは動かない、と仮定していることに注意しよう。従って、X-H 伸縮振動などのように、速い分子内運動は良いが、低波数側の遅い振動には向いていない。筆者らのグループは、QM/MM 計算と partial Hessian を組み合わせた振動解析法を開発し、生体分子へ応用した [7]。

参考文献

1. K. Yagi, M. Keceli, and S. Hirata, "Optimized coordinates for anharmonic vibrational structure theories", J. Chem. Phys. 137, 204118 (2012).
2. B. Henry, "Use of Local Modes in the Description of Highly Vibrationally Excited Molecules", Acc. Chem. Res. 10, 207 (1977).
3. C. Jacob and M. Reiher, "Localizing normal modes in large molecules", J. Chem. Phys. 130, 84106 (2009).
4. X. Cheng, J. Talbot, R. Steele, "Tuning vibrational mode localization with frequency windowing", J. Chem. Phys. 145, 124112 (2016).
5. N. A. Besley and K. A. Metcalf, "Computation of the amide I band of polypeptides and proteins using a partial Hessian approach", J. Chem. Phys. 126, 35101 (2007).
6. M. W. D. Hanson-Heine, M. W. George, and N. A. Besley, "Rapid anharmonic vibrational corrections derived from partial Hessian analysis", J. Chem. Phys. 136, 224102 (2012).
7. K. Yagi, K. Yamada, C. Kobayashi, and Y. Sugita, "Anharmonic Vibrational Analysis of Biomolecules and Solvated Molecules Using Hybrid QM/MM Computations", J. Chem. Theory Comput. 15, 1924 (2019).

9 分子振動計算（実践編）

本演習では SINDO を用いた非調和振動計算を実行する。SINDO は、筆者らが開発しているフリーソフトで、下記 URL からダウンロードできる。

<https://tms.riken.jp/research/software/sindo>

9.1 ホルムアルデヒドの非調和振動計算

本節では、ホルムアルデヒドの非調和振動計算を実行する。計算に用いるファイルは 9.1_h2co にある。

```
> cd 9.1_h2co
> ls
1_harmonic/ 2_qff/ 3_grid_b3lyp/ 3_grid_ccsdt/ 4_vib/
```

(1) 調和振動解析、(2)QFF の生成、(3)grid PES の生成、(4) 振動計算、という手順になる。

9.1.1 調和振動解析

1_harmonic では、Gaussian16 を用いて、ホルムアルデヒドの構造最適化と調和振動解析を実行する。h2co-b3lyp-dz.com は Gaussian16 のインプットである。計算キーワードに、

```
#p b3lyp/cc-pvdz opt freq
```

freq を加えることで、構造最適化に引き続き、調和振動解析が実行される。run.sh は実行スクリプトである。

File 23 1_harmonic/run.sh

```
1 MOL=h2co-b3lyp-dz
2 (Gaussian16の実行)
3 formchk ${MOL}.chk
4
5 . /home1/common/sindo/sindovars.sh
6 java Fchk2Minfo ${MOL} > /dev/null
7 java HarmSpectrum ${MOL}.minfo 5 800 4000 1 > harmonic.spectrum
```

3 行目 Gaussian16 の fchk ファイルを生成

4 行目 SINDO の設定ファイルをソース

6 行目 fchk ファイルから、minfo ファイルへ変換

7 行目 調和振動解析に基づく赤外スペクトルのデータを取得

minfo ファイルは、SINDO で用いるフォーマットで、分子構造と振動モードの情報を保持しており、JSindo で可視化できる。図13はその結果で、ホルムアルデヒドの 6 つの振動モードを示している。分光分野では、対称性に従って振動モードを分類し、ラベルをつけるのが慣例であるが、ここでは振動数の低い順番でラベルを

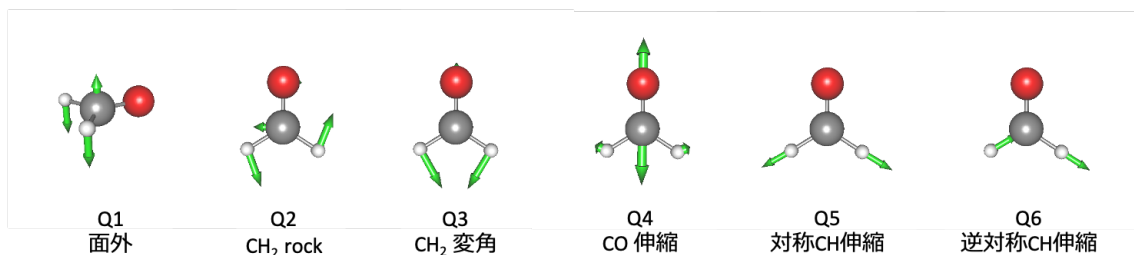


図13 ホルムアルデヒドの振動モード。

付ける。

9.1.2 非調和ポテンシャルの生成

2_qff では、QFF を生成する。SINDO では、非調和ポテンシャルを RunMakePES という Java プログラムを用いて生成する。makePES.xml がそのインプットで、以下のように XML 形式で書かれている。

File 24 2_qff/makePES.xml

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <makePES>
3   <minfoFile   value="../1_harmonic/h2co-b3lyp-dz.minfo" />
4   <MR          value="3" />
5   <qchem>
6     <program    value="gaussian" />
7     <dryrun     value="false"/>
8     <removefiles value="true" />
9     <title      value="B3LYP/cc-pVDZ" />
10    <template   value="GaussianTemplate" />
11  </qchem>
12  <qff>
13    <stepsize   value="0.5" />
14    <ndifftype  value="hess"/>
15    <mopfile    value="prop_no_1.mop" />
16  </qff>
17 </makePES>

```

3 行目 minfo ファイルの場所

4 行目 3MR-QFF を生成

5-11 行目 Gaussian の設定

14 行目 Hessian の数値微分

15 行目 mop ファイルの名前

同じディレクトリにある GaussianTemplate は Gaussian16 のインプットを生成するためのテンプレートで、run.sh は以下のような実行スクリプトである。

```
1 #!/bin/bash
2
3 module load gaussian
4 . /home1/common/sindo/sindovars.sh
5
6 if [ -e resources.info ]; then
7     rm resources.info
8 fi
9 hostname >> resources.info
10
11 java RunMakePES -f makePES.xml >& makePES.out
```

resources.info には、Gaussian16 を実行するホスト名を書く。ここでは自分のホスト名を書いている。以下のコマンドでジョブを流す。

> ./run.sh &

計算が終了すると、prop_no_1.mop が生成し、ここに QFF 係数が書かれている。

3_grid_b3lyp では、2MR-grid PES を生成する。ここでは、1MR 項、MCS が 10 以上となる 2MR 項、MCS が 1 以上となる 2MR 項に対し、グリッド点をそれぞれ 11、9、7 点とする grid PES を生成する。makePES.xml がそのインプットである。

```
1 (中略)
2 <MR          value="2" />
3 <dipole      value="true" />
4 (中略)
5 <grid>
6     <ngrid   value="11" />
7     <mcl     value="1-6"/>
8 </grid>
9 <grid>
10    <ngrid   value="9" />
11    <mcstrength value="10"/>
12    <mopfile   value="../2_qff/prop_no_1.mop"/>
13 </grid>
14 <grid>
15    <ngrid   value="7" />
16    <mcstrength value="1"/>
17    <mopfile   value="../2_qff/prop_no_1.mop"/>
18 </grid>
19 </makePES>
```

2 行目 2MR-PES を生成

3 行目 双極子モーメント曲面を同時に生成
 6 行目 11 点グリッド
 7 行目 1MR をモード 1 から 6 まで指定
 10 行目 9 点グリッド
 11 行目 MCS が 10 以上
 12 行目 QFF 係数の指定
 14-18 行目 MCS が 1 以上の項を 7 点グリッドで生成

grid PES 生成にはエネルギー計算を何度も繰り返す必要がある (本計算では 725 回) ため、並列計算が効率的である。今回は 8 core のジョブを 2 本同時に流す。そのため、GaussianTemplate2 は、

```
%NprocShared=8
#P B3LYP/CC-PVDZ SCF=TIGHT NOSYMMETRY
```

のように、実行コア数を 8 とする。また、FREQ キーワードを外し、エネルギー計算に変更する。run.sh は、resources.info にホスト名を 2 行書く。こうすることで、Gaussian16 のジョブが 2 つ流れる。以下のコマンドで実行する

```
./run.sh &
```

最後に、3_grid_ccsdt では、CCSD(T)/cc-pVTZ のレベルで、1MR-grid PES を生成する。やり方はこれまでと同じだが、GaussianTemplate3 には、計算レベルとして CCSD(T)/cc-pVTZ が指定されていることに注意しよう。

計算が終了すると、.pot という拡張子のファイルが生成する。これらは、 n MR-PES の各項に対応しており、グリッド点でのエネルギー値が書かれている。CCSD(T) レベルの 1MR 項 (q*.pot) と、B3LYP レベルの 2MR 項 (q*q*.pot) を用いることで、2 つのレベルを混ぜた MRPES を構築できる。

9.1.3 振動計算

4_vib では、振動計算を実行する。vci.inp はインプットファイルで、&group ... / の形式で、group のオプションを指定する。... の部分には自由にスペースや改行を入れて構わない。

File 27 4_vib/vci.inp

```
1 #--- [ INPUT PARAMETER ]
2 &mol minfofile='../1_harmonic/h2co-b3lyp-dz.minfo' /
3 &sys maxmem=1200 /
4
5 #--- [ MRPES ]
6 &mrpes mopFile='prop_no_1.mop' mcs_cutoff=-1.0D-03 /
7
8 #--- [ VIB ]
9 &vib MR=3 vscf=.t. vci=.t. prpt=.t.
10 vmaxAll=10 /
11
```

```

12 #--- [ VCI ]
13 &vci nstate=100 nCUP=3 maxSum=6 /
14
15 #--- [ PRPT ]
16 &prpt MR=3 vciprpt=.t. infrared=.t. /
17
18 &IRspectrum
19 minOmega=800.0 maxOmega=4000.0 delOmega=1.0 fwhm=5.0 /

```

2 行目 minfo ファイルを指定

3 行目 memory (MB) を指定

9 行目 3MR まで考慮し、VSCF、VCI を実行、プロパティ (IR 強度) を計算する

10 行目 調和振動子の基底関数を $n = 0 - 10$ まで使う

13 行目 VCI 計算の励起は、3 モード励起、量子数の和が 6 までを考慮し、100 個の状態を求める

16 行目 IR 強度を計算する

19 行目 IR スペクトルを $800 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ まで生成。各ピークを幅が 5.0 cm^{-1} の Lorentz 関数で表す

vqdpt2.inp はほぼ同じであるが、以下の箇所が vci.inp と異なっている。

File 28 4_vib/vqdpt2.inp

```

1 (中略)
2 #--- [ VIB ]
3 &vib MR=3 vscf=.t. vqdpt=.t. prpt=.t.
4 vmaxAll=10 /
5
6 &states fund=.t. /
7
8 #--- [ VQDPT ]
9 &vqdpt maxSum=4 nGen=3 /

```

3 行目 VQDPT2 計算を実行

6 行目 基音をターゲット状態に指定

9 行目 VQDPT2 計算では、ターゲット状態から量子数差 4 までを考慮し、縮退空間は 3 世代を考慮する。

run.sh は実行スクリプトである。SINDO では、環境変数 POTDIR で与えられるディレクトリにあるデータを PES として用いる。そこで、まず使用するポテンシャルをディレクトリにコピーし、その後、振動計算を実行する。主要部分を抜粋すると、

File 29 4_vib/run.sh

```

1 (中略)
2 level=mrpes
3 export POTDIR=pes_${level}
4 mkdir ${POTDIR}
5 cp ../2_qff/prop_no_1.mop ${POTDIR}
6 cp ../3_grid_b3lyp/*pot ${POTDIR}

```

```

7 cp ../3_grid_b3lyp/*dipole ${POTDIR}
8 cp ../3_grid_ccsdt/*pot      ${POTDIR}
9
10 sindo < vci.inp      > vci_${level}.out      2>&1
11 sindo < vqdpt2.inp > vqdpt2_${level}.out 2>&1
12
13 gnuplot plotIR.gpi

```

となる。このスクリプトでは、`pes_mrpes` の下に、

- 1MR: gridPES @ CCSD(T)/cc-pVTZ
- 強い 2MR: gridPES @ B3LYP/cc-pVDZ
- 弱い 2MR と 3MR: QFF @ B3LYP/cc-pVDZ

をコピーしている。VCI 計算 (10 行目) と VQDPT2 計算 (11 行目) を実行した後、gnuplot でスペクトルをプロットしている (13 行目)。

図14は得られた赤外スペクトルである。逆対称伸縮振動は、フェルミ共鳴により分裂することが知られている。VCI 計算と VQDPT2 計算ではこれを再現している (図14の矢印) が、調和近似ではこの分裂が得られない。また、純粋な B3LYP レベルの PES と、1MR に CCSD(T) を混ぜた MRPES では、ピーク位置が異なることが分かる。

練習課題

1. ホルムアルデヒドの振動数を、調和、VCI、VQDPT2 と実験値で定量的に比較してみよう。実験値は、1167, 1249, 1500, 1746, 2782, 2842 cm^{-1} である。
2. アウトプットファイルで波動関数のコンポーネントを調べ、逆対称伸縮の基音 (6_1) とフェルミ共鳴しているのはどのような VSCF 配置を見つけよう。

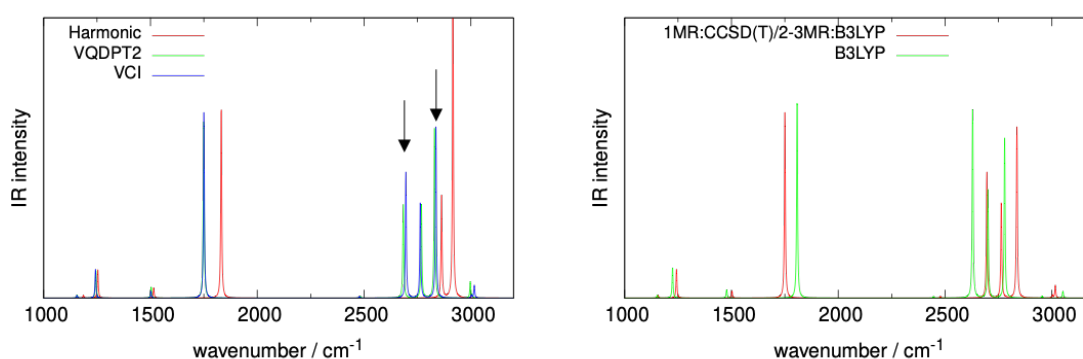


図14 ホルムアルデヒドの赤外スペクトル。調和近似、VCI VQDPT2 の比較 (左) と B3LYP と Multi-resolution PES の比較 (右)。

9.2 水クラスター

本節では、ローカルモードを用いて水 3 量体の振動計算を実行する。振動モードを水分子に局所化し、分子内結合は非調和項まで考慮するが、分子間結合は調和近似に留めるモデルを採用する。計算に用いるファイルは 9.2_wat3 にある。

```
> cd 9.2_wat3
> ls
1_harmonic/ 2_mrpes/ 3_vib/
```

(1) 調和振動解析とローカルモードの生成、(2)MRPES の生成、(3) 振動計算、という手順になる。

9.2.1 ローカルモードの生成

まず、前回と同様、Gaussian16 を用いて、水 3 量体の構造最適化と調和振動解析を B3LYP/cc-pVDZ レベルで実行する。w3-b3lyp-dz.com がインプットファイルである。初期構造は Shields らの論文 [J. Phys. Chem. A 114, 11725-11737 (2010).] から得たものである。

```
> cd 1_harmonic
> ./run.sh &
```

により、Gaussian16 を実行し、w3-b3lyp-dz.minfo が得られる。これを JSindo で開き、基準座標を可視化すると、図15A のように、多くの振動モードは分子全体に広がっていることが分かる。

次に、各水分子に局所化した振動モードを作成する。w3-b3lyp-dz.minfo を開いた状態で、JSindo のメニューバーの Tools→Create Local Modes をクリックすると、Local Mode Controller というパネルが開く。domain と書かれたボックスに、局所化したい原子グループの番号をスペース区切りで入力する。原子番号がわからないときは、メニューバーの Show→Atom Number とすると、原子の横に番号が現れる。同じグループの原子番号は”,” で区切る。連続した番号は”-” でも指定できる。今回の場合、

1-3 4-6 7-9

とする。”1-3” は”1,2,3” と同じ意味である。次に、Run ボタンをクリックすると、各水分子に局所化された振

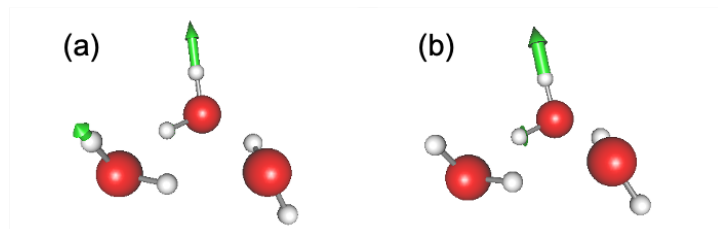


図15 水 3 量体の (左) ノーマルモードと (右) ローカルモード。

動座標 [図15(b)] が生成する。局所化モードは、指定したグループの順に、3N 個ずつ、振動数が低い順番で並べられる。すなわち、モード 1-9, 10-18, 19-27 が各水分子の振動モードで、モード 7-9, 16-18, 25-27 が、各水分子の H-O-H 変角と 2 つの O-H 伸縮振動に相当する。これを保存するため、メニューバーの File→Save as で w3-b3lyp-dz_local.minfo と名前をつけて保存する。

9.2.2 非調和ポテンシャルの生成

2_mrpes では、非調和ポテンシャルを生成する。前節では、QFF, grid-PES を段階的に求めたが、今回は一気に計算する。make.xml は RunMakePES のインプットファイルで、以下のようになっている。

File 30 2_mrpes/makePES.xml

```
1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <makePES>
3   <minfoFile value="../1_harmonic/w3-b3lyp-dz_local.minfo" />
4   <activemode value="7-9, 16-18, 25-27" />
5   <interdomain value="false" />
6   (中略)
7   <qchem id="ene">
8     (中略)
9     <template value="GaussianTemplate1" />
10  </qchem>
11  <qchem id="hess">
12    (中略)
13    <template value="GaussianTemplate2" />
14  </qchem>
15  <qff>
16    <QCID value="hess" />
17    (中略)
18  </qff>
19  <grid>
20    <QCID value="ene" />
21    (中略)
22  </grid>
23  <grid>
24    <QCID value="ene" />
25    <ngrid value="9" />
26    <mcstrength value="10"/>
27    <mopfile value="prop_no_1.mop"/>
28  </grid>
29  (中略)
30 </makePES>
```

3 行目 ローカルモードの minfo ファイルを指定

4 行目 水分子の内部運動をアクティブモードに指定

5 行目 水分子間の非調和カップリングを計算しない

7 行目 量子化学計算に id=ene と名前をつける
 9 行目 エネルギー計算のテンプレートを指定
 11 行目 量子化学計算に id=hess と名前をつける
 13 行目 Hessian 計算のテンプレートを指定
 16 行目 QFF 計算に id=hess を用いる
 20 行目 grid PES 計算に id=ene を用いる

makePES.xml は上から書かれている順番に実行される。従って、MCS を用いる grid PES 計算 (23-28 行目) は、qff 計算よりも後にはないといけない。前回と同様に実行する。

```
> ./run.sh &
```

計算が終了すると、QFF 係数が入った prop_no_1.mop と grid PES の情報が入った pot ファイルが生成する。

9.2.3 振動計算

最後に、VQDPT2 計算を実行する。vqdpt2.inp では、以下のようにアクティブモードを指定する。

File 31 3_vib/vqdpt2.inp

```
1 &vib
2 MR=3 vscf=.t. vqdpt=.t. prpt=.t.
3 vmaxall=-1
4 vmax(7)=10 vmax(8)=10 vmax(9)=10
5 vmax(16)=10 vmax(17)=10 vmax(18)=10
6 vmax(25)=10 vmax(26)=10 vmax(27)=10
7 /
```

vmaxall=-1 により、全モードを不活性とし、vmax(i)=10 により、i 番目のモードをアクティブにしている。それ以外は前回と同じである。

run.sh は実行スクリプトである。このスクリプトでは、

```
export POTDIR=../2_mrpes
```

のように、生成したポテンシャルを指定する。これを実行すると、図16のような IR スペクトルが得られる。

練習課題

1. 生成したポテンシャルは、分子内結合項は生成するが、分子間結合項は調和項だけとなっていることを確認しよう。
2. VQDPT2 計算は、調和近似のピークが低波数シフトするだけでなく、新たなピークが 3250 cm^{-1} 付近に見られる (図16の矢印)。これはどのような性質の振動バンドか？[参考：Wang and Bowman, J. Phys. Chem. Lett. 4, 1104 (2013).]
3. 時間に余裕があれば、水 6 量体も同様に計算してみよう。9.2_wat6 にインプットファイルがある。

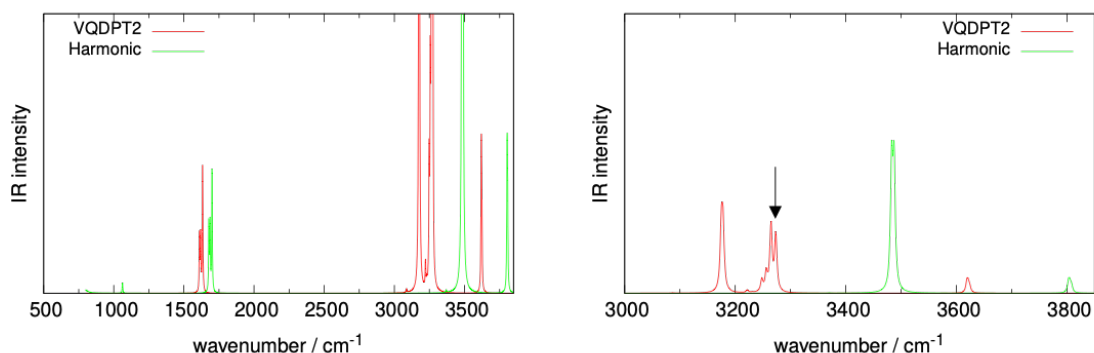


図16 調和近似と VQDPT2 計算で得られた、水 3 量体の赤外スペクトルの比較。

9.3 水中のリン酸イオン

この節では、7.1節で実施した水中のリン酸イオンに対する QM/MM-MD 計算で得られた構造を初期構造とし、リン酸イオンの振動スペクトルを計算する。ここでは、GENESIS/Gaussian16 を用いた QM/MM 計算により、非調和ポテンシャルを構築し、SINDO を用いた VQDPT2 計算により、振動スペクトルを求める。計算に用いるファイルは 9.3_phosphate にある。

```
> cd 9.3_phosphate/
> ls
1_setup/ 2_minimize/ 3_harmonic/ 4_qff/ 5_grid/ 6_vib/
```

9.3.1 セットアップ

1_setup には、リン酸イオンと水分子の力場パラメータ、7.1節で qmmm_generator で生成した psf, pdb ファイルと、QM/MM-MD 計算のリスタートファイルを置いている。

```
> ls 1_setup
cmd_100.crd cmd_100.pdb cmd_100.psf
po4.prm po4.rtf qmmm_prod.rst
```

これらは、筆者の計算結果から用意したものだが、7.1節で各自の計算でも求まっているので、そのファイルに置き換えても良い。

9.3.2 調和振動解析

2_minimize は QM/MM 計算によるエネルギー最小化である。qmmm_mini.inp は GENESIS のインプットである。主要部分を抜粋すると、

File 32 2_minimize/qmmm_mini.inp

```

1  [MINIMIZE]
2  method          = LBFGS # [SD] or [LBFGS]
3  nsteps          = 500   # number of steps
4  macro           = YES
5  nsteps_micro    = 100
6  fixatm_select_index = 1
7  (中略)
8  [QMMM]
9  qmtyp           = gaussian
10 qmcnt           = gaussian.com
11 qmexe           = runGau.sh
12 (中略)
13 [SELECTION]
14 group1 = not (sid:P04 around_res: 15.0 or sid:P04)
15 group2 = sid:P04

```

2行目 最適化のアルゴリズムに LBFGS を使う

3行目 ステップ数

4行目 macro/micro-iteration を使う

5行目 micro-iteration のステップ数

6行目 minimize に含めない固定領域

9-11行目 QM 計算に Gaussian を指定する

14行目 リン酸イオンから 15 Å 以上離れた領域 (を固定)

15行目 リン酸イオン (を QM 領域に指定)

これまで行ったエネルギー最小化計算は、MD 計算の前段として、ストレスのかかった構造を緩和することが目的だったが、ここでは、振動計算の参照となるポテンシャルの極小構造を求めるため、タイトに最適化する必要がある。そのため、アルゴリズムには SD ではなく、LBFGS を用いる。また、効率良く計算するため、QM 計算を実行した後、その時の原子電荷を用いて MM 領域を最適化する、macro/micro-iteration 法を用いる。QM プログラムには Gaussian16 を用いる。gaussian.com は、テンプレートファイルで、runGau.sh は GENESIS から Gaussian16 を実行するスクリプトである。run.sh を以下のコマンドで GENESIS/Gaussian16 を実行する、

```
> nohup ./run.sh > err 2>&1 &
```

構造最適化計算が完了したら、次に、3_harmonic で調和振動解析を実行する。qmmm_harm.inp が GENESIS のインプットファイルである。重要な部分を抜粋すると、

File 33 3_harmonic/qmmm_harm.inp

```

1  (中略)
2  rstfile = ../2_minimize/qmmm_mini.rst # restart file
3
4  [OUTPUT]

```



```

5 minfofile = qmmm_harm.minfo
6   (中略)
7 [VIBRATION]
8 runmode           = HARM
9 nreplica           = 2
10 vibatm_select_index = 3
11 output_minfo_atm   = 4

```

2 行目 構造最適化の結果からリスタート
 5 行目 結果を出力する minfo ファイル
 8 行目 調和振動解析を行う
 9 行目 レプリカ数 (=MPI 実行数)
 10 行目 振動解析の対象する原子の指定
 11 行目 minfo ファイルに出力する原子の指定

GENESIS では、エネルギー 1 次微分の数値微分により Hessian 行列を構築するため、1 次微分を繰り返し計算する必要がある。このサイクルを並列化するため、nreplica にプロセス数を指定する。また、実行スクリプトである run.sh には、

File 34 3_harmonic/run.sh

```

1   (中略)
2 export OMP_NUM_THREADS=8
3 export QM_NUM_THREADS=8
4 mpirun -np 2 atdyn qmmm_harm.inp > qmmm_harm.log 2>&1
5   (中略)

```

のように、mpirun の MPI プロセス数は、nreplica の倍数を指定する。この場合は、8 スレッド並列の Gaussian16 が 2 プロセス流れる。次のコマンドで計算を実行する。

```
> nohup ./run.sh > err 2>&1 &
```

計算が終わると、qmmm_harm.minfo が得られる。JSindo で可視化すると、リン酸イオンの振動モード、振動数と赤外強度が分かる。

9.3.3 非調和ポテンシャルの生成

次に、非調和ポテンシャルを生成する。4_qff では、QFF を計算する。ここでは、SINDO を GENESIS と連携するため、makePES.xml を以下のようにする。

File 35 4_qff/makePES.xml

```

1   (中略)
2   <qchem>
3     <program      value="generic" />
4     <title        value="QM/MM: B3LYP-D3/cc-pVDZ" />
5     <xyzfile       value="makeQFF" />

```

```

6    </qchem>
7    <qff>
8        <stepsize value="0.5" />
9        <ndifftype value="grad"/>
10       <mopfile value="prop_no_1.mop" />
11   </qff>

```

3 行目 QM プログラムを指定しない

5 行目 xyz ファイルの名前

9 行目 gradient の数値微分で QFF を構築

program に generic を指定すると、QM 計算を実行せず、グリッド点の座標を xyz 形式で出力する。run1.sh を実行すると、

```
./run1.sh &
```

makeQFF.xyz が生成する。GENESIS は、このファイルを読み、各グリッド点でのグラジエントを計算する。qmmm_qff.inp はそのインプットである。

File 36 4_qff/qmmm_qff.inp

```

1 [VIBRATION]
2 runmode           = QFF
3 nreplica          = 2
4 vibatm_select_index = 3
5 gridfile          = makeQFF.xyz
6 minfo_folder      = minfo.files

```

2 行目 QFF を指定

5 行目 xyz ファイルの名前を指定

6 行目 minfo ファイルを出力するディレクトリ名を指定

GENESIS を実行すると、グリッド点でのエネルギーと 1 次微分が、minfo_folder/*minfo に出力される。RunMakePES はこれを読み込み、QFF 係数を含む mop ファイル (prop_no_1.mop) を生成する。run2.sh は、まず GENESIS を実行し、その後 RunMakePES を実行するスクリプトである。以下のコマンドを実行する。

```
> nohup ./run2.sh > err 2>&1 &
```

5_grid では、1MR-grid PES を生成する。操作は QFF とほぼ同じである。まず、

```
./run1.sh &
```

により、RunMakePES を実行し、makeGrid.xyz を生成する。次に、

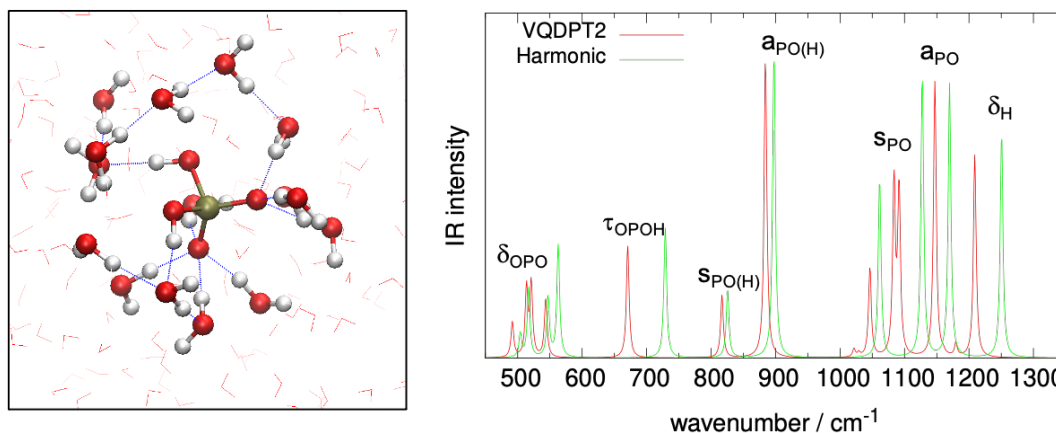


図17 水中のリン酸イオン (H_2PO_4^-) の構造 (左) と、調和近似と VQDPT2 による赤外スペクトル (右)。

```
> nohup ./run2.sh > err 2>&1 &
```

を実行する。このスクリプトでは、GENESIS を実行し、グリッド点でのエネルギーと双極子モーメントを含む `makeGrid.dat` を生成したのち、再び `runMakePES` を実行し、`makeGrid.dat` の情報から `.pot` と `.dipole` ファイルを生成する。

9.3.4 VQDPT2

最後に得られたポテンシャルを用いて VQDPT2 計算を実行する。`run.sh` では、

File 37 6_vib/vqdpt2.inp

```
1 export POTDIR=./pes
2 mkdir ${POTDIR}
3 cp ../4_qff/prop_no_1.mop ${POTDIR}
4 cp ../5_grid/*.pot      ${POTDIR}
5 cp ../5_grid/*.dipole   ${POTDIR}
6
7 sindo < vqdpt2.inp > vqdpt2.out 2>&1
```

のように、環境変数 `POTDIR` に QFF と grid PES のデータをコピーしている。VQDPT2 計算を実行すると、図17の IR スペクトルが得られる。

練習課題： 条件を変えて、リン酸イオンのスペクトルを計算してみよう。

- 初期構造に別のスナップショットを使うと、どうなるか。
- DFTB で計算すると、どうなるか。
- QM 領域に周りの水分子を加えると、どうなるか。
- 逆に、MM 領域を取り除くとどうなるか。

[参考：Yagi et al, J. Chem. Theory Comput. 15, 1924-1938 (2019).]

10 あとがき

夏の学校が始まるまで、あと 10 日に迫った日にこれを書いている。これだけは書かなければ、という最低限度はクリアしたものの、そこで時間切れになってしまった。なお、夏の学校の印刷版テキストは、印刷の都合で 7 月初旬が締め切りだった。実は、時間切れになったのはこれが 2 回目である。初版 (1.0) では、実践編を優先して作り、今版 (1.1) ではそれを理解するのに必要な基礎編を追加した。自分では、これで self-contained に仕上がったつもりだが、果たしてどうだろうか。講義の後には、様々な課題がまた見えてくることと思う。自宅トイレの日めくりカレンダーに「教うるは学ぶの半ば」(注釈：人に教えると、自分の知識で不十分な点が判明して勉強になる)とあって、全くその通りであった。理研には基本的に学生はいないのだが、今回は日頃の勉強不足を痛感し、自分が勉強する非常に良い機会になった。

量子化学計算に関しては、3章の実践編で「電子」を計算していることを強く意識する内容にした。分子軌道、静電ポテンシャルと電荷、電子励起状態の計算から、分子の中の電子を強調した。3章は B3LYP ばかりだったが、5章の QM/MM-MD では DFTB3 を使い、9章の振動計算では PES 生成に MP2, CCSD(T) など電子相関法を使った。そのため量子化学計算は基礎編も充実したものになった。

一方、MD 計算は基礎編、実践編ともにちょっと物足りない内容である。自分で言うのも何だが、水溶性タンパク質の MD 計算を流すだけでは、正直つまらないだろう。膜タンパク質など複雑な生体分子系、FEP 法によるリガンド結合と創薬、拡張アンサンブル法による自由エネルギー計算など、楽しい MD 計算はその先にある。本講義では諸事情でそこまで至らなかったが、これらの機能は全て GENESIS に備わっているので、生徒諸君には GENESIS チュートリアル (<https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/tutorials2019/>) も試していただきたい。また、MD 計算に主眼をおいた GENESIS 講習会は別途開催される予定である。

QM/MM も基礎編がかなり足りていない。link atom、micro/macro-iteration を用いた構造最適化、境界条件など、加筆したい項目がたくさんあるが、これらは機会を改めたい。しかし、5章の実践編では、水中のリン酸イオンという派手さにかかる系ではあるが、力場と DFTB3 の比較は示唆に富んでいたと思う。QM や QM/MM 計算では、サンプリングの精度やサンプリングそのものを重視していないケースがしばしば見受けられるが、その危険性を具体的に示す例となっている。

振動計算は基礎編、実践編ともに完成度の高いものになった。あえて言うなら、「生体分子の振動解析」と看板に書いておきながら、実践編にリン酸イオンしかないのは残念だろうか。タンパク質のアミドバンドや水素結合ネットワークを扱うべきだったかもしれない。とは言うものの、非調和振動計算の hands-on マテリアルは他にないのと、水クラスターには最新の方法が使われているので、これはこれで良かったと思う。複雑な生体分子の振動解析は次の機会にしたい。

最後に、QM/MM 計算といえば、やはり化学反応が花形だろう。理研・杉田グループでは、現在、酵素反応をターゲットとした研究が進んでおり、GENESIS の開発も日々進化している。近い将来、化学反応のチュートリアルも開催したいと思う。

10.1 謝辞

本講義は、織田耕平さん(北大・武次研)からお誘い頂き始まったものです。本年度は西尾宗一郎さん(京大・倉重研)に事務局との間と取り持って頂いた他、実習を行うために Slack を立ち上げる、受講学生に諸連絡を回す、など多くのことを手伝って頂きました。そして、何よりテキストの締切りではご迷惑をおかけしま

した。また、代表の時田司さん（学習院大・岩田研）を始め、事務局の方々は初めてのオンライン開催を滞りなくこなし、大変ご苦労さまでした。テキストの査読及び実践編のテストは水上渉先生（大阪大）にご協力いただきました。本演習では、理化学研究所・情報システム部の SailingShip を使用しました。システムのセットアップには情報システム部エンジニアの方々のご助力を頂きました。皆様に多大なる感謝申し上げます。

10.2 改版履歴

版	発行年月日	章	改版理由・コメント
1.0	2021.7.7	-	新規作成
1.1	2021.8.5	2.4 - 2.7	追加
		4.3	追加
		8.3	追加

付録 A サーバへの接続

A.1 共通

Box フォルダから、指定された秘密鍵 (ss_id_rsa) をダウンロードする。

A.2 Windows

PuTTY と WinSCP を利用する。使い方は別資料 (AppendixA.ssh/ssh_windows.pdf) を参照。

A.3 MacOS (Unix に慣れていない人)

MacOS 標準のターミナルと FileZilla を利用する。使い方は別資料 (AppendixA.ssh/ssh_mac.pdf) を参照。

A.4 MacOS/Linux

秘密鍵 (ss_id_rsa) を ~/.ssh におく。ターミナルから以下のコマンドで、秘密鍵 (ss_id_rsa) とユーザ名 (uxx) を使って、ssh/sftp でログインできる。

```
> ssh -i ~/.ssh/ss_id_rsa uxx@xxx.xxx.xx
```

毎回コマンドをたくさん書くのは面倒なので、.ssh/config ファイルに設定を保存すると便利である。

File 38 .ssh/config

```
1 Host msss2021
2   HostName xxx.xxx.xx
3   IdentityFile ~/.ssh/ss_id_rsa
4   User uxx
```

こうすると、

```
> ssh msss2021
```

でログインできる。ファイル転送する場合は、sftp を用いる。

```
> sftp msss2021
```

付録 B UNIX の基本コマンドとスクリプト処理

別資料 (AppendixB.unix/unix.pdf) を参照

付録 C VMD の使い方

別資料 (AppendixC.vmd/vmd.pdf) を参照

付録 D CHARMM-GUI による ProteinG のモデリング

別資料 (AppendixD.charmm-gui/charmm-gui.pdf) を参照

付録 E どんなプログラムがあるのか？

本講義の演習では、量子化学計算には Gaussian, MD 計算には GENESIS を用いた。しかし、講義で紹介した計算方法の基本的な考え方やインプットファイルに必要な情報は、プログラムによらないものである。つまり、ここで習得したことをベースにすれば、他のプログラムも書式を調べるだけで同様に使えるはずである。そこで、代表的なプログラムをリストアップする。ただし、web 検索で HP とライセンス・入手方法が分かるものに限定していること、また、筆者の独断と偏見に基づいていることはお断りしておく。ここに挙げたのはごく一部であり、有用なプログラムは他にも多くあり、また日々新たに生まれている。

量子化学・分子系（ガウス基底）

プログラム名	産出国	ライセンス	コメント
GAMESS-US	アメリカ	アカデミアフリー	Fragment 法 (EFP, FMO) が有名
Gaussian	アメリカ	商用	世界シェア No.1
NWChem	アメリカ	ECL-2.0	
Q-Chem	アメリカ	商用	
QSimulate	アメリカ	商用	MPI 並列化が強い。
TeraChem	アメリカ	商用	GPU を使った高速 DFT 計算
CFOUR	ドイツ	アカデミアフリー	電子相関計算が強い
DALTON	ノルウェー・他	L-GPL2.1	量子化学では珍しい GPL ライセンス
Molpro	ドイツ	商用	多配置・多参照計算が強い
Orca	ドイツ	アカデミアフリー	
Turbomole	ドイツ	商用	RI 法による高速化が有名

量子化学・分子系（半経験）

プログラム名	産出国	ライセンス	コメント
DFTB+	ドイツ・他	L-GPL3	scc-DFTB, DFTB3 と言えばこれ。
xtb	ドイツ・他	L-GPL3	GFN n -xTB プログラム。
MOPAC	アメリカ	アカデミアフリー	PM7 などが有名。GUI の Mopac2016 は商用。

量子化学・周期系（平面波基底）

プログラム名	産出国	ライセンス	コメント
CPMD	ドイツ	アカデミアフリー	Car-Parrinello 法が有名
DMol3	アメリカ	商用	BIOVIA Materials Studio の一部
Siesta	スペイン	GPL3	
VASP	オーストリア	商用	

MD

プログラム名	産出国	ライセンス	コメント
AMBER	アメリカ	商用	AmberTool は GPL
CHARMM	アメリカ	商用	機能限定版はアカデミアフリー
GENESIS	日本	L-GPL3	理研の杉田グループが開発
GROMACS	オランダ	L-GPL2	
LAMMPS	アメリカ	GPL2	材料系の応用が多い
MODYLAS	日本	アカデミアフリー	名古屋大の岡崎グループが開発
NAMD	アメリカ	アカデミアフリー	VMD と共に開発
OpenMM	アメリカ	MIT/L-GPL3	Python スクリプトで動作
PIMD	日本	Apache License 2.0	原研の志賀先生が開発

QM/MM

QM/MM 計算は多くの量子化学プログラムに実装されているが、ここには挙げない。量子化学プログラムでは、力場のバージョン、MD 機能、トラジェクトリー解析が不十分な場合があるので、注意が必要である。MD プログラムでは、量子化学計算を内部実装（built-in）したものと、外部プログラム（ext）を呼び出すもの分けられる。

AMBER

built-in: NDDO, SCC-DFTB

ext: Gaussian, Orca, Q-Chem, TeraChem, MRCC, Fireball

CHARMM

built-in: AM1, PM3, SCC-DFTB

ext: Q-Chem, Gaussian, Turbomole, NWChem

NAMD

ext: Orca, Gaussian, TeraChem, Q-Chem

GENESIS

ext: Gaussian, Q-Chem, TeraChem, QSimulate, DFTB+

PIMD

built-in: SCC-DFTB

ext: SMASH, ABINIT-MP, CP2K, DFTB+, GAMESS, Gaussian, Molpro, Mopac, NTCHEM,

Orca, Quantum Espresso, Turbomole, VASP

振動

振動計算も多くの量子化学プログラムに実装されている。Gaussian の VPT2 (freq = anharm) はよく使われており、GAMESS には VSCF 計算と cc-VSCF 計算 (VMP2 計算と同じ) が実装されている。Bowman 教授 (Emory) により Multimode という VSCF/VCI のプログラムがあるが、公開されていない。振動計算プログラムは、SINDO と Midas だけなので、非常に稀な存在と言える。間口を広げて、量子ダイナミクスのプログラムとすると、MCTDH や半古典のプログラムも挙げられそうだが、それでも数は多くない。

プログラム名	産出国	ライセンス	コメント
MidasCpp	デンマーク	L-GPL2.1	
SINDO	日本	GPL3	