

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06316

研究課題名(和文)フラグメント分子軌道法と密度汎関数強束縛法を用いた理論開発とその応用

研究課題名(英文)Method Development with the Fragment Molecular Orbital and Density-Functional Tight-Binding Methods and Its Applications

研究代表者

西本 佳央(Nishimoto, Yoshio)

京都大学・福井謙一記念研究センター・助教

研究者番号：20756811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、フラグメント分子軌道(FMO)法と密度汎関数強束縛(DFTB)法を組み合わせた、FMO-DFTB法と呼ばれる手法を用いての理論開発を行った。従来のエネルギー一次微分は解析的ではなかったため、新しく式を導出し直して完全に解析的なものを計算可能にした。また、溶媒効果を取り入れるため、FMO-DFTB法とpolarizable continuum modelを組み合わせた。これにより、たんぱく質などへの応用計算を可能にした。さらに、三体効果を取り入れることで、より精度の高い計算を可能にした。

研究成果の概要(英文)：In this study, I developed theoretical methods using FMO-DFTB, a combination of the fragment molecular orbital (FMO) and density-functional tight-binding (DFTB) methods. The first-order derivative of the total energy was not previously analytic, so here I derived new equations and made the derivative fully analytic. In order to take solvent effects into account, I combined FMO-DFTB and the polarizable continuum model. It makes it possible to apply FMO-DFTB to proteins. In addition, an even more accurate calculation is now possible by including three body effects.

研究分野：量子化学

キーワード：計算化学 量子化学

1. 研究開始当初の背景

近年コンピュータの進歩により、化学的問題に対する理論的考察は、ますます重要であると認識されている。この背景には、容易に高い精度を与えてくれる量子化学計算手法、特に密度汎関数理論 (DFT) の発達がある。しかし、DFT の計算対象となる分子は多くの場合 100 原子以下となってしまう。これは、量子化学計算では対象とする系が大きくなるにつれて、計算コストが急激に増大するという当該分野における大きな問題のためである。現実の系に近いモデルを構築してシミュレーションを行うためには、より大規模系に適用可能な計算手法の開発が望まれている。

量子化学計算の枠組みでは、この問題に対して大きく分けて二つのアプローチがとられてきた。まず一つ目に、より計算コストの低い手法を用いるというアプローチである。研究代表者は、これまで半経験的量子化学計算手法の一つである密度汎関数強束縛 (DFTB) 法を用いて研究を展開してきた。もう一つのアプローチとしては、系を細かく分けて計算し、最後にエネルギーや物性を計算する手法が挙げられる。この手法の代表例としては、フラグメント分子軌道 (FMO) 法が知られている。研究代表者は二つのアプローチを統合して、FMO-DFTB 法と呼ぶ手法を研究・開発してきた。

FMO-DFTB 法は通常の DFTB 法のエネルギーや電荷などの性質をよく再現しながらも、低い計算コストで計算を行うことを可能にしている。しかし、これまでの研究から、FMO-DFTB 法にはいくつかの問題が残っていることがわかっており、本格的な応用計算が困難となっている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、FMO-DFTB 法における問題点を解決すると共に、FMO-DFTB 法の実用化を近づけることを目的とする。より具体的には、FMO-DFTB 法を用いての分子動力学シミュレーションを可能にし、また実用的なたんぱく質の計算を可能にすることを主な目的としている。

3. 研究の方法

現状の問題点の一つとしては、分子軌道係数の微分から来る応答項を無視しているため、近似的な一次微分しか計算ができない点が挙げられる。分子動力学シミュレーションを可能にするためには、完全に解析的なエネルギー微分が必要となる。本研究では、この無視していた応答項を計算することで、正確な解析的一次微分が計算し、分子動力学シミュレーションを可能にする。

もう一つの問題としては、本来溶媒に取り囲まれているたんぱく質を、真空中で計算しようとしている点が挙げられる。そこで本研究では、溶媒効果を取り入れることで電荷

間の相互作用をより正しく記述し、FMO-DFTB 法における電荷の問題を解決する。本研究では、溶媒効果の取り入れに polarizable continuum model (PCM) 法を用いることにした。

これらの手法を実現するために必要な式を導出し、プログラムへと実装することが必要である。以下の実装は全て GAMESS-US という量子化学計算パッケージを用いている。

4. 研究成果

(1) まず、FMO-DFTB 法の一次微分を完全に解析的なものにした。従来は分子軌道係数の微分に必要な応答項を無視していた。この無視した項のために微分値が不正確になり、分子動力学シミュレーションを行うことができなかった。本研究で行った導出の結果、解析的一次微分を計算するためには他の FMO 法と同様に、一量体での Z-vector 方程式を解くことで得られる補助的な密度行列を、他の一量体が形成する静電ポテンシャルに対してつじつまが合うように計算すれば良い。このアルゴリズムは、self-consistent Z-vector 方程式と呼ばれている。ここで導出した式をプログラムへと実装し、正確な解析的一次微分の計算が可能となった。勾配の精度としては、少なくとも 10 倍以上正確に計算できるようになっている。

ここで開発した FMO-DFTB 法を用いて分子動力学シミュレーションを行い、ハロゲン化水素 (HF、HCl、HBr、HI) 液滴内におけるハロゲン-ハロゲン間の動径分布関数を理論的に予測した。ハロゲン化水素は 1000 分子 (2000 原子) を用いて計算を行っており、この条件下で通常の DFTB 法と比較すると、FMO-DFTB 法は約 1000 倍高速であることがわかった。予測された動径分布関数 (図 1) から最初のピークを計算した。実験で得られる動径分布関数と比較すると、Br-Br 間のピークは 0.2 Å 程度のずれが見られるものの、おおむねよく実験の値を再現していると言える。

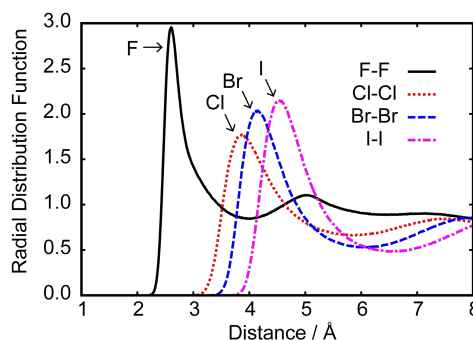


図 1 ハロゲン-ハロゲン間の動径分布関数

(2) FMO-DFTB 法と PCM 法を組み合わせる前に、FMO 法を用いない場合における DFTB 法と PCM 法を組み合わせる研究を行った。

その副産物として、時間依存密度汎関数強束縛 (TD-DFTB) 法のエネルギー式と解析的二次微分を導出・実装した。次いで PCM 法を組み合わせることで、TD-DFTB/PCM 法と呼ぶ手法を実現した。解析的二次微分の計算には、Z-vector 方程式を解くことで、効率よく計算できる。ここで開発した手法を用いることで、1000 原子程度の励起状態エネルギーの計算が短時間で可能になった。また、励起状態での構造最適化も、500 原子以上の中規模系まで扱うことができるとわかった。TD-DFTB/PCM 法を用いて、DNA と染料分子の複合体 (PDB ID: 108D) に関して基底状態と励起状態での構造最適化を行い、実験的に確認されている複合体形成時に蛍光強度が強くなる現象を定性的議論した。

(3) 続いて FMO-DFTB 法と PCM 法を組み合わせる研究を行った。これまでの問題点をさらに考察すると、たんぱく質内に存在する電荷が作るポテンシャルが強すぎるのが問題となっていた。このため、溶媒効果を導入して電荷のスクリーニングを考慮することで、より現実に近い電子状態を記述することを目指している。

PCM 法を用いる場合と用いない場合を比較すると、最高占有軌道 (HOMO) と最低非占有軌道 (LUMO) のエネルギーレベルに大きな差があることがわかった。PCM 法を用いず真空中で計算すると、負電荷を持つ一量体の HOMO のエネルギーレベルが高くなる。このとき、他の一量体の LUMO よりも高くなってしまふ可能性がある。それら二つの一量体を組み合わせた二量体の計算を行う (図 2(A)) と、一方の HOMO エネルギー準位がもう一方の LUMO エネルギー準位よりも高くなる。このとき、それらのエネルギー準位に従って電子を詰めていくと電子の移動が起き (図 2(C))、結果として電子状態が破綻する可能性がある。このような破綻が起きる場合、エネルギーの精度が極端に落ちるか、方程式を収束させることができなくなる。一方、PCM 法を用いる場合には、このようなエネルギーレベルの逆転が起きないため、計算上の問題は生じない。

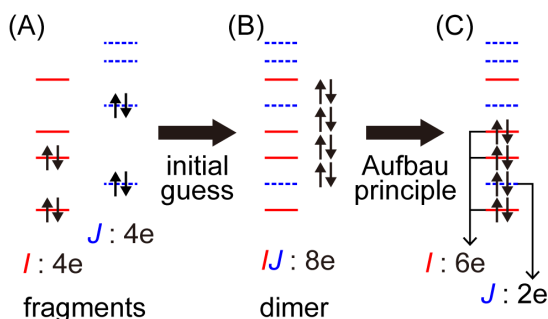


図 2 PCM 法を用いない場合の二量体初期電子配置

最終的には 3578 原子が含まれる bovine

chymotrypsinogen A (PDB ID: 2CGA) というたんぱく質に対しての構造最適化を行うことができ、FMO-DFTB 法の実用化に向けて前進したと言える。

(4) FMO-DFTB 法の近似的二次微分計算を可能にした。これにより、赤外分光スペクトルや非共鳴ラマンスペクトルのシミュレーションが可能になる。さらに、調和振動子近似を用いてのエントロピー項の見積もりも可能になる。実装には通常の二次微分計算で用いられる coupled-perturbed 方程式をフラグメントごとに計算し、さらに得られた電子密度行列の微分を用いて静電ポテンシャルの微分を計算すれば良い。

通常の DFTB 法と、ここで開発した FMO-DFTB 法を比較することで、得られるスペクトルがある程度一致することがわかった。最終的には、10,041 原子の水クラスターの二次微分計算を、6 コア CPU 一つを用いて 287.1 分で完了することができた。そのうちの 86.7% はヘッセ行列の対角化に使われており、実質的な FMO-DFTB 法を用いた二次微分計算は 17.2 分程度で完了している。また、計算コストの増加は原子数の二乗に比例しており、ほとんど理論値通りであった。

(5) FMO-DFTB 法の精度の向上を目指し、三体効果の取り入れを行った。従来の FMO-DFTB 法は、二量体間の相互作用までを取り入れた FMO2-DFTB 法と呼ばれる計算レベルであったが、三量体間の相互作用までを取り入れた FMO3-DFTB 法を可能にし、精度が向上することを確認した。例えば 2CGA というたんぱく質に対して、従来の FMO2-DFTB/PCM<1>法では 25.88 kcal/mol の誤差が存在したのに対して、FMO3-DFTB/PCM<1>法での誤差は 7.71 kcal/mol となった。ただし、計算コストは約 4 倍となっている。

また、 $\text{Na}^+(\text{H}_2\text{O})_{473}$ に対して分子動力学シミュレーションを行い、ナトリウムカチオン周りの水分子の配位数を理論的に予測した。 Na^+ 周りでは正電荷が非局在化するため、多体効果の取り入れが不十分である FMO2-DFTB 法では、 Na^+ 周りの配位構造を正確に記述できなくなると考えられる。従来の FMO2-DFTB 法では Na^+ 周りの水分子の配位数が 8.6 と予測されるのに対し、本研究で開発した FMO3-DFTB 法では、6.5 という値を示した。FMO3-DFTB 法で与えられた値は、他の計算手法で得られる値 (5-6) とある程度良い一致を示すことがわかった一方で、FMO2-DFTB 法では配位数を大きく過大評価するということがわかった。実際に Na^+-O 間の動径分布関数は、確かに FMO2-DFTB 法の場合 (図 3 黒線) では最初のピークが FMO3-DFTB 法 (図 3 赤線) が予測するピークよりも過大評価されていることがわかる。より小さな系を用いた通常の DFTB 法との比

較でも、FMO3-DFTB法がよくDFTB法を再現することが確認できる。

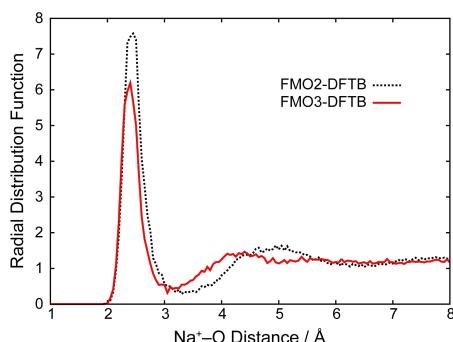


図3 Na⁺-O間の動径分布関数

高次の微分を計算して得られる赤外分光スペクトルや非共鳴ラマンスペクトルのシミュレーションについても比較を行った。Na⁺(H₂O)₆₄のスペクトルを計算することで、FMO3-DFTB法は、FMO2-DFTB法に比べて振動数と強度（活性）に関して改善することがわかった。

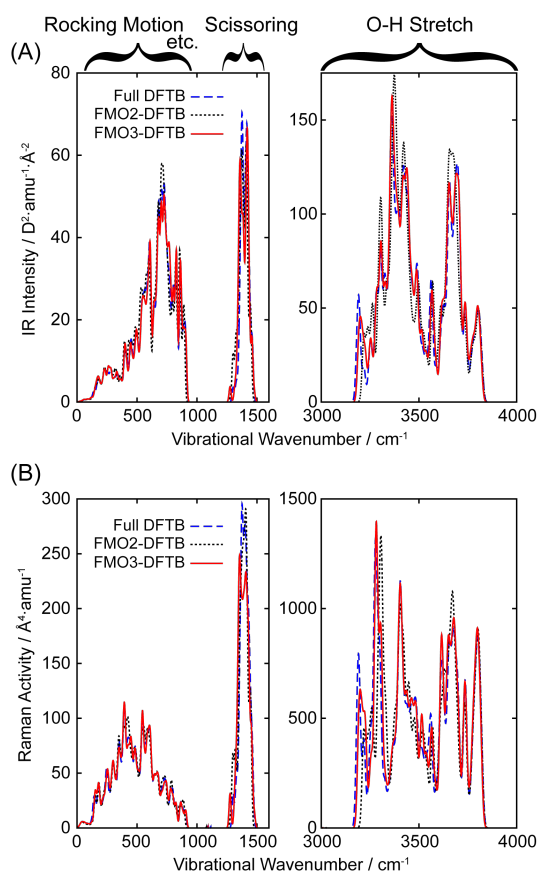


図4 Na⁺(H₂O)₆₄の(A)赤外分光・(B)非共鳴ラマンスペクトル

これらの実装した手法のうち、(1)から(4)は、本研究終了時点における最新版のGAMESS-US (18 AUG 2016 (R1))の一部として、無料で公開されている。(5)についても、将来的には公開する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計9件)

Yoshio Nishimoto, Dmitri G. Fedorov, and Stephan Irle, Third-order density-functional tight-binding combined with the fragment molecular orbital method, *Chemical Physics Letters*, 査読有, 636, 2015, 90–96.

DOI: 10.1016/j.cplett.2015.07.022

Yoshio Nishimoto, Time-dependent density-functional tight-binding method with the third-order expansion of electron density, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, 143, 2015, 94108.

DOI: 10.1063/1.4929926

Yoshio Nishimoto, Hiroya Nakata, Dmitri G. Fedorov, and Stephan Irle, Large-Scale Quantum Mechanical Molecular Dynamics Simulations Using Density-Functional Tight-Binding Combined with the Fragment Molecular Orbital Method, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 査読有, 6, 2015, 5034–5039.

DOI: 10.1021/acs.jpcllett.5b02490

Yoshio Nishimoto, DFTB/PCM Applied to Ground and Excited State Potential Energy Surfaces, *The Journal of Physical Chemistry A*, 査読有, 120, 2016, 771–784.

DOI: 10.1021/acs.jpca.5b10732

Yoshio Nishimoto and Dmitri G. Fedorov, The fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding and the polarizability continuum model, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 査読有, 18, 2016, 22047–22061.

DOI: 10.1039/c6cp02186g

Hiroya Nakata, Yoshio Nishimoto, and Dmitri G. Fedorov, Analytic second derivative of the energy for density-functional tight-binding with the fragment molecular orbital method, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, 145, 2016, 044113.

DOI: 10.1063/1.4959231

Yoshio Nishimoto and Stephan Irle, Quantum chemical prediction of vibrational spectra of large molecular systems with radical and metallic electronic structure, *Chemical Physics Letters*, 査読有, 667, 2017, 317–321.

DOI: 10.1016/j.cplett.2016.11.014

Yoshio Nishimoto and Dmitri G. Fedorov, Three-Body Expansion of the Fragment Molecular Orbital Method Combined with Density-Functional Tight-Binding, *Journal of Computational Chemistry*, 査読有, 38, 2017, 406–418.

DOI: 10.1002/jcc.24693

Yoshio Nishimoto, Analytic hyperpolarizability and polarizability derivative with fractional occupation numbers for large extended systems, The Journal of Chemical Physics, 査読有, 146, 2017, 084101.

DOI: 10.1063/1.4976551

〔学会発表〕(計4件)

西本 佳央、三次の展開項を用いた時間依存密度汎関数強束縛法 (TD-DFTB3) 第9回分子科学討論会 2015、2015年09月16日~2015年09月19日、東京工業大学(東京都)

西本 佳央、時間依存密度汎関数強束縛 (TD-DFTB)法に関する理論開発、日本化学会第96春季年会、2016年03月24日~2016年03月27日、同志社大学(京都府)

西本 佳央、ドミトリ フェドロフ、FMO法とDFTB法とPCM法の組み合わせ (FMO-DFTB/PCM) 第10回分子科学討論会、2016年09月13日~2016年09月15日、神戸ファッションマート(兵庫県)

西本 佳央、イレ ステファン、小数軌道占有数を用いた二次微分計算、日本化学会第97春季年会、2017年03月16日~2017年03月19日、慶應義塾大学(神奈川県)

〔その他〕

実装したプログラムを GAMESS-US (18 AUG 2016 (R1))の一部として公開

6. 研究組織

(1)研究代表者

西本 佳央 (NISHIMOTO, Yoshio)

京都大学・福井謙一記念研究センター・特定助教

研究者番号： 20756811