

# まえがき

自然の豊かさ、そして生命の不思議さは、分子の性質、動き、反応の多様性に由来している。分子を構成している原子の種類は限られているが、その組み合わせによって生まれる無限の多様性が、私たちの世界を豊かにしているのである。ちょうど、限られた種類の文字で書かれる言葉が無限の豊かさを持つことと似ているのかもしれない。原子の基礎法則から分子の成り立ちを理解してこの分子の言葉を解釈し、新しい応用技術を開発するには、分子の世界を計算機のなかに再現するシミュレーションが最も有力な方法の一つであろう。計算機の能力が飛躍的に向上したいまでは、この夢が現実のものとなりつつある。本巻では、この夢を実現するための理論が第1章から第3章まで、三つの側面から紹介される。

第1章では、シュレディンガー方程式から始めて、分子の構造と反応を計算するための量子力学が解説される。分子の性質を説明し、予測するためには、たとえばエネルギーの尺度では、化学的精度と呼ばれる  $1\text{kcal/mol}$  程度の定量化を持った計算が必要になる。これは、分子に含まれる電子のエネルギーを  $10^{-5} = 0.001\%$  以下の誤差で計算することに相当している。同じく電子のエネルギーを計算する固体物理学では、問題とする電子の数が  $N \approx 10^{24}$  程度であるため、 $1/N$  のオーダーの誤差を無視しても高い精度の議論をすることが可能である。しかし、分子の多くの問題では  $N \approx 10^0 - 10^5$  であることを考えると、 $1/N$  のオーダーの量を無視するわけにはいかず、分子の世界を記述するのに適した独自の方法が必要となる。最も基本的な記述方法であるハートリー・フォック理論を用いると、 $10^{-2}$  程度の誤差の計算が可能になるのであるが、化学的精度に達するためにはまだ精度が不足である。このギャップを埋める問題

を電子相関の問題と呼ぶが、第1章の主題は、この電子相関の問題の解説である。  $N$  が有限であるため、力づくで電子相関の計算を行なうことも可能であるが、それには  $N$  の指数関数の計算時間が必要になる。つまり、  $N \approx 10^0 - 10^4$  ではそうした無理矢理の計算が可能であるが、対象とする系が少し大きくなって実際的な問題になると、たちまち破綻する。そこで、問題の物理的本質をとらえた効果的な計算方法を考える必要がある。これらの計算方法は  $N$  の多項式程度の計算時間で問題を扱う方針を与えるが、うまく考えないと、高い精度を得るために  $N$  の高いべき乗の計算が必要となってしまう。  $N$  の1乗に近い、つまり size-extensive な (スケラブルな) 計算時間で高い精度を得ることのできる理論が必要とされているゆえんである。この目標に向かって、多くのアプローチが考案されてきたが、第1章では、それらのうち有望な優れた成果を挙げつつある方法が系統的に紹介されている。

また、化学的精度を得るために重要な、相対論的效果と基底関数の問題が説明されている。電子の波動関数を数値的に扱うためには、計算機のなかの表現として、波動関数を展開するための基底関数を決めておく必要があるが、高い精度の計算を可能にする基底関数の開発が、現代的な分子計算理論を支える大きな柱となってきた。これまで多くの場合、どの基底関数を採用すべきかという問題と、電子相関の問題はそれぞれ独立な問題として扱われてきた傾向があるが、第1章では、電子相関の問題を解くために必要な基底関数は何か、というモダンな視点での理論の展開が紹介されていて、本章の特徴となっている。

分子のダイナミックな変化のシミュレーションは、計算分子科学の最も魅力的な問題の一つである。第2章では視点を変えて、分子が振動し、形を変え、離合集散して高次の構造をつくる様子を考えるための分子動力学 (Molecular Dynamics, MD) の方法が解説される。本来、原子間の相互作用は、第1章の量子力学的方法によって計算されるべきものであるが、いくつかの典型例で計算した結果や実験データを参照すれば、原子の電荷や双極子モーメントの関数として近似的に表現した相互作用ポテンシャルエネルギーを得ることができる。この分子力学 (Molecular Mechanics, MM) と呼ばれる方法を用いれば、そのポテンシャルエネルギーから導かれる力によって原子が運動する、そしてその総合として分子が運動する様子を、古典力学によって追跡することができる。

こうした古典 MD 法を用いれば、タンパク質や溶液など大きな系の長時間の運動を追跡することができる。初期の研究ではピコ秒 ( $10^{-12}$  秒) 程度、この本が執筆された 2010 年現在ではナノ秒 ( $10^{-9}$  秒) からマイクロ秒 ( $10^{-6}$  秒) の時間スケールの現象をシミュレートする計算が一般的であるが、近い将来、おそらく 10 年ほどの間には、ミリ秒 ( $10^{-3}$  秒) 以上の計算が普及するであろう。生体分子の構造変化、ソフトマターの設計など、多くの重要な問題はミリ秒以上のマクロな時間スケールの問題であるため、特に期待が大きい発展の方向である。ただし計算のためには、本来、連続変数であった時間を離散的な差分ステップの累積として扱わなければならない。この MD シミュレーションの 1 ステップは、対象とする自由度の振動周期より短い時間長に対応していなければならないから、長時間計算への挑戦は、計算すべきステップ数を急速に増大させることでもある。そのためには、多数のステップにわたって安定した計算ができる数値的方法を考える必要がある。2.1 節での基礎概念の導入に続き、2.2 節では、時間を離散的なステップの累積として扱う方法の精度、安定性、効率が系統的に解説され、第 2 章の特色となっている。対称性、シンプレクティック性など古典力学の性質を自然に反映した方法が、計算の方法として優れていることが説明される。2.3 節以降では、古典 MD シミュレーションを行なうために重要な基本的方法の理論が展開されている。MM 法のポテンシャルエネルギーが具体的に紹介されているほか、長距離クーロン力の扱いについて、温度や圧力をコントロールして計算する方法について、拘束条件の方法について、などの解説がその主な内容である。2.6 節では、計算結果をどのように整理してどのような情報を得ることができるかについて、主成分分析などの有用な方法が説明されている。

第 2 章では、分子のダイナミックな変化のうち、分子間で原子の組み替えが起らない状況を考えていた。原子の組み替えが起こる化学反応では、電子状態も大きく変わるため、原子の相互作用エネルギーを MM 法だけでは扱うことができず、したがって、MM 法に頼った古典 MD 法を超えた方法が必要である。第 3 章では、第 1 章の分子の電子状態の理論と第 2 章の MD 法の説明を踏まえて、両者を総合した化学反応の理論が紹介されている。ただし、この章から読み始めた読者にとっても理解が容易なように、基礎的な電子状態の理

論も第1章とは角度を変えて、再び解説されている。

3.1節では、化学反応をどう捉え、どう表わすか、という観点から基礎的な概念が説明されている。反応速度方程式が導入され、その非線形性をもたらす面白さについて解説される。この方程式を書き下ろすのに必要な定数は、反応速度定数であり、計算分子科学の目標の一つは反応速度定数を量子理論から計算することである。そのための重要な概念として、遷移状態理論、ポテンシャルエネルギー曲面、極限的反應座標などが紹介される。3.2節では、3.1節で紹介された概念がさらに深く解説されている。第1章で解説された量子力学的方法により、分子の構造変化に応じてエネルギーが計算できれば、そのエネルギー面を微分して力が計算でき、その力によって生じる分子の運動を数値的に追跡する Quantum Mechanical MD (QM-MD) 計算の実行が可能である。多数回の MD 計算が実行できれば、遷移状態理論から反応速度定数が計算でき、さらに、さまざまな分布や動力学的効果を解析することができる。

分子構造変化の広い範囲にわたって定義されたエネルギー面をポテンシャルエネルギー曲面と呼ぶが、初期の研究では、このポテンシャルエネルギー曲面を近似的に表現した、適当な関数曲面を用いた計算が使われていた。現在では、QM-MD 法によるポテンシャルエネルギー曲面の計算が可能となりつつあるが、溶液内の反応や生体高分子の反応など、大きな分子系を扱うには QM-MD 計算はまだまだ計算時間がかかりすぎて実行不可能となる。このような大きな系では、反応の中心近くの大事なところだけは Quantum Mechanical (QM) に計算し、周辺の高い自由度については、MM 方法で計算する QM/MM 法、あるいは、中心近くは精度の高い量子力学計算を行ない、その周辺では、やや精度の落ちる、しかし計算速度の速い量子力学計算、一番外側では MM 計算を行なう、たまねぎの皮のような ONIOM 法が用いられている。このように、第1章の量子力学的方法からスタートして、第2章の MD 計算の方法を統合しながら、興味ある複雑な系の反応を計算する方法が発展している様子が解説される。

本巻で解説されているのは分子の理論であり、また、計算の方法であるが、優れた計算の方法は、それ自体が認識のスタイルであり、人間が分子を考えるときの世界観であると言いうことができるかもしれない。本巻の三つの章の三つ

の側面の解説が，計算分子科学への手がかりとなり，分子の世界の探索を通して新しい発見に導き，新技術をつくりだす一助となれば大きな喜びである．

2010年10月

編者 笹井理生