

分子動力学法による融解エントロピー  
(法政大(生命))○片岡 洋右  
Melting entropy by molecular dynamics  
(Hosei Univ.) Yosuke Kataoka

## 【緒言】

常圧でのアルゴンの融解のエントロピー ( $S_{tr} = 1.72 R$ ) には構造変化以外に融解に伴う体積変化を含む。ここでは一定体積における融解を分子動力学法で調べ、他の温度におけるエントロピー  $S$  は定容熱容量  $C_v$  を温度  $T$  で割った  $C_v/T$  を温度積分により求める。この方法で得られた  $S$  の値の妥当性を検証するために、別途熱力学的積分法により固体と過冷却液体のヘルムホルツ自由エネルギー  $\Delta F$  を計算する。また固体における分子の動きとエントロピーの関係も探る。

## 【方法】

分子動力学シミュレーションにより FCC 構造から液体へ相転移する温度  $T_{tr}$  とポテンシャルエネルギーの平均値  $E_p$  を温度  $T$  を変えながら調べる。そのデータを最小二乗法で温度の関数として表し、定容熱容量  $C_v$  を温度の関数として定める。使用したアルゴンのモデルは次のレナードジョーンズ関数である。  $u(r) = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$

このパラメータの値は次のように選んだ。  $\epsilon/k = 125 \text{ K}$ ,  $\sigma = 3.428 \text{ \AA}$

分子動力学法の条件は以下のようにした。  $N = 864$ 、密度  $= 1.6 \text{ g/cm}^3$ 、周期境界条件、初期配置 FCC またはランダムな配置  $dt = 1 \text{ fs}$ 、総ステップ数 100 万、プログラム SCIGRESS- ME (Fujitsu)。計算量はポテンシャルエネルギーの平均値  $E_p$ 、 $\rho$ 、平均 2 乗変位 (MSD)、2 体相関関数  $g(r)$  である。

## 【結果】

ポテンシャルエネルギーの平均値  $E_p$  の温度変化を図 1 に示した。一定体積での相転移、転移温度  $T_{tr} = 172.4 \text{ K}$  が図 2 のように得られた。

相転移温度においては  $T_{tr}\Delta S = \Delta E_p$ 、ほかの温度については次の積分から  $S$  を求めた [2]

$$\Delta S = \int_i^f \frac{C_v}{T} dT$$

こうして得られた  $S$  を図 3 に示す。

## 【熱力学的積分法】

相互作用が 0 の系からのヘルムホルツ自由エネルギーの値を、FCC 相とランダム相について熱力学的積分法により [1]  $T = 100 \text{ K}$  で計算した。

$$U(\lambda) = U_i + \lambda(U_H - U_i)$$

$$Q(N, V, T, \lambda) = \frac{1}{\Lambda^{3N} N!} \int d\mathbf{r}^N \exp[-\beta U(\lambda)]$$

$$\left( \frac{\partial F(\lambda)}{\partial \lambda} \right)_{N, V, T} = -\frac{1}{\beta} \frac{\partial}{\partial \lambda} \ln Q(N, V, T, \lambda) = \frac{1}{\beta Q(N, V, T, \lambda)} \frac{\partial Q(N, V, T, \lambda)}{\partial \lambda}$$

$$= \frac{\int d\mathbf{r}^N (\partial U(\lambda) / \partial \lambda) \exp[-\beta U(\lambda)]}{\int d\mathbf{r}^N \exp[-\beta U(\lambda)]} = \left\langle \frac{\partial U(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda$$

比較を表 1 に示した。図 3 における  $\Delta S$  とほぼ一致する。

## 【平均 2 乗変位 MSD に基づく解析】

FCC 相では  $r = \text{MSD}^{1/2}$  を半径とする球内で分子は動く。1 体近似ではこの時のエントロピーは  $S / Nk \propto \log(r^3)$  と近似できる。この  $S$  と図 3 の  $S$  はおおむね一致する (図 4)

## 【融解エントロピーの密度・結晶構造依存性】

融解エントロピーは密度には殆ど依存しない結果 (図 5) を得た。HCP, FCC, BCC の構造の間で融解エントロピーの値は弱く構造に依存する。

## 【融解エントロピーの粒子数依存性】

FCC における 1 粒子あたりの融解エントロピーの粒子数 ( $N$ ) 依存性を図 6 に示した。  $N$  無限大の極限值はほぼ  $0.5k$  となった。

## 参考文献

[1] D. Frenkel and B. Smit, Understanding Molecular Simulation, Academic Press, San Diego (1996)

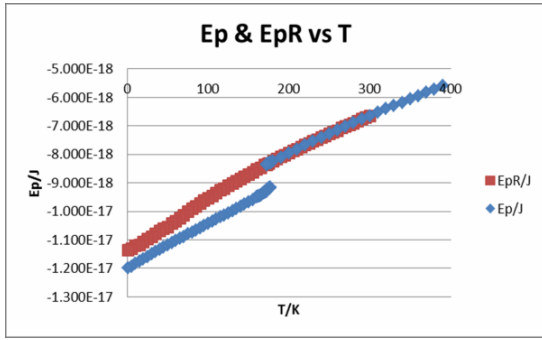


図 1 ポテンシャルエネルギーの平均値の温度変化

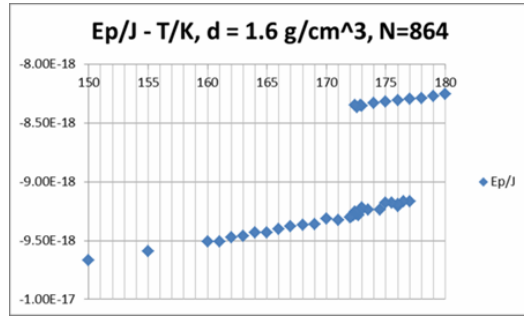


図 2 相転移近傍での Ep の温度変化

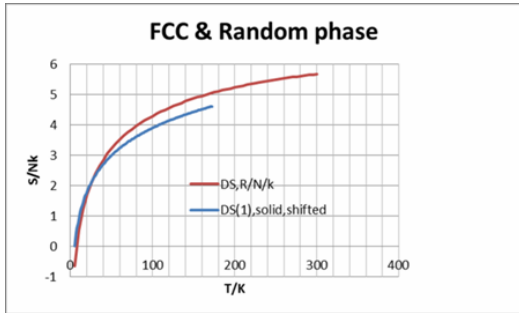


図 3 エントロピー-S の温度変化

method	T/K	S,random/N/k	S,FCC/N/k	$\Delta S/N/k$
Cv/Tの温度積分と転移エントロピー	100	4.50	4.10	0.40
熱力学的積分法	100	-4.65	-4.19	0.46
転移エントロピー	172.4	5.26	4.82	0.44

表 1  $\Delta S$  の比較

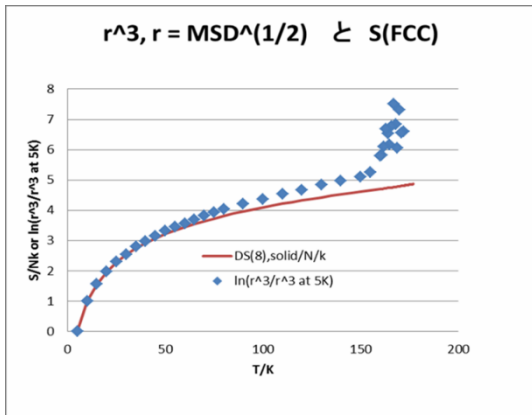


図 4 MSD から求めた分子の動ける体積と S

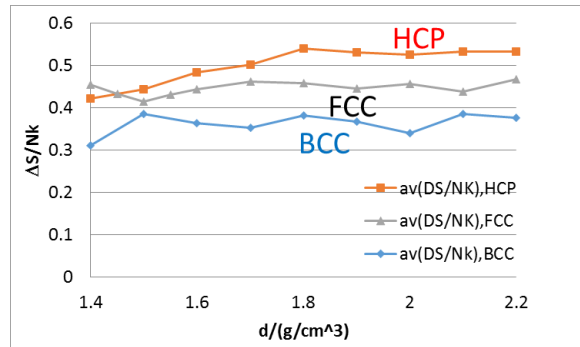


図 5 融解エントロピーの密度・結晶構造依存性

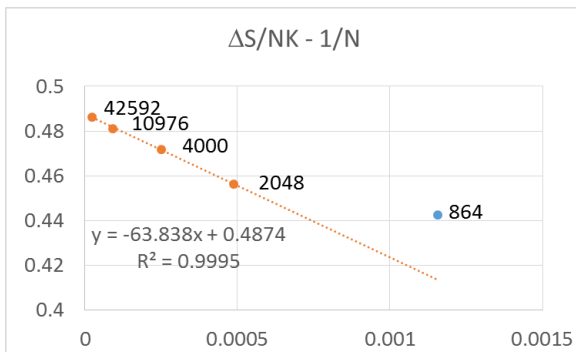


図 6 融解エントロピーの粒子数 (N) 依存性

### 3G03

## 温度・圧力制御下での振動差スペクトルの効率的な計算アルゴリズム

(\*東北大院・理、\*\*京都大学触媒・電池元素戦略ユニット)

○城塚 達也\*、森田 明弘\*、\*\*

## Efficient computational algorithm of vibrational difference spectra under control of temperature and pressure

(\*Graduate School of Science, Tohoku University, \*\*ESICB, Kyoto University)

○Tatsuya Joutsuka\*, Akihiro Morita\*, \*\*

【背景】 差スペクトルとは系の状態が変化するときの2つのスペクトルの差であるが、観測した系の変化に関する振動成分にのみピークが現れるため興味のある分子振動を選択的に解析できる。よって、差スペクトルは水溶液[1]や界面[2]や生体系など幅広い領域で応用されてきた。しかし、系の変化が小さい時、差スペクトルの強度が相対的に非常に小さいため分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて高い精度で差スペクトルを計算するのはほとんど不可能だった。そこで、我々は MD シミュレーションにより差スペクトルを計算する等温 (*NVT*) アンサンブルでの理論と効率的な計算方法を提唱し純水に応用した。[3,4] しかし、温度だけではなく圧力も制御するためには温度と圧力を制御できる等温等圧 (*NPT*) アンサンブルを用いる必要がある。

【手法】 そこで本研究では、分子動力学法により差スペクトルを計算する理論を等温アンサンブルから等温等圧アンサンブルに拡張した。[4] まず、この理論から説明する。一般に、物理量  $B$  (双極子モーメントや分極率など) に対する差スペクトルの時間相関関数  $\Delta C(t)$  の表式は分布関数  $\rho$  を用いて

$$\Delta C(t) = \int d\Gamma \rho B \exp(iLt) B - \int d\Gamma \rho_0 B \exp(iL_0 t) B$$

と表される。ここで、 $\Gamma$  は位相変数 (座標と運動量) で  $L$  はリウヴィル演算子であり、 $\rho_0$  と  $L_0$  は変化前に  $\rho$  と  $L$  は変化後に対応する。この  $\Delta C(t)$  は第1項と第2項を別々の MD シミュレーションを実行し差分をとれば計算でき、この方法を数値差分法と呼ぶことにする。しかし、この手法では収束するまでにかかなりのシミュレーション時間を要するためこの  $\Delta C(t)$  を

$$\Delta C(t) = \int d\Gamma (\rho - \rho_0) B \exp(iL_0 t) B - \int d\Gamma \rho B [\exp(iLt) - \exp(iL_0 t)] B$$

と変形することにより計算を効率化し、この方法を解析的な手法と呼ぶことにする。第1項は配置項と呼び第2項は時間発展項と呼ぶ。本手法は *NPT* アンサンブルへの拡張も容易であり、それらの詳細な表式は当日発表する予定であるが、この定式化により大きなバックグラウンドに埋もれたスペクトルの差を計算するのではなく、スペクトルの差そのものを直接計算することが可能となった。

【計算】 まず、本手法の計算精度を確認するためレナード・ジョーンズ粒子からなるアルゴン液体のMDシミュレーションを行った。系に与える摂動として、次の4つの場合に対して計算を行った：(1) 圧力を 500 atm から 490 atm に変化。(2) 1分子のレナードジョーンズパラメーター  $\epsilon$  を 10%増加。

(3) 温度を 86 K から 86.172 K に上昇。(4) 分子の質量を 2%増加。また、速度の自己相関関数(上式で  $B = v$  (速度) の場合) のフーリエ変換(振動差スペクトル) を数値差分法と比較することにより本手法の計算精度と効率を検証する。

更に、本手法を 512 分子からなる純水の圧力変化に適用し、MDシミュレーションを行った。

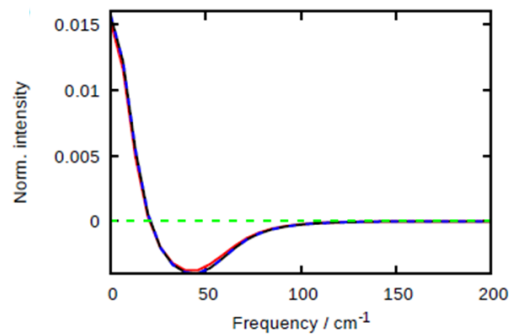


図 1: 液体アルゴンの圧力変化に対する振動差スペクトル。縦軸は元のスペクトルに対する相対強度で数値差分法(赤)と本手法(黒)を示す。緑線と青線は時間発展項と配置項を示す。

【結果】 圧力変化に対する振動差スペクトルを図 1 に示す。差スペクトルの相対強度は、元のスペクトルと比べて約 100 分の 1 である。赤線が数値差分法による計算結果で、黒線が解析的な手法による結果である。両者の結果が良く一致していることから、解析的な手法は十分に正確な差スペクトルを計算出来ることが分かる。また、緑線と青線は時間発展項と配置項であり、配置項が支配的であると分かる。また、他の 3 つの場合に対しても同様に本手法の高い計算精度が確認できた。更に、本手法によりシミュレーション時間を約 2140 分の 1 から 54500 分の 1 にまで短縮できることが分かった。

次に、圧力を 1 atm から 10000 atm まで変化させたときの差スペクトルを図 2 に示す。1 atm から 2000 atm では水の OH 伸縮はブルーシフトを示していたのに対し、それ以上高圧ではレッドシフトを示した。前者は圧力増加に伴い水分子間の水素結合が切れたことによるもので、後者はさらに圧縮されたことにより分子間相互作用が強まったためである。これらは様々な実験で見られる現象であり、詳細は当日発表する。

### 【References】

- [1] J. G. Davis, K. P. Gierszal, P. Wang, D. Ben-Amotz, *Nature* **491**, 582-5 (2012)
- [2] A. Yamakata, E. Soeta, T. Ishiyama, M. Osawa, A. Morita, *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 15033-15039 (2013).
- [3] S. Sakaguchi, T. Ishiyama, A. Morita, *J. Chem. Phys.* **140**, 144109 (2014); *ibid* **141**, 149901 (2014).
- [4] T. Joutsuka, A. Morita, submitted for publication (2016).

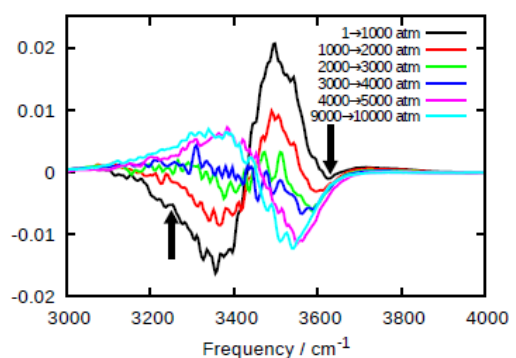


図 2: 圧力変化に対する水の OH 伸縮の振動差スペクトル。矢印は圧力変化の向きを表す。

## 異方性のある系に対する高速多重極展開法

(名大院工 計算セ\*, 名大院工\*\*) ○吉井範行\*\*, 安藤嘉倫\*, 岡崎 進\*\*,\*

## Fast multipole method for anisotropic systems

(Center for Computational Science, Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.\*,  
Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.\*\*)

○Noriyuki Yoshii\*\*, Yoshimichi Andoh\*, Susumu Okazaki\*\*,\*

【諸言】分子動力学(MD)計算において最も計算負荷の大きな部分は静電相互作用計算である。静電相互作用は、通常 Ewald 法の波数空間部分を高速フーリエ変換(FFT)によって計算する Particle Mesh Ewald(PME)法[1]が広く利用されている。PME 法では、対象系の粒子数を  $N$  とすると、FFT を利用することにより演算量を  $O(\text{Mog}N)$  に抑えることが可能であり、Ewald 法と比較して効率的に計算できる。しかしながら、超並列コンピュータを用いて大規模系の MD 計算を実施する際には、FFT では通常全ノード間の通信を行うため、高速実行が困難となる。

ノード数が数千～数万におよぶ超並列コンピュータにおいて、静電相互作用を効率的に計算する方法として、高速多重極展開法 (FMM[2]) が有効である。この方法では、ある領域内の電荷が作るポテンシャルは、一つが多極子モーメントや局所展開係数によって表現される。さらに、相互作用する距離が離れるに従ってまとめる領域が大きくなる。これにより演算量を  $O(N)$  にまで軽減することができる。また、多極子モーメントや局所展開係数のみを通信すればよいため、通信負荷も小さくて済む。こういった利点から、今後の超並列コンピュータの普及に伴い、FMM はさらに重要性を増すものと考えられる。

我々はこれまで、FMM を実装した汎用の分子動力学計算ソフトウェア MODYLAS を開発し、web 上にてソースコードを公開してきた[3]。また MODYLAS を用いて、これまで 650 万原子からなるウイルスカプシド系の全原子 MD 計算[4]をはじめ、種々の大規模 MD 計算を実施してきた。

しかしながら、現状では FMM を利用した MD 計算の汎用ソフトは MODYLAS の他にはほとんどない。したがって、FMM を用いたときの種々の表式、たとえば (1) 1, 2 次元方向への周期境界条件を課した場合の FMM や (2) レナードジョーンズ相互作用をはじめとした  $r^{-n}$  型の相互作用の表式、(3) 圧力テンソル表式といったものが未開発のままである。そこで、我々は FMM を用いた MD 計算のさらなる普及において不可欠となるこれらの定式化を進めてきた。

【理論】(1) に関しては Ewald 法の考え方を踏襲した。不完全ガンマ関数とその補関数を用いて相互作用関数を分割し、そのうちの減衰の速い補関数の方は実空間で評価し、減衰の遅い関数については 1, 2 次元方向のフーリエ変換を行うことによって

波数の関数として式を得た。(2)については、 $r^1$ 型相互作用が Legendre 多項式を用いて表現できるのと同様に、 $r^\lambda$ 型相互作用が Gegenbauer 多項式を用いて表現できることを利用した。この Gegenbauer 多項式を、さらに球面調和関数の加法定理を用いて展開することにより、FMM の表式を構築することができる。この方法では、さらに周期境界条件をも考慮することが可能である。(3)に関しては、ポテンシャルの局所展開による表式を、基本セルのパラメータで微分することにより圧力テンソルの表式を得ることができる。

【結果と考察】(1)に関して、周期境界条件を課した基本セル中に、ランダムな粒子配置を発生させたとき、および純水系の MD 計算で得られた分子配置のときの系のポテンシャルエネルギーをそれぞれ計算した。Ewald 法から得られた厳密値との相対誤差を図 1 に示す。FMM では、多極子展開の展開次数  $n$  を指定する。図ではその  $n$  が大きくなるに従い、計算精度が上がっていく様子が確認できる。これより、 $n$  を適当に選択することによって、望みの精度で計算が可能であることが分かる。通常の 2 次元周期系の Ewald 法の場合、計算負荷が非常に大きくなることが知られている。ここで示す手法では演算量は  $O(N)$  であり、通常の Ewald 法より高速に計算が可能である。

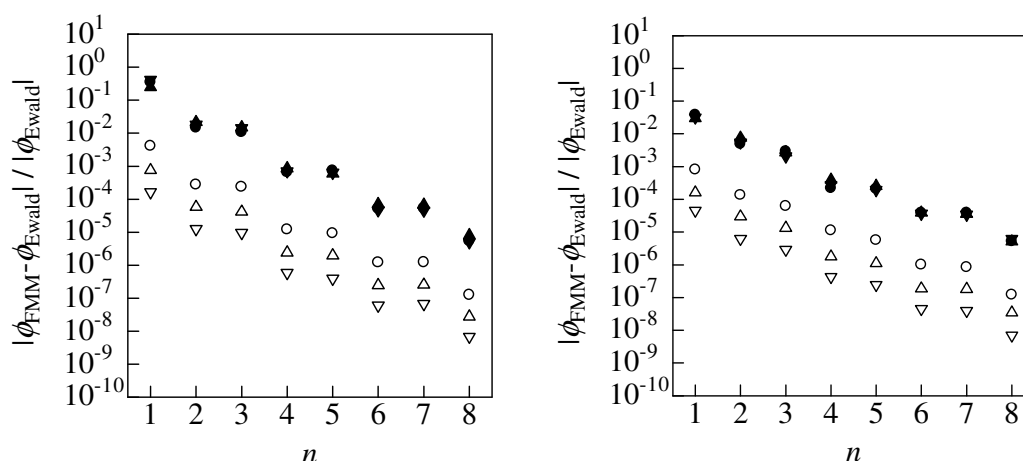


図 1. FMM より求めた 2 および 1 次元方向に周期境界条件がかかった系のポテンシャルエネルギーと Ewald 法によって求めた厳密な値との相対誤差. 多極子展開の展開次数  $n$  の関数として示す. 2 次元 (左図) および 1 次元 (右図) の周期境界条件を課している. 基本セル中の点電荷の配置は、乱数を用いて (filled)、あるいは TIP3P モデルの純水系の MD 計算結果から (open) 作成した. 点電荷数は 100 (●)、1,000 (▲)、10,000 (▼) 程度である.

#### 参考文献

- [1] U. Essmann *et al.*, J. Chem. Phys. **103**, 8577 (1995).
- [2] L. F. Greengard, In The Rapid Evaluation of Potential Fields in Particle Systems, MIT Press, Cambridge, MA (1988).
- [3] Y. Andoh *et al.*, J. Chem. Theory Comput. **9**, 3201 (2013); <http://www.modylas.org/>.
- [4] Y. Andoh *et al.*, J. Chem. Phys. **141**, 165101 (2014).

## 3G05

### アンブレラ積分を利用した

#### 自己学習アンブレラサンプリングアルゴリズム

(大阪大院・理) ○満田祐樹, 山中 秀介, 川上 貴資, 奥村 光隆

Self-learning umbrella sampling algorithm with umbrella integration

(Graduate School of Science, Osaka Univ.) ○Yuki Mitsuta, Shusuke

Yamanaka, Takashi Kawakami, Mitsutaka Okumura

化学反応において、その反応経路は、最も自由エネルギー変化の小さい、最小自由エネルギー経路を通る。そして、反応座標に対する自由エネルギー変化を調べることで、反応物や生成物の構造、自由エネルギー差、自由エネルギー障壁などを得ることができ、その化学反応の特性を調べることができる。よって、反応座標に対する自由エネルギー変化である平均力ポテンシャルを計算することは、分子動力学計算の重要な役割の1つといえる。

平均力ポテンシャルの計算手法は様々な種類があり、その代表的な手法にアンブレラサンプリング<sup>1,2</sup>がある。これは、シミュレーション時にバイアスをかけることで、通常の分子動力学計算では得られない活性障壁の状態をサンプリングする手法である。反応物から生成物への自由エネルギー変化をみるためには、バイアスを変えたサンプリングをいくつも行き、各サンプリングの分布が重なり合うように用意する。各シミュレーション（ウィンドウ）の結果を統計処理することで全体の分布が求まり、平均力ポテンシャルが得られる。アンブレラサンプリングは平均力ポテンシャルを求める上で有効な手法の一つであるが、以下の点を対象の系ごとに設定する必要があるという難点があった。

1. どれくらいの間隔でサンプリングするのか？
2. どれくらいバイアスをかけるのか？
3. どの方向にサンプリングを広げるのか？

本研究では、これらをサンプリングしながら調整する自己学習アンブレラサンプリングアルゴリズムを提案する。そのために、解析手法の一つであるアンブレラ積分<sup>3</sup>を利用した。アンブレラ積分は、調和振動子ポテンシャルをバイアスとしてかけた系において、平均点周辺でのサンプリングが正規分布に近似できることを利用し、勾配と

---

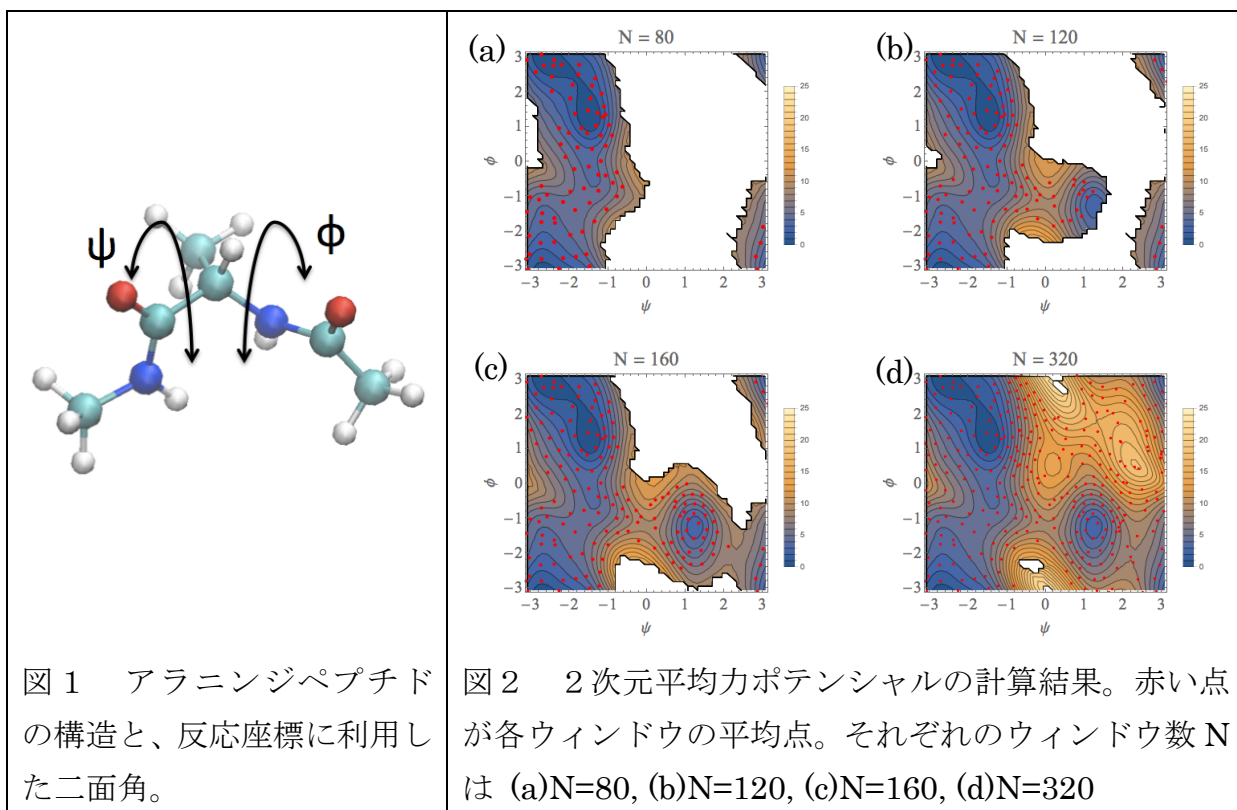
<sup>1</sup> Torrie G. M., and John P. V. *Chemical Physics Letters* 28.4 (1974): 578-581.

<sup>2</sup> Torrie, G. M., and John P. V. *Journal of Computational Physics* 23.2 (1977): 187-199.

<sup>3</sup> Kästner J. and Walter T. *The Journal of chemical physics* 123.14 (2005): 144104.

分散を求める方法である。まず、前のウィンドウから次のウィンドウを用意するため、分布の分散から重なり合うために適した次ウィンドウの平均点を決定する。つぎに、その平均点と次のウィンドウが一致するように、バイアスポテンシャルのパラメータを決定する。これによって、各ウィンドウ同士が適切な重なり合いを持つように、間隔とバイアスのパラメータ決定することができる。また、勾配の低い方向にサンプリングすることによって、反応経路を自動的に探索することが可能となった。

実際の計算例として、真空中のアラニンジペプチドの平均力ポテンシャルを計算した。反応座標には図1で示した主鎖のもつ2つの二面角 $\psi$ 、 $\phi$ を利用した。実際の計算結果が図2である。この結果を見ると、サンプリングを行った数（ウィンドウ数）を増やすことによって、反応座標に沿ったサンプリングができていくことが分かる。





## 凝縮系の電荷分離状態における分子間相互作用に関する理論的研究

(1 北大院総化、2 分子研、3 アイオワ州立大、4 北大触媒研)

○屋内一馬<sup>1</sup>、石村和也<sup>2</sup>、Mike Schmidt<sup>3</sup>、Mark Gordon<sup>3</sup>、長谷川淳也<sup>4</sup>

## Theoretical Study on molecular interactions induced by charge-separation in condensed phase

(1 Hokkaido Univ., 2 Institute for Molecular Science, 3 Iowa state Univ.)

○Kazuma Yanai<sup>1</sup>、Kazuya Ishimura<sup>2</sup>、Mike Schmidt<sup>3</sup>、Mark Gordon<sup>3</sup>、Jun-ya Hasegawa<sup>1</sup>

## 【緒言】

光誘起電子移動 (PET) は、人工光合成や太陽電池などの光電変換系において、変換効率を上げるための重要な過程である<sup>[1]</sup>。分極相互作用は、CT 状態のエネルギー準位に無視できない寄与を与える<sup>[2]</sup>。それゆえ、励起エネルギーに対する周辺環境との相互作用を理解する必要がある。例えば、光合成反応中心のエネルギーティックスにおいて、周辺蛋白の分極効果を取り込むために、誘電体モデルを用いた報告例がある<sup>[3]</sup>。また、Zerner らは、Onsager モデルにより、光合成反応中心の PET において、ドナー (D) と アクセプター (A) の距離が長いほど、分極相互作用が、CT 状態を安定化させることを示唆している<sup>[4]</sup>。しかしながら、D-A 間の距離の変化に対して、周辺環境との分極相互作用が、どのように CT 状態の安定化に寄与するか、分子レベルのメカニズムは不明である。

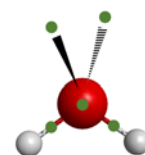


図 1. 有効フラグメントポテンシャル (EFP) 分子。緑色の点は、分極点を表わす。

他方で、Gordon らが開発した有効フラグメントポテンシャル (EFP) 法<sup>[5]</sup>は、計算速度が速く、かつ精度良く溶質-溶媒及び溶媒-溶媒の分子間相互作用が取り込める(図 1)。EFP 法は、溶質-EFP と EFP-EFP の分子間相互作用を、(i) クーロン項 + (ii) 分極項 + (iii) 交換反発/CT の項の一電子ハミルトニアンで記述し、 $(\hat{H} + V_{el})|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle$ を自己無撞着となるまで解く。

$$V_{el} = \sum_{k=1}^K V_k^{\text{Elec}}(\mu, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{\text{POL}}(\mu, s) + \sum_{m=1}^K V_m^{\text{Rep}}(\mu, s) \quad (1)$$

ここで、 $\mu$  は EFP 分子の番号、 $s$  は QM 分子の座標、 $(k, l, m)$  は展開点のインデックスである。また、 $\hat{H}$  と  $|\Psi\rangle$  は、QM 領域のハミルトニアンと系の波動関数である。EFP 法の応用例は幅広く<sup>[6]</sup>、CT 状態の励起エネルギー計算例もある<sup>[6]</sup>。本研究では、EFP 法を用いて、PET モデル系である水中のグアニン-チミンの CT 状態における溶質-溶媒の分極相互作用を解析した。

## 【計算方法】

## (1) 古典 MD による初期構造の計算

真空中でグアニンとチミンの構造を最適化し、周りに水分子を配置させた。NPT アンサン

ブルで、圧力を 1 bar に保ちながら、能勢-フーバー熱浴を用いて、0.5 fs の ステップ幅で、total で 5ns 計算し、平衡化を確認した。

## (2) 分極相互作用の解析

チミンとグアニンの中心から、それぞれ 10Å までを、QM/EFP 領域とした。PBEC/6-31G(d) で、グアニンからチミンへの CT 状態を計算した。以前の研究から、グアニンからチミンへ電荷移動することが知られている<sup>[7]</sup>。さらに、分極点ごとに分極エネルギーと QM 領域による電場を解析した。計算した系は、グアニンとチミンを 7Å と 13Å 離れた構造 (7Å model と 13Å model) である。

### 【結果と考察】

7Å model と 13Å model において励起シフトに対する分極の寄与は、それぞれ、-0.55 eV と -0.78 eV であった。図 2 (a) では、CT 状態

の 7Å model と 13Å model における -0.01eV 以上寄与する分極点を黄色で可視化させた。7Å model と 13Å model の両方で、D-A の間の水分子が、分極相互作用に重要な役割を果たすことが分かる。7Å model では、安定化に寄与する分極点の数は、27 点であった。分極点は、D-A が近接しているため、特に、D-A の間に多く分布している。13Å model では、安定化に寄与する分極点の数は、40 点であった。分極点は、D-A を中心に広がって分布している。図 2 (b) では、7Å model と 13Å model における水分子 (EFP 分子) 中の O 原子上に働く QM 領域による電場を可視化させた。矢印の長さが長いほど、O 原子上に大きな電場がかかることを意味する。7Å model では、D-A の間に強い電場が働く。7Å model では、QM 領域の + と - の電場が D と A の外側の電場を弱め合い、D-A の間では、QM 領域の + と - の電場の相加により、強くなっている。13Å model では、D-A を中心に、D あるいは A から近づくほど強く、離れるほど弱い電場が働く。13Å model では、D-A の距離が比較的離れているため、QM 領域の + と - の周囲は単極子 (monopole) による電場の性質を反映しており、正電荷負電荷による電場ベクトルの合成 (重なり) が小さいと考えられる。

### 【参考文献】

[1] B. Carsten, J. M. Szarko, H. J. Son, W. Wang, L. Lu, F. He, B. S. Rolczynski, S. J. Lou, L. X. Chen and L. Yu, J Am Chem Soc 2011, 133, 20468-20475. [2] I. Avilov, V. Geskin and J. Cornil, Advanced Functional Materials 2009, 19, 624-633. [3] M. R. Blomberg, P. E. Siegbahn and G. T. Babcock, Journal of the American Chemical Society 1998, 120, 8812-8824. [4] M. A. Thompson and M. C. Zerner, Journal of the American Chemical Society 1991, 113, 8210-8215. [5] M. S. Gordon, M. A. Freitag, P. Bandyopadhyay, J. H. Jensen, V. Kairys and W. J. Stevens, The Journal of Physical Chemistry A 2001, 105, 293-307. [6](a) D. Kosenkov and L. V. Slipchenko, The Journal of Physical Chemistry A 2010, 115, 392-401. (b) D. Ghosh, O. Isayev, L. V. Slipchenko and A. I. Krylov, The Journal of Physical Chemistry A 2011, 115, 6028-6038. (c) S. Sok, S. Y. Willow, F. Zahariev and M. S. Gordon, J Phys Chem A 2011, 115, 9801-9809. [7] W. Lee and S. Matsika, Physical Chemistry Chemical Physics 2015, 17, 9927-9935.

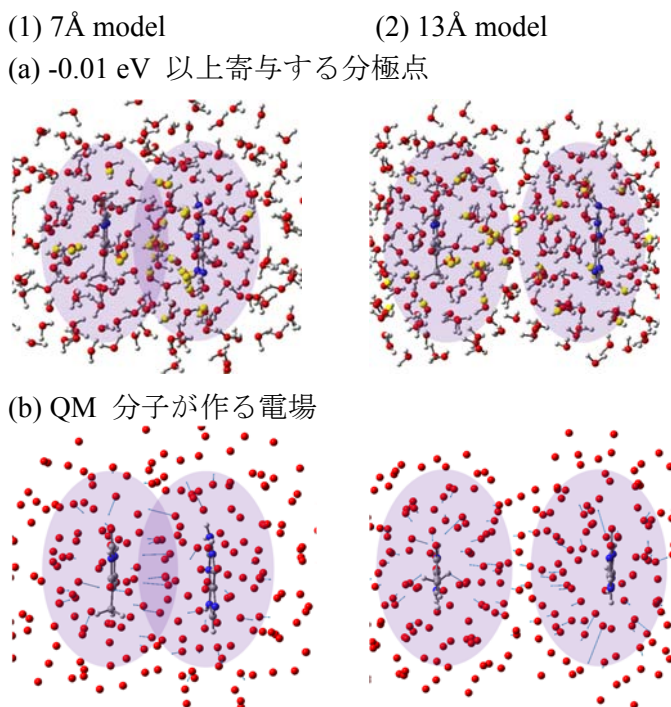


図 2. CT 状態の 7Å model と 13Å model における (a) -0.01 eV 寄与する分極点と (b) QM 分子が作る電場を可視化させた。

3G07

## 静電ポテンシャルを考慮した embedded cluster model の構築

(京大 ESICB<sup>1</sup>、京大 FIFC<sup>2</sup>) ○松井 正冬<sup>1</sup>、榎 茂好<sup>1,2</sup>

### Development of an embedded cluster model incorporating electrostatic potential

(ESICB, Kyoto Univ.<sup>1</sup>, FIFC, Kyoto Univ.<sup>2</sup>) ○Masafuyu Matsui<sup>1</sup> and Shigeyoshi Sakaki<sup>1,2</sup>

**【序論】** 金属ナノ粒子を担体表面上に分散・担持した担持金属触媒の理論研究では、表面全体を無限周期系として扱うスラブモデル、あるいは活性点近傍のみを孤立系として扱うクラスターモデルが用いられてきた。スラブモデルでは hybrid 汎関数や波動関数理論を使用した高精度電子状態計算が困難であり、クラスターモデルでは近傍部分以外の影響、特に表面の作り出す長距離静電相互作用が取り込まれないなど、各々に問題がある。本研究ではクラスターモデルにおけるこれらの問題を解決する試みとして、スラブモデルにより求めた静電ポテンシャルをクラスターモデルに作用させる「埋め込みクラスターモデル (embedded cluster model)」の開発を行った。Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> と Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の埋め込みクラスターモデルを構築し、金属-担体表面間相互作用をクラスターモデルで記述できるか、また静電場はその相互作用にどのような効果をもたらすかについて検討した。

**【表面モデルと計算手法】** Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> と Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> スラブモデルは過去の研究<sup>1</sup>で構築したものをを用いた。Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> のクラスターモデルは、Rh<sub>2</sub>/5(AlPO<sub>4</sub>)、Rh<sub>2</sub>/15(AlPO<sub>4</sub>) をスラブモデルの構造から切り出した。静電ポテンシャルへの埋め込みに関しては、スラブモデルの原子位置に点電荷を配置し、数百Å程度までクラスターを取り囲むことで静電ポテンシャルを表現し、遠距離からの静電相互作用を取り込んだ。点電荷には、スラブモデルで求めた Bader 電荷を用いた。Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> のクラスターモデルは、Rh<sub>2</sub>/12(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) をスラブモデルの構造から切り出し、静電ポテンシャルへの埋め込みは Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> と同様の手法を用いた。計算には VASP と gaussian09 を使用した。

**【結果と考察】** これまでに行われたスラブモデルによる金属-担体表面間相互作用の理論研究から、Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> では Rh<sub>2</sub> 吸着に伴う構造変化により担体表面の最低非占有バンドのエネルギー準位が低下するとともに表面 Al に局在化して、Rh<sub>2</sub> から担体表面への電荷移動相互作用が増大すること、Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> では最低非占有バンドのエネルギー準位が高いため Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub> に比べて電荷移動が弱いことが明らかにされている<sup>1</sup>。図 1 (a) に示すように AlPO<sub>4</sub> の 5 ユニットを用いた Rh<sub>2</sub>/5(AlPO<sub>4</sub>) クラスターモデルでは、Rh<sub>2</sub>-担体表面間相互作用エネルギーは考慮する点電荷数に強く依存し、点電荷数約 100 万点まで考慮する必要があることが示された。これは 500 Å 程度離れた距離からの静電相互作用まで考慮することに対応している。図 1 (b)

<sup>1</sup> M. Matsui, M. Machida, and S. Sakaki, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, 19752–19762.

に示すように、HOMO-LUMO のエネルギーも静電ポテンシャルへの埋め込みにより大きく変化している。LUMO の形状も静電ポテンシャルに大きく影響され、静電ポテンシャルを考慮しない孤立モデルでは LUMO はクラスター末端とバルクとの境界領域に存在する (図 2 (a)) が、埋め込みモデルでは LUMO は Rh<sub>2</sub> と相互作用する Al 上に局在化し (図 2 (b))、スラブモデルと同じ描像 (図 2(d)) が得られた。このとき相互作用エネルギーは、孤立モデルでは -9.2 eV となるが埋め込みモデルでは -6.0eV となり、静電ポテンシャルの考慮によりスラブモデルの結果 (-5.3 eV) に近い値が得られた (表 1)。より吸着点近傍を大きく切り出した Rh<sub>2</sub>/15AlPO<sub>4</sub> クラスタモデルにおいても、LUMO の形状 (図 2(c))、相互作用エネルギー (-5.6 eV) とともにスラブモデルのそれらに近い。

Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> については、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の 12 ユニットを用いた Rh<sub>2</sub>/12(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 埋め込みクラスタモデルを構築し、同様の検討を行った。HOMO, LUMO は、孤立モデルではクラスター末端の境界領域に現れるが、埋め込みモデルでは Rh<sub>2</sub> 吸着位置近傍に局在化し、スラブモデルと同様の描像が得られた。相互作用エネルギーは -6.0 eV となり、スラブモデルの結果 (-5.4 eV) に近い (表 1)。

当日はスラブモデルにより求めた静電ポテンシャルを、Poisson 方程式と Fourier 変換を用いてクラスタモデルの 1 電子演算子に作用させる埋め込みモデルの開発にも発表する予定である。

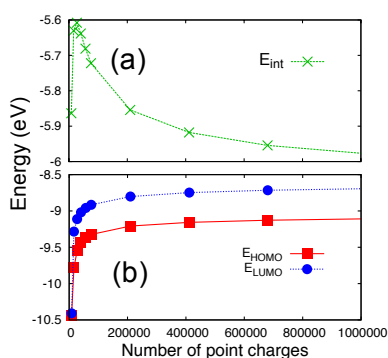


図 1 : Rh<sub>2</sub>/5(AlPO<sub>4</sub>) の (a) 相互作用エネルギー、(b) HOMO-LUMO エネルギーの点電荷数依存性

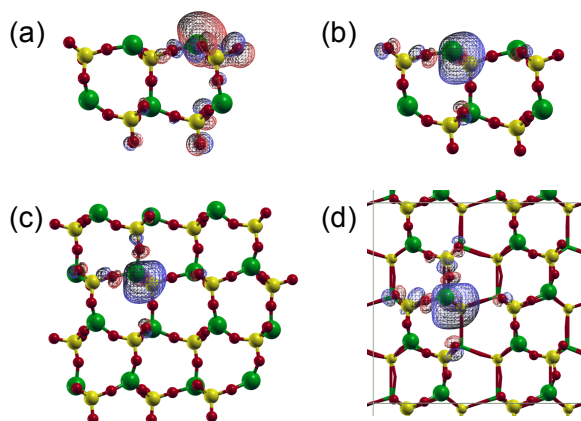


図 2 : AlPO<sub>4</sub> の LUMO: (a) 5AlPO<sub>4</sub> 孤立モデル, (b) 5AlPO<sub>4</sub> 埋め込みモデル, (c) 15AlPO<sub>4</sub> 埋め込みモデル, (d) スラブモデル.

表 1 : (a) Rh<sub>2</sub>/AlPO<sub>4</sub>, (b) Rh<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の孤立、埋め込み、スラブモデルでの相互作用エネルギー ( $E_{int}$ ), HOMO-LUMO エネルギー ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ )

	functional	Rh <sub>2</sub> /AlPO <sub>4</sub>			Rh <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
		$E_{int}$	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$E_{int}$	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$
孤立モデル	B3LYP	-9.17	-7.21	-6.74	-9.79	-5.89	-5.51
埋め込みモデル	B3LYP	-5.97	-10.19	-8.35	-5.51	-8.32	-4.83
埋め込みモデル	PBE	-5.98	-9.11	-8.70	-5.99	-7.29	-5.48
スラブモデル	PBE	-5.29	-7.12	-6.27	-5.44	-5.66	-4.06

3G08

# FM0 法による巨大分子の振動自由エネルギー計算方法の開発

(京セラ・総合研究所<sup>1</sup>, 産総研<sup>2</sup>)

中田 浩弥<sup>1</sup>, Fedorov Dmitri<sup>2</sup>

Kyocera, R&D center Kagoshima<sup>1</sup>, AIST<sup>2</sup>

Hiroya Nakata<sup>1</sup>, Dmitri G. Fedorov<sup>2</sup>

量子化学計算を用いた化学反応の解析は有機半導体、封止材、そして結晶成長反応など様々な材料の開発において欠かせない解析ツールになりつつある。しかし、量子化学を非周期系の有機材料計算や微量添加物の解析へ利用するためには巨大な計算モデルが必要となるため、計算コストが高いことが課題になっている。本研究は巨大分子の反応解析をするために、遷移状態計算方法、自由エネルギー計算方法、および連続誘電体による溶媒計算方法の開発を目指す。

Fragment molecular orbital (FM0)法[1]は分子を分割して、各フラグメントに対して *ab initio* 計算を行い、全系のエネルギー、勾配、2次微分を得る。我々は FM0 法に基づいた多階層計算方法 (FM0/FDD) [2, 3] の解析的勾配とエネルギー2次微分の式を導出して、応用計算をおこなった。

FM0/FDD 計算における全系のエネルギーは、

$$E = \sum_{I \in B}^N E_I' + \sum_{\substack{I > J \\ I \in A, J \in B}}^N [(E_{IJ}' - E_I' - E_J') + \text{Tr}(\Delta D^{IJ} V^{IJ})] + \sum_{\substack{I > J \\ I \in A, J \in C}}^N \Delta E_{IJ}^{L2,I} \dots (1)$$

で与えられる。ただし、 $E_I, E_{IJ}$  は1量体 I と2量体 IJ のエネルギーである。

$$E_X = \sum_{\mu\nu \in X} D_{\mu\nu}^X h_{\mu\nu}^X + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma \in X} \left[ D_{\mu\nu}^X D_{\lambda\sigma}^X - \frac{1}{2} D_{\mu\lambda}^X D_{\nu\sigma}^X \right] (\mu\nu | \lambda\sigma) + E_X^{NR} + V + P \dots (2)$$

ここで、 $V$  は周囲の静電場を、 $E_X^{NR}$  は核間の反発のエネルギーを、そして  $P$  は結合切断面の射影演算子を示す。各フラグメントで SCF を解いて、全エネルギー  $E$  を計算する。

式(1)の $\Sigma$ の添字に見られるA(赤),B(黄),F(緑)はそれぞれ反応中心、高レベル計算領域、低レベル計算領域を示している(図1)。反応中心周囲に高レベル計算方法を離れた環境領域に低レベル計算方法を利用することで精度を落とさず計算コストを減らす。

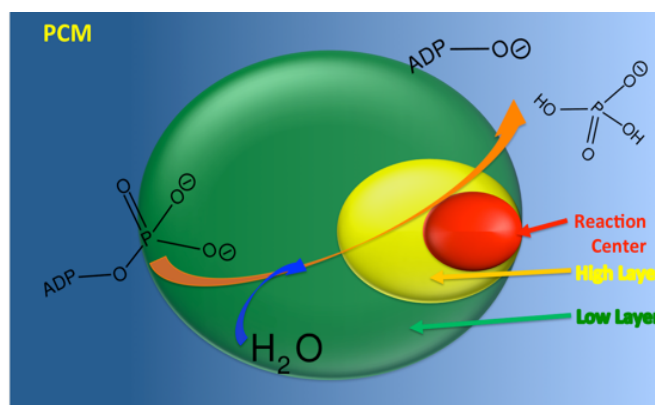
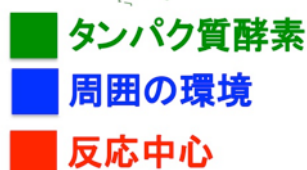
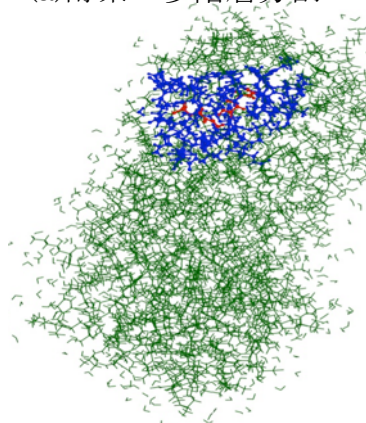


図1 FMO/FDD を用いた計算方

発表では FMO/FDD の勾配および 2 次微分式の導出をして、簡単な SN2 反応を用いて精度の検証を示す。次に応用例としてアルデヒド異性化反応(図2)の紹介をおこなう。また周囲の溶媒和効果を考慮するために FMO/FDD/PCM 法(図1:青)を開発したので、詳しい計算方法と計算精度を発表する。

(a)酵素の多階層分割



(b)酵素による異性化反応

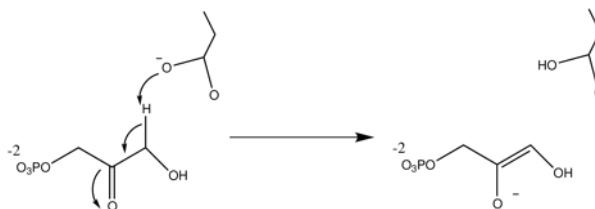


図2)FMO/FDD によるアルデヒドの異性化反応の自由エネルギー計算  
【参考文献】

- [1] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, and M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* 313, 701 (1999).  
 [2] DG Fedorov, Y Alexeev, K Kitaura *J. Phys. Lett.* 2011, 2, 282-288.  
 [3] Hiroya Nakata, Dmitri G. Fedorov, Takeshi Nagata, Kazuo Kitaura, and Shinichiro Nakamura, *J. Chem. Theory Comput.*, 2015, 11 (7), pp 3053-3064.

# カウンターカチオンが引き起こす DNA 鎖切断： 化学反応動力学シミュレーション解析

(東北大院理<sup>1</sup>、東北大多元研<sup>2</sup>)

○及川 啓太<sup>1</sup>、菱沼 直樹<sup>1</sup>、菅野 学<sup>1</sup>、木野 康志<sup>1</sup>、秋山 公男<sup>2</sup>、河野 裕彦<sup>1</sup>

## DNA strand break caused by counter cations: Analysis of chemical reaction dynamics

(Dept. Chem., Grad. Sch. Sci., Tohoku Univ.<sup>1</sup>; IMRAM, Tohoku Univ.<sup>2</sup>)

○K. Oikawa<sup>1</sup>, N. Hishinuma<sup>1</sup>, M. Kanno<sup>1</sup>, Y. Kino<sup>1</sup>, K. Akiyama<sup>2</sup>, H. Kono<sup>1</sup>

【序】 DNA が放射線損傷を受けると、核酸塩基の脱離や二量体化、DNA 鎖切断が起こることが知られている。これらの現象は、近年、放射線による二次電子によっても引き起こされることが分かってきた。例えば Sanche らのグループにより、数 eV 程度の低エネルギー電子付加で鎖切断が誘起されるといった機構が提案された<sup>[1]</sup>。その後の様々な研究から、①糖と核酸塩基の間の C-N 結合、②糖とリン酸基の間の C-O 結合、③リン酸基内の P-O 結合、の 3 箇所の切断 (図 1) が示唆されている<sup>[2]</sup>。我々も、熱励起状態にある DNA の鎖切断シミュレーション (真空条件) を行い、①②の切断を確認した<sup>[3]</sup>。しかし、これらの研究は DNA の周りの溶媒や Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup> 等のカウンターカチオンの影響を考慮していなかった。本研究では、生体内の DNA を想定し、溶媒やカウンターカチオンが鎖切断にどのような影響を及ぼすかを解明する。放射線照射により励起した電子が緩和した後の状態を仮定し、DNA に高い熱エネルギーを与えた化学反応動力学シミュレーション (MD) の結果を解析することで、鎖切断の分子論的機構を探る。

【対象と手法】 DNA の周りに溶媒の水やカウンターカチオンが存在するモデルとして、X 線結晶構造が既知である 12 塩基対二本鎖 DNA [(CGCGAATTCGCG)<sub>2</sub>]<sup>[4]</sup> (図 2) を用いた。H<sub>2</sub>O 148 分子、スペルミン 1 分子、カウンターカチオンとして Na<sup>+</sup> 18 個、Mg<sup>2+</sup> 1 個が含まれている。電子状態計算には、密度汎関数法 (DFT) に近い精度で高速計算が可能な密度汎関数強束縛 (DFTB) 法<sup>[5]</sup>を用いた。その中でも、Kohn-Sham エネルギーを電荷揺らぎの 3 次展開式で記述する DFTB3<sup>[6]</sup>を採用した。放射線によって DNA が高い熱エネルギーを得たと仮定し、溶媒やカチオンを除いた鎖部分のみに 1000~1500 K

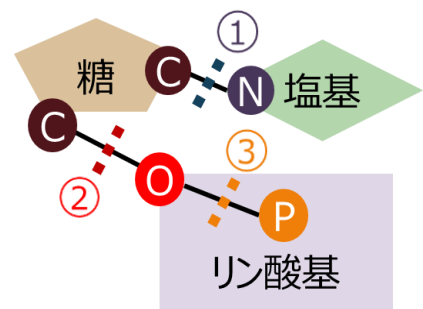


図 1 先行研究から示唆された DNA の切断部位  
(①塩基脱離、②・③鎖切断)

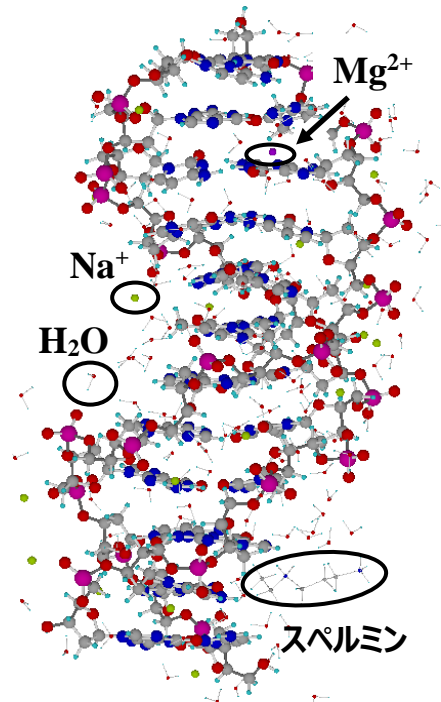


図 2 計算に用いた DNA 鎖  
(鎖以外は縮小表示)

程度の熱エネルギー（1 原子当たり 0.3 ~0.4 eV の運動エネルギーを想定）を与えて、系全体の MD を行った。解析に当たっては、Mulliken 電荷とエネルギーの変化に着目し、分子の全ポテンシャルエネルギーを各構成原子に分割する「原子分割エネルギー法」を適用した。

【結果と考察】 MD の結果、溶媒中のカウンターカチオン  $\text{Na}^+$  がリン酸基との間に中間体 ( $\text{Na}^+\text{-O-P-O}$  の四角形構造、図 3) を形成した後に、リン酸基内の P-O 結合が切断（数ピコ秒以内）される解離機構を見出した。これは、図 1 中の③の切断で、真空条件のシミュレーションでは見られなかったものである。中間体形成によって② C-O 切断と③P-O 切断の解離エネルギーの大小関係が入れ替わり、P-O 結合近辺に数 eV のエネルギーが局所的に集まって障壁を越えたと考えられる。2 つの結合の解離エネルギー評価については、ポスター発表 2P114<sup>[7]</sup>にて詳細に議論を行う。真空条件では、エネルギー移動を伴う電荷移動によって鎖が切断するという結果が得られていたが、この系では電荷移動はほとんど起こらなかった。カウンターカチオンの存在により分子内の電子移動が抑制されたためと考えられる。

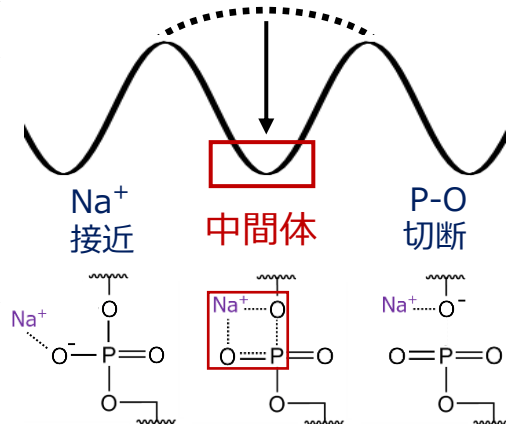


図 3 P-O 切断のポテンシャルエネルギー曲線（点線は  $\text{Na}^+$  が無い場合）

次に、カウンターカチオンの種類による切断への影響を調べるために、 $\text{Na}^+$  を全て  $\text{K}^+$  または  $\text{Mg}^{2+}$  に置き換えて同じ計算条件で MD を行った。その結果、数十ピコ秒経過しても鎖切断は全く起こらなかった。 $\text{K}^+$  は  $\text{Na}^+$  よりもイオン半径が大きく立体的に中間体構造が形成されにくいという理由が考えられる。また、 $\text{Mg}^{2+}$  は価数が大きく溶媒中の複数の水分子と水和し、リン酸基に接近できなかったためである。

$\text{Mg}^{2+}$  のように、通常、生体内のカウンターカチオンは十分に水和された状態で存在する。しかし、 $\text{Na}^+$  を複数の水分子で囲んで配置し MD を行っても、 $\text{Na}^+$  は安定な水和構造を作ろうとせず、“裸” のカチオンのまま動く様子が見られた。 $\text{Na}^+$  では脱水和に必要なエネルギーが小さく、鎖に接近することでリン酸基と中間体を作る可能性が高いと考えられる。

図 2 のモデルは結晶水のみを含んでおり、水和の効果を議論するには不十分であったため、新たに図 4 のような 4 塩基対二本鎖 DNA  $d[(\text{AAAA})_2]$  の両端をリンカー（ヘキサエチレングリコール）で架橋したモデル DNA を用いることにした。当日はこの MD の結果や考察を含め、水和されたカチオンが DNA 鎖切断に与える影響について詳細に議論する。

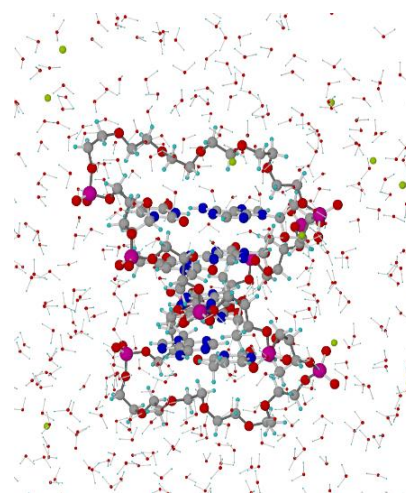


図 4 十分な水に囲まれた 4 塩基対のモデル DNA（鎖以外は縮小表示）

- [1] B. Boudaiffa et al., *Science* **287**, 1658 (2000). [2] J. Rak et al., *J. Phys. Chem. B* **115**, 1911 (2011).  
 [3] ○菱沼直樹、菅野学、木野康志、秋山公男、河野裕彦、第 9 回分子科学討論会、口頭発表 2E10.  
 [4] PDB ID: 355D, X. Shui, L. McFail-Isom, G. G. Hu, and L. D. Williams, *Biochemistry* **37**, 8341 (1998).  
 [5] M. Elstner et al., *Phys. Rev. B* **58**, 7260 (1998). [6] M. Gaus et al., *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 931 (2011).  
 [7] ○菱沼直樹、及川啓太、菅野学、木野康志、秋山公男、河野裕彦、第 10 回分子科学討論会、ポスター発表 2P114.



3G10

## QM/MM RWFE-SCF 法によるタンパク質荷電残基のpKa 値の決定

(京都大学大学院理学研究科) ○長谷川太祐、林重彦

pKa prediction of ionizable residues in proteins

by QM/MM RWFE-SCF method

(Grad. Sch. Sci., Kyoto Univ.) ○Taisuke Hasegawa, Shigehiko Hayashi

### 【序】

タンパク質の立体構造や安定性、そしてその機能はタンパク質内部の静電ポテンシャル環境に非常に敏感である。タンパク質内部の静電ポテンシャル環境を決定しうる荷電性アミノ酸残基のプロトン化状態を予測することは、タンパク質の機能発現機構を原子レベルで理解するために重要である。しかしタンパク質に多数存在する荷電性残基のプロトン化状態を実験結果から直接予測することは難しい。理論計算と実験で得られた構造情報からプロトン化状態を予測する、経験的あるいは非経験的な手法は数多く提案されている。これらの手法で予測される pKa 値は、参照するタンパク質の初期構造データに強く依存することが知られており、同じ理論手法でも参照するタンパク質の初期構造によって大きく異なる pKa 値を予測することがある。

タンパク質の動的な構造変化と機能発現のメカニズムをより正確に解明するためには、プロトン化状態の変化に起因するタンパク質の遅い構造緩和を考慮し、荷電残基の pKa 値をタンパク質の初期構造に依存しないように注意深く計算する手法が必要である。我々はタンパク質の長時間構造緩和を再現でき、QM 領域の自由エネルギー最小構造を決定することのできる QM/MM 自由エネルギー最適化法(QM/MM RWFE-SCF 法)を用いていくつかのタンパク質の荷電性残基のプロトン化、脱プロトン化状態を一意的に決定した。計算で得られた 2 状態を摂動パラメータで結び、自由エネルギー摂動法を用いることで荷電性残基の pKa 値を精度良く予測することに成功した。

### 【方法】

pKa 値予測計算では数 kcal/mol 程度の自由エネルギー精度が必要となる。我々はこれまで QM/MM RWFE-SCF 法で用いられていた RESP 電荷演算子による QM/MM 相互作用を 4 重極までの RESP 多極子演算子へと拡張した。これにより静電相互作用エネルギーをより精度良く予測でき、同時に QM 領域周りの水和構造の記述も RESP 電荷の場合と比較して向上する(図 1)。これまで MD 計算の際に空間に固定していた QM 領域をプロトン化状態の変化に追従した配向変化が可能となるように剛体動力学で記述して取り扱った。QM/MM 計算において QM 領域は密度汎関数法 (M06-2X/6-31++G\*\*) で取り扱い、MD 計算には ff03

Amber 力場を用いた。

### 【結果と考察】

まず本手法の pKa 値計算精度評価のため、pKa 計算の精度評価によく用いられる Hen Egg White Lysozyme (HEWL) の E35 の pKa 値を予測した。QM/MM RWFE-SCF 法により脱プロトン化、プロトン化状態の 2 状態を一意的に決定し、2 状態間を結んだ自由エネルギー摂動法から pKa $\approx$ 7 を予測した (図 2)。実験値は約 pKa $\approx$ 6.5 であり、実験を良く再現する。

E35 はプロトン化状態において側鎖がタンパク質内部に向き疎水性領域にある。一方、脱プロトン化状態では側鎖の配向が変化して水へと暴露することが示唆された。この 2 状態構造を結ぶ自由エネルギー摂動法の収束には最低でも数マイクロ秒程度の時間が必要であることより、正確な pKa 値の予測には数マイクロ秒長の MD 計算でタンパク質構造の十分な構造緩和を取り入れることが重要であることがわかった。

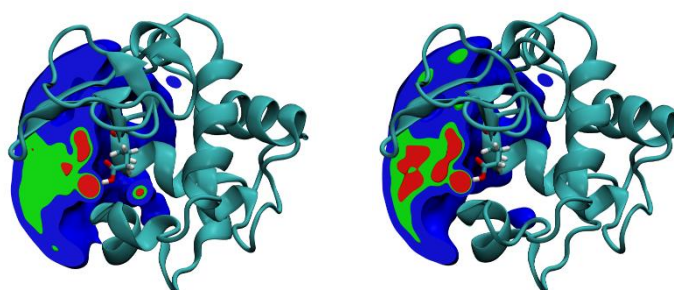


図 1 : HEWL QM 領域 E35 周りの水分子の分布。(左) 点電荷モデル。(右) 多重極子モデル

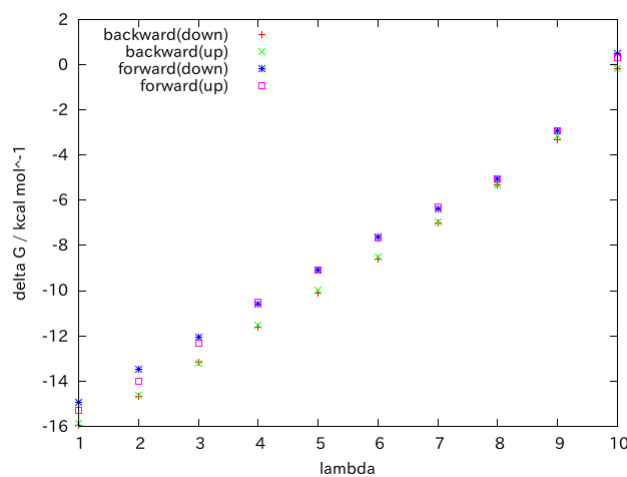


図 2 : HEWL QM 領域 E35 自由エネルギー摂動法による摂動パラメータ  $\lambda$  に沿った脱プロトン化自由エネルギー

### 【参考文献】

- (1) T. Kosugi and S. Hayashi, *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 322 (2012)