

平成22年4月26日  
分子モデリングと分子シミュレーション

# 分子力学法

東京大学大学院農学生命科学研究科  
アグリバイオインフォマティクス  
教育研究プログラム  
寺田 透

# 講義予定

1. 4月26日(月) 分子力学法
2. 5月17日(月) 分子動力学法
3. 5月31日(月) 立体構造予測法
4. 6月14日(月) 複合体構造モデリング

参考図書:

岡崎 進 「コンピューターシミュレーションの基礎」  
化学同人 2000

# 古典力学の復習

- ニュートンの運動方程式

$$\mathbf{F} = m\mathbf{a} \quad \mathbf{F}: \text{力、} m: \text{質量、} \mathbf{a}: \text{加速度}$$

$\mathbf{F}$ 、 $\mathbf{a}$ は3次元ベクトル→太字で表記

$m$ はスカラー→斜体で表記

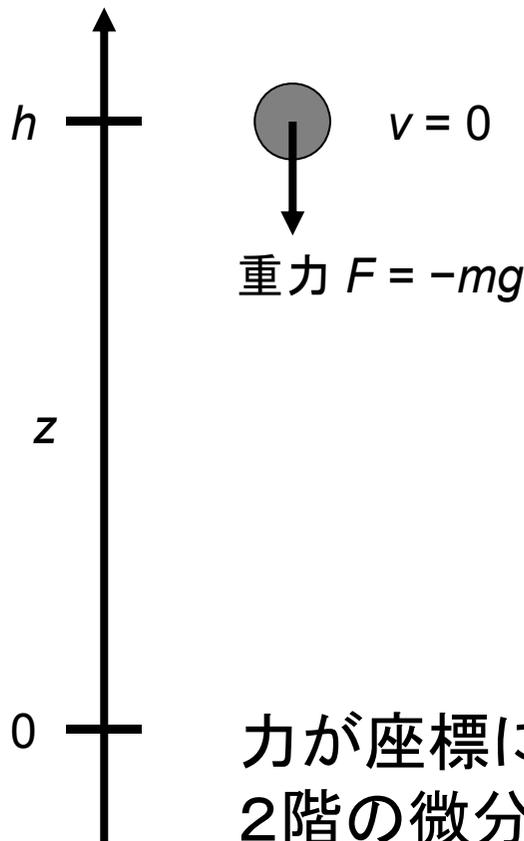
- 加速度 $\mathbf{a}$ は座標 $\mathbf{r}$ の時間 $t$ に関する2次微分

$$\mathbf{v} = \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \left( \frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \frac{dz}{dt} \right)$$

$$\mathbf{a} = \frac{d\mathbf{v}}{dt} = \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2} = \left( \frac{d^2x}{dt^2}, \frac{d^2y}{dt^2}, \frac{d^2z}{dt^2} \right)$$

# 運動方程式の解

- 質量 $m$ の玉を高さ $h$ から落とす



$$m \frac{d^2 z}{dt^2} = -mg \text{ より、} \frac{d^2 z}{dt^2} = \frac{dv_z}{dt} = -g,$$

$$v_z(t) = -gt + C, \quad v_z(0) = 0 \text{ より、} C = 0$$

$$\frac{dz}{dt} = v_z(t) = -gt, \quad z(t) = -\frac{1}{2}gt^2 + D$$

$$z(0) = h \text{ より、} D = h \text{ 従って、}$$

$$z(t) = -\frac{1}{2}gt^2 + h$$

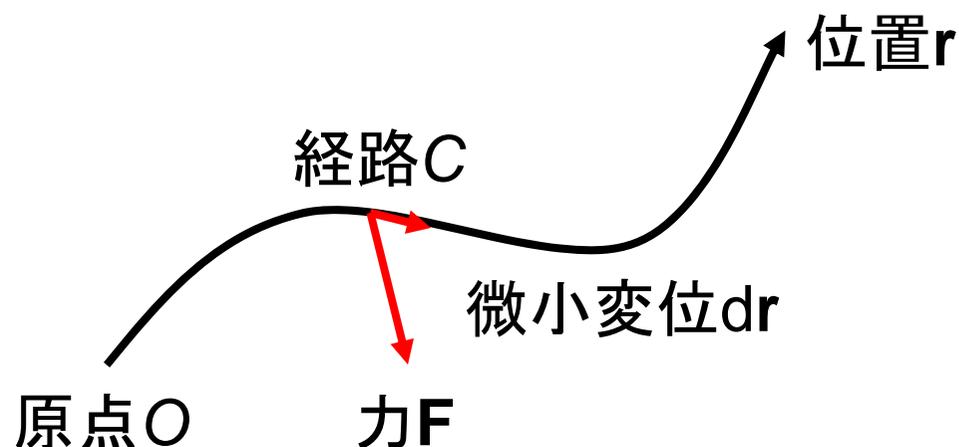
力が座標に依存しない場合は単に2回積分すればよい  
2階の微分方程式を解くには2つの初期条件が必要

# ポテンシャルエネルギー(1)

位置 $\mathbf{r}$ におけるポテンシャルエネルギー $E(\mathbf{r})$ の定義

$$E(\mathbf{r}) = -\int_C \mathbf{F} \cdot d\mathbf{r}$$

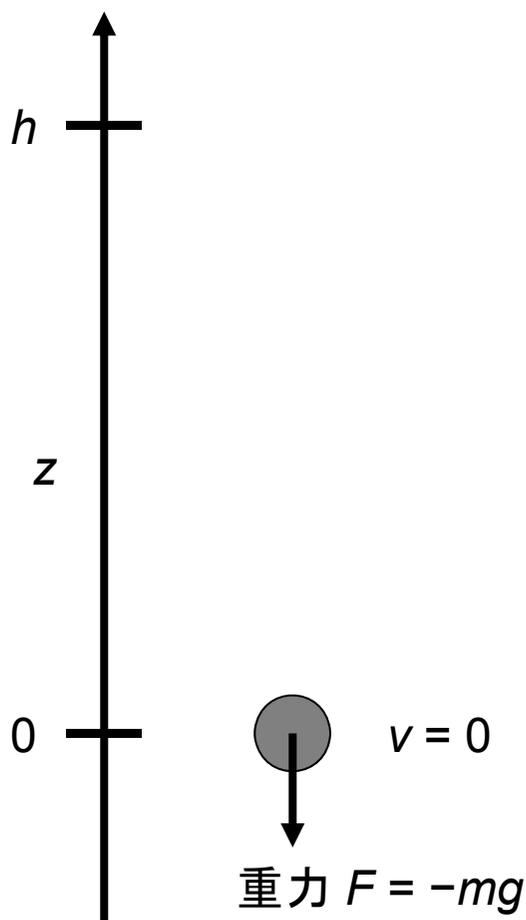
原点と位置 $\mathbf{r}$ を  
結ぶ経路 $C$ に  
沿って、力 $\mathbf{F}$ と  
微小変位 $d\mathbf{r}$ の  
内積を積分



孤立系(外界とエネルギーのやりとりがない)ではポテンシャル  
エネルギー $E$ と運動エネルギー $K$ の和 $H$ が保存する

$$H = K + E, \quad K = \frac{1}{2}mv^2 \quad \text{エネルギー保存の法則}$$

# ポテンシャルエネルギー(2)



A mass  $m$  is shown at a height  $h$  on the  $z$ -axis, with an upward-pointing arrow. A vertical dashed line connects this mass to the origin. To the right of the dashed line, the text "重力に逆らって仕事  $W$  をする" is written. Below this, the equation  $W = -\int_0^h (-mg) dz = mgh$  is shown. Further down, the text "ポテンシャルエネルギー  $E$  が増大" and the equation  $E = W = mgh$  are written.

落下(初速0)

$$z = -\frac{1}{2}gt^2 + h = 0$$

$$t = \sqrt{\frac{2h}{g}}, \quad v = -\sqrt{2gh}$$

$$K = \frac{1}{2}mv^2 = mgh$$

$$E = 0$$

A mass  $m$  is shown at the origin, with a downward-pointing arrow. A vertical dashed line connects this mass to the height  $h$  position. To the right of the dashed line, the text "ポテンシャルエネルギーが減少し、その分運動エネルギー  $K$  が増大する" is written.

# ポテンシャルエネルギー(3)

位置 $\mathbf{r}$ から微小変位 $\Delta\mathbf{r}$ させた時のポテンシャルエネルギー変化

$$\begin{aligned} E(\mathbf{r} + \Delta\mathbf{r}) - E(\mathbf{r}) &= E(x + \Delta x, y + \Delta y, z + \Delta z) - E(x, y, z) \\ &= E(x + \Delta x, y + \Delta y, z + \Delta z) - E(x, y + \Delta y, z + \Delta z) \\ &\quad + E(x, y + \Delta y, z + \Delta z) - E(x, y, z + \Delta z) \\ &\quad + E(x, y, z + \Delta z) - E(x, y, z) \\ &= \frac{\partial E}{\partial x} \Delta x + \frac{\partial E}{\partial y} \Delta y + \frac{\partial E}{\partial z} \Delta z = \nabla E \cdot \Delta\mathbf{r} \end{aligned}$$

一方定義より、

$$E(\mathbf{r} + \Delta\mathbf{r}) - E(\mathbf{r}) = -\mathbf{F} \cdot \Delta\mathbf{r}$$

であるから、両者を比較して以下を得る

$$\mathbf{F} = -\nabla E$$

ポテンシャルエネルギー関数が与えられれば力を計算できる

# 分子のポテンシャルエネルギー

- 分子のポテンシャルエネルギーはSchrödinger方程式で与えられる
- Born-Oppenheimer近似のもとでは電子ハミルトニアン $\hat{H}_{\text{elec}}$ の固有値 $E_{\text{elec}}$ と核間反発エネルギーの和

$$\hat{H}_{\text{elec}} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}$$

$$\hat{H}_{\text{elec}} \Phi = E_{\text{elec}} \Phi$$

$$E = E_{\text{elec}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

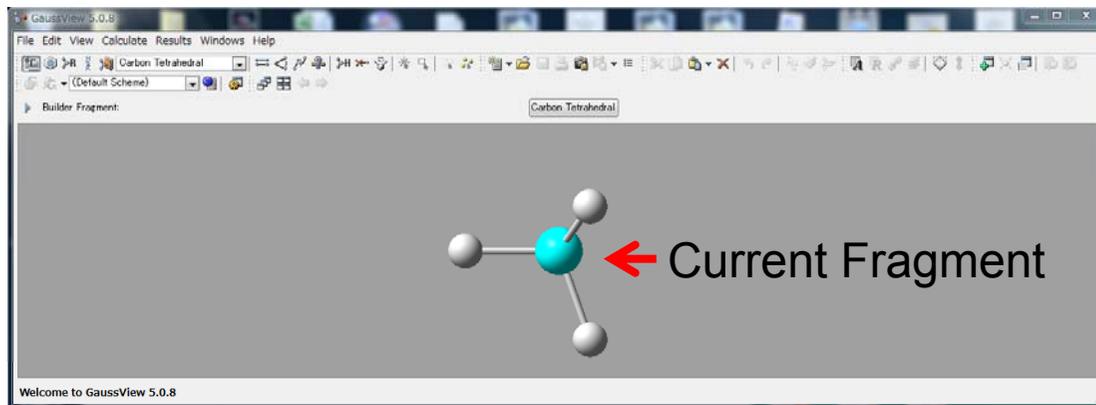
$N$ : 電子数

$M$ : 原子数

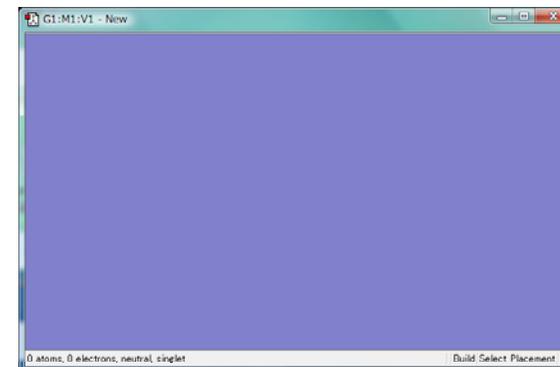
$Z_A$ : 原子 $A$ の原子番号

# 量子化学計算実習(1)

- 本実習では、量子化学計算ソフトウェア Gaussian 09Wを用いる
- デスクトップにあるアイコン  をダブルクリックして、このソフトウェアのグラフィックユーザーインターフェイス GaussView 5.0を起動



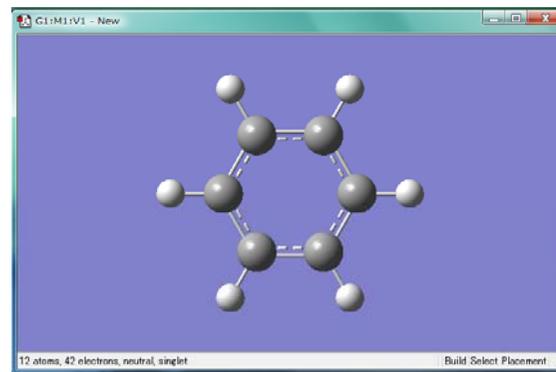
Control Panel



Molecule View Window

# 量子化学計算実習(2)

1. Control PanelのRing Fragmentをクリックし、Current Fragmentがbenzeneになっていることを確認して、Molecule View Windowの中を左クリック
2. Control Panelのメニューから「Calculate」→「Gaussian Calculation Setup...」を選択
3. Job typeを「Energy」、MethodのBasis setを6-31G(d)に設定し、「Submit」
4. インプットファイルを保存するか聞かれるので「Save」し、デスクトップに「benzene.gjf」として保存する
5. Run Gaussianウィンドウが出るので「OK」



# 量子化学計算実習(3)

6. 計算が終わったらGaussian windowを閉じるか聞かれるので「はい」
7. Gaussian Job Completedウィンドウでは、benzene.logファイルを選択し「OK」
8. Control Panelのメニューから、「Results」→「Summary」を選択→E(RHF)の欄に分子のポテンシャルエネルギー\*が表示されている

\*1 a.u. = 627.509 391 kcal/mol

# 構造変化に伴うエネルギーの変化(1)

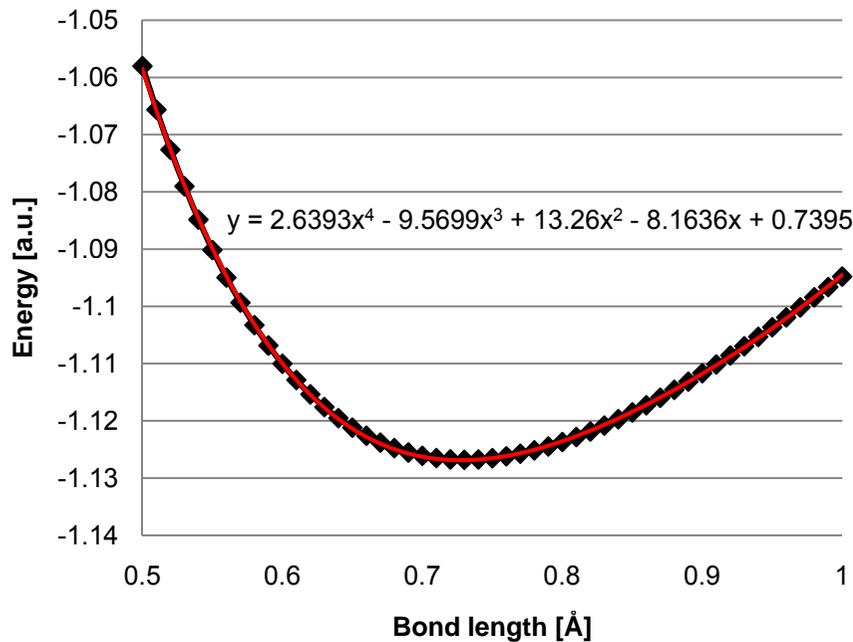
1. 講義のページからH2.gjfをダウンロードし、デスクトップに保存する
2. スタートメニューから「すべてのプログラム」→「Gaussian 09W」→「Gaussian 09W」を選択し起動
3. メニューの「File」→「Open」で、H2.gjfを開く
4. Existing Job Editウィンドウが現れるので、このメニューから「File」→「Exit & Run」
5. Output File名を聞かれるので、デスクトップにH2.outとして保存する
6. 計算が終了したらメニューから「File」→「Exit」

## 構造変化に伴うエネルギーの変化(2)

7. GaussView 5.0を起動し、Control Panelのメニューの「File」→「Open」でH2.outを開く
8. Control Panelのメニューの「Results」→「Scan」を開く
9. Scan plotウィンドウの内部を右クリックし、Save Dataを選択し、デスクトップにH2\_scan.txtとして保存

# 構造変化に伴うエネルギーの変化(3)

H<sub>2</sub>の共有結合長の変化に伴うエネルギーの変化



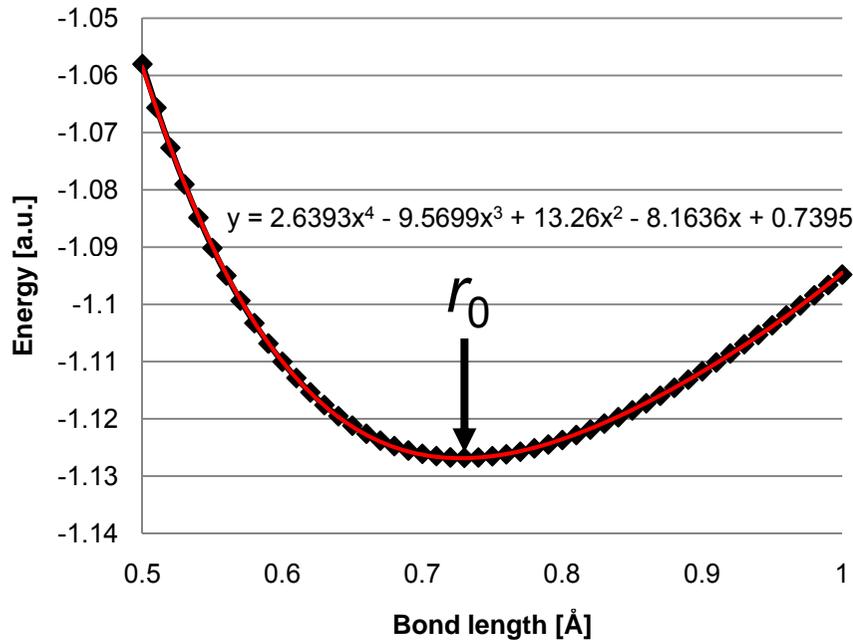
- H2\_scan.txtをExcelで開き、グラフを書くと、4次関数でよく近似できることがわかる
- 構造変化に伴うエネルギー変化をあらかじめモデル化しておけば、低い計算コストでエネルギーを求めることができる

# ポテンシャルエネルギー関数

- 量子化学計算を用いてSchrödinger方程式を数値的に解くことで、力やポテンシャルエネルギーを求め、分子シミュレーションを行うことは原理的には可能→*ab initio*分子動力学法
- 系を構成する原子が多くなると、急激に計算量が増大するため、生体分子への応用は困難
- 量子化学計算で得られるポテンシャルエネルギーを再現する関数を導入し、計算コストを減らす  
→分子力学法、古典分子動力学法

# エネルギー関数の近似

H<sub>2</sub>の共有結合長の変化に伴うエネルギーの変化

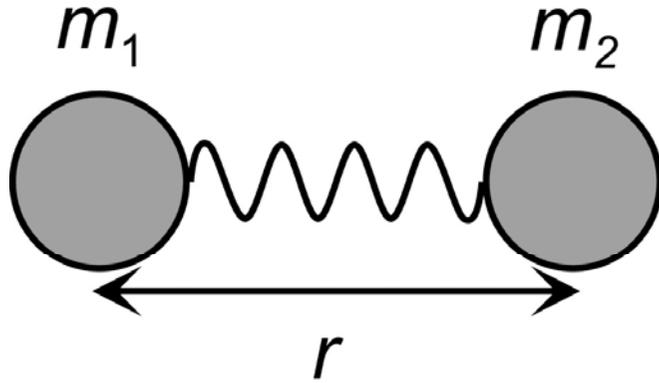


- 実際には、エネルギー最小状態のまわりを熱ゆらぎしている
- 生体分子のシミュレーションで扱う温度は300 K程度  
→  $kT = 0.6 \text{ kcal mol}^{-1} = 10^{-3} \text{ a.u.}$
- 実際の結合長の変化は0.04 Å程度

$$E(r_0 + \Delta r) = E(r_0) + \left. \frac{\partial E(r)}{\partial r} \right|_{r_0} \Delta r + \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 E(r)}{\partial r^2} \right|_{r_0} \Delta r^2 + O(\Delta r^3)$$

$$E(r_0 + \Delta r) - E(r_0) \approx k(r - r_0)^2 \quad \Delta r \text{が小さければ2次式で近似できる}$$

# 運動の比較



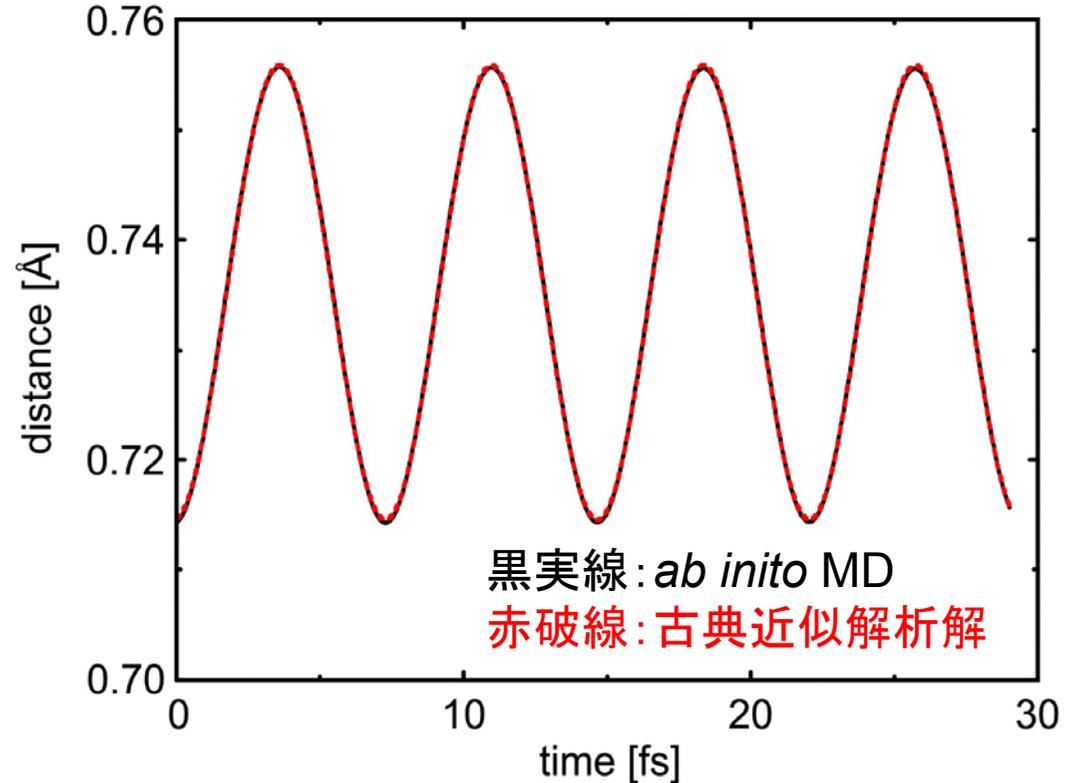
$$E(r) = k(r - r_0)^2$$

$$F(r) = -\frac{\partial E(r)}{\partial r} = -2k(r - r_0)$$

$$\mu \ddot{r} = -2k(r - r_0)$$

$$\omega = \sqrt{\frac{2k}{\mu}}, \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

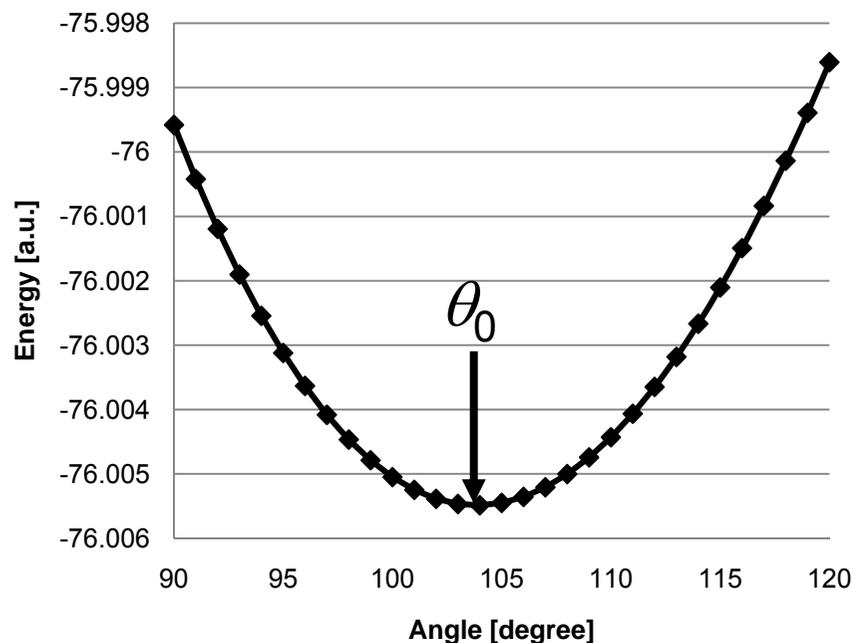
$$r(t) = A \cos(\omega t + \delta) + r_0$$



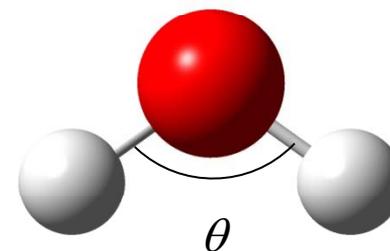
ポテンシャルエネルギーを量子化学計算を用いて求める代わりに、エネルギー関数を用いて近似しても、ほぼ同じ軌道が得られる

# 共有結合角のエネルギー関数

H<sub>2</sub>Oの共有結合角の変化に伴うエネルギーの変化



モデル系: 水分子



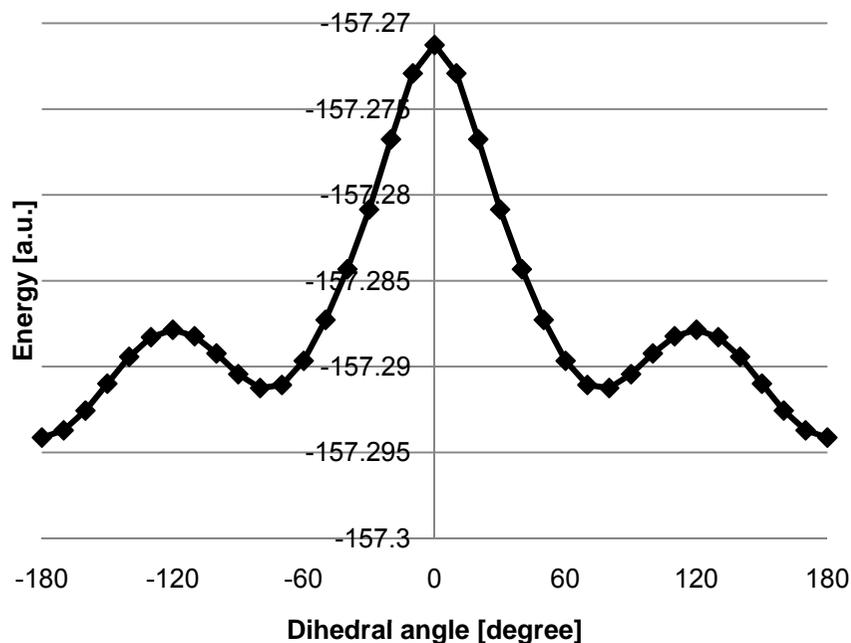
Gaussian job file: H2O.gjf

$$E(\theta_0 + \Delta\theta) = E(\theta_0) + \left. \frac{\partial E(\theta)}{\partial \theta} \right|_{\theta_0} \Delta\theta + \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 E(\theta)}{\partial \theta^2} \right|_{\theta_0} \Delta\theta^2 + O(\Delta\theta^3)$$

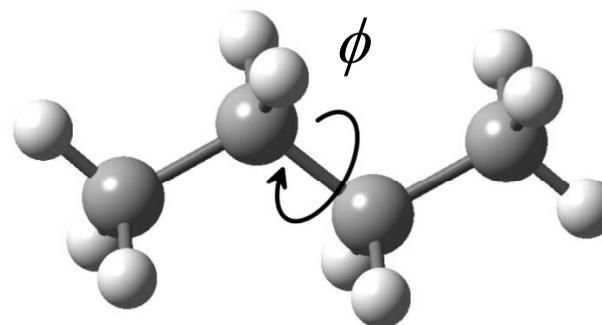
$$E(\theta_0 + \Delta\theta) - E(\theta_0) \approx k(\theta - \theta_0)^2$$

# 二面角のエネルギー関数

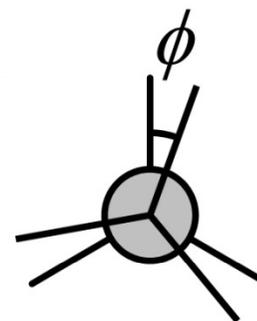
ブタンの二面角の変化に伴うエネルギーの変化



モデル系:ブタン



Gaussian job file: butane.gjf

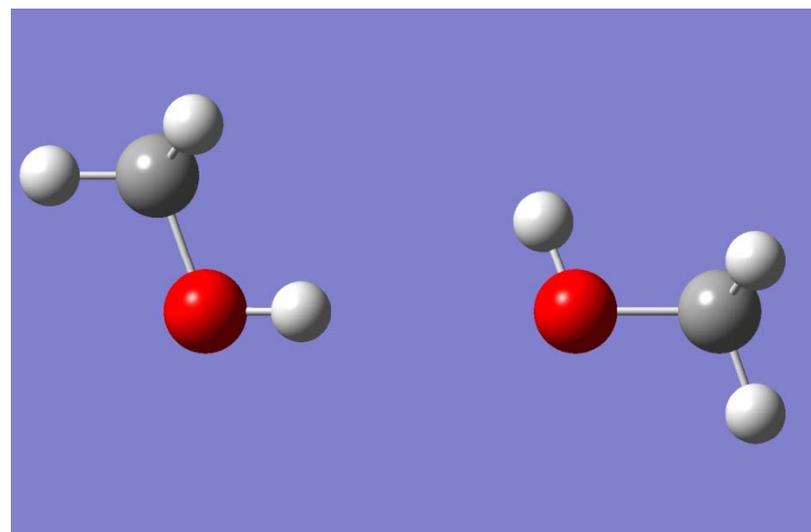


$$E(\phi) = \sum_i k_i [1 + \cos(n_i \phi - \delta_i^0)]$$

周期関数の重ね合わせで表現される

# 分子間相互作用の計算(1)

1. GaussView 5.0を起動し、Control PanelのElement Fragmentをクリックして「O」を選択、Current FragmentがOxygen Tetravalentになっていることを確認して、Molecule View Windowの中を左クリック
2. ややはなれた別の位置を左クリック
3. Control PanelのElement Fragmentをクリックして「C」を選択、Current FragmentがCarbon Tetrahedralになっていることを確認して、Molecule View WindowのH<sub>2</sub>Oの水素原子から1つ選びクリック→CH<sub>3</sub>基に置換
4. 同様にもう1つのH<sub>2</sub>O分子の水素原子をCH<sub>3</sub>基に置換



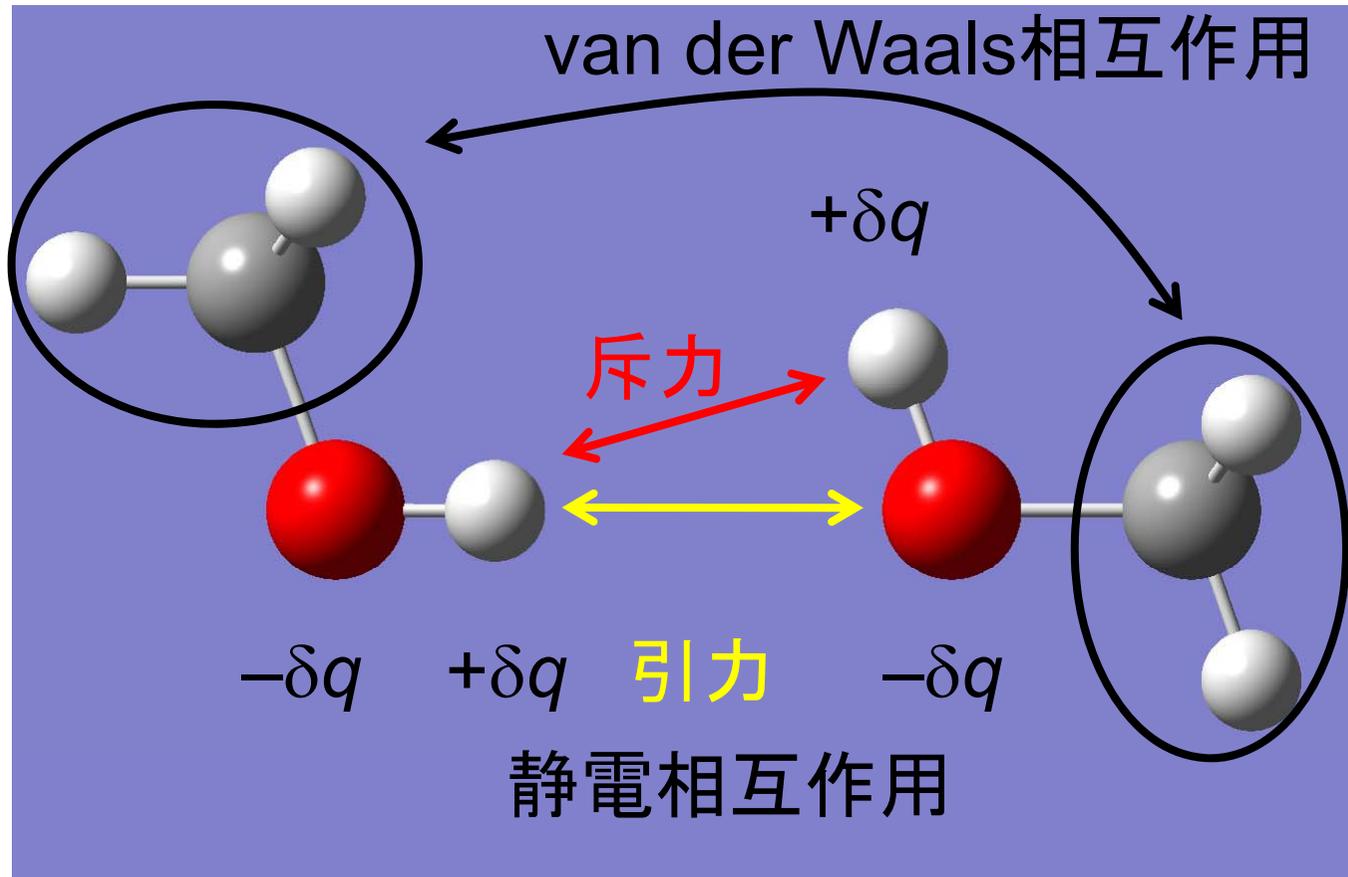
## 分子間相互作用の計算(2)

- Control Panelメニューの「Calculate」→「Gaussian Calculation Setup...」を開き、Job typeを「Energy」、MethodのBasis setを6-31G(d)に設定し、「Submit」  
(ファイルはデスクトップにmethane2.gjfとして保存)
- 同様にCH<sub>3</sub>OH 1分子についてもエネルギーを計算  
(ファイルはデスクトップにmethane1.gjfとして保存)
- 以下の式を用いて相互作用エネルギーを求める

$$\Delta E = E_{AB} - (E_A + E_B)$$

$$\begin{aligned}\Delta E &= -230.0688122 - [2 \times (-115.0334869)] \\ &= -0.0018384 \text{ a.u.} = -1.15 \text{ kcal mol}^{-1}\end{aligned}$$

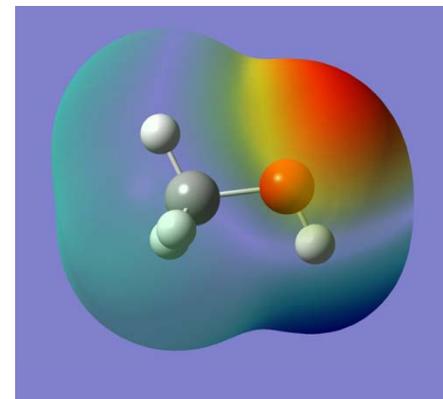
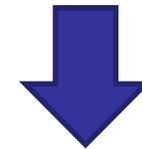
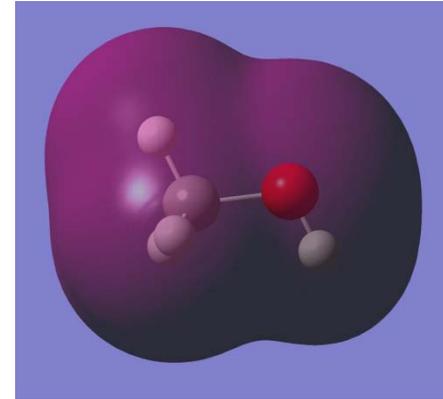
# 分子間相互作用の成分



# 静電相互作用

- 量子化学計算では電子密度  $\rho(\mathbf{r})$  が計算される
- 電子密度  $\rho(\mathbf{r})$  から分子のまわりの静電ポテンシャル  $\phi(\mathbf{r})$  が計算できる

$$\phi(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}'$$



# 静電相互作用エネルギー関数

- 分子*i*が作る静電ポテンシャルと分子*j*の原子核および電子密度との相互作用エネルギー

$$E_{ij} = \sum_{A=1}^{M_j} \varphi_i(\mathbf{R}_{i,A}) Z_{j,A} - \int_V \varphi_i(\mathbf{r}) \rho_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

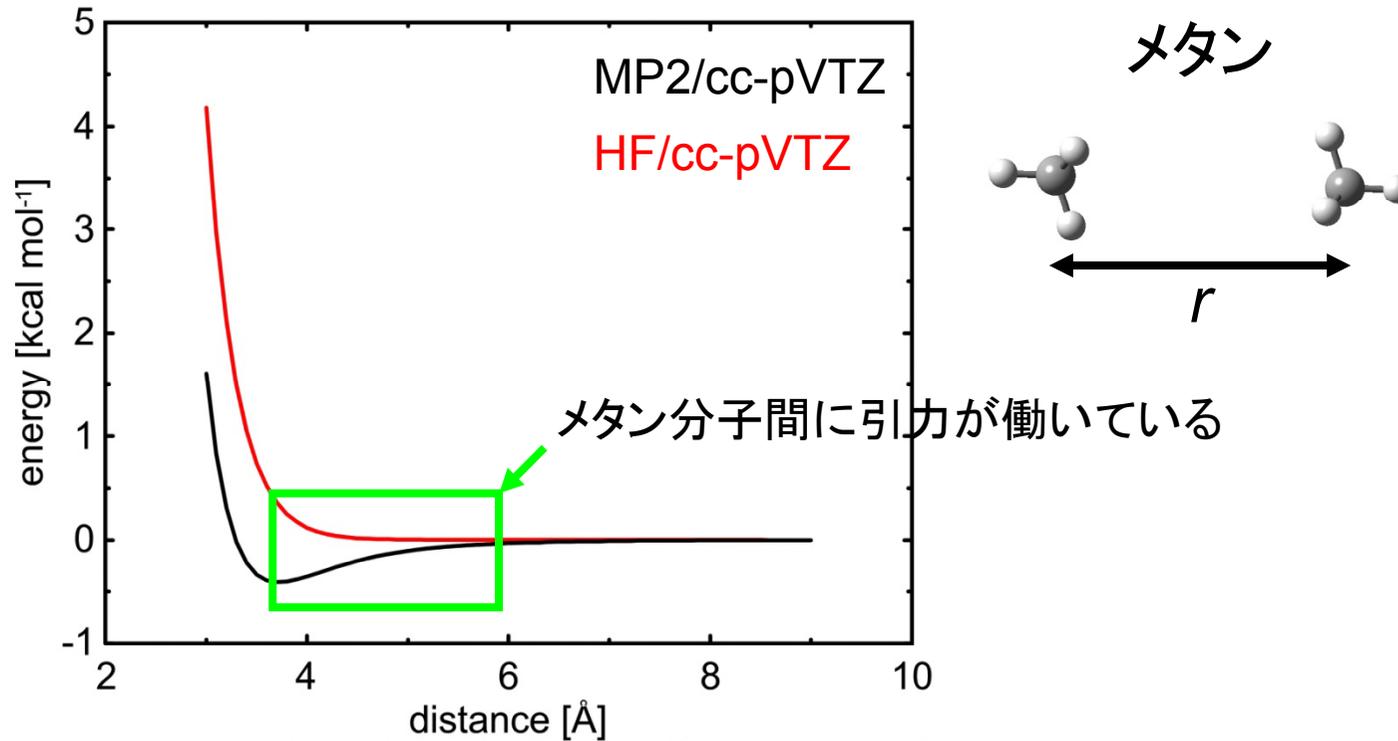
- 静電ポテンシャルを再現するように、原子の中心に点電荷を置く

$$\varphi_i(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_{i,A}}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_{i,A}|} - \int \frac{\rho_i(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \longrightarrow \varphi_i(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^{M_i} \frac{q_{i,A}}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_{i,A}|}$$

- 静電相互作用を点電荷どうしの相互作用として計算する

$$E_{ij} = \sum_{A=1}^{M_i} \sum_{B=1}^{M_j} \frac{q_{i,A} q_{j,B}}{|\mathbf{R}_{i,A} - \mathbf{R}_{j,B}|}$$

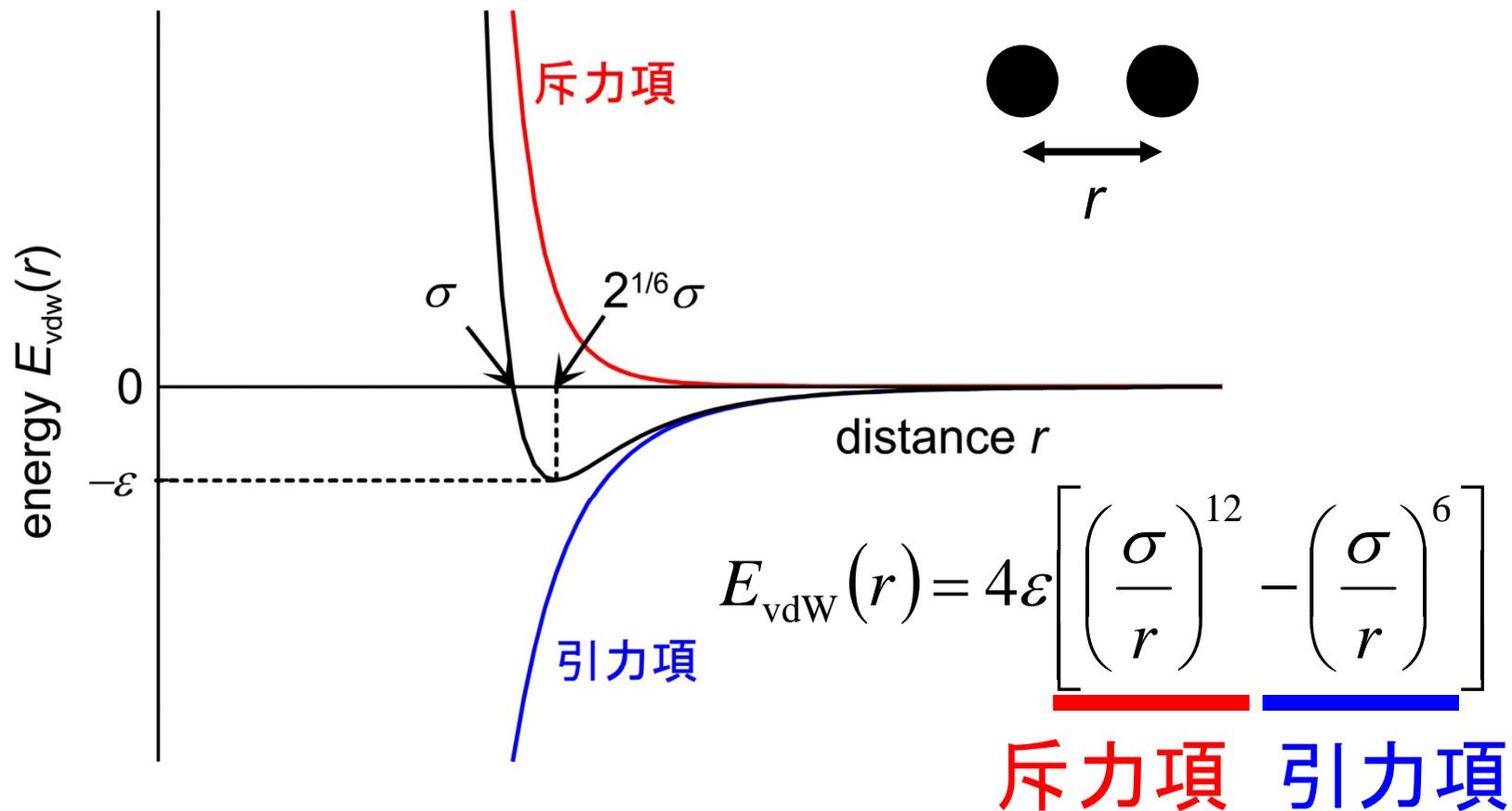
# van der Waals相互作用



無極性分子間に働く引力(分散力)は、電子相関を考慮した高精度な量子化学計算によって初めて現れる



# van der Waalsエネルギー関数



$$r = \sigma \text{ で } E_{\text{vdW}} = 0$$

$$r = 2^{1/6}\sigma \text{ で } E_{\text{vdW}} = -\epsilon \text{ (最小値)}$$

# 力場パラメータの決定

- 力場パラメータとは？
  - ポテンシャル関数で用いられるパラメータ(平衡結合長、ばね定数、部分電荷など)
- 非経験的パラメータ
  - 量子化学計算の結果からパラメータを求める
- 経験的パラメータ
  - 構造や熱力学量などの実験値を再現するようにパラメータを決める

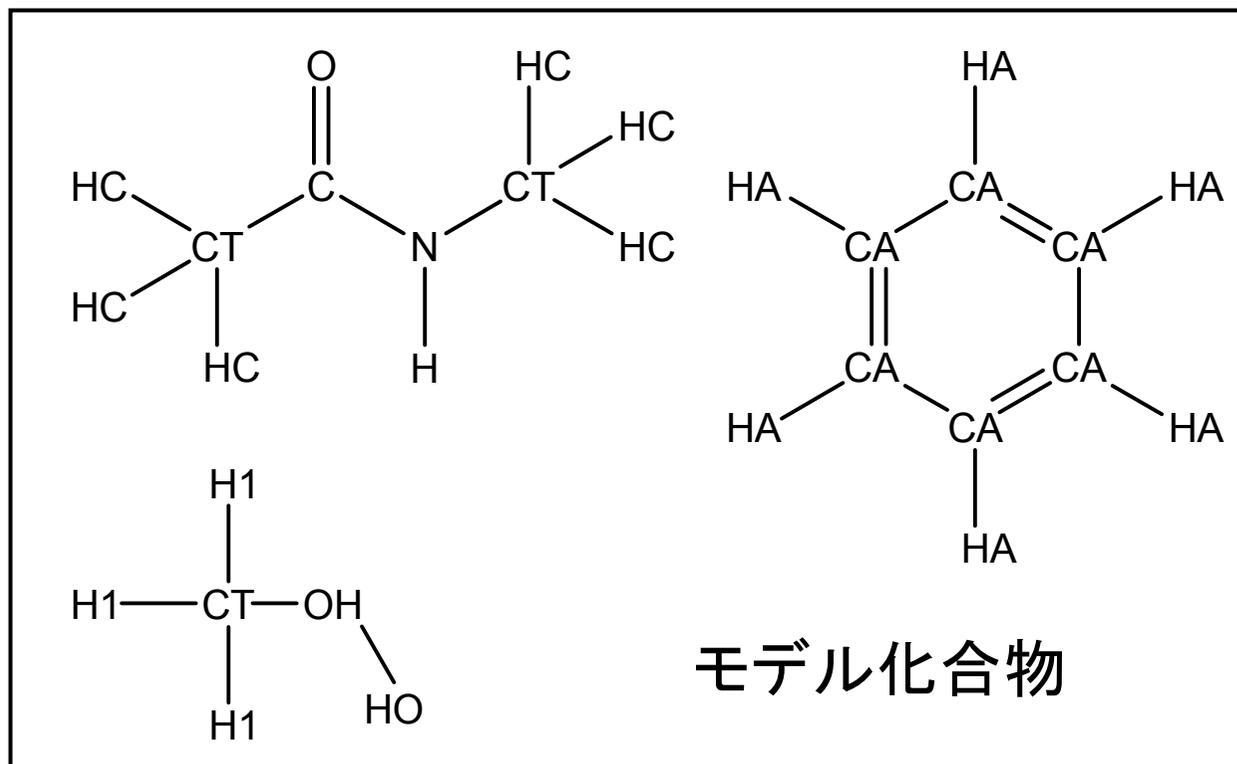
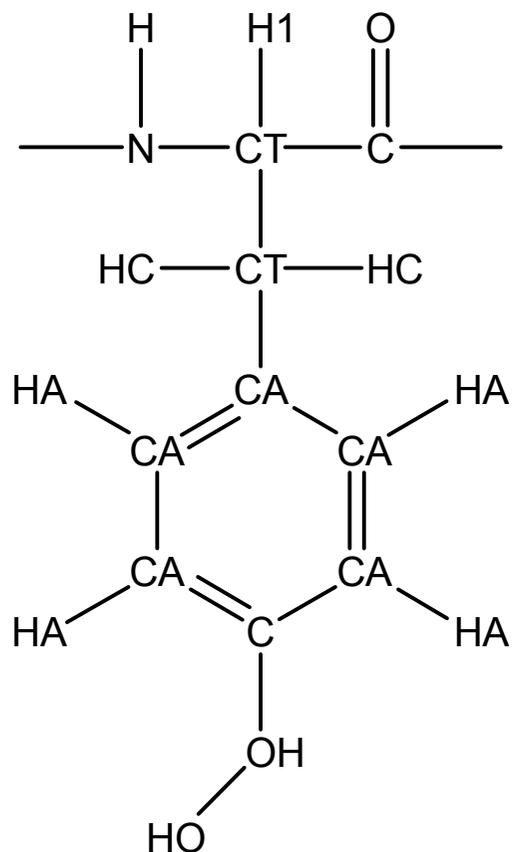
# 問題点と解決法(1)

- タンパク質や核酸など生体高分子は多数の原子からなる
  - 生体高分子全体について量子化学計算を行うのは困難



- 同じアミノ酸、同じヌクレオチドなど、同じ構成単位には同じ力場パラメータを使う
  - さらに、異なる構成単位の間でも、化学的に類似した環境にある原子は同じ原子種とみなし、(点電荷を除いて)同じ力場パラメータを割り当てる
  - 同じ原子種を含む小さなモデル化合物についてパラメータを決定する

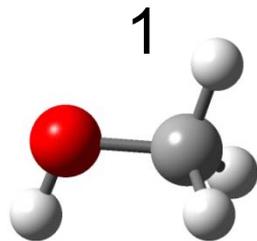
# 原子種とモデル化合物の例



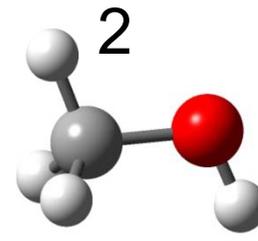
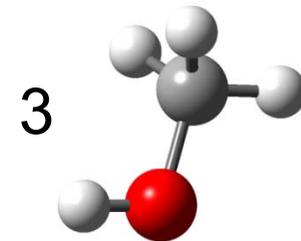
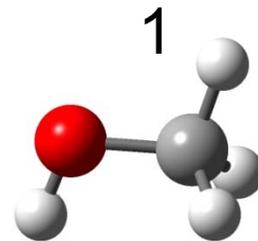
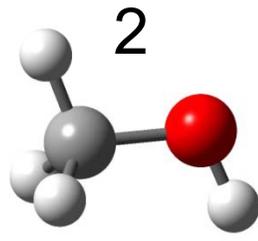
## 問題点と解決法(2)

- 凝縮相(液相など)では、分子が接近しているため第3の分子の位置が2つの分子の相互作用に影響を与える

– 気相で決めたポテンシャルエネルギー関数をそのまま適用できない



気相



凝縮相

# 有効ポテンシャルエネルギー

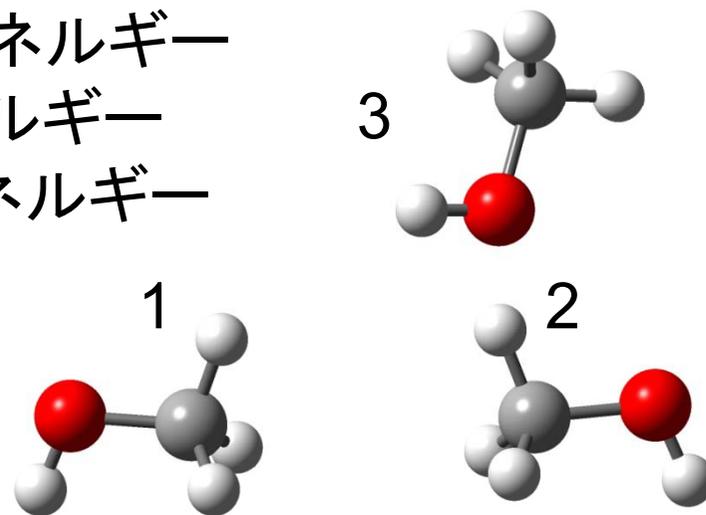
$$\begin{aligned} E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) &= E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3) + E(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) + \Delta E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) \\ &= E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3) + E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) \end{aligned}$$

$E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3)$ : 3分子系の相互作用エネルギー

$E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ : 2分子系の相互作用エネルギー

$E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ : 有効2体間相互作用エネルギー

厳密な多体間相互作用の  
効果を2体間相互作用の  
エネルギー関数に取り込む

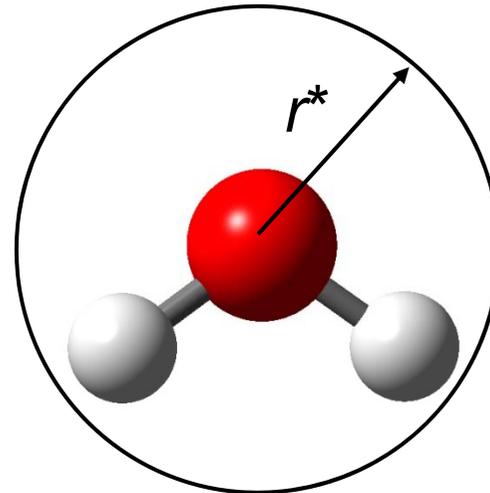


凝縮相

このエネルギー関数のパラメータを実験値を再現するように決める

# 水分子のモデル(1)

	SPC	TIP3P
$r(\text{OH})$	1.0	0.9572
$\angle\text{HOH}$	109.47	104.52
$r^*$	1.7766	1.7683
$\varepsilon$	0.1554	0.1520
$q_{\text{H}}$	0.41	0.417



van der Waals相互作用は  
酸素原子間のみ計算する

$r(\text{OH})$  [Å],  $\angle\text{HOH}$  [degree]  
 $r^*$  [Å<sup>12</sup> kcal mol<sup>-1</sup>],  $2r^* = \sqrt[6]{2}\sigma$   
 $\varepsilon$  [Å<sup>6</sup> kcal mol<sup>-1</sup>]  
 $q_{\text{O}} = -2q_{\text{H}}$

# 水分子のモデル(2)

	SPC	TIP3P	実験値
密度	0.971	0.982	0.997
蒸発熱	10.77	10.45	10.51
定圧比熱	23.4	16.8	17.99
膨張率	58	41	25.7
圧縮率	27	18	45.8

密度[ $\text{g cm}^{-3}$ ]、蒸発熱[ $\text{kcal mol}^{-1}$ ]

定圧比熱[ $\text{cal mol}^{-1} \text{K}$ ]

膨張率[ $10^{-5} \text{K}^{-1}$ ]、圧縮率[ $10^{-6} \text{atm}^{-1}$ ]

いずれも $25^\circ\text{C}$ 、 $1 \text{atm}$ における値

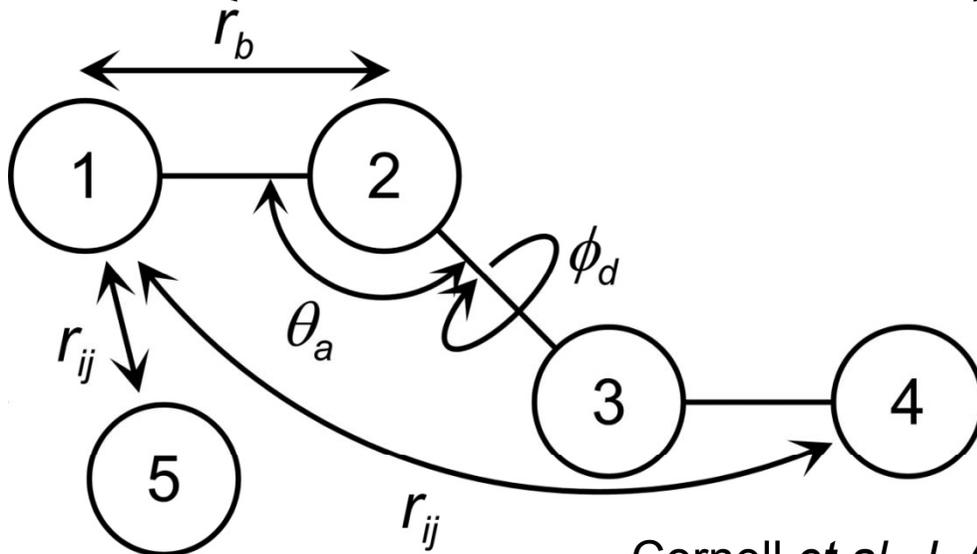
Jorgensen et al. *J. Chem. Phys.* **79**, 926 (1983)

# 生体高分子のエネルギー関数

- ポテンシャルエネルギー関数のパラメータ(力場パラメータ)は、分子シミュレーションのソフトウェアと共に配布されている
- AMBER
  - <http://www.ambermd.org/>
- CHARMM
  - <http://www.charmm.org/>
- GROMOS, GROMACS
  - <http://www.igc.ethz.ch/gromos/>
  - <http://www.gromacs.org/>

# AMBERのエネルギー関数

$$E(\mathbf{r}) = \sum_b k_b (r_b - r_b^0)^2 + \sum_a k_a (\theta_a - \theta_a^0)^2 + \sum_d k_d [1 + \cos(n_d \phi_d - \delta_d^0)]$$
$$+ \sum_{ij} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\}$$



Cornell et al. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 5179 (1995)

# エネルギー最小化(1)

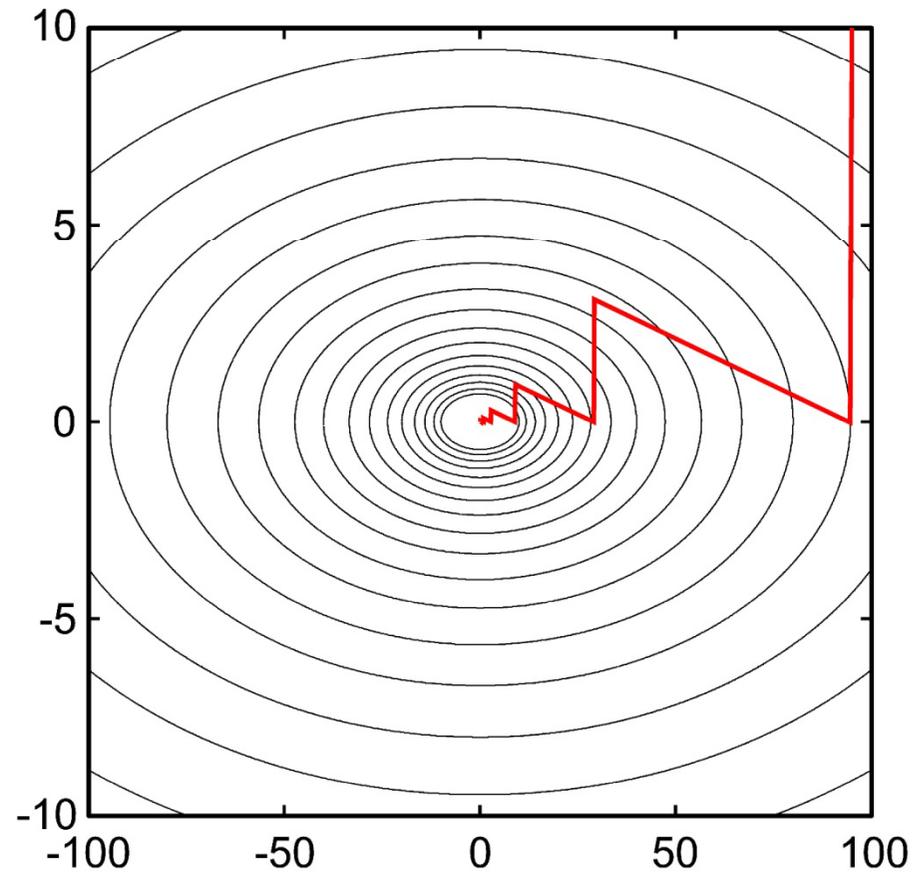
- 立体構造(座標)を変化させて、エネルギー関数の値が最小になるようにすること
- 立体構造最適化とも呼ばれる
- 分子動力学シミュレーションを行う際には、原子同士のぶつかりを排除したり、構造のゆがみを正すために、最初に必ず行う

# エネルギー最小化(2)

- 1次のアルゴリズム
  - Steepest descent(最急降下)法  
最も単純、収束までに多段階を要することがある
  - Conjugate gradient(共役勾配)法  
エネルギー関数が $N$ 次元の2次形式で近似できる場合、 $N$ 回の操作で極小に到達する
- 2次のアルゴリズム
  - Newton-Raphson法  
収束は早いですが、Hessian( $\nabla^2 E$ )の計算に膨大な時間がかかる

# Steepest descent法

1. 初期構造を $r_0$ とする。
2. 現在の構造 $r_i$ における勾配 $\mathbf{g}_i = -\nabla E(r_i)$ を計算する。
3. 勾配方向にエネルギーが最小になる構造を求め、 $r_{i+1}$ とする。
4. 上記2・3をエネルギーがこれ以上小さくなくなるまで繰り返す。



$f(x, y) = (x/10)^2 + 2y^2$  の最小化

# Newton-Raphson法

- 以下に従って、 $\nabla E(\mathbf{r}+\Delta\mathbf{r})$ が0となる(すなわち $E$ が極小値をとる)変位 $\Delta\mathbf{r}$ を求める

$$E(\mathbf{r} + \Delta\mathbf{r}) = E(\mathbf{r}) + \nabla E(\mathbf{r}) \cdot \Delta\mathbf{r} + \frac{1}{2} \Delta\mathbf{r} \cdot \nabla^2 E(\mathbf{r}) \Delta\mathbf{r} + \dots$$

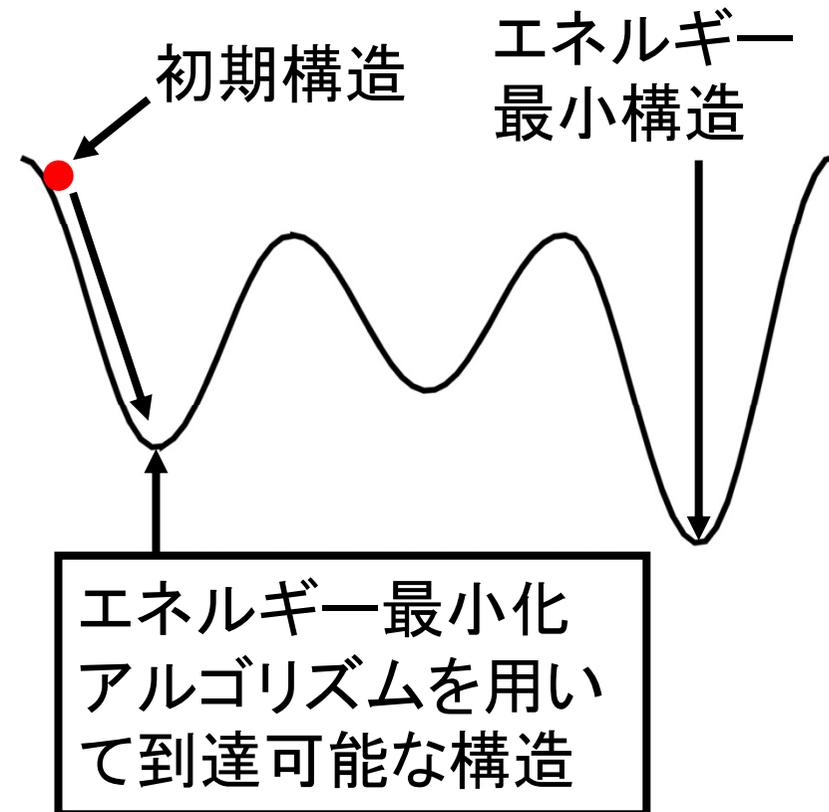
$$\nabla_{\Delta\mathbf{r}} E(\mathbf{r} + \Delta\mathbf{r}) = \nabla E(\mathbf{r}) + \nabla^2 E(\mathbf{r}) \Delta\mathbf{r} + \dots = 0$$

$$\Delta\mathbf{r} \approx -[\nabla^2 E(\mathbf{r})]^{-1} \nabla E(\mathbf{r})$$

- エネルギーがこれ以上小さくならなくなるまで繰り返す
- 収束が非常に早いので、次元が低い場合に有用

# エネルギー最小化法の問題点

- いずれもエネルギー関数が極小値をとる立体構造を探索する手法
- 生体高分子には多数のエネルギー極小構造が存在するため、エネルギー最小構造の探索は困難
- 分子動力学法、モンテカルロ法を利用したsimulated annealing法が使われることが多い



# 参考：テイラー展開

関数 $f(x)$ の $x = p$ のまわりでの展開  
 $x = p$ からの微小な変位を $\Delta x$ とおく

$$\begin{aligned} f(p + \Delta x) &= f(p) + \left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{x=p} \Delta x + \frac{1}{2!} \left. \frac{d^2 f(x)}{dx^2} \right|_{x=p} \Delta x^2 + \\ &+ \dots + \frac{1}{k!} \left. \frac{d^k f(x)}{dx^k} \right|_{x=p} \Delta x^k + \dots \\ &= f(p) + \left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{x=p} \Delta x + \frac{1}{2!} \left. \frac{d^2 f(x)}{dx^2} \right|_{x=p} \Delta x^2 + O(\Delta x^3) \end{aligned}$$

---

2次までの展開

誤差項  
( $\Delta x^3$ のオーダー)

# 参考：偏微分

多変数関数 $f(x, y, z)$ の $x$ に関する偏微分

$$\frac{\partial f(x, y, z)}{\partial x} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h, y, z) - f(x, y, z)}{h} \quad y, z \text{を定数とみなす}$$

$y$ に関する偏微分

$$\frac{\partial f(x, y, z)}{\partial y} = \lim_{k \rightarrow 0} \frac{f(x, y+k, z) - f(x, y, z)}{k} \quad x, z \text{を定数とみなす}$$

勾配 (gradient)

$$\nabla f = \left( \frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial f}{\partial z} \right)$$

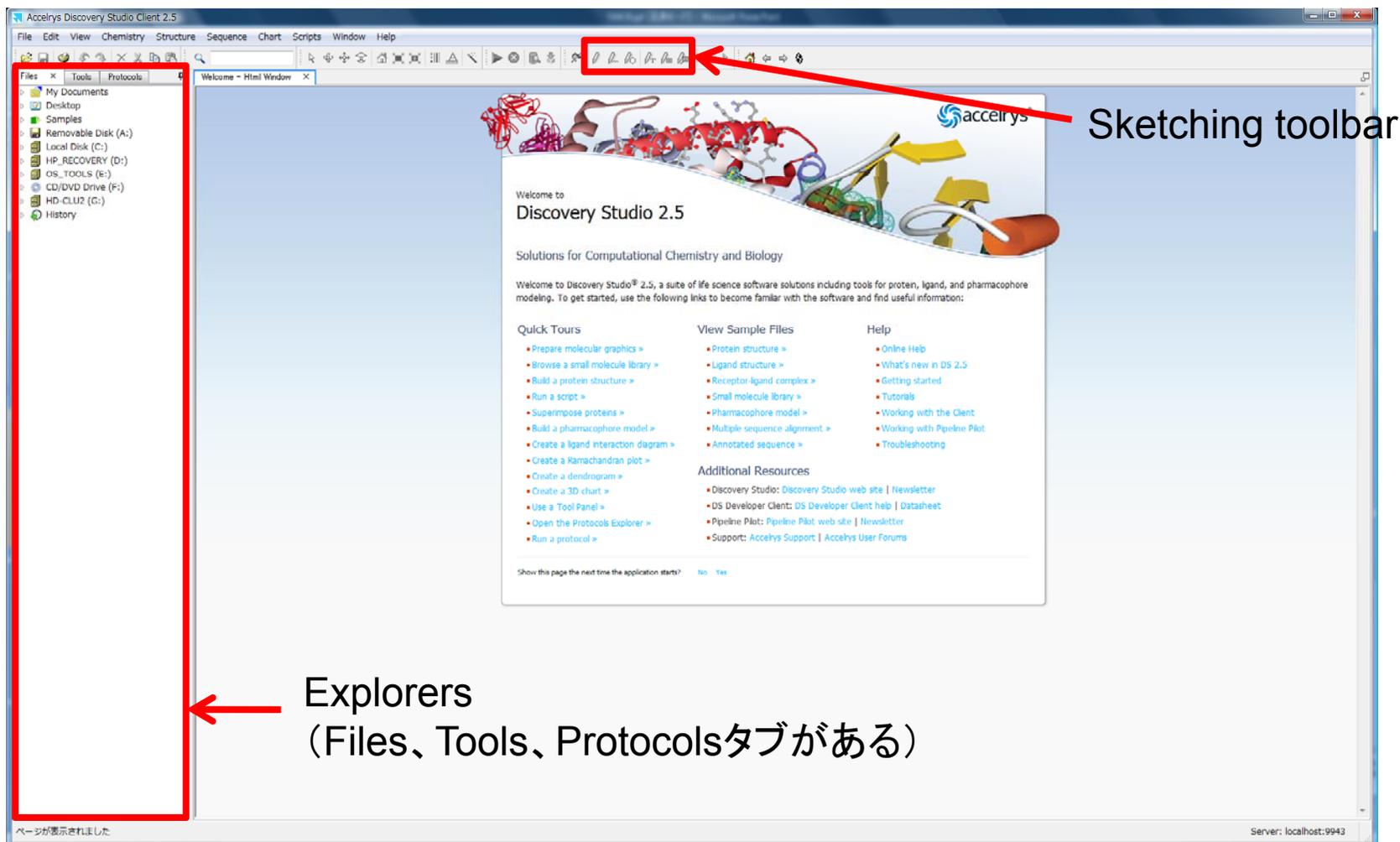
# 分子力学法実習

- Discovery Studio Clientの操作法
- 小分子、ペプチド
  - 生成、コンフォメーション操作
  - エネルギー最小化
- タンパク質
  - PDBからの読み込み
  - エネルギー最小化

# Discovery Studio Clientの起動(1)

- スタートメニューから、「すべてのプログラム」→「Discovery Studio 2.5」→「Discovery Studio Client」を選択し、起動
- メニューの「View」→「Explores」を選択し、「Files」、「Protocols」、「Tools」が選択されていることを確認する
- メニューの「View」→「Toolbars」→「Sketching」を選択し、Sketching tool barを表示する

# Discovery Studio Clientの起動(2)



# 低分子化合物の生成(1)

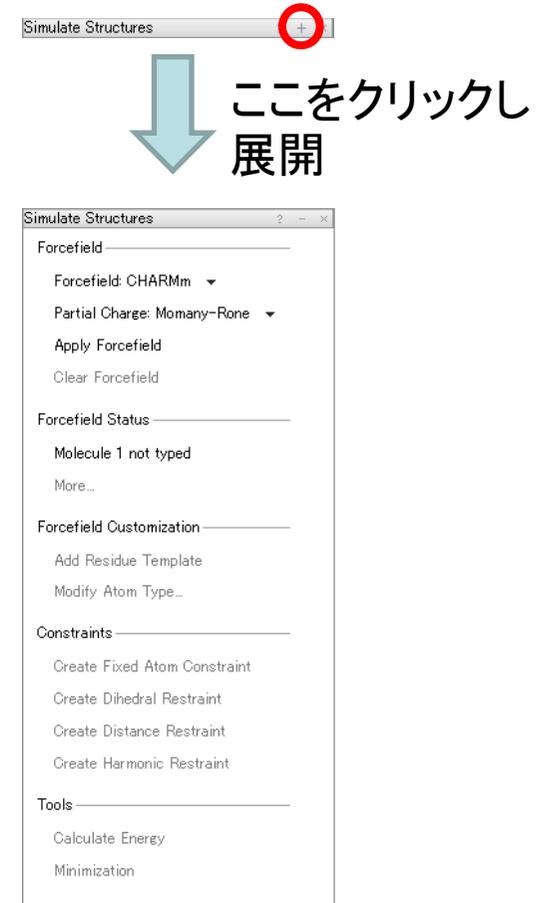
1. メニューの「File」→「New」→「Molecule Window」を選択し、新しいウィンドウを開く
2. SketchingツールバーからRing  を左クリック、Molecule Windowの真ん中付近を左クリック
3. ViewツールバーのRotate  を左クリック  
→Sketchingモードを解除
4. メニューの「View」→「Hierarchy」を選択し、Hierarchy Windowを表示
5. 炭素原子を1つ左クリックし選択  
→黄色でマークされる
6. Hierarchy Windowのツリーを展開し、対応する原子がマークされていることを確認

# 低分子化合物の生成(2)

7. Molecule Windowの中で右クリックしてメニューを出し、「Attributes of C5...」を選択(原子名は選択した原子によって異なる)  
→Hybridizationが $Sp^3$ になっていることを確認
8. Molecule Windowの中で何も無いところを左クリックして選択を解除
9. 「Ctrl」キーと「A」を同時に押して全原子を選択
10. メニューの「Chemistry」→「Bond」→「Aromatic」を選択  
→AttributesのHybridizationが $Sp^2$ になっていることを確認せよ

# 低分子化合物の生成(3)

10. Toolsタブの「Simulate structures」の+マークをクリックし展開
11. Forcefieldを「CHARMm」、Partial Chargesを「Momany-Rone」とし、「Apply Forcefield」を左クリック
12. 水素原子が付加され、Forcefield Statusが「Molecule 1 typed with CHARMm」となっていることを確認
13. Attributesで、部分電荷や原子種がアサインされていることを確認せよ



# 参考 : Molecule Windowの操作 (1)

- Molecules Windowの中を左クリックしてアクティブにしてから以下の操作を行う
- 回転
  -  をクリックしてから3D Windowの中で左ドラッグ
- 並進
  -  をクリックしてから3D Windowの中で左ドラッグ
- ズーム
  -  をクリックしてから3D Windowの中で左ドラッグ

# 参考 : Molecule Windowの操作 (2)

- 選択
  - Molecule Window上で原子をクリック→その原子が選択され、黄色い四角でマークされる
  - Molecule Window上で原子をダブルクリック→その原子を含む残基が選択され、マークされる
  - Hierarchy Windowでもチェーン、残基、原子、グループ (backboneなど) 単位で選択できる
  - 何も無いところをクリックすると選択を解除できる
  - Hierarchy WindowではCtrlキーを、Molecule WindowではShiftキーを押しながらクリックすると複数選択ができる
- 属性 (attribute)
  - 選択した後右クリックで表示できる

# 参考: Molecule Windowの操作(3)

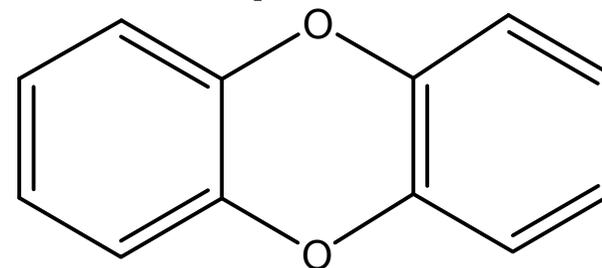
- Home 
  - 最初の向き、位置に戻す
- Fit to Screen 
  - (選択した)構造をWindowにフィットするように並進、拡大・縮小
- Center Structure 
  - (選択した)構造の中心がWindowの中心に来るように並進

# 参考：力場パラメータ

- Discovery StudioにはCHARMMが統合されている
- シミュレーションの対象に応じて力場パラメータを使い分けるのが良い
  - CHARMM: General-purpose Molecular and Rone all-atom forcefield that also provides automatic parameter estimation
  - charmm22: Academic all-atom forcefield used for simulating protein systems
  - charmm27: Academic all-atom forcefield used for simulating DNA and protein systems

# エネルギー最小化(1)

1. メニューの「Window」→「Close All」で現在出ているWindowを閉じる(Saveするか聞かれるが「No」が良い)
2. メニューの「File」→「New」→「Molecule Window」を選択し、新しいウィンドウを開く
3. Sketchingツールを使ってdibenzo-*p*-dioxinを作れ  
(原子の変更はメニューの「Chemistry」→「Element」)



## エネルギー最小化(2)

4. Forcefieldには「CHARMm」を用いる
5. Protocolタブの「Simulation」のツリーを展開し「Minimization」をダブルクリック  
→Help WindowとMinimization Windowが下方に現れる
6. Minimization WindowのInput Moleculeに「Molecule:Molecule 2」を指定
7. 「Run」ボタン  をクリックし計算開始  
→Jobs Windowに経過が表示される

# エネルギー最小化(3)

7. Jobs WindowのStatusが「Success」になるとJobの終了を知らせるウィンドウが開くので「OK」(Errorとなっている場合は、「Clear Forcefield」を実行し、再度「Apply Forcefield」)
8. Jobs Windowの該当するJobをダブルクリック
9. Report Windowが現れるので、Output Filesにある「Molecule\_2.dsv」を左クリック
10. 新しいMolecule Windowが現れ、minimizationの結果の構造が表示される→構造のゆがみが解消されていることを確認せよ
11. Report Windowで、minimizationの結果エネルギーが小さくなっていることを確認せよ

# SMILESによる化合物の表現

- 低分子化合物の構造の表現方法の1つのSMILESがある
- 新しいMolecule Windowを開き、メニューの「Insert From」→「SMILES...」を選択
- Smiles stringに入力すると対応する分子が生成される (aromaticは小文字)
  - benzene: c1ccccc1
  - dibenzo-*p*-dioxin: c13ccccc1Oc2ccccc2O3
  - alanine: [N+][C@@H](C)C(=O)[O-]

# ペプチドの生成

1. 新しいMolecule Windowを開く
2. Toolsタブの「Build and Edit Protein」を展開
3. 「Choose Build Action」の下向きの三角形のマークを左クリックして「Create/Grow Chain」を選択
4. 「Choose Conformation」の下向きの三角形のマークを左クリックして「Right-hand Alpha Helix」を選択
5. Choose Amino Acidで「Ala」を9回クリックして alanine 9-merペプチドを作成せよ

# ペプチドのエネルギー最小化

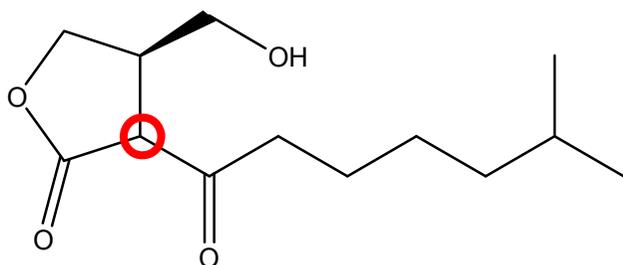
1. Forcefieldに「charmm22」を指定
2. ProtocolsタブのMinimizationをダブルクリックし、Input Typed Moleculeを適切に設定して「Run」
3. Jobが完了したら、結果とエネルギー最小化後の構造を表示せよ

# タンパク質のエネルギー最小化

1. メニューの「File」→「Open URL...」を選択
2. PDB IDに「2GB1」と入力し「Open」
3. Forcefieldに「charmm22」を指定
4. Input Typed Moleculeを指定して「Run」
5. エネルギー最小化後の構造「Ctrl+A」で全選択した後、「Ctrl+X」で切りとり、最小化前の構造が表示されているWindowに「Ctrl+V」で貼り付ける
6. エネルギー最小化で立体構造がどのように変化したか確認せよ

# 課題1

- 以下の分子を作成し、エネルギー最小化計算をせよ



A-factor: 放線菌由来の生理活性物質

○の炭素はラセミ化しているので

R, Sのいずれで作っても良い

五員環部分のSMILESはC1CCC(=O)O1

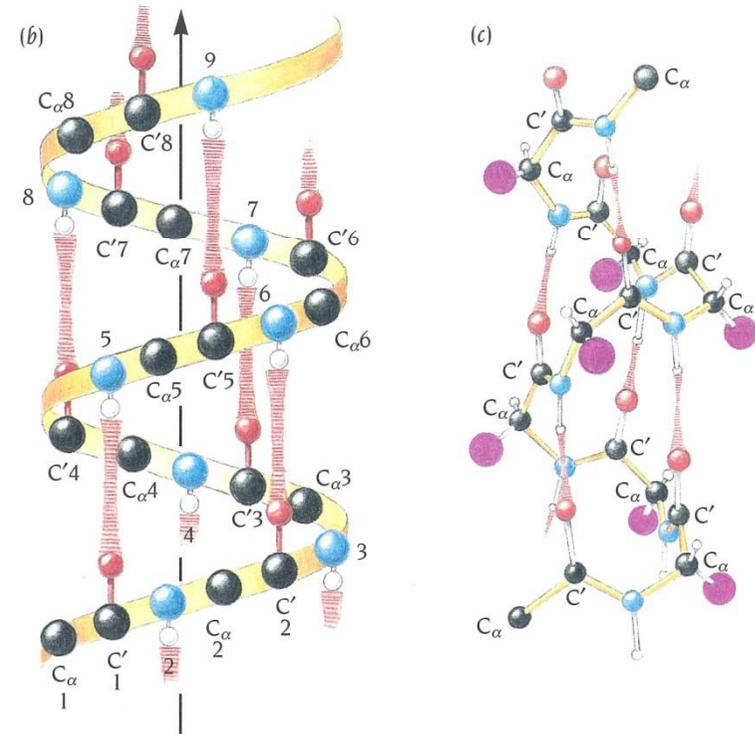
- Force fieldはCHARMmとし、最小化前のエネルギーと最小化後のエネルギー値、および最小化後の構造の図をPowerPointファイルに記載せよ

## 課題2

- Alanine 9-merペプチドについて、初期コンフォメーションを右巻き $\alpha$  helixとした時、主鎖のアミド基の窒素原子とカルボニル基の酸素原子間で形成されている水素結合ペアをすべて挙げよ
- Force fieldにcharmm22を用いてエネルギー最小化計算を実行せよ
- PowerPointのスライド上でエネルギー最小化前後の立体構造を図示すると共に、水素結合距離がどのように変化するか記述せよ

# 参考：原子間距離の測定

1. 原子間距離を測りたい原子のペアをShiftキーを押しながら左クリックで選択する(3D Window、Hierarchy Windowのいずれでも選択可)
2. Measureボタンを左クリックすると原子のペアが緑色の線で結ばれ、距離がÅ単位で表示される



$\alpha$  helixでは*i*番目のカルボニル酸素と*i*+4番目のアミド窒素が水素結合を形成する

# 課題の提出

- Molecule Windowsの画像は、メニューの「File」→「Save As...」で、Files of typeを「Image Files」にすることで保存できる
- 作成したPowerPointファイルを添付してメールで寺田宛 (tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jp) に送ること
- その際、件名は「分子モデリング課題」とし、本文に氏名と学生証番号を必ず明記すること