

平成24年5月21日  
分子モデリングと分子シミュレーション

# ポテンシャルエネルギー

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. 5月21日(月) ポテンシャルエネルギー
2. 5月28日(月) 分子動力学法と  
モンテカルロ法
3. 6月 4日(月) 分子動力学法の応用
4. 6月11日(月) 複合体構造モデリング

参考図書:

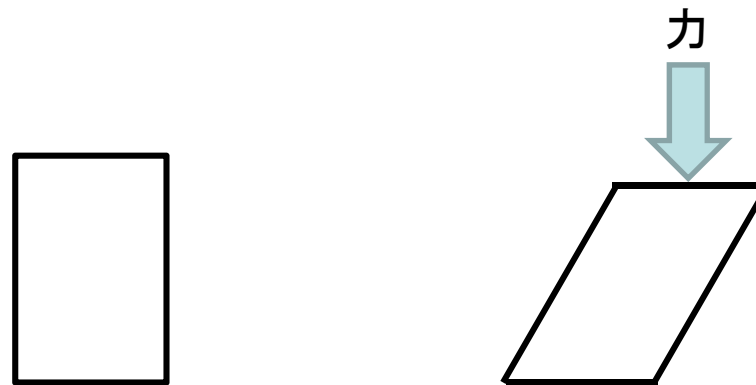
岡崎 進 「コンピューターシミュレーションの基礎」 化学同人

# 本日の講義内容

- 分子軌道法実習
  - 課題1
- 分子力学法
- エネルギー最小化
- 分子力学法実習
  - 課題2

# 立体構造とエネルギー

- 物体に力をかけて変形させると、物体の持つ「ポテンシャルエネルギー」が大きくなる



- 同様に分子も変形すると、その分子が持つポテンシャルエネルギーが変化する

# 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方程式を分子軌道法を用いて近似的に解くことで計算できる

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

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

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

$N$ : 電子数


$M$ : 原子数

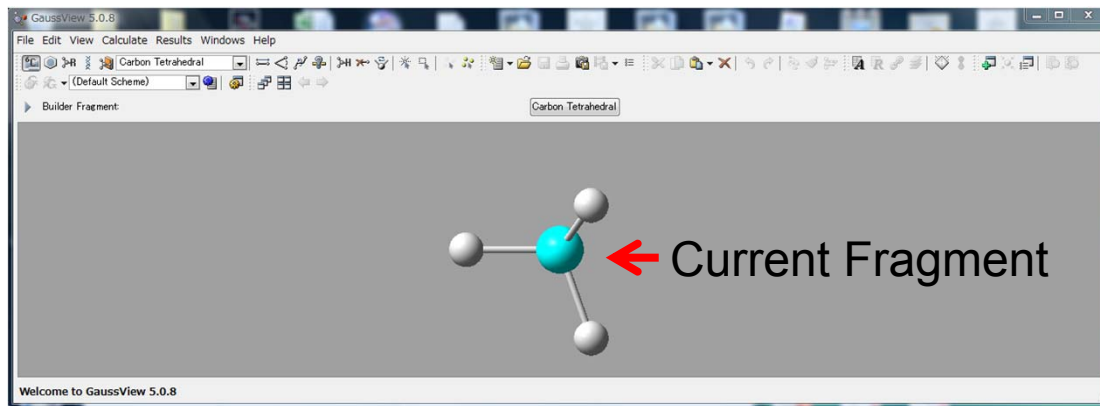
$Z_A$ : 原子Aの原子番号

$\Phi$ : 波動関数

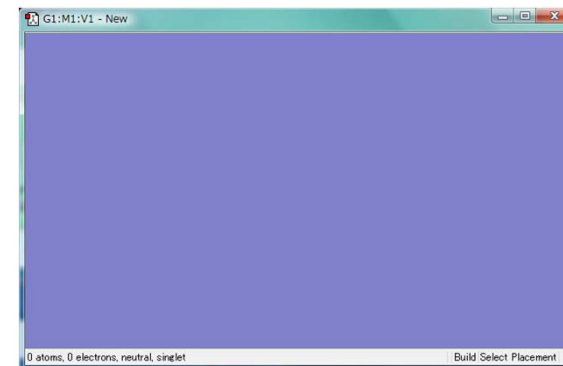
分子のポテンシャルエネルギー

# 分子軌道法実習(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



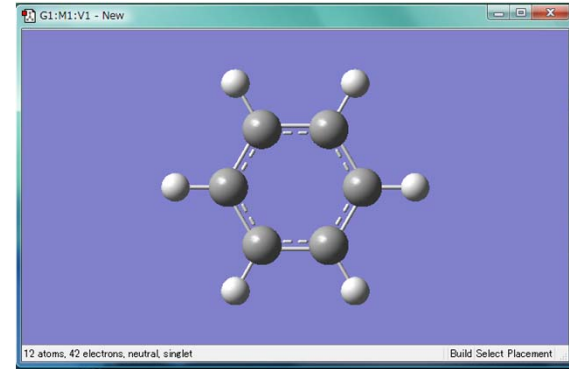
Control Panel



Molecule View Window

# 分子軌道法実習(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put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」



# 分子軌道法実習(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

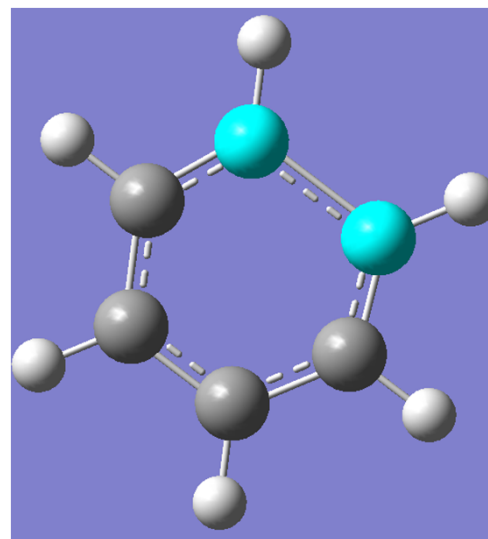
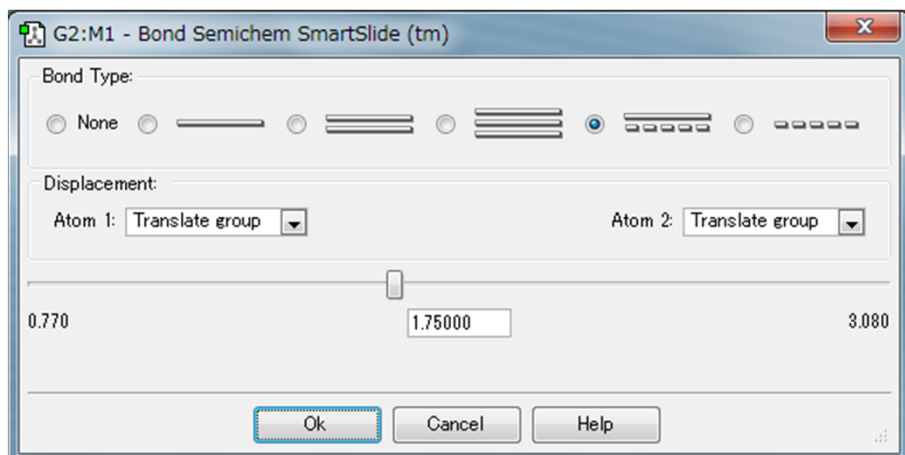


# 用語の解説

- Method: Schrödinger方程式を解くのに用いる近似法
  - Hartree-Fock: *ab initio*法における基本
  - Semi-empirical: 半経験的(大規模な系を小さな計算コストで扱えるが結果の信頼性は低い)
  - DFT: 密度汎関数法(電子相関の効果を比較的小さな計算コストで取り込むことができる)
- Basis Set: 各原子におく基底関数系
  - STO-3G、3-21G、6-31G、6-311Gの順により複雑な軌道を表現できる
  - 必要に応じてdiffuse関数(+、++)、分極関数((d)、(d,p)など)を加える

# 分子を変形してみよう

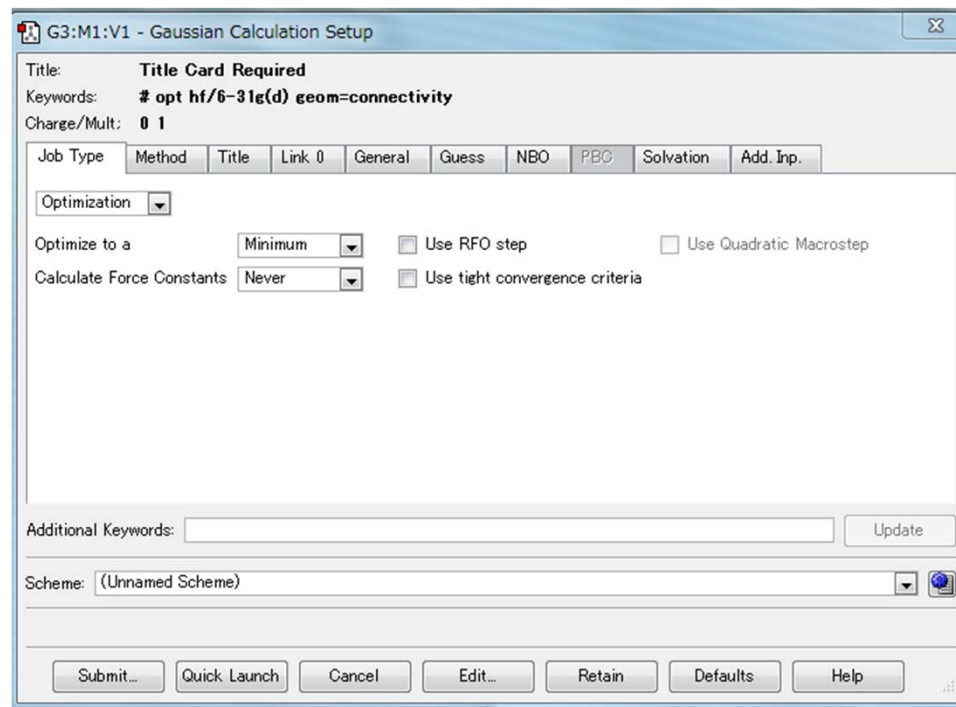
- Control PanelのModify Bond  をクリックした後、ベンゼンの隣り合う2つの原子をクリック
- 次のように結合長を変える



- 同様にエネルギーを計算してみよう  
(ファイルはデスクトップにbenzene2.gjfとして保存)

# エネルギー最小化

- 分子を変形するとエネルギーが大きくなる
- エネルギーが小さくなるように変形させることで、もとの構造に戻してみよう
- Job Typeを「Optimization」に設定し「Submit」(ファイルはデスクトップにbenzene3.gjfとして保存)



# 2原子分子のエネルギー(1)

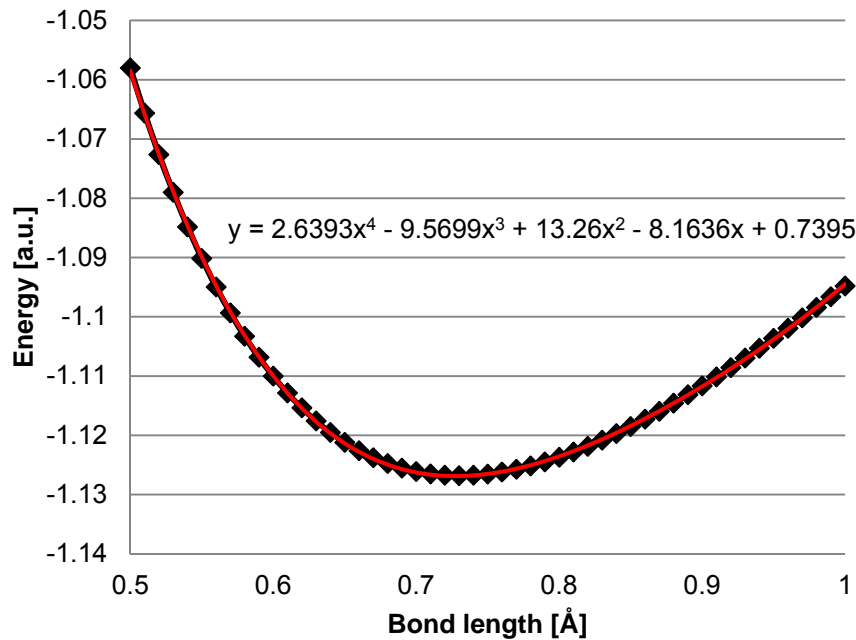
1. 講義のページからH2.gjfをダウンロードし、デスクトップに保存する
2. スタートメニューから「すべてのプログラム」→「Gaussian 09W」→「Gaussian 09W」を選択し起動
3. メニューの「File」→「Open」で、H2.gjfを開く
4. Existing Job Editウィンドウが現れるので、このメニューから「File」→「Exit & Run」
5. Output File名を聞かれるので、デスクトップにH2.outとして保存する

## 2原子分子のエネルギー(2)

6. 計算が終了したらメニューから「File」→「Exit」
7. GaussView 5.0を起動し、Control Panelのメニューの「File」→「Open」でH2.outを開く  
(ファイルの種類を「Gaussian Output Files (\*.out \*.log)」にする)
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

# 2原子分子のエネルギー(3)

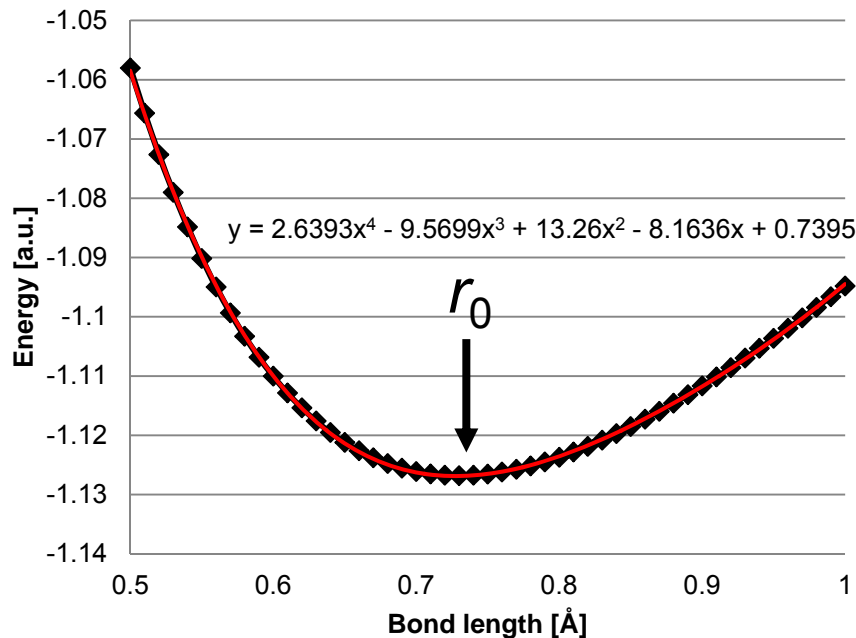
H<sub>2</sub>の共有結合長の変化に伴うエネルギーの変化



- 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くことで、低い計算コストでエネルギーを求めることができる

# 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

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

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

# 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

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

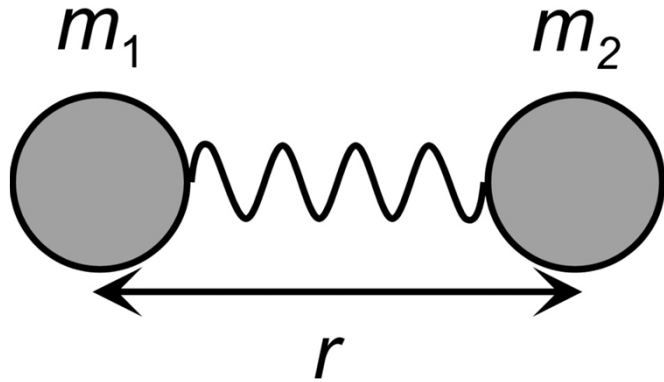
---

2次までの展開

誤差項  
( $\Delta x^3$ のオーダー)



# 運動の比較



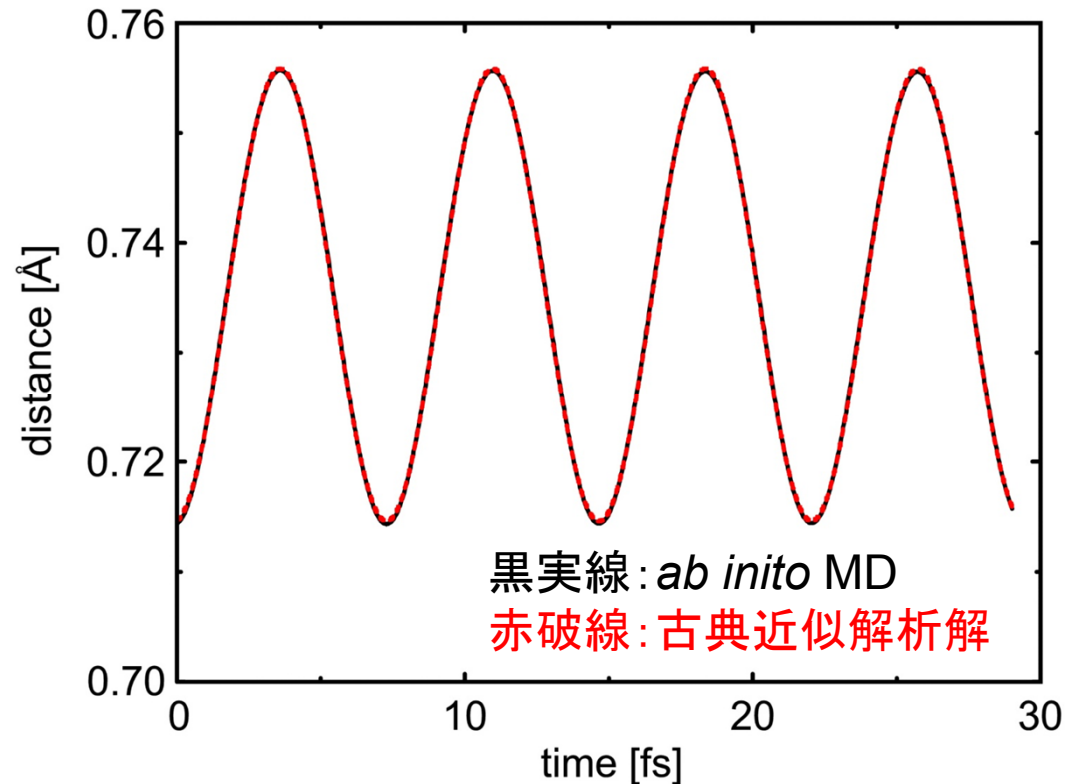
$$E(r) = k(r - r_0)^2$$

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

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

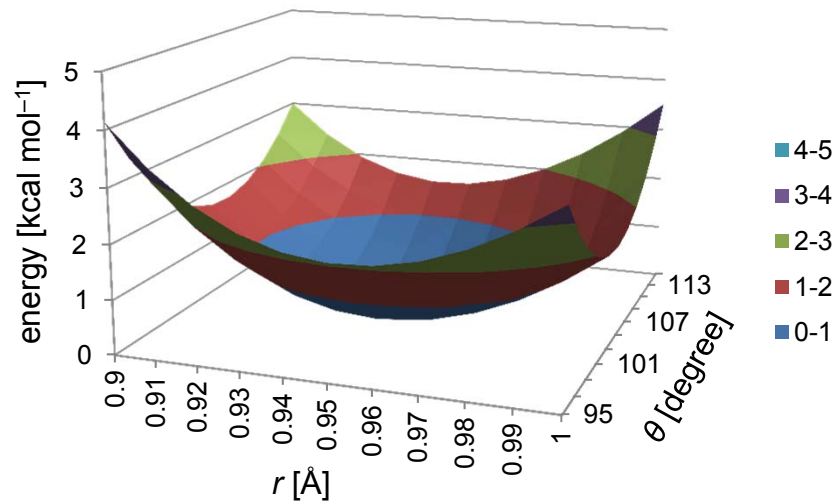
$$\omega = \sqrt{\frac{2k}{\mu}}, \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

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

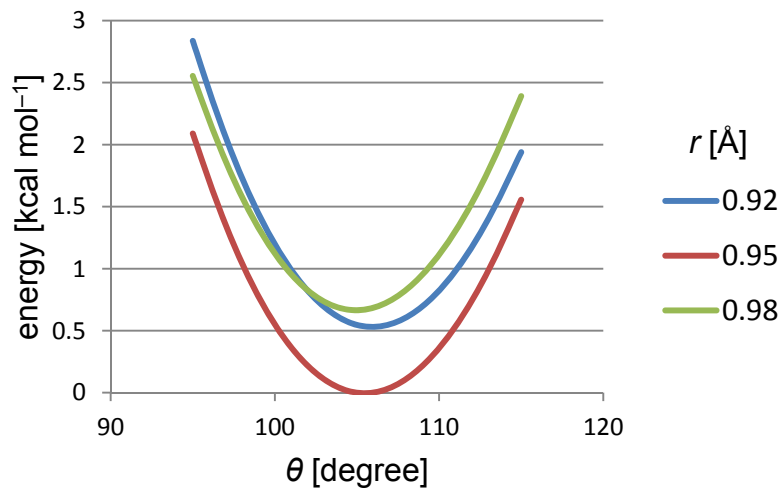
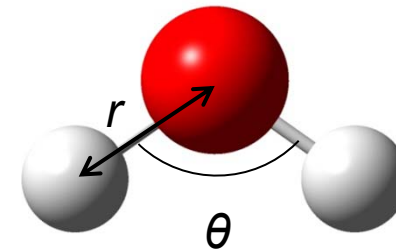


ポテンシャルエネルギーを量子化学計算を用いて求める代わりに、エネルギー関数を用いて近似しても、ほぼ同じ軌道が得られる

# 3原子分子のエネルギー



モデル系: 水分子

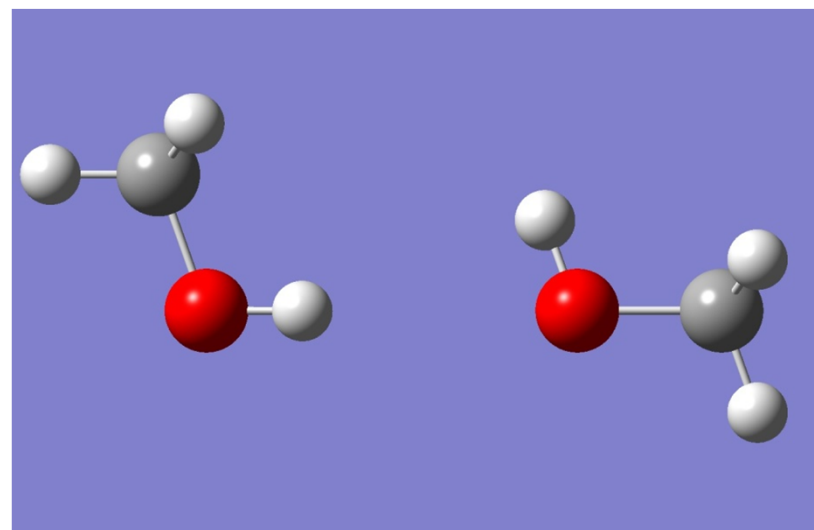


- $\theta$ に関するエネルギー関数の形は、 $r$ に依存しない
- エネルギー関数は以下のように近似できる

$$E(r, \theta) \approx k_b (r - r_0)^2 + k_a (\theta - \theta_0)^2$$

# 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



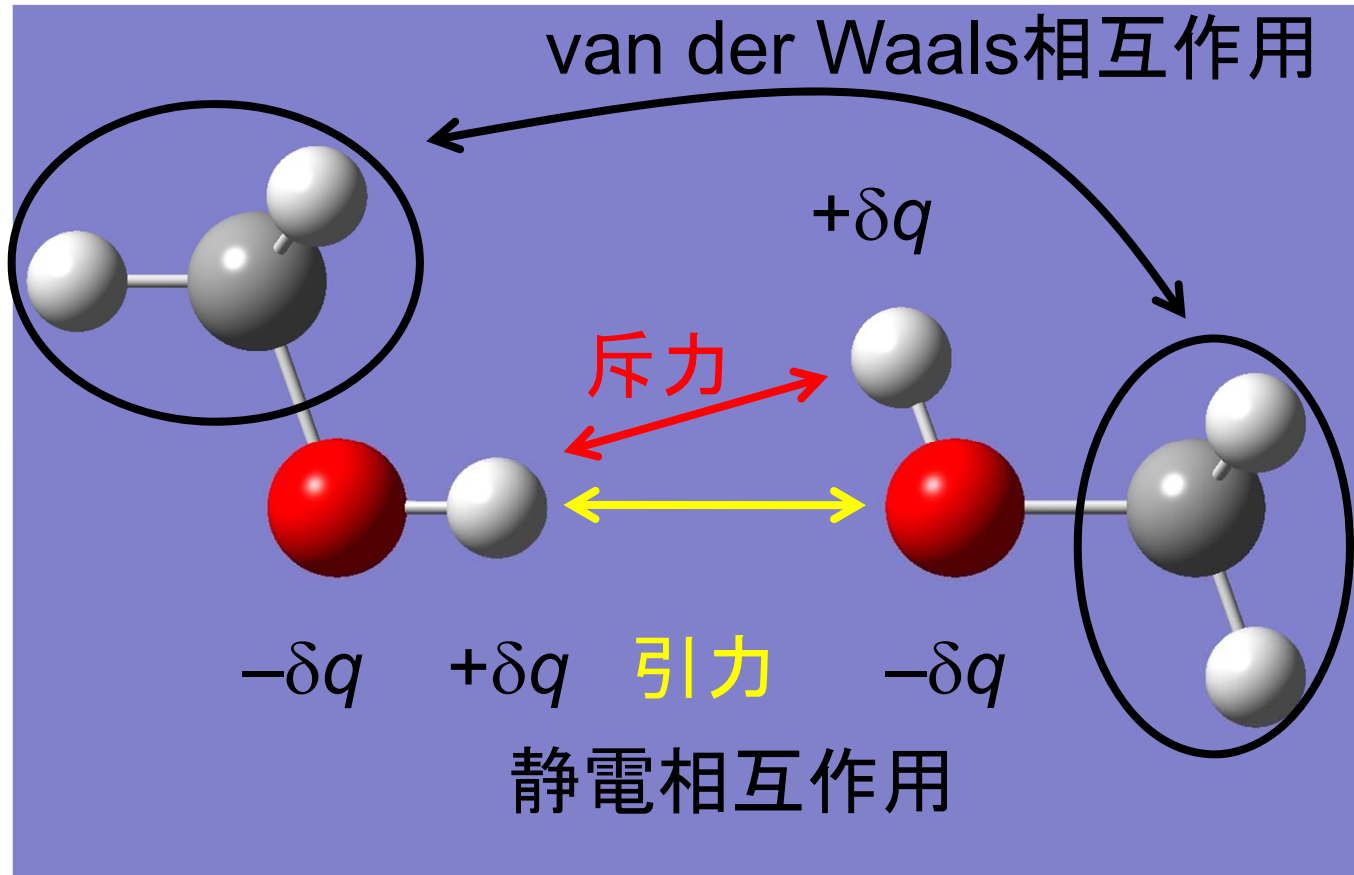
## 分子間相互作用の計算(2)

5. 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methanol2.gjfとして保存)
6. 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methanol1.gjfとして保存)
7. 以下の式を用いて相互作用エネルギーを求める

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

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

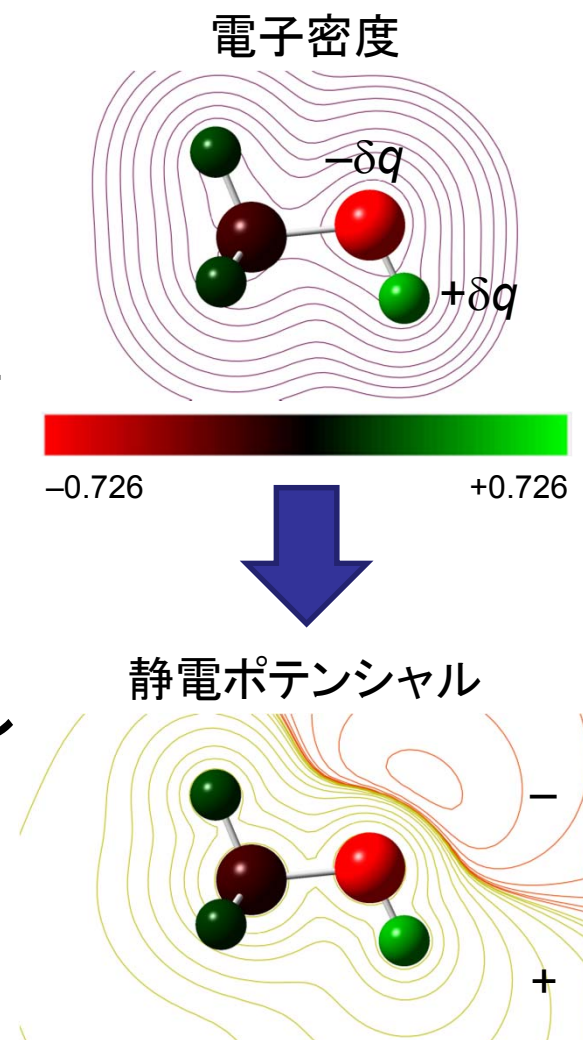
# 分子間相互作用の成分



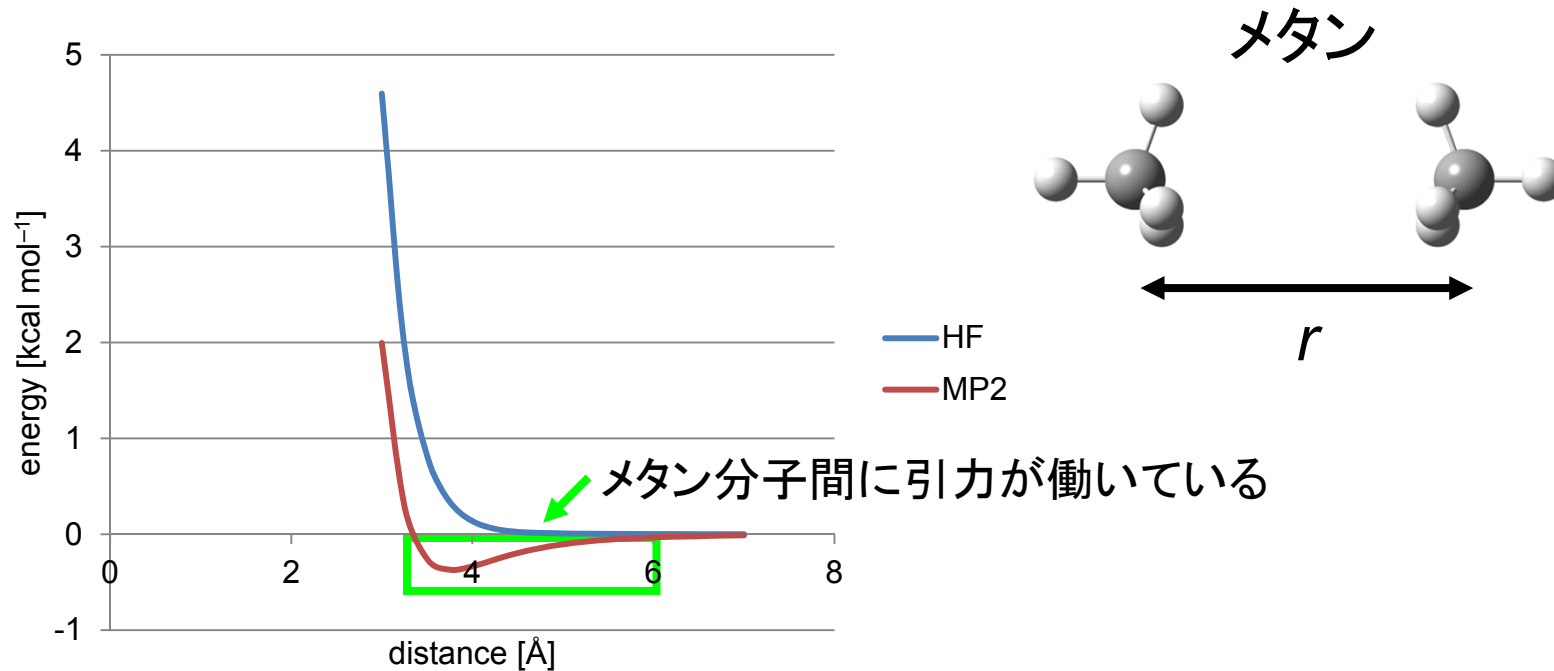
# 静電相互作用エネルギー関数

- 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
- 静電ポテンシャルを再現するように原子に部分電荷をおく
- 静電相互作用を部分電荷どうしの相互作用として計算する

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j|}$$



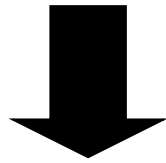
# van der Waals相互作用



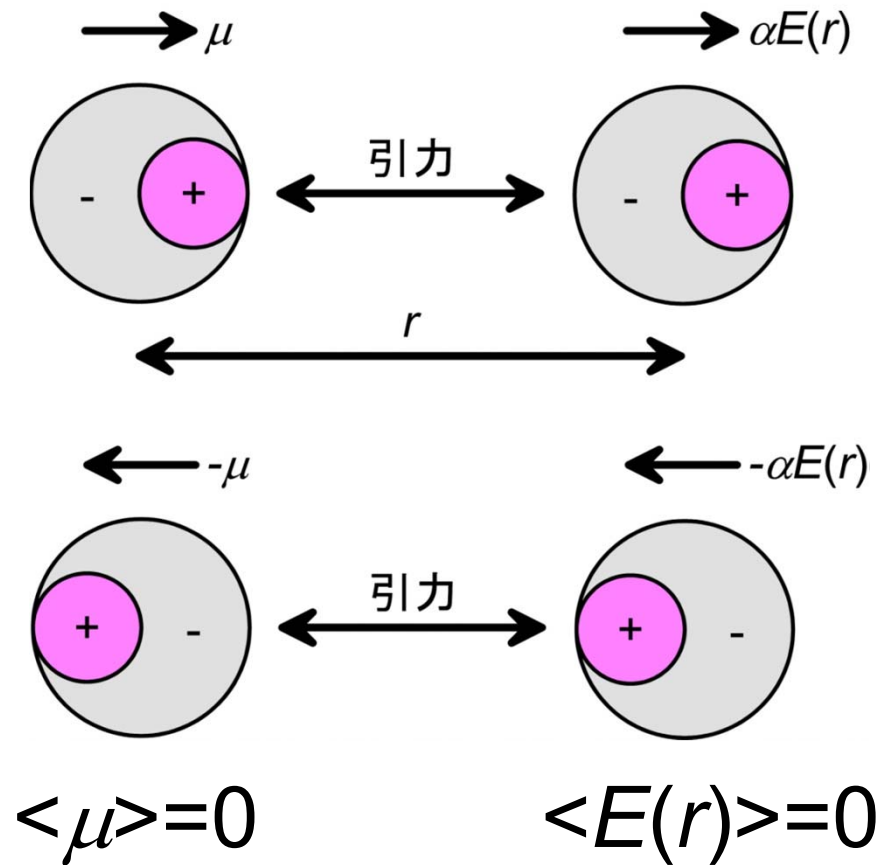
無極性分子間に働く引力(分散力)は、電子相関を考慮した高精度な量子化学計算によって初めて現れる

# van der Waals 引力の起源

無極性分子であっても電子雲のゆらぎによって瞬間的に双極子が生じ、近くの分子に双極子を誘起する

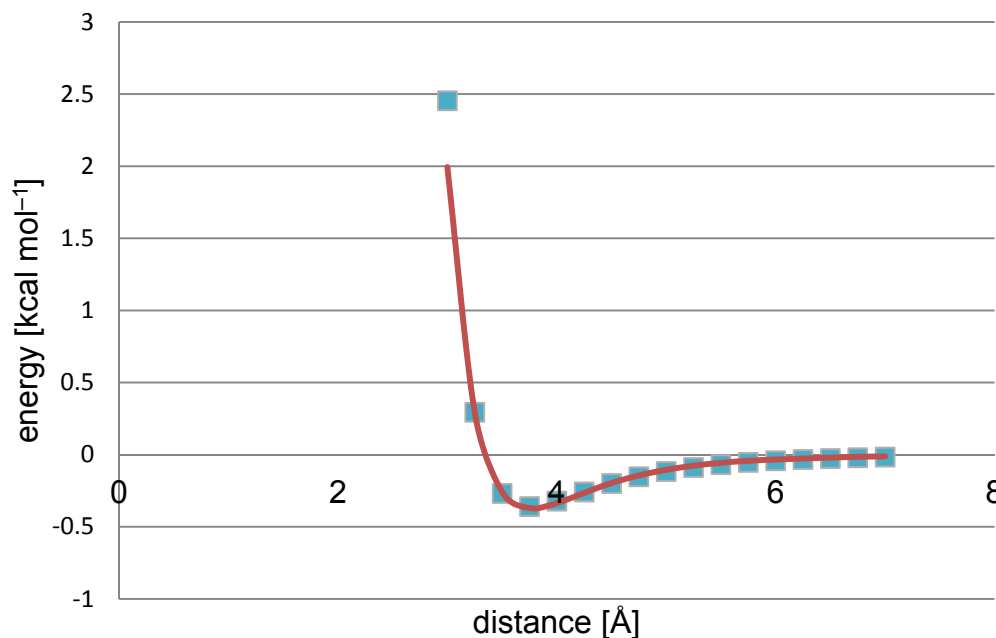


双極子・誘起双極子相互作用は常に引力  
→ 引力項の起源





# van der Waalsエネルギー関数



$$E_{\text{vdW}}(r) = 4\varepsilon \left[ \underbrace{\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12}}_{\text{斥力項}} - \underbrace{\left(\frac{\sigma}{r}\right)^6}_{\text{引力項}} \right]$$

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

$$r = 2^{1/6}\sigma \text{ で } E_{\text{vdW}} = -\varepsilon$$

↓ (最小値)

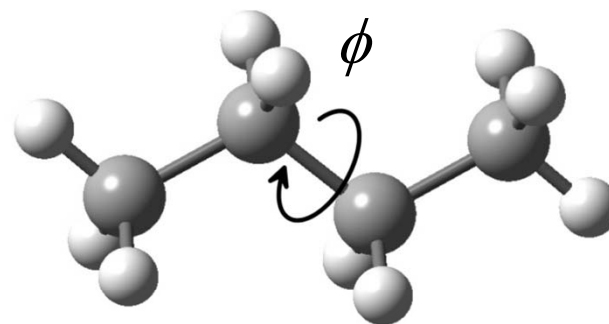
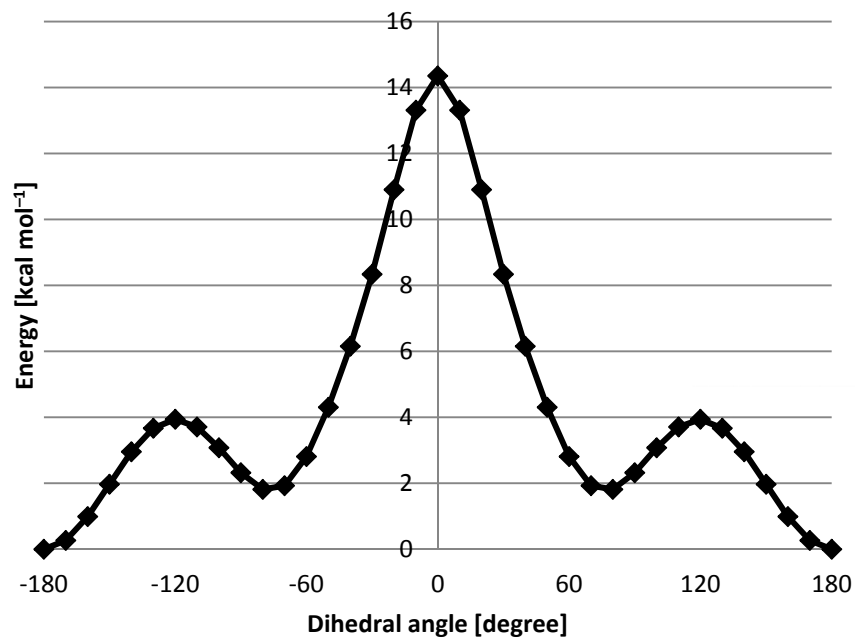
$$\sigma = 3.34 \text{ \AA}$$

$$\varepsilon = 0.36 \text{ kcal mol}^{-1}$$

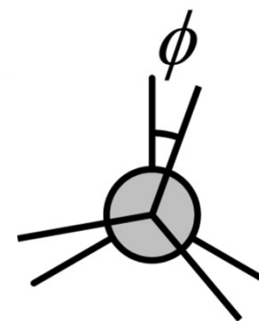
# 二面角のエネルギー

モデル系: ブタン

ブタンの二面角の変化に伴うエネルギーの変化



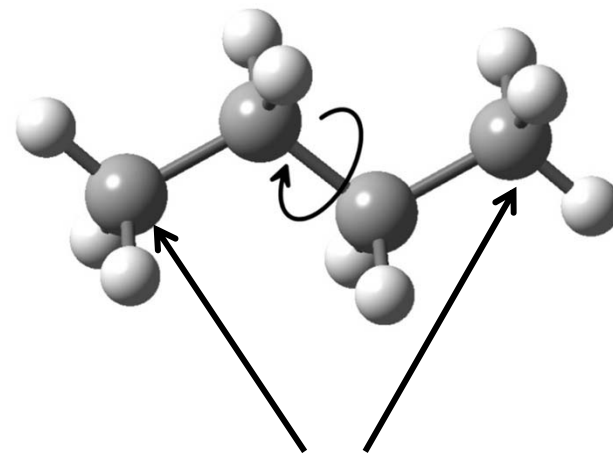
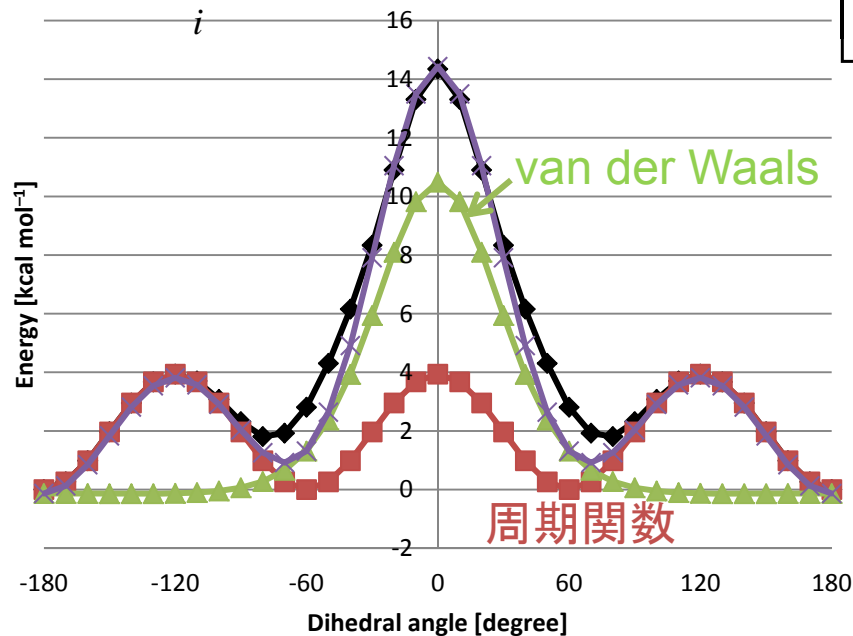
Gaussian job file: butane.gjf



# 二面角のエネルギー関数

- 周期関数の重ね合わせと1番目と4番目の原子間の van der Waals相互作用の和で表される

$$E(\phi) = \sum_i k_i [1 + \cos(n_i \phi - \delta_i^0)] + 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{14}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{14}} \right)^6 \right]$$



1番目と4番目の原子間のみ  
van der Waals相互作用を考慮

# 課題1

- ブタンの二面角の変化に伴うエネルギーの変化を表すポテンシャルエネルギー関数のパラメータ $n$ 、 $\delta$ 、 $\varepsilon$ 、 $\sigma$ を決定せよ
  - 講義のページにあるbutane\_scan.xlsxをダウンロードして利用すること
  - 1番目と4番目の原子間距離はGauss View 5.0のScan Plotウィンドウのメニューの「Plot」→「Plot Molecular Property」を開き、「Bond」、「1」、「4」を指定して求めること

# 分子力学法

- 量子化学計算は計算コストが大きい



- 構造変化に伴うエネルギー変化をあらかじめ関数でモデル化しておくことで、低い計算コストでエネルギーを求める

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

①結合長                      ②結合角                      ③二面角

④非共有結合相互作用

# 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

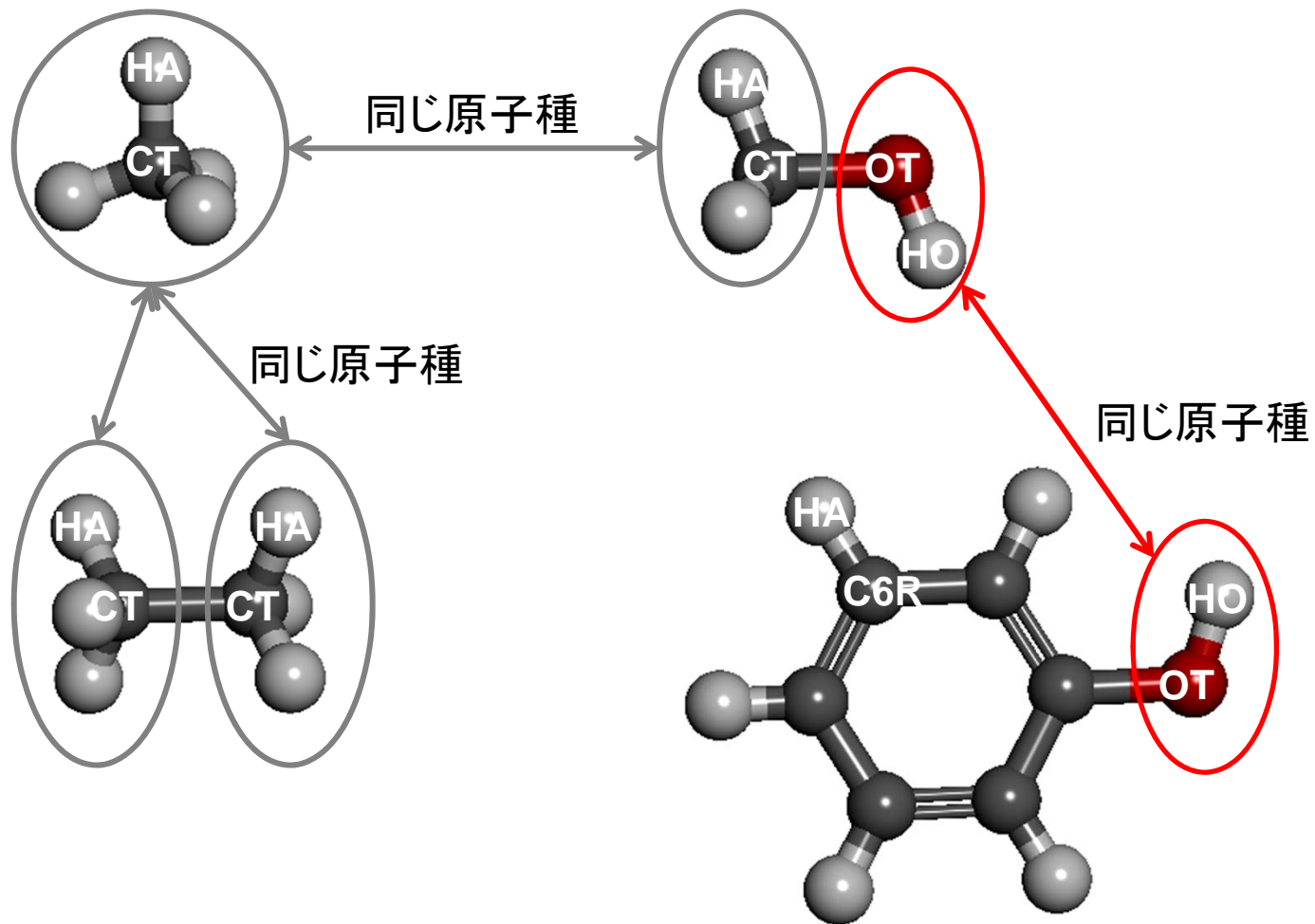
# 問題点と解決法(1)

- 生体高分子は多数の原子からなる
  - 全体について量子化学計算を行うのは困難



- 化学的(混成軌道の種類、置換基の種類)に類似した原子は同じ原子種とみなし、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

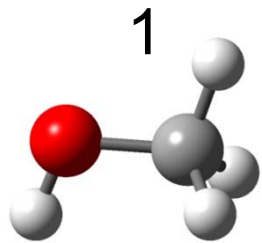
# 原子種の例 (CHARMm)



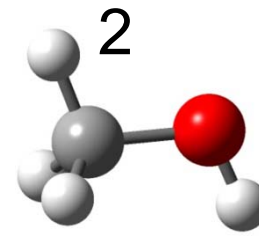
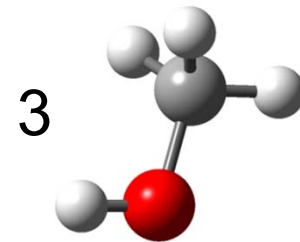
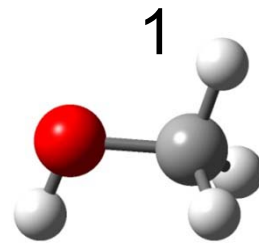
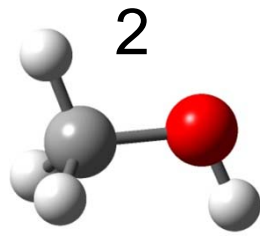


## 問題点と解決法(2)

- 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

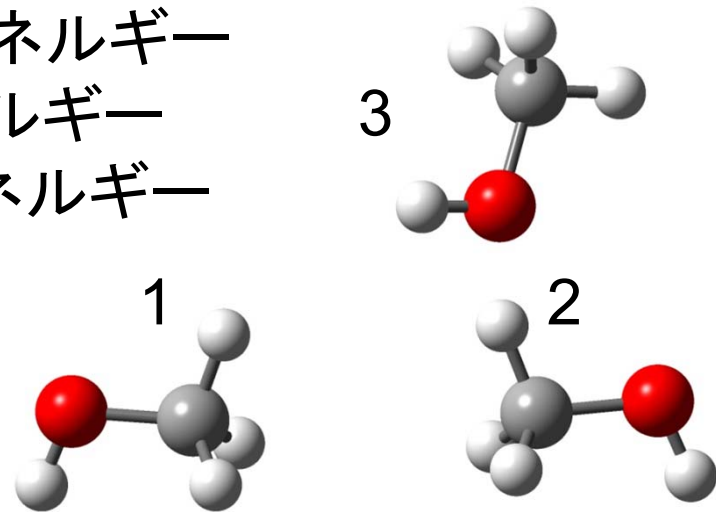
$$\begin{aligned} E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) &= E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3) + E(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) + \Delta E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) \\ &= E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3)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

$E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3)$ : 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



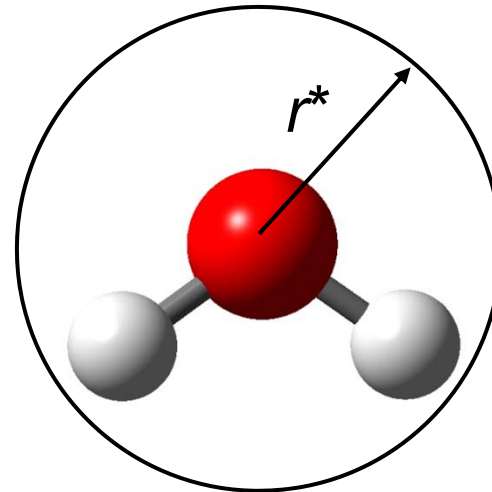
凝縮相

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

$r(\text{OH})$  [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>]  
 $q_{\text{O}} = -2q_{\text{H}}$



van der Waals相互作用は  
酸素原子間のみ計算する

# 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)

# 生体高分子の力場パラメータ

- 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/>

# エネルギー最小化(1)

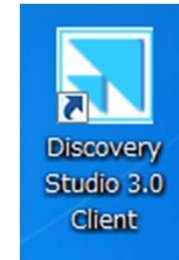
- 立体構造(座標)を変化させて、エネルギー関数の値が最小になるようにすること
- 立体構造最適化とも呼ばれる
- 分子動力学シミュレーションを行う際には、原子同士のぶつかりを排除したり、構造のゆがみを正すために、最初に必ず行う

# 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  
単純だが、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



# Discovery Studio 3.0 Clientの起動

- Discovery Studio 3.0 Clientのアイコンをダブルクリックして起動
- メニューの「View」→「Explores」→「Tools」を選択し、Toolsタブを表示させておく
- メニューの「View」→「Toolbars」→「Sketching」を選択し、Sketching tool barを表示させておく





# 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

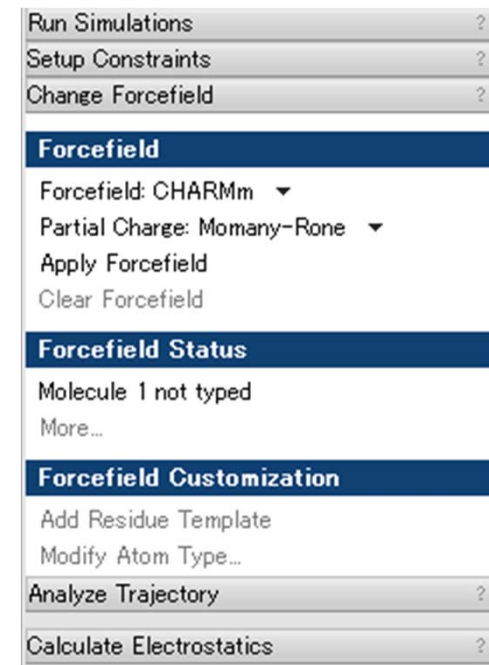
## 低分子化合物の生成(2)

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)



11. 「Simulation」ボタンを左クリック
12. Toolsタブの「Change Forcefield」を左クリックして展開する
13. Forcefieldを「CHARMm」、Partial Chargesを「Momany-Rone」とし、「Apply Forcefield」を左クリック
14. 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
15. 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)

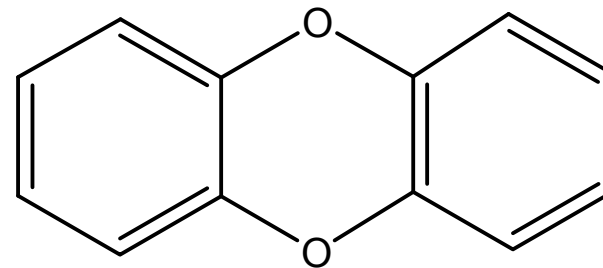
- Home 
  - 最初の向き、位置に戻す
- Fit to Screen 
  - (選択した)構造をWindowにフィットするように並進、拡大・縮小
- Center Structure 
  - (選択した)構造の中心がWindowの中心に来るように並進

# 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 Momany 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)

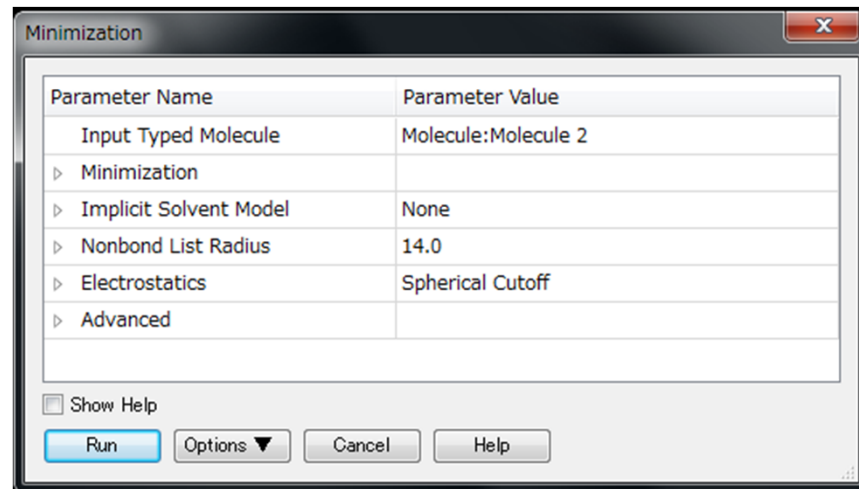
1. メニューの「Window」→「Close All」で現在出ているWindowを閉じる(Saveするか聞かれるが「No」が良い)
2. メニューの「File」→「New」→「Molecule Window」を選択し、新しいウィンドウを開く
3. Sketchingツールを使ってdibenzo-*p*-dioxinを作れ  
(原子の変更はメニューの「Chemistry」→「Element」)





# エネルギー最小化(2)

4. Forcefieldには「CHARMm」を用いる
5. Toolsタブの「Run Simulation」のツリーを展開し「Minimization」をクリック  
→設定ウィンドウが現れる
6. 右下のように設定して「Run」  
(計算が失敗する場合は、「Clear Forcefield」して再度「Apply Forcefield」)
7. メニューの「View」  
→「Data Table」でエネルギー値を確認せよ

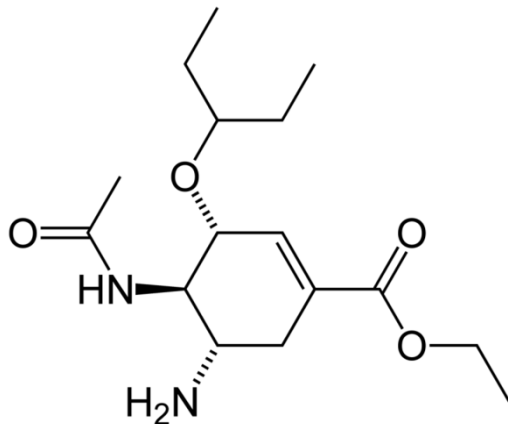


# SMILESによる化合物の表現

- 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「File」→「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-]

## 課題2

- 以下の分子を作成し、エネルギー最小化計算をせよ



Oseltamivir: インフルエンザ治療薬  
(商品名: Tamiflu)

- Force fieldはCHARMmとすること
- エネルギー最小化後の構造の図をPNG形式で保存すること

# 課題の提出

- 課題1については、作成したExcelファイル、課題2については、エネルギー最小化後の構造の図の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
- 課題2については、エネルギー最小化前と後のエネルギー値を本文に記載すること
- 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