

2019年5月16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16日(木) ポテンシャルエネルギー
2. 5月23日(木) 分子動力学法と
モンテカルロ法
3. 5月30日(木) 分子動力学法実習
4. 6月 6日(木) 複合体構造モデリング実習

参考図書:

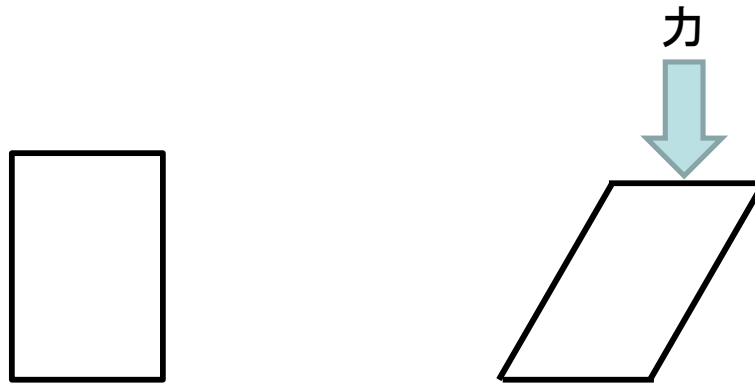
岡崎 進 「コンピューターシミュレーションの基礎」 化学同人

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

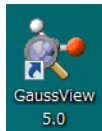
M : 原子数

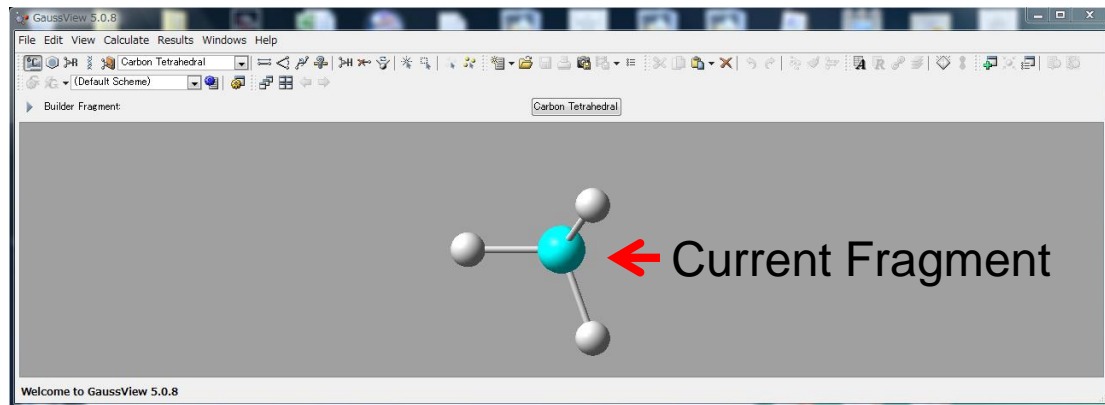
Z_A : 原子Aの原子番号

Φ : 波動関数

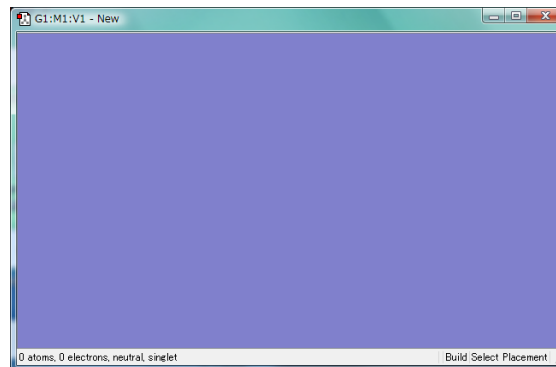
分子のポテンシャルエネルギー

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



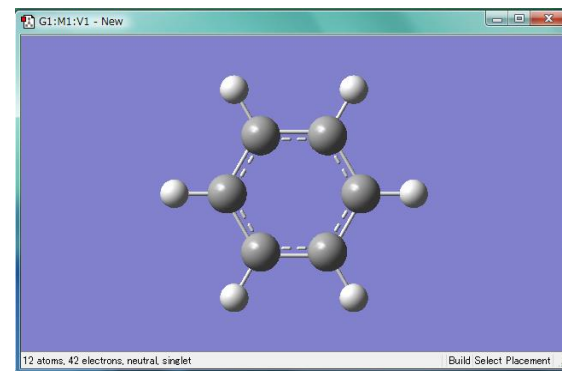
Control Panel



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」



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

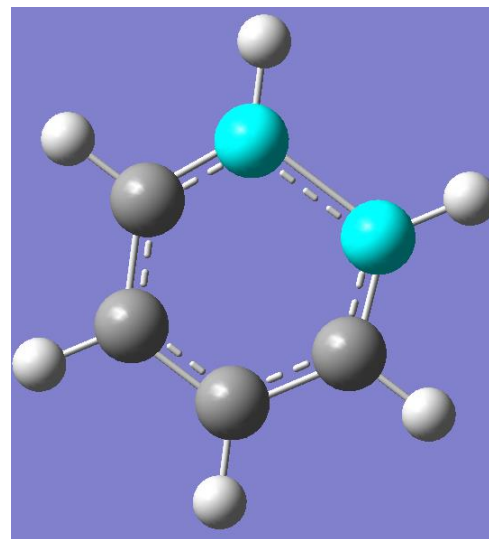
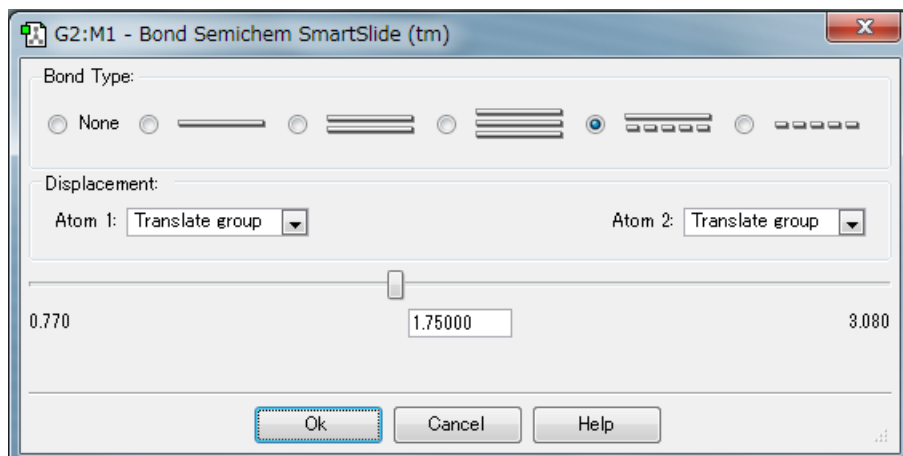
*1 a.u. = 627.509 391 kcal/mol

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)

分子の変形とエネルギー

- モデル分子を用いて、分子の変形によってエネルギーがどのように変化するか調べる
 - 共有結合している原子間の距離(共有結合長)を変える
 - 共有結合角を変える
 - 二面角を変える
 - 共有結合していない原子間の距離を変える

2原子分子のエネルギー(1)

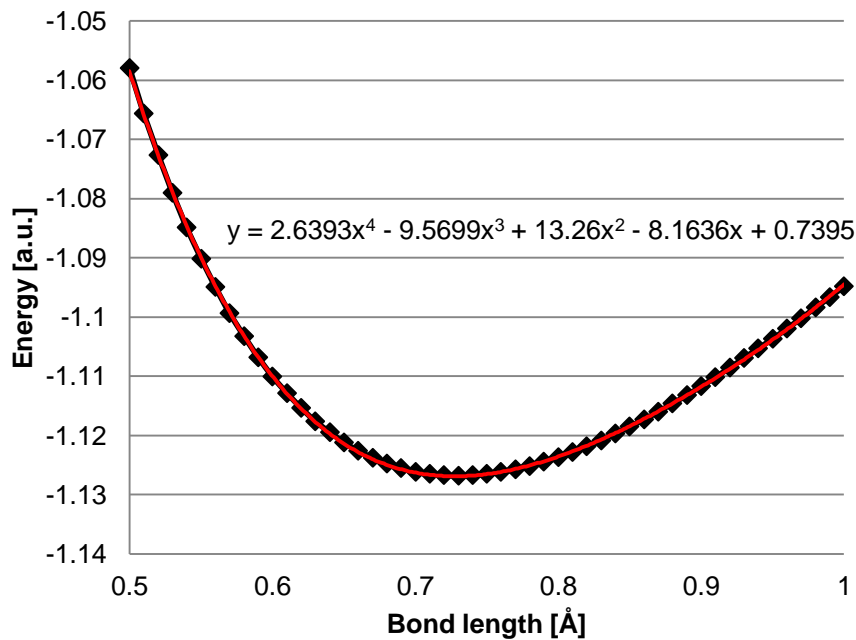
1. 講義のページからH2.gjfをダウンロードし、デスクトップに保存する
2. スタートメニューから「Gaussian 09W」→「Gaussian 09W」を選択し起動
3. メニューの「File」→「Open」で、H2.gjfを開く
4. Existing Job Editウィンドウが現れるので、このメニューから「File」→「Exit & Run」
5. Output File名を聞かれるので、デスクトップにH2.outとして保存する

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「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)

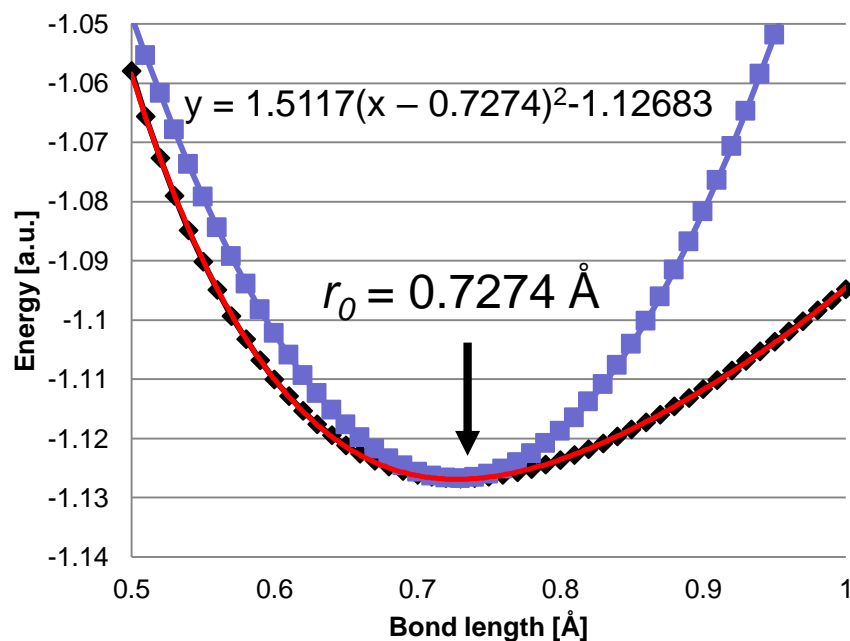
H₂の共有結合長の変化に伴うエネルギーの変化



- 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

H₂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

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

$$E(r_0 + \Delta r) - E(r_0) \approx k(r - r_0)^2 \quad \Delta r \text{が小さければ2次式で近似できる}^{15}$$

参考：テイラー展開

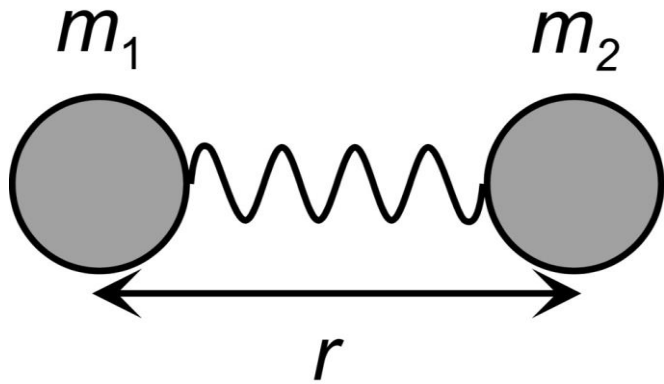
関数 $f(x)$ の $x = p$ のまわりでの展開
 $x = p$ からの微小な変位を Δx とおく

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

2次までの展開

誤差項
(Δx^3 のオーダー)

運動の比較



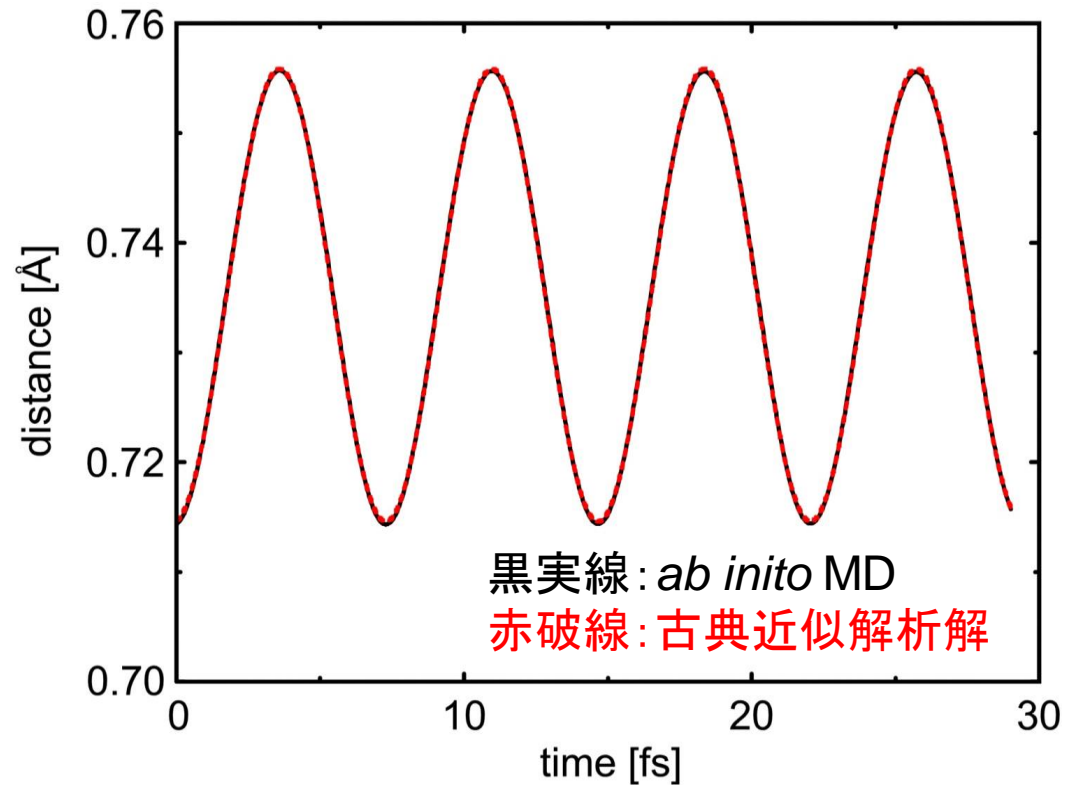
$$E(r) = k(r - r_0)^2$$

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

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

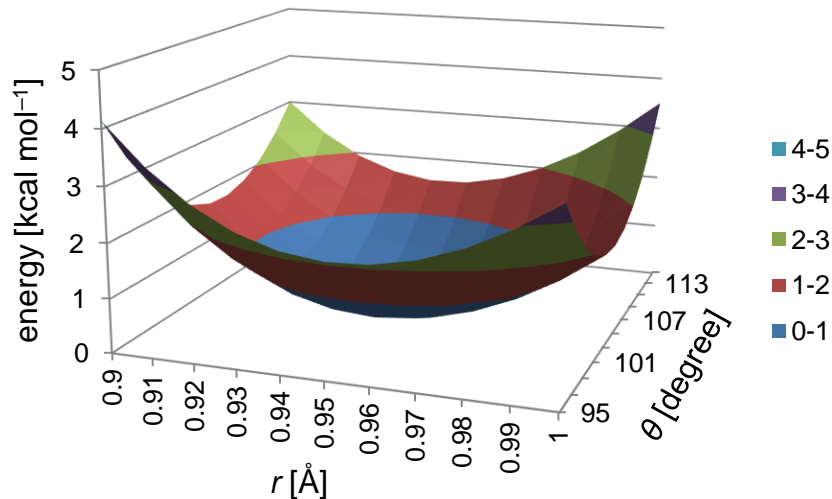
$$\omega = \sqrt{\frac{2k}{\mu}}, \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

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

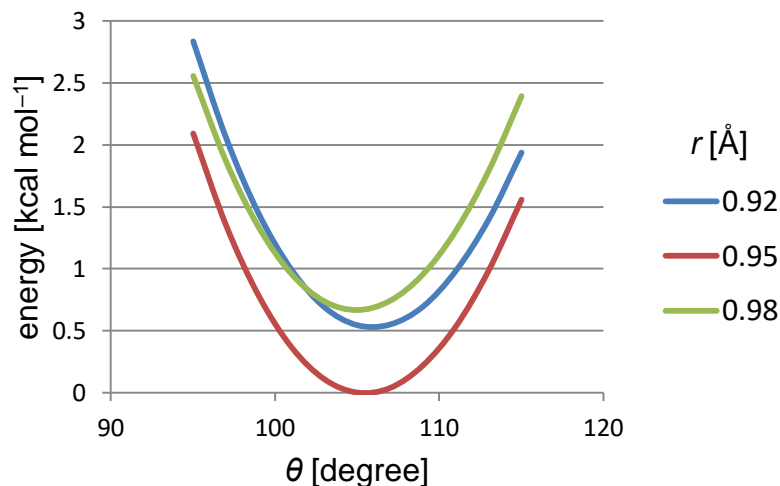
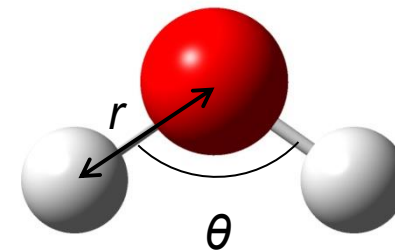


ポテンシャルエネルギーを量子化学計算を用いて求める代わりに、エネルギー関数を用いて近似しても、ほぼ同じ軌道が得られる

3原子分子のエネルギー



モデル系: 水分子

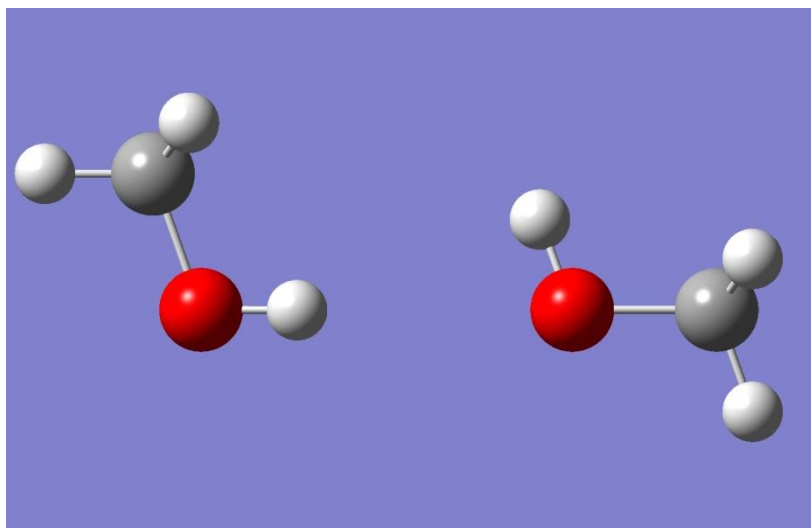


- θ に関するエネルギー関数の形は、 r に依存しない
- エネルギー関数は以下のように近似できる

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

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、Molecule View WindowのH₂Oの水素原子から1つ選びクリック→CH₃基に置換
4. 同様にもう1つのH₂O分子の水素原子をCH₃基に置換



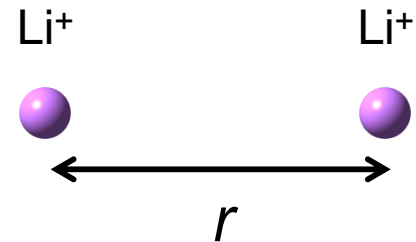
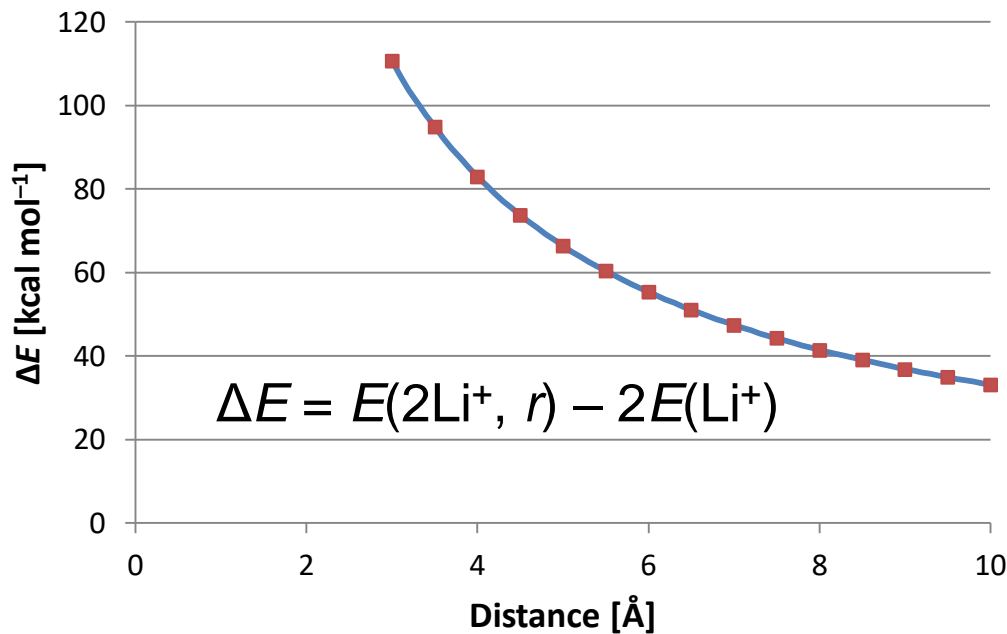
分子間相互作用の計算(2)

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CH₃OH 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

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

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

イオンの相互作用エネルギー



相互作用エネルギー ΔE は、 $q_i=q_j=1$ とした時の静電相互作用エネルギー E_{elec} と一致

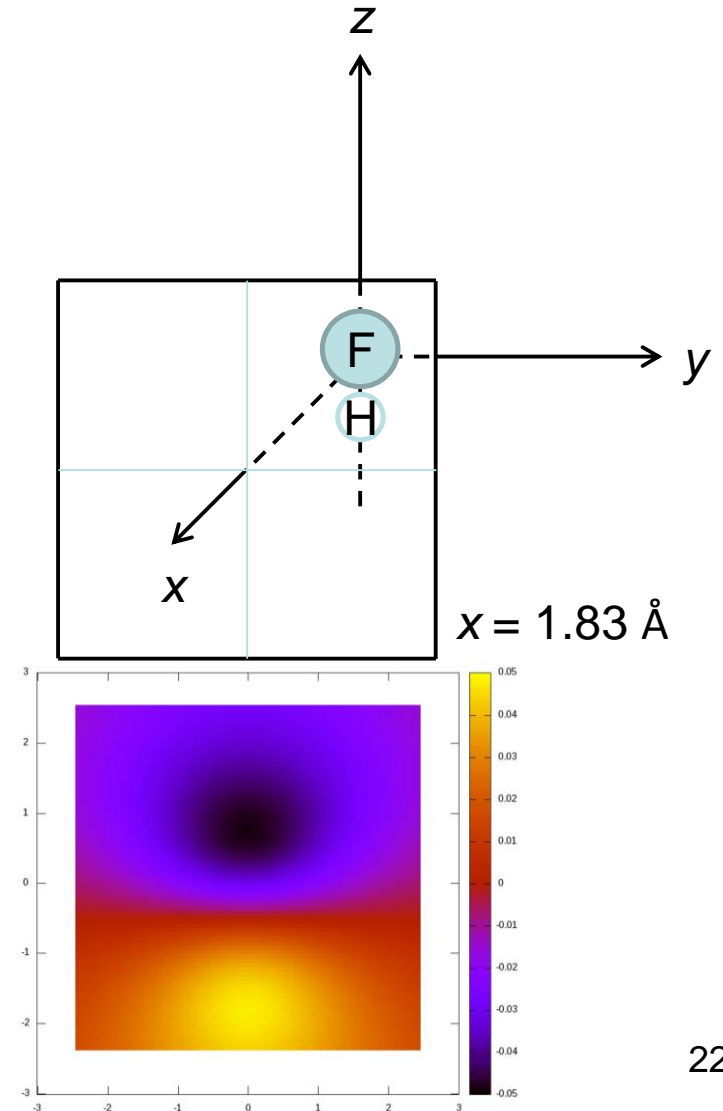
$$E_{\text{elec}} = \frac{(q_i e)(q_j e) N_A}{4\pi\epsilon_0 r_{ij} (10^{-10} \text{ m})} = (332.06 \text{ kcal mol}^{-1}) \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

静電ポテンシャル(1)

- 静電相互作用は、静電ポテンシャルと電荷の積として計算される
- 静電ポテンシャルは電子密度から計算できる

$$\varphi(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

- 右図はHFの静電ポテンシャル

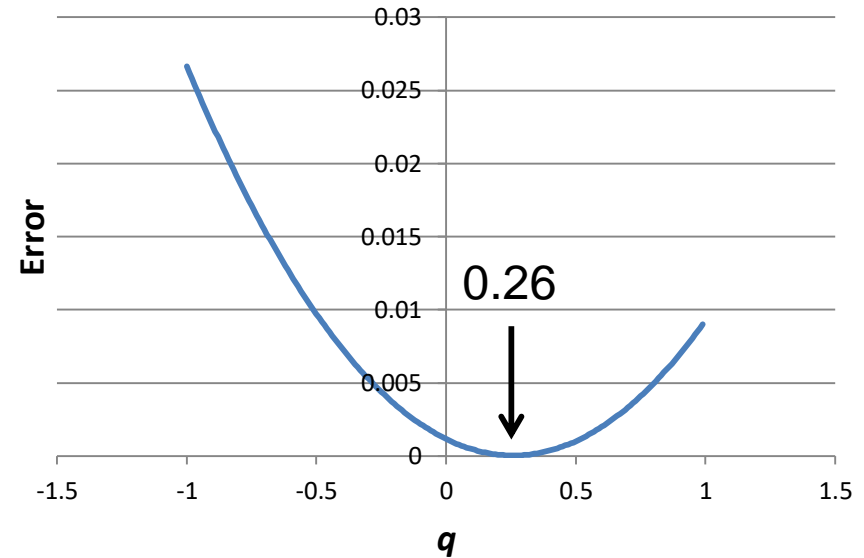


静電ポテンシャル(2)

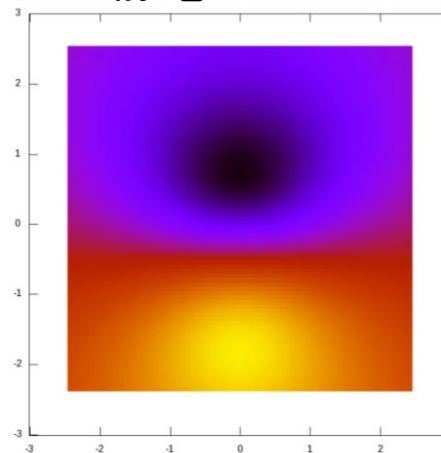
- 原子の中心に置かれた点電荷が作る静電ポテンシャルで、分子がつくる静電ポテンシャルを近似

$$\varphi(\mathbf{r}) \approx \sum_i \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|}$$

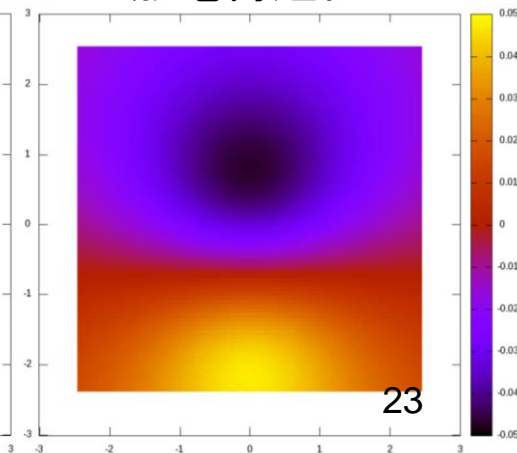
- 電子密度から計算された静電ポテンシャルとの誤差を最小にするように点電荷を決定
 - Hの部分電荷: 0.26
 - Fの部分電荷: -0.26



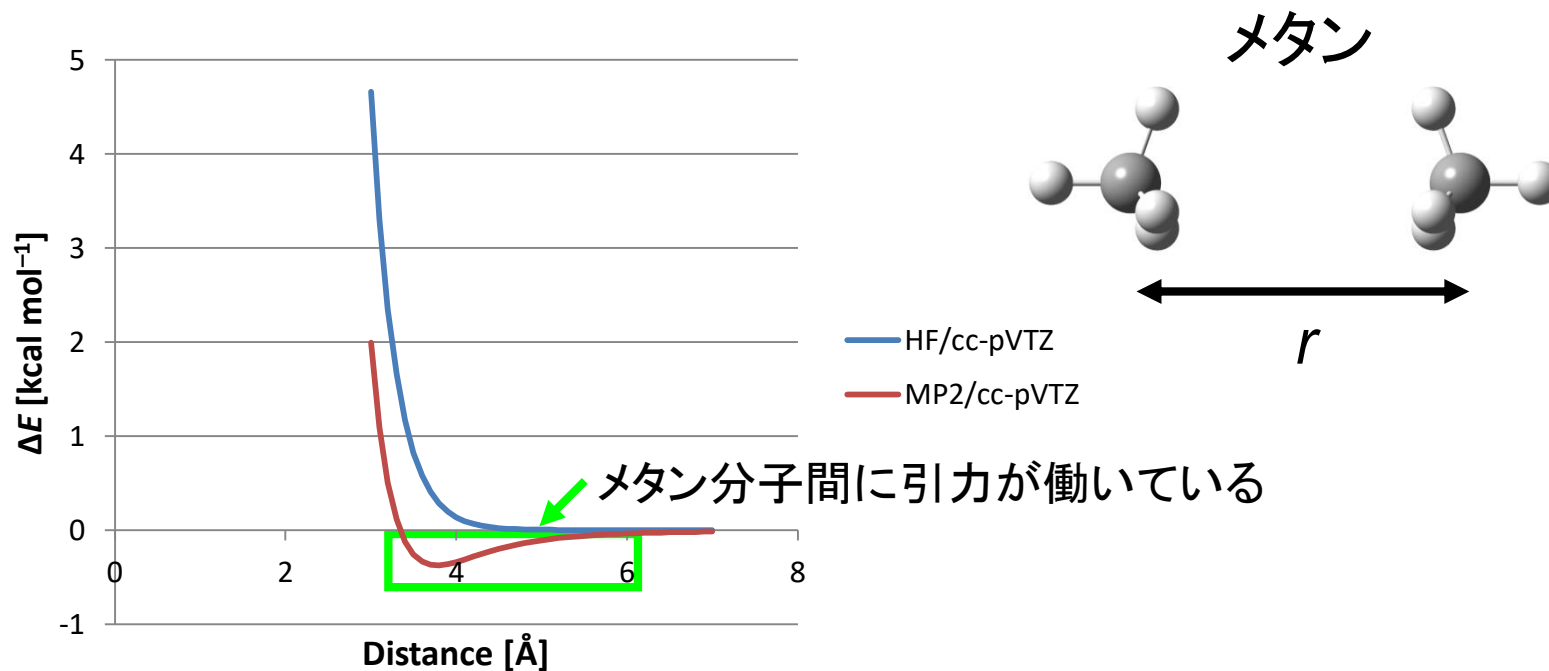
元の静電ポテンシャル



点電荷近似



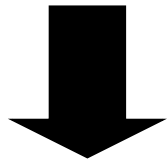
van der Waals相互作用



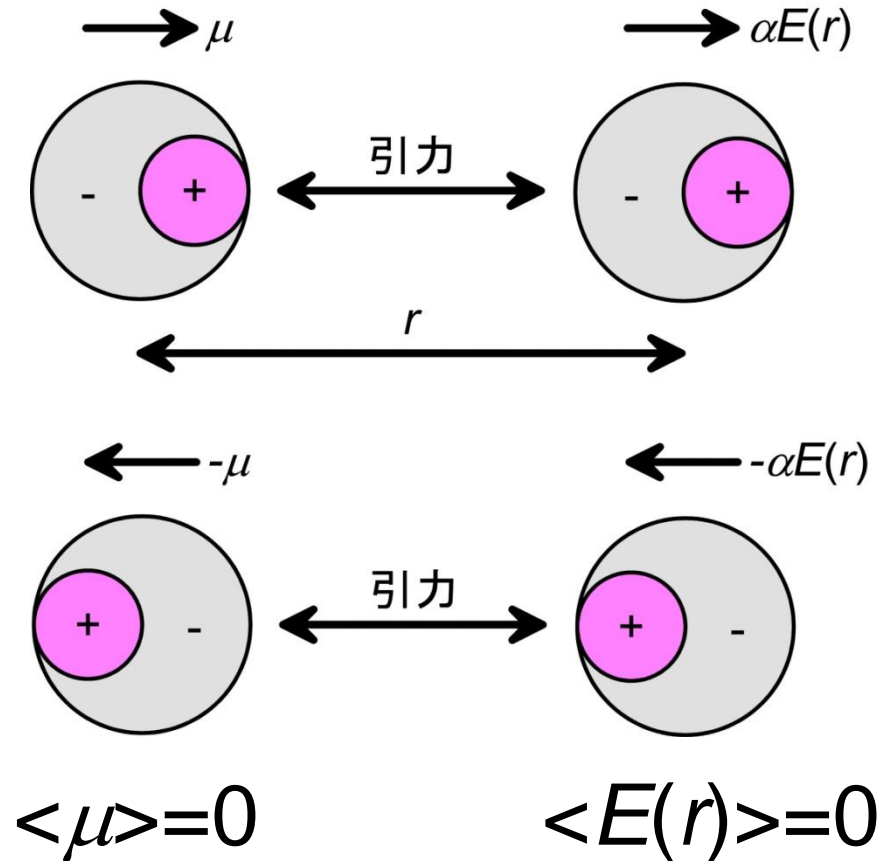
無極性分子間に働く引力(分散力)は、電子相関を考慮した高精度な量子化学計算によって初めて現れる

van der Waals 引力の起源

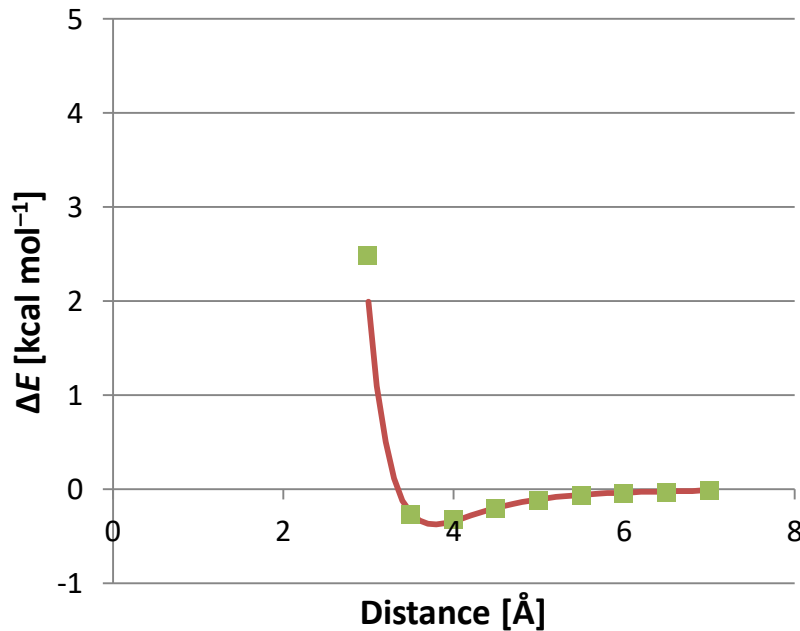
無極性分子であっても電子雲のゆらぎによって瞬間的に双極子が生じ、近くの分子に双極子を誘起する



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



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

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

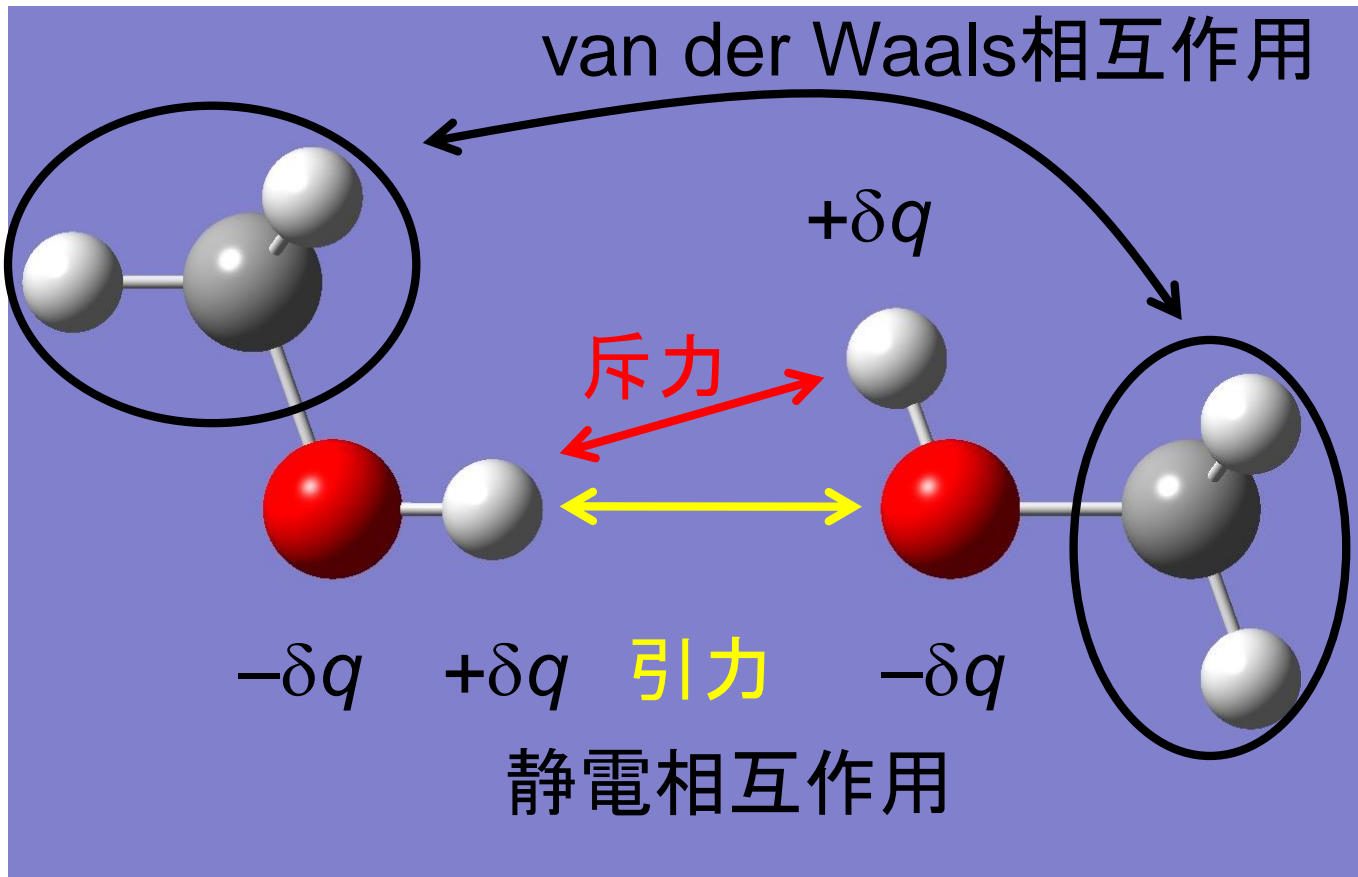
$$r = 2^{1/6}\sigma \text{ で } E_{\text{vdW}} = -\varepsilon$$

↓ (最小値)

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

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

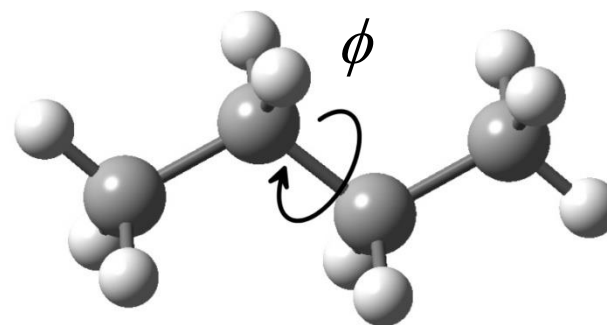
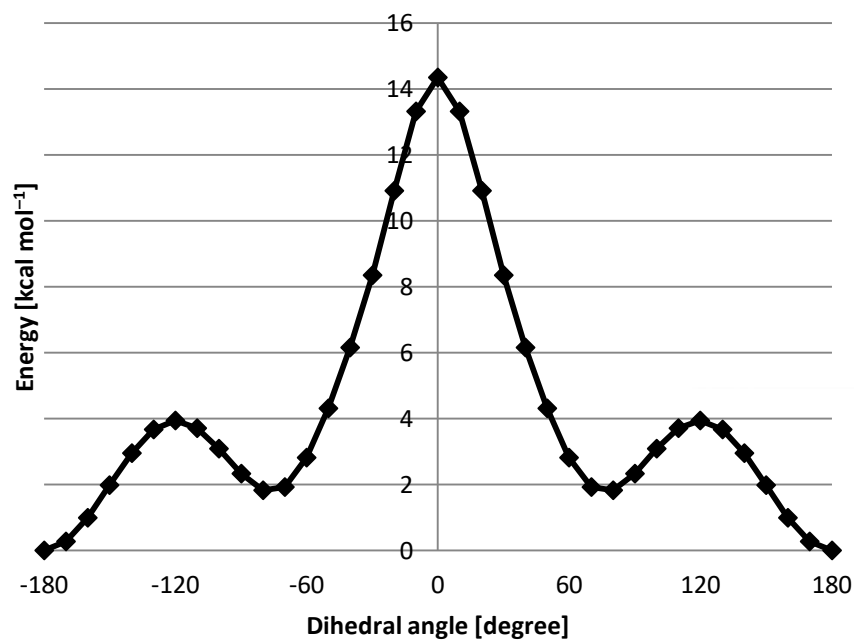
分子間相互作用の成分



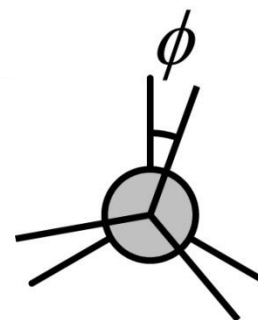
二面角のエネルギー

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



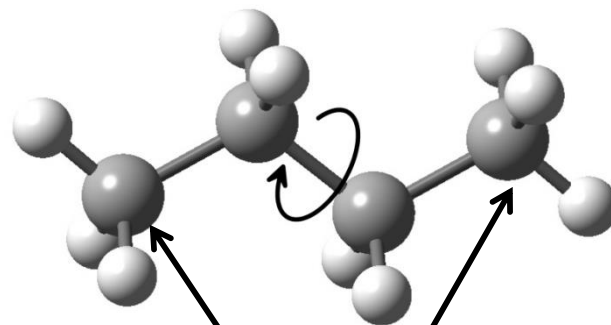
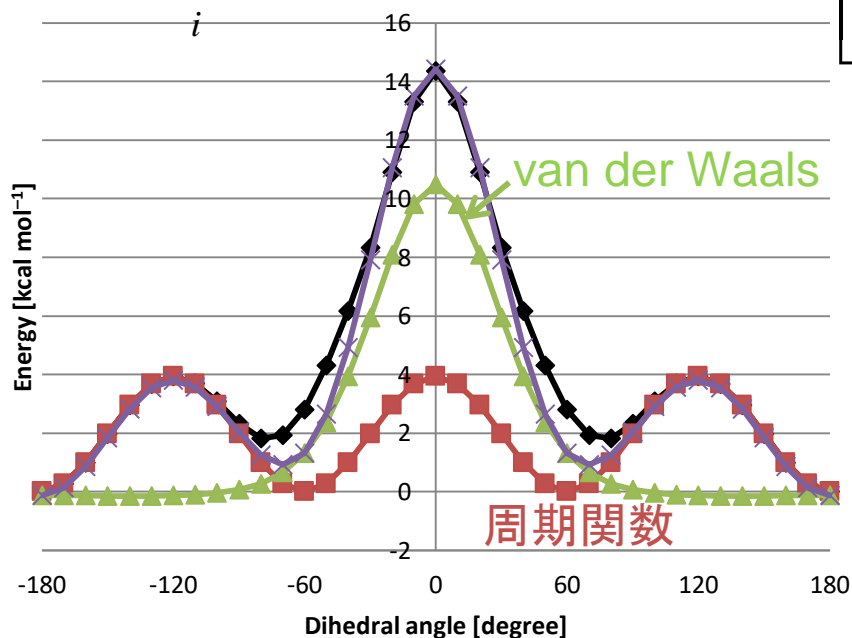
Gaussian job file: butane.gjf



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 、 δ 、 ε 、 σ 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

$$E(\mathbf{r}) = \sum_b k_b (r_b - r_b^0)^2 + \sum_a k_a (\theta_a - \theta_a^0)^2 + \sum_d k_d [1 + \cos(n_d \phi_d - \delta_d^0)]$$
$$+ \sum_{ij} \left\{ 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + 332.06 \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\}$$

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

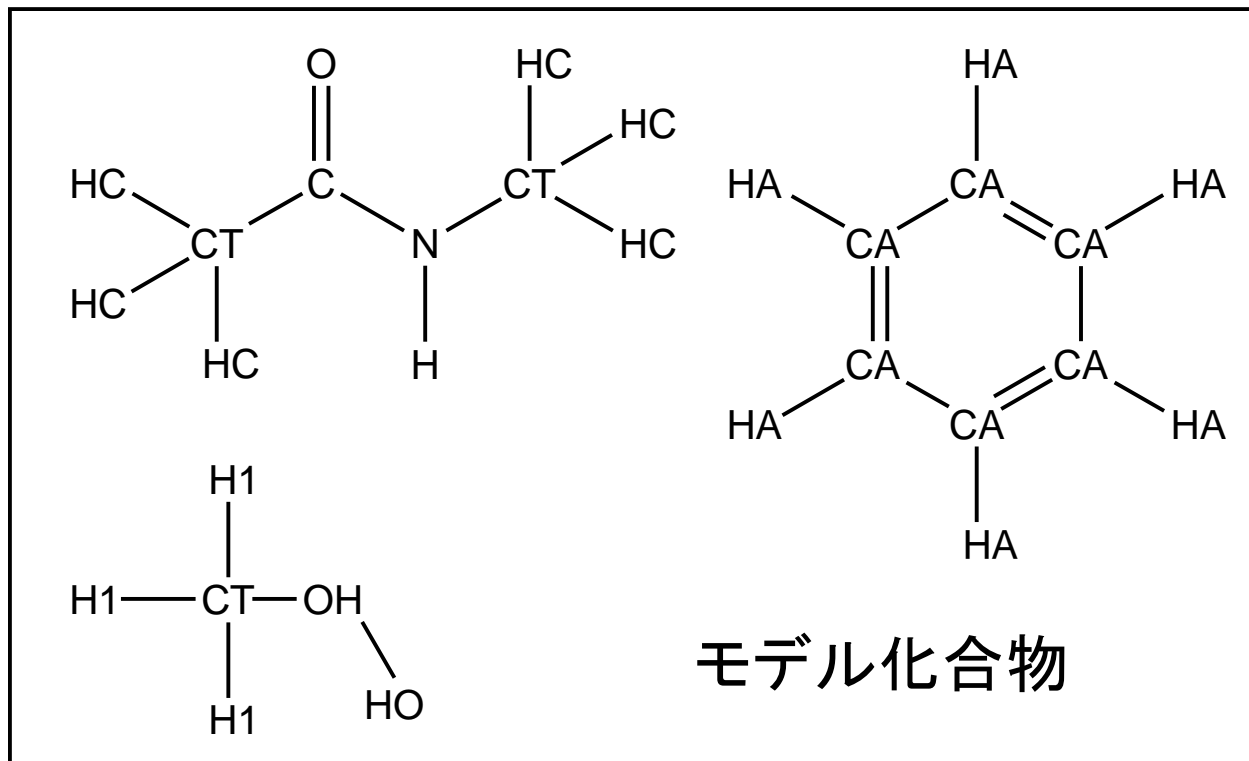
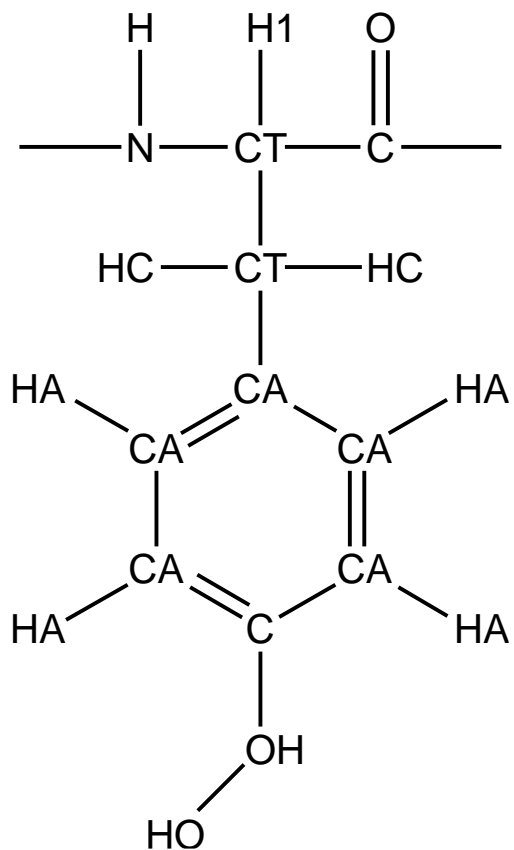
問題点と解決法(1)

- 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

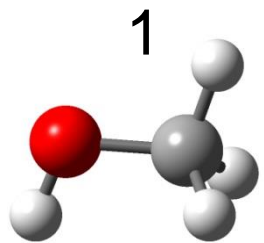
原子種とモデル化合物の例



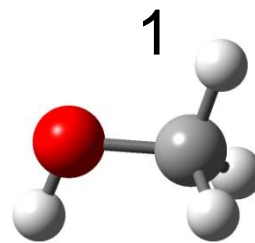
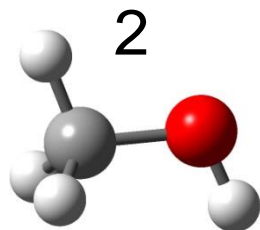
モデル化合物

問題点と解決法(2)

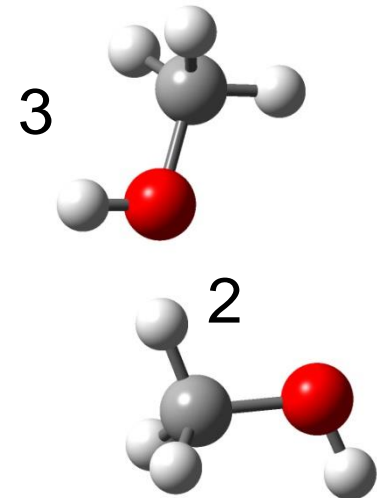
- 凝縮相(液相など)では、分子が接近しているため第3の分子の位置が2つの分子の相互作用に影響を与える
 - 気相で決めたポテンシャルエネルギー関数をそのまま適用できない



気相



凝縮相



有効ポテンシャルエネルギー

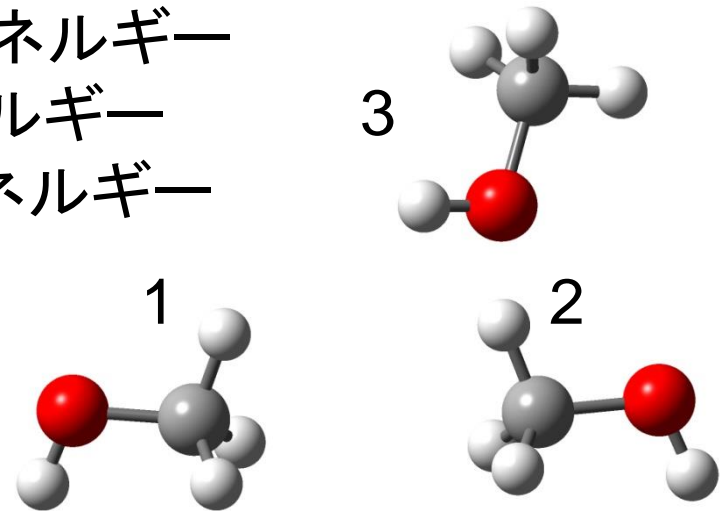
$$\begin{aligned} E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) &= E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3) + E(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) + \Delta E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) \\ &= E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + E^{\text{eff}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_3)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

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

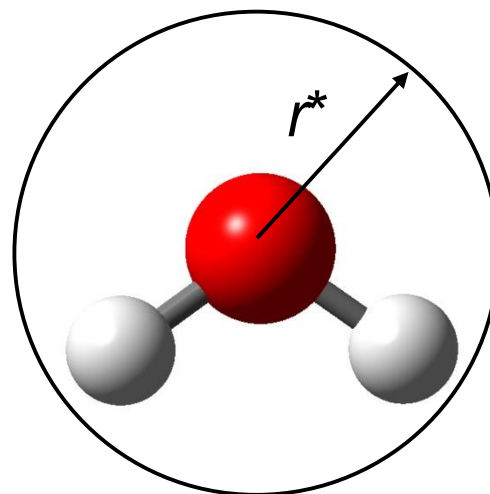


凝縮相

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
ε	0.1554	0.1520
q_{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^* [Å¹² kcal mol⁻¹], $2r^* = \sqrt[6]{2}\sigma$
 ε [Å⁶ kcal mol⁻¹]
 $q_{\text{O}} = -2q_{\text{H}}$

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[g cm^{-3}]、蒸発熱[kcal mol^{-1}]

定圧比熱[$\text{cal mol}^{-1} \text{K}$]

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

いずれも 25°C 、 1atm における値

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://ambermd.org/>
- CHARMM
 - <http://www.charmm.org/>
- GROMOS, GROMACS
 - <http://www.gromos.net/>
 - <http://www.gromacs.org/>

エネルギー最小化(1)

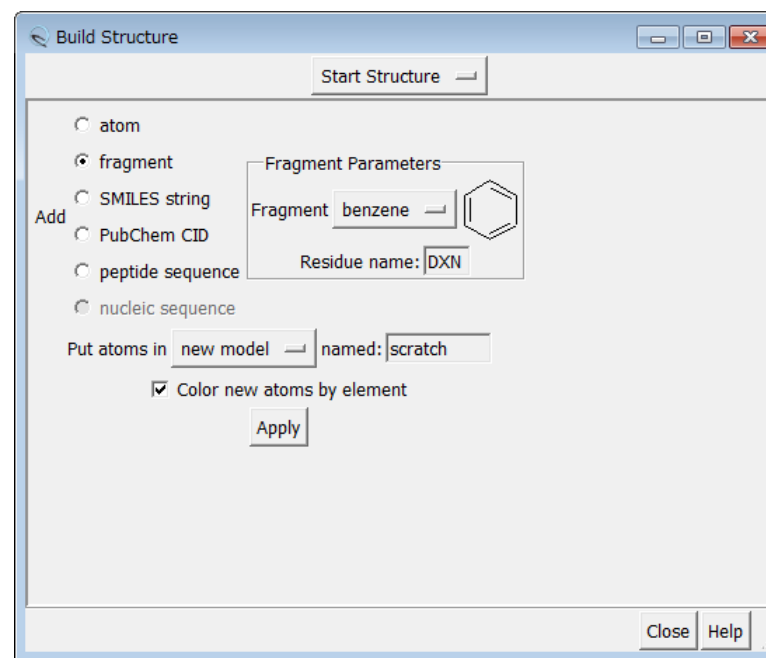
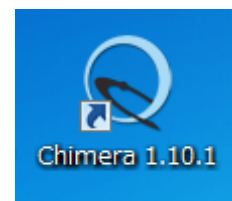
- 立体構造(座標)を変化させて、エネルギー関数の値が最小になるようにすること
- 立体構造最適化とも呼ばれる
- 分子動力学シミュレーションを行う際には、原子同士のぶつかりを排除したり、構造のゆがみを正すために、最初に必ず行う

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

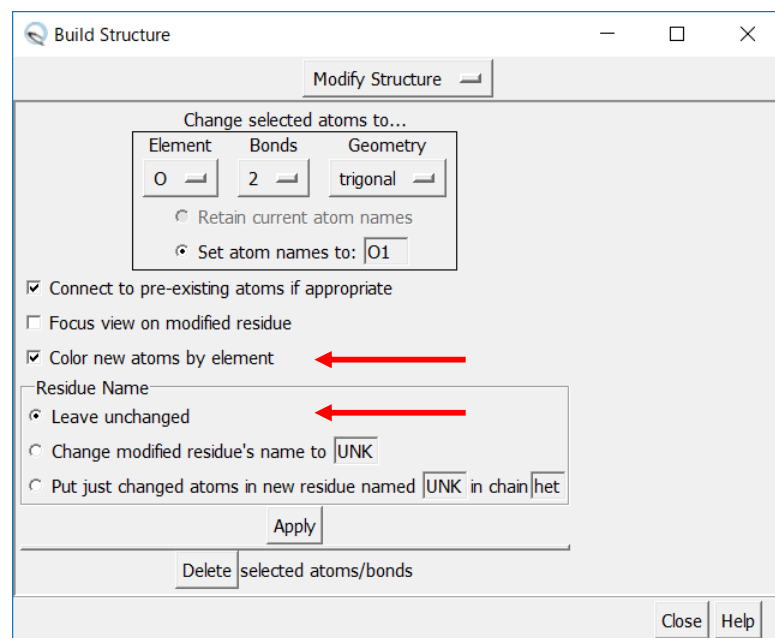
低分子化合物の生成(1)

1. UCSF Chimeraを起動
2. 「Tools」→「Structure Editing」→「Build Structure」を選択
3. 「Start Structure」と、Add「fragment」を選択し、Fragmentに「benzene」を選択
4. Residue nameに「DXN」(dibenzo-*p*-dioxin)と入力し、「Apply」



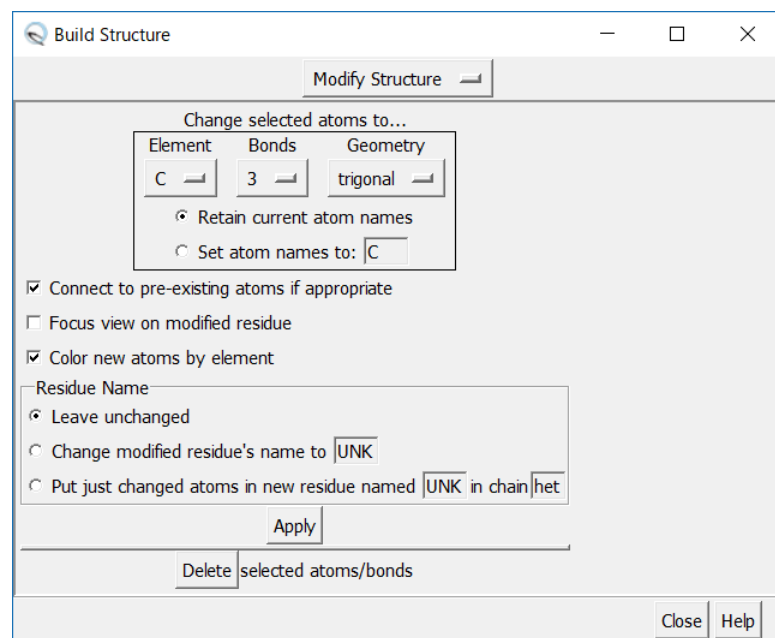
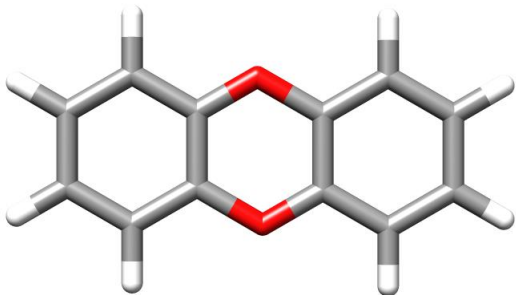
低分子化合物の生成(2)

5. Ctrlキーを押しながら、水素原子を1つ左クリックして選択
6. Build Structureウィンドウを「Modify Structure」モードに変更し、右図のように設定し「Apply」→選択した原子が酸素に変わる



低分子化合物の生成(3)

7. 酸素原子に結合した水素原子を選択
8. 右図のように設定し「Apply」
→炭素原子に変更
9. 同様の操作を繰り返し
dibenzo-*p*-dioxinの
モデルを作成せよ



エネルギー最小化

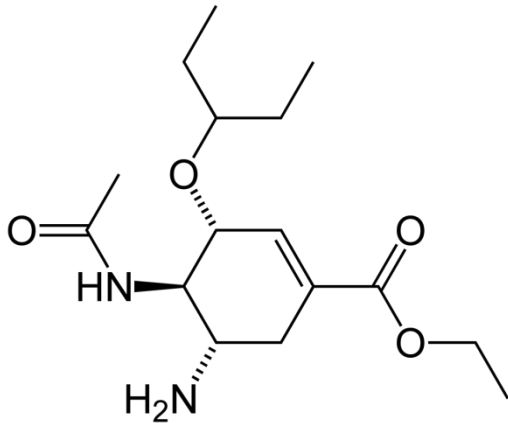
1. 「Tools」→「Structure Editing」→「Add Charge」を選択
2. Standard residuesに「AMBER ff14SB」、Other residuesに「AM1-BCC」を選択し「OK」
3. Net Chargeを「+0」とし、「OK」
4. 「Tools」→「Structure Editing」→「Minimize Structure」を選択し、「minimize」
5. 「Favorites」→「Reply Log」でエネルギーが小さくなっていることを確認せよ

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
- Build Structureウィンドウの「Start Structure」モードで、Add「SMILES string」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(環の部分のSMILESはC1CCCC=C1)



Oseltamivir: インフルエンザ治療薬
(商品名: Tamiflu)
化学式: $C_{16}H_{28}N_2O_4$

- 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、学生証番号、受講生IDを明記すること