

課題名(タイトル): Development of a molecular mechanics force field based on quantum mechanics and verification using crystal and liquid structures

利用者氏名: ○千葉峻太郎

理研における所属研究室名: 医薬プロセス最適化プラットフォーム推進グループ分子設計インテリジェンスユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

Coarse-grained 力場パラメータ(CGFF)を作成する方針のひとつに、量子化学計算やより粗視化の度合いの少ない力場(fine-grained 力場パラメータ(FGFF))から得られる情報を再現するように決定するボトムアップ方式がある。例えば、MD で得た分子間動径分布関数(RDF)を再現するように CGFF を決定する iterative Boltzmann inversion (IBI)は、その簡便性からよく利用されている。IBI は分子間 RDF と分子間ポテンシャルが一対一対応するという理論的背景に基づくが、実用上の複数の課題がある。例えば、ポテンシャルに対して RDF が(少なくとも IBI の枠組みでは)鈍感なため、異なるポテンシャルが誤差範囲内で同一の RDF に対応してしまい、ポテンシャルを一意に決定できないこと、また、RDF の定義域(カットオフ位置)にもポテンシャルが影響されることなどが挙げられる。

本研究では、こうした問題の解決を目指して、FGFF による MD から得られる情報として、RDF に加えて、分子間ポテンシャルをエネルギー軸に射影したエネルギー分布関数(EDF)の利用を検討した。EDF も分子間ポテンシャルと一対一対応するため、ボトムアップ方式における標的として有効である。また、EDF はポテンシャルから直接導出されるため、ポテンシャルの変化に対してより敏感であると予想した。さらに、EDF は系の全ての分子対のポテンシャルエネルギーから定義されるためカットオフ位置に任意性が存在しないという利点がある。

本研究では、RDF・EDF を利用した CGFF パラメータ作成を見据えて、まずは FGFF パラメータから得られる RDF・EDF を標的として、もとの FGFF パラメータを逆算できるかに焦点を絞って調査した。逆算のために最適化手法の一つである共分散行列適応進化戦略(CMA-ES)を利用した。すなわち、複数の候補力場パラメータ(個体)から RDF・EDF を計算し標的 RDF・EDF との類似度(適合度)が高いものを選別し、選別されたパラメータ群から新しい個体を生成するというプロセスを反復的に実施した。実施例として TIP3P を採用し、酸素の LJ パラメータ(σ , ϵ), 部分電荷

(q)の再現を目指した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

標的の系として、TIP3P 水 1000 個からなる立方体(、 0.9971 g/cm^3 を再現する大きさ)を構築し、構造最適化、平衡化計算ののち、100 ns のプロダクションランを温度 298 K のもと GROMACS 2018.1 を用いて実施した。標的の RDF(カットオフ値: 1.5 nm)と EDF は 500 fs ごとにサンプリングして算出した。候補の系として、SPC/E のパラメータがそれぞれのパラメータで中心に正規分布するように 36 セット作成し初期の個体群とした。それぞれの個体に対してシミュレーションを実行することで RDF または EDF を算出した。得られた候補のパラメータに対応する RDF または EDF と標的の RDF または EDF の類似度を bin ごとの残差平方和で定義し、これを CMA-ES による最小化の対象(適合度)と定義した。

3. 結果

適合度に RDF または EDF を利用した場合を比較すると、LJ パラメータ(σ , ϵ)に関しては、RDF の場合のほうが高い正確度でパラメータを再現した(図)。部分電荷(q)に関しては、EDF の正確度が高いことが分かった。RDF と EDF の適合度の積を新たに適合度として採用し最適化を実施した場合、EDF と RDF の正確度の折衷的な正確度でパラメータの再現に成功した。

4. まとめ

本研究では新しい系統的な力場パラメータの決定手法を開発した。既存の水パラメータを用いた評価によって、このパラメータ決定手法の正確度は非常に高いことが分かった。しかしながら、別のパラメータ決定手法と比較して、本研究の手法は計算量が非常に多い。そこで、CMA-ES によらないブラックボックス最適化手法による計算量削減や、今回使用した適合度とは異なる、収束の早い適合度を考案するなどのなどの工夫が必要になると考えている。

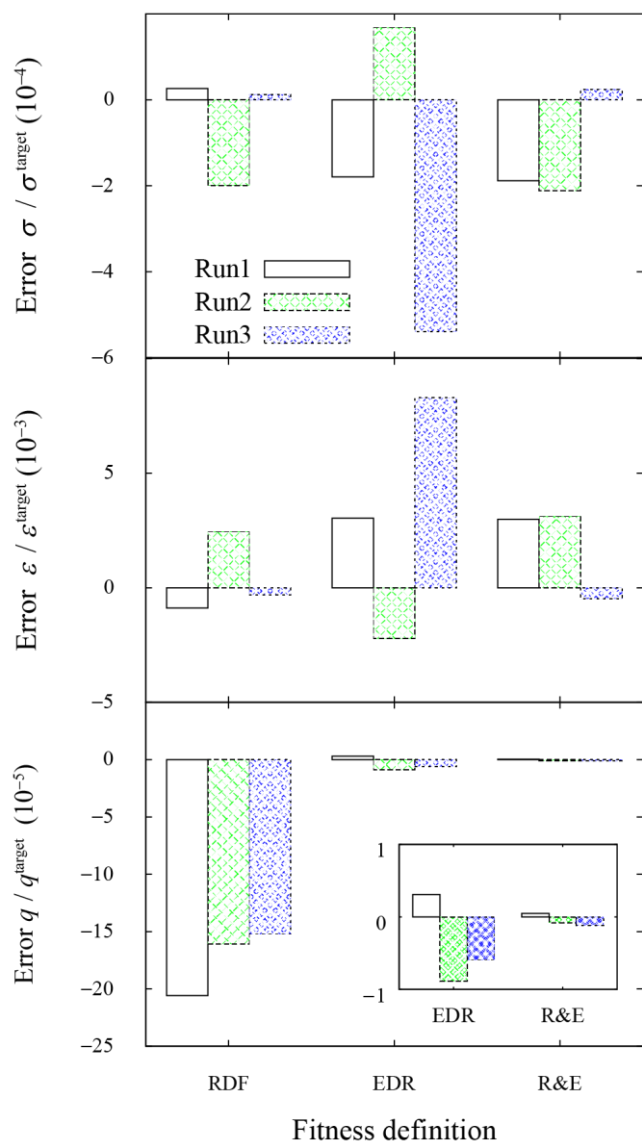


図. CMA-ES 最適化によって決定した力場パラメータの正解値との比較。Error は絶対誤差によって定義している。本研究の力場決定手法の再現性を調べるために、異なる最適化プロセスを三回実施している(Run1-Run3)。

平成 30 年度 利用研究成果リスト

【ポスター発表】

1. 千葉峻太郎、池口満徳、奥野恭史（理研 MIH）

「動径分布関数・エネルギー分布関数をもとにした進化戦略による力場パラメータ決定手法」第 32 回分子シミュレーション討論会、ポスター番号 123P, 2018 年 11 月 28 日–11 月 30 日, つくば.