

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(1), 加藤幸一郎(2), 石田純一(2), 徳久淳師(3)

所属:

(1) 医科学イノベーションハブ推進プログラム分子設計インテリジェンスユニット

(2) みずほ情報総研株式会社

(3) 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム, 医科学イノベーションハブ推進プログラム, 計算科学研究センター

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(QM)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。

まず、RDF・EDFを利用した CGFF パラメータ作成決定手法開発を見据えて、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), 酸素の部分電荷(q), OH 間距離(d), HOH 間角度(a)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 60 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、HOH 間角度以外で、EDF を利用するほうが RDF を利用するより高い正確度でパラメータを再現できた(図)。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、単体の適合を利用する場合と比較して、予測性能に最善がみられた。

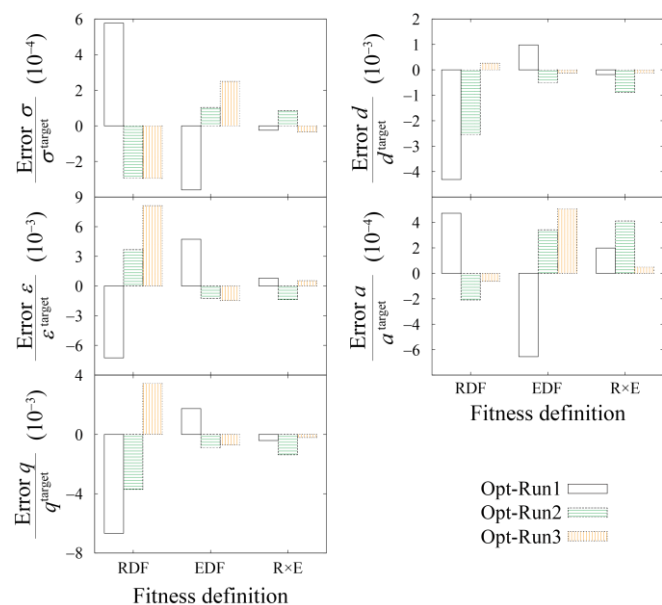


図. 本研究の力場決定手法の性能。**Error** は正解値と予測値の差を表す。性能評価の再現性を調べるために 3 回試行した(Opt-Run1, 2, 3) (Chiba et al., J. Comput. Chem. 2019 から一部改変)。

4. 今後の計画・展望

今回は、古典力場を用いて全原子力場から粗視化力場を構築する手法について報告した。現在、ボトムアップ方式の粗視化力場構築手法のために、量子化学(QM)計算に基づく分子のエネルギーを利用できるか試行している。そのために、タンパク質の多数の構造についてQM計算を実施している。

2019 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

S. Chiba, Y. Okuno, T. Honma, M. Ikeguchi, Force-field parametrization based on radial and energy distribution functions, J. Comput. Chem. 2019, 40, 2577.

【招待講演】

S. Chiba, KBI derived from MD simulations using a polarizable force field, International Workshop on Kirkwood-Buff theory and applications, Chiba, Japan, 20 May 2019.

【ポスター発表】

千葉峻太郎, 奥野恭史, 本間光貴, 池口満徳, 動径分布関数・エネルギー分布関数をもとにした粗視化力場パラメータ決定手法の改良, 第 33 回分子シミュレーション討論会 (2019 年 12 月 10 日, 名古屋市)