

## 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), 長代 新治  
理研における所属研究室名:

- (1) 医科学イノベーション推進プログラム・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  
(2) みずほ情報総研株式会社  
(3) (1)と同グループ・創薬バイオメディカル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

#### テーマ1. 粗視化力場構築のための学習データ作成

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。ボトムアップ方式は、CGFFが参照するFGFFの、力を再現するようにCGFFを構築するフォースマッチング、ポテンシャルエネルギーを再現するようにCGFFを構築するポテンシャルマッチング、に大別される。フォースマッチングに関しては豊富な研究例が報告されているが、ポテンシャルマッチングを用いる研究例はほとんどない。

本研究では、ポテンシャルマッチングを用いて、FGFFの情報を利用してCGFFの構築することを目指し、そのために必要となるFGFFの多数の構造を作成した。

#### テーマ2. 結晶多形間の自由エネルギー変化の計算手法の実装

力場の良しあしを判定するためには、力場に基づいて得られた低分子化合物の分子結晶の最適構造が、実験構造を再現するかを基準とすることができる。厳密な判定のためには、対象の化合物が取りうる複数の結晶多形の自由エネルギーを取得し、これらに基づき多形を並び替える必要がある。力場に基づく結晶多形予測は、例えば低分子化合物の製剤処方(与えられた有効成分に対してどのように添加剤を選択するかなど)における有効成分の溶出という最も注目すべきパラメータに関係するため重要性が高い。

本研究では、先行研究(Abraham and Shirts, J. Chem. Theory Comput., 2020)を参考に、結晶多形間の自由エネルギー差を計算する手法を実装した。

### 2. 具体的な利用内容、計算方法

#### 2-テーマ1

事前にマルチカノニカルアンサンブルで取得しておいた chignolin および trp-cage のそれぞれ数百万程度の構造に対して、ff99SBildn 力場パラメータを設定した。次に Generalized Born 法を用いて、300 K のシミュレーション (Langevin dynamics) を時間刻み 1 fs, 1000 ステップ時間発展させた。最終構造を学習データとして利用することにした。

#### 2-テーマ2

図 1 に示すシステムを実装した。まず結晶構造の準備を行い、次に、GROMACS 2020 でシミュレーションを実施するためのパラメータファイルを作成した。次にレプリカ交換分子動力学シミュレーション(REMD)を実施するためのパラメータファイルを自動生成するスクリプトを実装した。REMD で得られた構造をもとにして、pseudocritical path (PSCP)に沿って、自由エネルギー摂動法 (multistate Bennett acceptance ratio, MBAR)を実行するシステムを実装した。最後に、REMD および MBAR の結果から、図示してある熱力学サイクルに基づいて、結晶多形間の自由エネルギー変化を算出する手法を実装した。

### 3. まとめと今後の展望

#### 3-テーマ1

FGFFでのデータを十分に得られたため、CGFF構築のため、ポテンシャルマッチングを実施する。ポテンシャルマッチングの枠組みとして、ニューラルネットワークを利用した力場関数を利用する。

#### 3-テーマ2

実装した枠組みを用いて、多数の結晶多形間の自由エネルギー変化を計算し実験データとの比較によりベンチマークを行う。また、力場の良し悪しの判定や製剤処方時に重要となる最低自由エネルギーの結晶形探索に利用する。

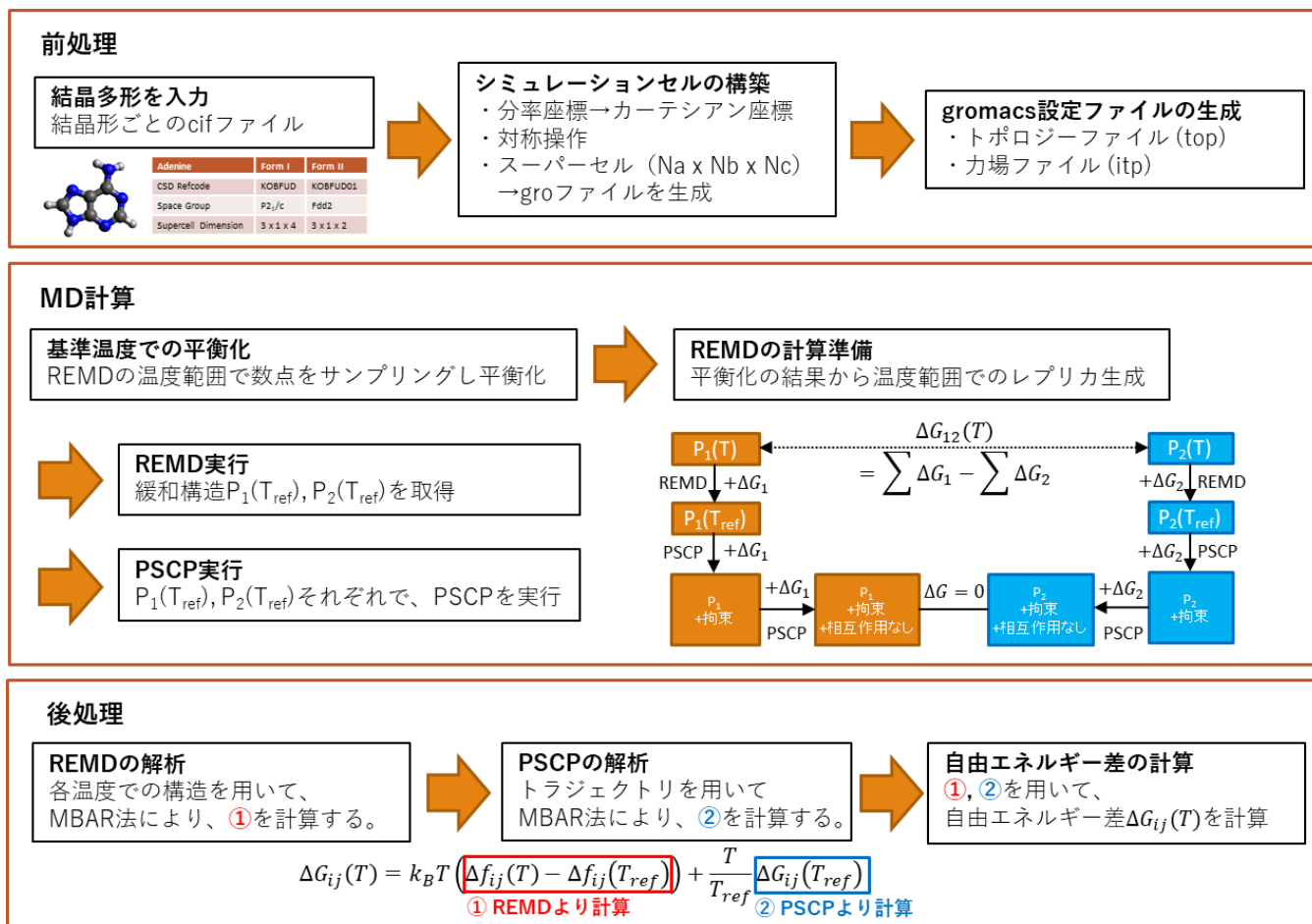


図 1. 結晶多形間 (P<sub>1</sub> と P<sub>2</sub>) の自由エネルギー変化 ( $\Delta G_{12}$ ) を計算する手順。