

## Winmostar チュートリアル Gromacs 溶媒和自由エネルギー <sub>V7.016</sub>

## 株式会社クロスアビリティ

question@winmostar.com

2017/3/29



## 動作環境設定

### 本機能を用いるためには、Cygwinのセットアップが必要です。

<u>https://winmostar.com/jp/manual\_jp.html</u>の「2. 計算エンジンのインストール」から、Cygwinの自己解凍書庫(exe)を入手し実行してください。

2. 計算エンジンのインストール		
Windows版		
<mark>cygwin_wm_v7_20160926.exe</mark> (41:MP) ※NWCP (上級者向け <b>)NWChem, Gromacs, AmberのCyg</b> V6用NWChem ※Windowsビルド済パッケージ	こちら	mber Windowsビルド済バッケー -ル手覧 ※cygwin_wm_v7_20

 デフォルトではC:¥直下にインストールされますが、Winmostarの環境設定の「プロ グラムパス」>「Cygwin」を変更することで任意の場所にインストール可能です。





- 溶媒和自由エネルギーにより、相溶性や分子構造の安定性などを定量的に評 • 価できる。
  - 例) 分配係数(平衡定数)と1対1で対応 → 添加物の分散性や不純物の透過性などの解析に有用

 $\log P_{AB} = (\Delta \mu_A - \Delta \mu_B)/2.303RT$ 

タンパク質の構造の安定性も評価可能[1]



MD計算は、他の予測手法と比べて精度と計算時間の面で優れる。

予測手法	実験値からの平均的な偏差 / kcal•mol <sup>-1</sup>
量子化学計算+ <mark>連続体近似</mark> の溶媒	土 1.08 (SMD/IEF-PCM/B3LYP)[2] 土 1.16 (SMD/IEF-PCM/HF)[2]
積分方程式(RISM)	± 24.2 (HNC), ± 2.3 (GF)[3]
MD計算	± 0.7 (OPLS)[3]

[2] A. V. Marenich et al., J. Phys. Chem. B, 113, 6378-6396 (2009). [3] Y. Karino et al., Chem. Phys. Lett., 496, 351-355 (2010).



## エネルギー表示法について

- 本チュートリアルでは、MDの結果からエネルギー表示法(ER法)を用いてエタ ノールの水和(溶媒和)自由エネルギーを算出
- ER法[4]は他の近似手法より高い精度で溶媒和自由エネルギーを予測
  - 従来手法である熱力学的積分法、自由エネルギー摂動法では20~30本のMD計算が必要であったが、ER法では2-3本のMD計算のみ必要



- エネルギー分布関数の汎関数として自由エネルギーを記述し(ここまでは 厳密)、実用的な精度が出る項までの計算を実施することで精度を確保
- Winmostarは松林・櫻庭らによるER法の実装であるERmodのGUIを提供
  - <u>ERmodは2012年の公開以来、35か国から計1600回以上ダウンロードされており、世界的に実績がある(http://sourceforge.net/projects/ermod/</u>)。

[4] N. Matubayasi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.*, 113, 6070 (2000).



## 処理フロー





## 各MD計算の手順



#### ① 溶質分子のモデリング

- ② エネルギー極小化(最急降下法)計算
- ③ 構造緩和MD(温度一定)
- ④ 構造緩和MD(温度・圧カー定)
- ⑤ 本計算MD(温度・圧カー定)



# I. MD計算 【①溶液系】溶質分子モデリング

まず、エタノール1分子(溶質)と水1000分子(溶媒)から構成される、溶液系(液相)の MD計算を実施する。

Winmostarメイン画面にてエタノール分子をモデリングし、「ファイル」>「名前を付けて保存」にてファイルの種類」をGromacs(\*.gro)に変更してから C:¥winmos7¥UserData¥etoh.groとして保存する。





Name

「MD」>「溶媒を配置/セルを作 成底銀沢する。

半経験QM(P) QM	<u>M</u> D	固体(S) ツール(T) チュートリ	アル( <u>)</u>
( н		リモートジョブ投入	) No
		溶媒を配置/セルを作成 📐 ┥	
		水をイオンに置換	
0 d=0 Lper=0 C		Gromacs •	
		LAMMPS	SE
		Amber •	
		散逸粒子動力学法 ト 界面ドルダ	

#### シミュレーションセルが作成される。

🏘 💿 Plain 💿 Normal 📃 Number

AM1 FE PRECISE CNORMED OF NOINTER GRAPHE MMD

Atom 0.25

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 半経験QM(P) QM MD 固体(S) ツール(T) チュートリアル(U) ヘルプ(H)

-CH3 -C2H3 -C6H5 -OH • Repl H 1 • Chs Zoom 1 00601001 MASS=18,061.35 X=20.87 Y=13.28

ed=165,559 Lper=0,333 H

C:¥winmos7¥UserData¥etohaq.dat - Winmostar(OM/MD/SOLID) V7.00

S % 🝝 ₊H 🛛 🖗 🤘

#### 「Add Water」をクリックする。





「MD」>「Gromacs」>「キーワード設定」で「Preset」に「Minimize (fast)」、「# of Threads」に並列数を設定する。次に、「Force Field」タブの「Force Field (General)」 に「OPLS-AA/L+GAFF」を選択し「OK」する。最後に「MD」>「Gromacs」> 「Gromacs実行」をクリックする。

		c	of Offices Se	tup			
Ex	tending Simulation	5	# of	Threads	2	_	
reset	Minimize (fast)		✓ ■ MF	PI (for Remote	e Job) 1		Processes
isic	Advance Output	Interaction	Other Autom	atic Options	Force Fi	eld	
Ge	nerate parameters			_			
	Force field	(General) O	PLS-AA/L + GA	FF 🗸 EX	ception		
	(Pr	otein/ion) A	MBER03	~			
		(Water) S	PC/E	~			
Г	Charge						
	Assign charges	Method: A	M1-BCC	~			
	O Use user-defined	charges					
	✓ Add [position_res	traints] sectio	n for protein				
		traintel sectio	n for selected a	toms	Edit		
		u airitsj secuo	in for selected a		Cuit		
			Dump	Now			
) Lo	ad from Existing File						
(1	not selected)						Edit
∕ Ge	nerate Simulation Cell	Distance	e [A]: 12.				

### 「Gromacs実行」後に出現するダイアログ でetohaqと入力する。

	※         名前を付けて保存
	○○○- 🐌 « winmos7 → UserData → 🗸 🗸 UserDataの検索 👂
	ファイル名(N): etohaq
	ファイルの種類(T): Gromats Gro File (*.gro)
ΓÆ	星存」をクリックする、 🗤
「佔	保存」をクリックする。↓
「仱	保存」をクリックする。 図 名前を付けて保存
「仱	保存」をクリックする。 <sup> 図 名前を付けて保存</sup> で、 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ し SerDataの検索 の し の の の し の し の の の の の し の の の の の の の の の の の の の
「仱	果存」をクリックする。 <sup> 図 名前を付けて保存</sup> で、。、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、
「佁	呆存」をクリックする。 ※名前を付けて保存 ジョン・ジェーン・ジェーン・ジェーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シーン・シ
「仔	R存」をクリックする。 Set State
「佁	呆存」をクリックする。       ※名前を付けて保存       ごつ~!       * winmos7, UserData, *       ?アイル名(N):       etohad       ?アイルの種類(T):       Topology File (*.top)       *       ?オルダーの参照(B)



## I. MD計算

【①溶液系】構造緩和(温度一定)の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Extending Simulation」にチェックを入れ「Preset」 に「NVT (fast)」を選択した後、「Basic」タブの「nsteps」を「25000」、「Advanced」タブの 「constraints」を「all-bonds」に変更し「OK」し、「Gromacs実行」とする。





## . MD計算

【①溶液系】構造緩和(温度圧力一定)の設定・実行 計算終了後、「キーワード設定」にて「Preset」に「NPT (fast)」を設定し、その後「Basic」 タブの「nsteps」を「25000」、「Advance」タブの「constraints」に「all-bonds」を設定し 「OK」する。その後、「Gromacs実行」とする。





# I. MD計算 【①溶液系】本計算の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Basic」タブの「nsteps」を「50000」、「Output」タブの「nstxout-compressed」を「5」に設定し「OK」する。その後、「Gromacs実行」とする。





# I. MD計算 【①溶液系】計算データ保存先の確認

C:¥winmos7¥UserDataの下に、以下のようにetohaq\_gmx\_tmp ~etohaq\_gmx\_tmp3 までのフォルダが生成されていることを確認

🐌   💽 💵 =		
ファイル ホーム 共	有 表示	
€ ∋ - ↑ 퉫 •	PC → Windows (C:) → winmos6 →	
🚖 お気に入り	<b>^</b> 名前	
] ダウンロード	$\bigcirc$ etohaq_gmx_tmp $\rightarrow$ 本	計算
📃 デスクトップ	betohaq_gmx_tmp1 $\rightarrow \mathbf{T}$	ネルギー極小
週 最近表示した場所	🥛 etohaq_gmx_tmp2 🛛 →構	造緩和(温度一定)
😌 Dropbox	🍡 etohaq_gmx_tmp3 🛛 →構	造緩和(温度圧カー定)

etohaq\_gmx\_tmp(本計算のデータ)を自由エネルギー計算で使用する。



# I. MD計算 【②溶媒系】シミュレーションセルの作成

- 「ファイル」>「新規」を選択した後、「MD」 >「溶媒を配置/セルを作成」を選択する。
- Put the molecule on main windows as solute のチェックを外す。
- ②「Add Water」をクリックする。





# I. MD計算 【②溶媒系】エネルギー極小化の設定

#### 「キーワード設定」にて「Extending Simulation」のチェックを外し、「Preset」に 「Minimize (fast)」を指定し「OK」する。



### 「Gromacs実行」をクリックし、座標・ トポロジファイルを「h2o」として保存する。

図名前を付けて保存 ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	
ファイル名(N): h20 ▼ ファイルの種類(T): Gromacs Gro File (*.gro) ▼	]
マラオルダーの参照(B)     保存(S)     キャンセル     マンセル     マンセン     マン     マン	H





## I. MD計算

### 【②溶媒系】構造緩和(温度一定)の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Extending Simulation」にチェックを入れ 「Preset」に「NVT (fast)」を選択した後、「Basic」タブの「nsteps」を「25000」に変更し 「OK」し、「Gromacs実行」とする。





## I. MD計算

### 【②溶媒系】構造緩和(温度圧カー定)の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Preset」に「NPT (fast)」を設定し、その後「Basic」 タブの「nsteps」を「25000」に設定し「OK」する。その後、「Gromacs実行」とする。



Basic Advance	Output	Interaction	Other	Aut
Run Control				Т
dt [ps]	[	0.002		to
nsteps	[	25000		tc



# I. MD計算 【②溶媒系】本計算の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Output」タブの「nstxout-compressed」を「50」に 設定し「OK」する。その後、「Gromacs実行」とする。

Basic	Advance	Output	Interaction	Other	Auto
Outpu	ıt Control				
nstxou	t	[	100		
nstvout		[	100		
nstene	rgy	[	10		
nstenergy nstxout-compress		ed	50		2
	Basic Outpu nstxou nstvou nstene	Basic Advance Output Control nstxout nstvout nstenergy nstxout-compress	Basic Advance Output Output Control nstxout nstvout nstenergy nstxout-compressed	BasicAdvanceOutputInteractionOutput Controlnstxout100nstvout100nstenergy10nstxout-compressed50	BasicAdvanceOutputInteractionOtherOutput Controlnstxout100100nstvout100100nstenergy1010nstxout-compressed5010



# I. MD計算 【②溶媒系】計算データ保存先の確認

C:¥winmos7¥UserDataの下に、以下のようにh2o\_gmx\_tmp~h2o\_gmx\_tmp3までのフォルダが生成されていることを確認する。



h2o\_gmx\_tmp(本計算のデータ)を自由エネルギー計算で使用する。



## I. MD計算 【③溶質系】エネルギー極小化の設定1

メイン画面にて「ファイル」>「開く」で「ファイルの種類」をGromacs(\*.gro)に変更してから既にモデリングしたエタノール分子etoh.groを読み込む。次に「キーワード設定」にて「Extending Simulation」のチェックを外し、「Preset」に「Minimize (vapor, fast)」を選択し、「# of Threads」を「1」に変更し「OK」する。最後に「Gromacs実行」とする。座標・トポロジファイルの名前は「etoh」とする。





## I. MD計算

【③溶質系】構造緩和(温度一定)の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Extending Simulation」にチェックを入れ 「Preset」に「NVT (vapor, fast)」を選択した後、「Basic」タブの「nsteps」を「25000」、 「Advanced」タブの「constraints」を「all-bonds」に変更し「OK」し、「Gromacs実行」とす る。





## Ⅰ. MD計算 【③溶質系】本計算の設定・実行

計算終了後、「キーワード設定」にて「Basic」タブの「nsteps」を「25000000」、「Output」 タブの「nstxout」「nstvout」を「100000」、「nstenergy」を「10000」、「nstxoutcompressed」を「50」に変更し「OK」し、「Gromacs実行」とする。

Basic	Advance	Output	Interaction	Other	Au
Run C	ontrol				٦
dt [ps]		[	0.002		t
nsteps		[	25000000		t

Basic	Advance	Output	Interaction	Other	Auto
Outpu	ıt Control				
nstxou	ıt	[	100000		
nstvout		[	100000		
nstene	ergy	[	10000		
nstxou	it-compress	ed	50		



## **II.自由エネルギー計算** ER法の設定

### 「MD」>「Gromacs」>「ER法実行」を選択する。以下のような設定画面が開く。





## **II.自由エネルギー計算** 「I. MD計算」で取得したデータの指定(1)

#### まず、溶液系のデータを指定する。



### ※[Select Folder]でも同様にフォルダを指定可能



## **II.自由エネルギー計算** 「I. MD計算」で取得したデータの指定(2)

次に、溶媒系のデータを指定する。

溶液系のデータに含まれる溶媒分子数 と異なるとエラーが表示される。



※[Select Folder]でも同様にフォルダを指定可能



## **II.自由エネルギー計算** 「I. MD計算」で取得したデータの指定(3)

#### 最後に、溶質系のデータを指定する。



### ※[Select File]でも同様に指定可能







- 自由エネルギー計算の結果の保存先を指定する。
   (ここではC:¥winmos7¥UserData¥ermod\_etohを新規作成し指定)
   すると、コンソールが開き計算が開始する。
- 処理時間は数十分掛かるため、[Option]にて並列数を指定することで高速化が可能である。



## **III. 結果の表示** 溶媒和自由エネルギーの表示

自由エネルギー計算終了後、 「MD」>「Gromacs」>「ER法結果読み込み」を選択





## **III. 結果の表示** 溶媒和自由エネルギーの表示

左下のようなウインドウが立ち上がり溶媒和自由エネルギー(Solvation Free Energy)が 表示される。









## 補足 カ場(電荷)の変更(1)

- 本チュートリアルは汎用性が高く簡便であるAM1-BCC電荷を利用した。
- より高精度な結果を得るためには、以下の方法が考えられる。
  - GAMESS, Gaussianなどを用いた非経験MO法の結果から、RESPなどの 方法で電荷を決定し利用する。
  - OPLS-AA、CHARMM、Amber力場など、目的に合わせて設計された経験 的パラメータとしての電荷をそのまま利用する。
- ここでは、文献[3]と同様にOPLS-AAの電荷を用いて計算する方法を示す。
   [3] Y. Karino et al., Chem. Phys. Lett., 496, 351-355 (2010).

方法:

- (1) 溶液系、溶質系それぞれの計算において、エネルギー最小化後の\*\_gmx\_tmpフォルダの gmx\_tmp.itp をテキストエディターで開く。
- (2) 各原子の電荷の値を修正し保存(次頁)
- (3) 平衡化(1)以降の計算を実施

#### ※ 溶媒系の計算は変更なし





• gmx\_tmp.itpを修正する際には、編集する行を間違えないよう、分子モデリング画 面で原子の番号を確認しながら作業する







• 参考までに、電荷を変更して得られた値を以下に示す

	計算方法	力場	溶媒和自由エネルギー / kcal・mol <sup>-1</sup>	
実験[8]			-4.9	
MD計算[3]	BAR法	OPLS-AA +OPLS <b>オリジ</b> ナル電荷	-4.2	
MD計算[3]	ER <b>法</b>	OPLS-AA +OPLSオリジナル電荷	-4.8	
MD計算 (Winmostar)	ER法	OPLS-AA/L +AM1-BCC電荷	-2.7	
MD計算 (Winmostar)	ER <b>法</b>	OPLS-AA/L +OPLSオリジナル電荷	-4.8	

[3] Y. Karino et al., Chem. Phys. Lett., 496, 351-355 (2010).

[8] R. Wolfenden et al., Biochemistry, 20, 849 (1981).





参考までに、溶質の計算を省略しetoh.groを用いて自由エネルギーを計算した結果を示す。

