

平成22年5月17日
分子モデリングと分子シミュレーション

分子動力学法

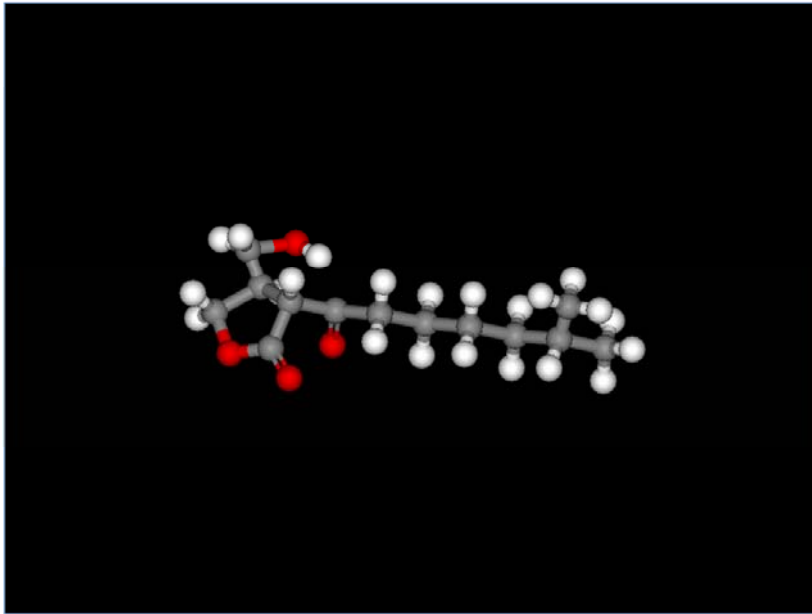
東京大学大学院農学生命科学研究科
アグリバイオインフォマティクス
教育研究プログラム
寺田 透

本日の講義内容

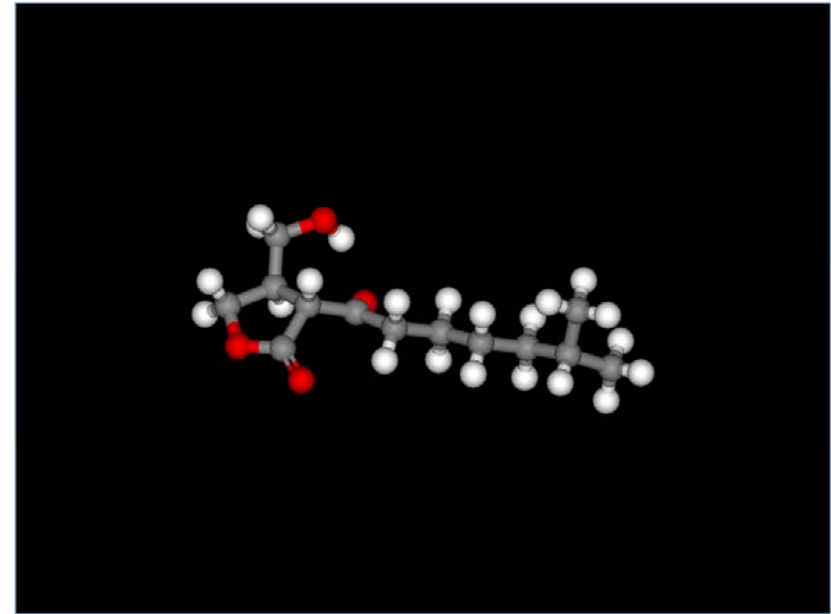
- 前回の復習
- 水溶液環境のモデル化
 - 課題1
- 分子動力学法
 - 課題2
- 分子シミュレーションと時間スケール
- 効率化のためのアルゴリズム
 - 時間刻み Δt を長くする
 - 静電相互作用の計算の効率化

前回の復習(1)

- A-factorのエネルギー最小化



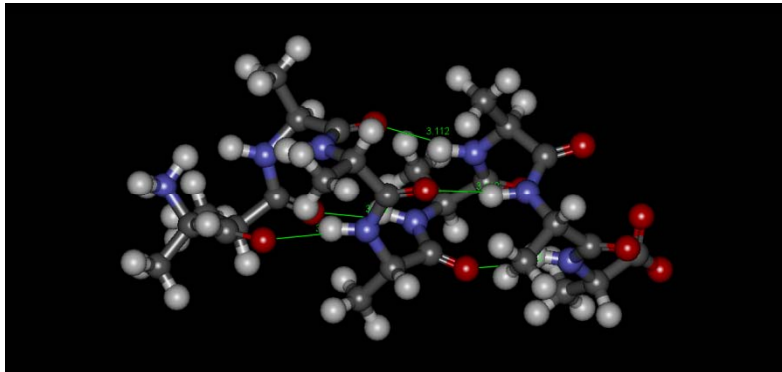
初期構造のエネルギー
 $380.6 \text{ kcal mol}^{-1}$



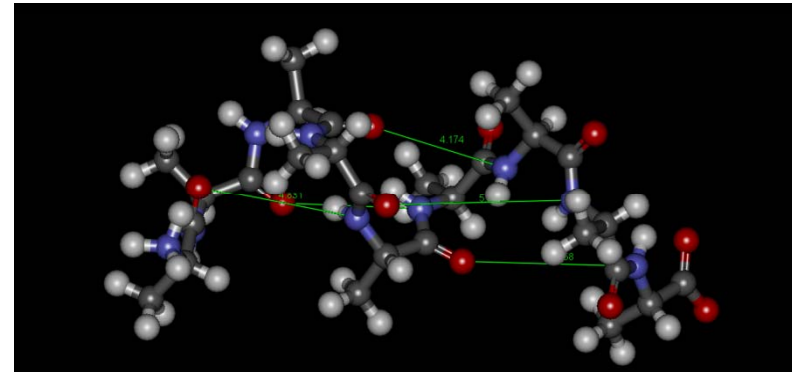
最小化後のエネルギー
 $-16.6 \text{ kcal mol}^{-1}$

前回の復習(2)

- Alanine 9-merペプチドのエネルギー最小化



初期構造のエネルギー
300.72 kcal mol⁻¹



最小化後のエネルギー
150.95 kcal mol⁻¹

エネルギー最小化後に水素結合が一部壊れていることに注意

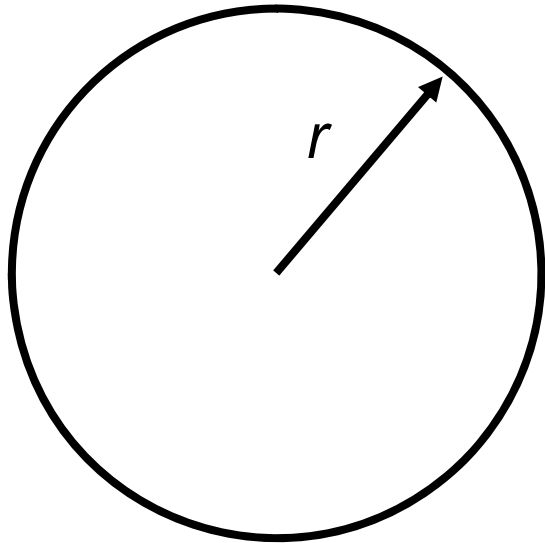
水溶液環境のモデル化(1)

- Alanineペプチドは水溶液中で α helix構造を安定にとりうると考えられている
- 今回のエネルギー最小化計算は真空中で行われており、水分子による溶媒効果は考慮されていない
- 生体分子のシミュレーションにおいては、水溶液環境を適切なモデルを用いて再現する必要がある

水溶液環境のモデル化(2)

- 現在以下の方法がよく用いられている
- 水分子を陽に配置
 - 球状に配置
 - 直方体状に配置→周期境界条件
- 溶媒和自由エネルギーを近似的に求める
 - 非極性項→溶媒接触表面積に比例
 - 極性項→連続誘電体モデル
 - Poisson-Boltzmann方程式
 - Generalized Bornモデル

球状の配置



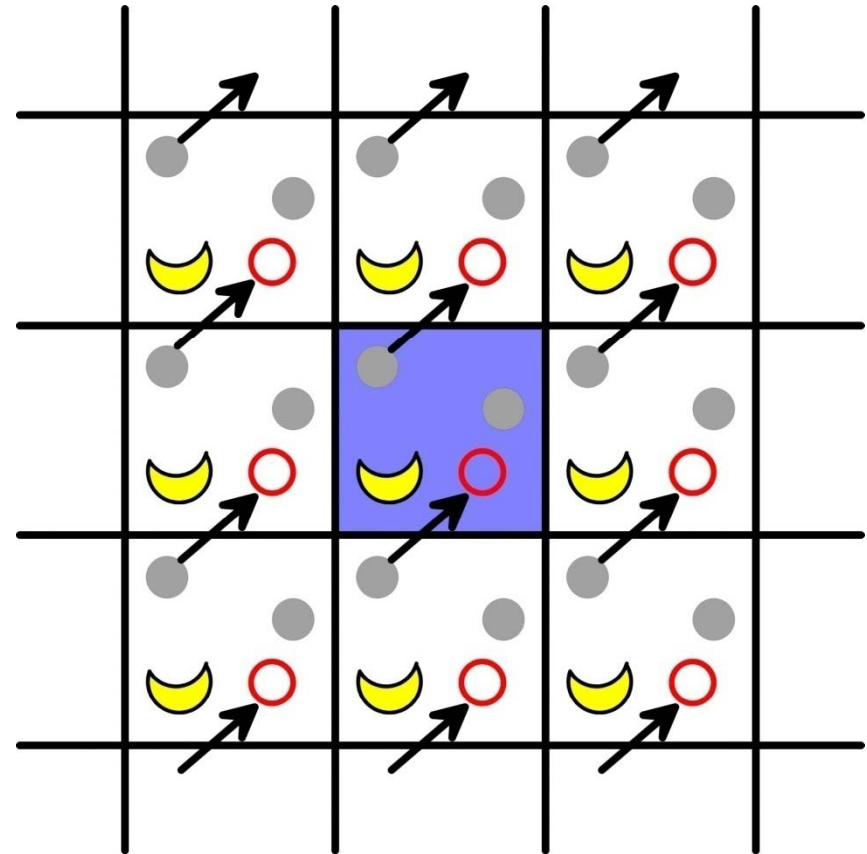
$$r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}$$

$$E_{\text{Cap}} = \begin{cases} 0 & r < r_{\text{Cap}} \\ k(r - r_{\text{Cap}})^2 & r \geq r_{\text{Cap}} \end{cases}$$

- 分子が系の中心 (x_0, y_0, z_0) から半径 r_{Cap} の外側に出て行こうとすると系の中心に向けて束縛力が働く
- 水分子を生体高分子の周りに球状に配置することを”Cap”と呼ぶことがある

周期境界条件

- 中央のセルと同じものが無限に繰り返す
- セルから出て行った分子は、そのセルの反対側から入る

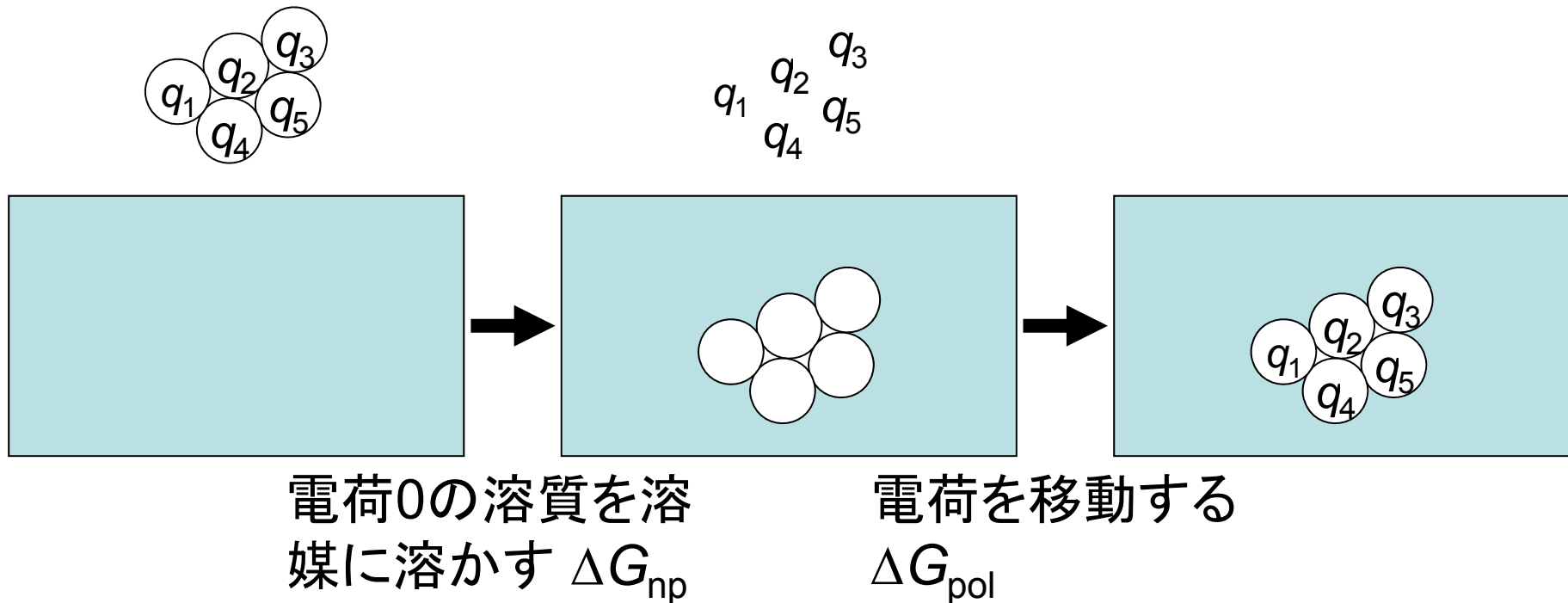


水溶液環境のモデル化(3)

- 水分子を球状に配置
 - 系の外側は真空であるので、水が蒸発していかないように束縛する必要がある
 - 系の表面に位置する水分子はバルクの水とは異なる環境に置かれる
- 周期境界条件
 - どの分子も同じ環境
 - 系の分子が周期性を感じないように、系を十分に大きくする必要がある

溶媒和自由エネルギーの近似(1)

- 以下のような熱力学過程を考える



- 溶媒和自由エネルギー $\Delta G_{solv} = \Delta G_{np} + \Delta G_{pol}$

溶媒和自由エネルギーの近似(2)

- 非極性項 (ΔG_{np}) は、炭化水素の溶媒和自由エネルギーの実験データから、溶媒接触面積 (solvent-accessible surface area, SASA) に比例すると近似できる

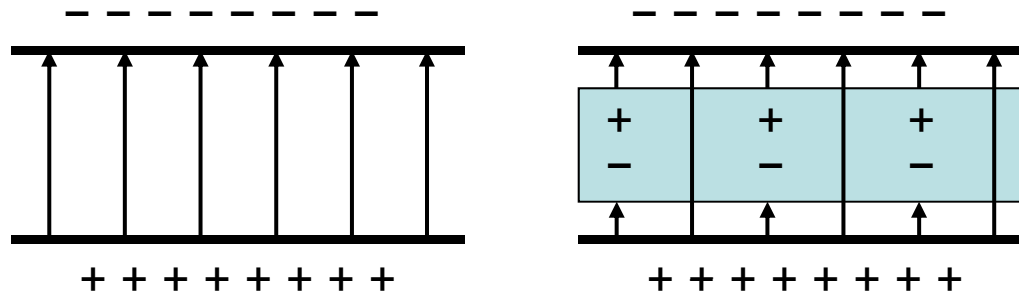
$$\Delta G_{np} = \sigma A + b \quad A: \text{SASA}, \sigma, b: \text{経験的パラメータ}$$

- 極性項は、溶媒を連続誘電体とみなして、電磁気学の理論を用いて求める

$$\Delta G_{pol} = \frac{1}{2} \int [\phi(\mathbf{r}) - \phi_{vac}(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

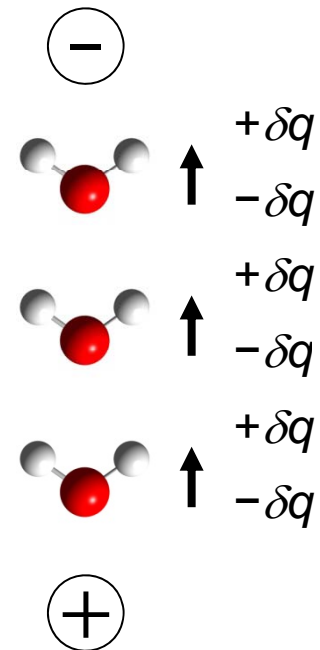
静電ポテンシャル 溶質の電荷分布

誘電体



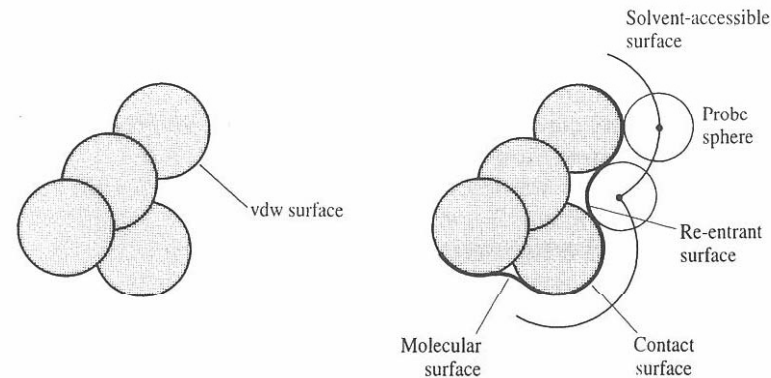
コンデンサーに比誘電率 ϵ の誘電体を挿入すると、誘電体の表面に電荷が現れ、極板間の電場を打ち消す
→静電ポテンシャルは $1/\epsilon$ となる

水溶液中では水分子が配向して誘電体として働き、静電相互作用を弱める



連続誘電体モデル

- 分子表面にプローブ球(水の場合半径1.4 Å)を転がした時、球の中心が作る軌跡→溶媒接触表面 (solvent-accessible surface, SAS)
- SASからプローブ球の半径分内側の点がつくる表面→分子表面 (molecular surface, MS)
- MSの内側を低誘電率 ($\epsilon = 1 \sim 4$)、外側を溶媒の誘電率 (水の場合 $\epsilon = 80$) の誘電体とみなす



Poisson-Boltzmann方程式

- 連続誘電体モデルにおいて、静電ポテンシャルを与える

- 塩がない場合→Poisson方程式

$$\nabla \cdot [\varepsilon(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r})] = -4\pi \rho(\mathbf{r})$$

静電ポテンシャル 溶質の電荷分布

- 塩が存在する場合→塩の電荷分布は Boltzmann分布に従う

$$\nabla \cdot [\varepsilon(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r})] = -4\pi [\rho(\mathbf{r}) + \rho_{\text{ion}}(\mathbf{r})]$$

塩の電荷分布

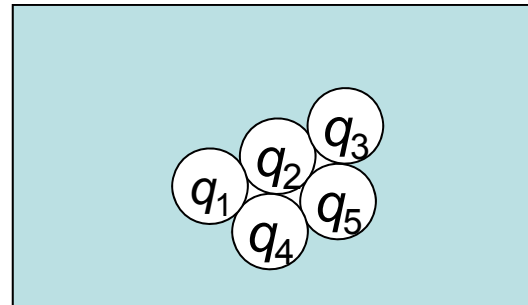
Generalized Bornモデル(1)

- Poisson-Boltzmann方程式は数値的にしか解けないので、ポテンシャルエネルギーの勾配(すなわち力)が必要な分子動力学シミュレーションでは使いにくい
- 空間を細かいグリッドに切って計算するため、計算コストが非常に大きい
- Generalized BornモデルはPoisson-Boltzmann方程式の近似解を低い計算コストで与えることができるため最近良く用いられている
- 力を解析的に求めることが可能

Generalized Bornモデル(2)

- イオンの溶媒和自由エネルギー (Bornの式)

$$\Delta G_{\text{pol}} = -\frac{q^2}{2a} \left(1 - \frac{1}{\epsilon} \right)$$



q : イオンの電荷、 a : イオン半径、 ϵ : 溶媒の比誘電率

- 一般の分子に拡張

$$\Delta G_{\text{pol}} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon} \right) \sum_{i,j=1}^N \frac{q_i q_j}{f_{\text{GB}}} \quad \begin{array}{l} R_i: \text{原子 } i \text{ の有効Born半径} \\ \text{溶質の形に依存} \end{array}$$

$$f_{\text{GB}} = \sqrt{r_{ij}^2 + R_i R_j} \exp\left(-r_{ij}^2 / 4R_i R_j\right) \quad r_{ij}: \text{原子 } i, j \text{ 間距離}$$

非極性項のモデル

- 横軸に溶媒接触表面積、縦軸にモル溶解度の対数をプロット*
- モル溶解度 s と自由エネルギー

$$\mu_w^\circ - \mu_o^\circ = -RT \ln s$$

μ_w° : 水溶液中での標準化学ポテンシャル

μ_o° : 炭化水素の標準化学ポテンシャル

- 現在では比例定数 σ に $5 \text{ cal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$ が使われる**
- この項に極性項を合わせて GB/SA (PB/SA) モデルと呼ばれる

*Hermann *J. Phys. Chem.* **76**, 2754 (1972).

Sitkoff *et al. J. Phys. Chem.* **98, 1978 (1994).

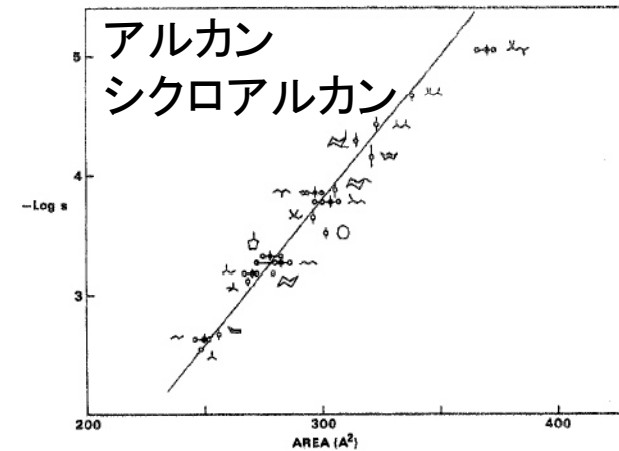


Figure 2. Relationship of cavity surface area to solubility for alkanes and cycloalkanes.

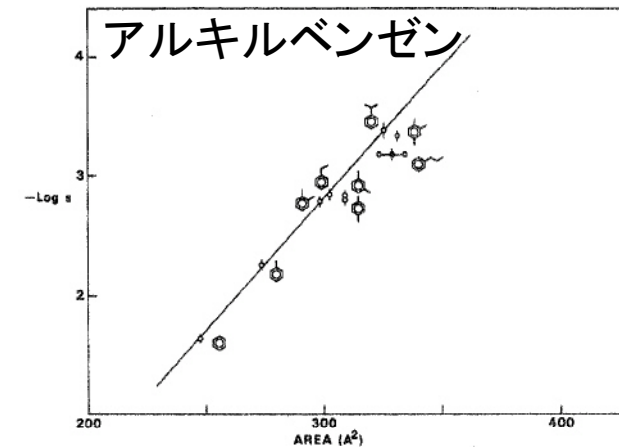



Figure 3. Relationship of cavity surface area to solubility for alkylbenzenes.

Discovery Studioでの操作

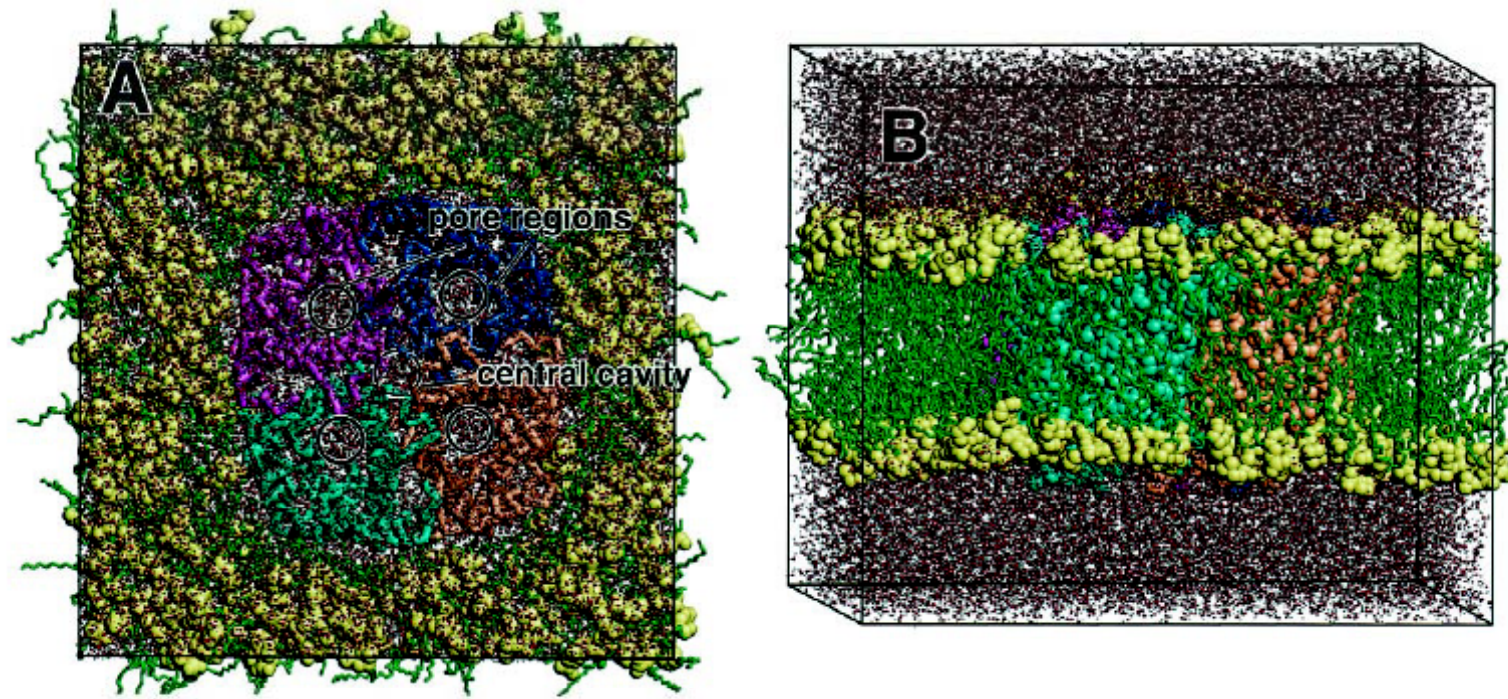
- 水分子を配置する場合
 1. Molecule Windowに計算対象の分子を表示する
 2. Protocolタブの「Simulation」のツリーを展開し、「Solvation」をダブルクリック
 3. Input Typed Moleculeに計算対象の分子を指定し、Solvation Modelに「Explicit Periodic Boundary」もしくは「Explicit Spherical Boundary with Harmonic Restraint」を選ぶ
 4. 「Run」ボタン  を押す
- Generalized Bornモデルを使用する場合
 1. エネルギー最小化計算等で、Implicit Solvent Modelに「Generalized Born with a simple SWitching (GBSW)」を指定する

課題1

- Alanine 9-merペプチドの初期構造を右巻き α helixとし、分子の周りに球状に水分子を配置し、エネルギー最小化計算をせよ (Force fieldはcharmm22とすること)
- PowerPointのスライド上でエネルギー最小化前後の立体構造を図示すると共に主鎖のアミド基の窒素原子とカルボニル基の酸素原子間の水素結合距離がどのように変化するか記述せよ
- 時間に余裕がある人は、Generalized Bornモデルを用いて同様にエネルギー最小化を行い、水素結合距離の変化を記述せよ

参考：膜環境のモデル化(1)

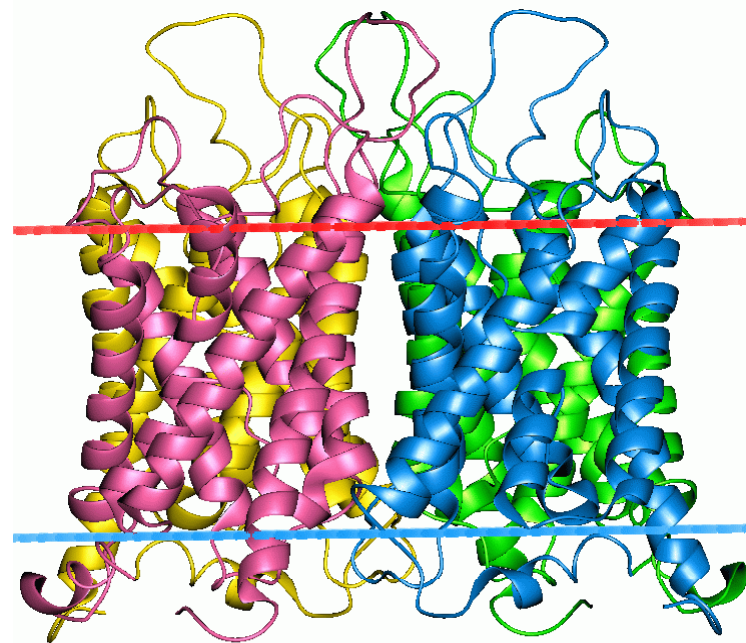
- タンパク質を脂質2重膜に埋め込む
- 膜の両側に水分子を配置



de Groot & Grubmuller, *Science* **294**, 2353 (2001)

参考：膜環境のモデル化(2)

- Orientations of Proteins in Membranes (OPM) database
 - URL: <http://opm.phar.umich.edu/>
 - 膜タンパク質が膜にどのような向き・位置で埋め込まれているか予測しデータベース化している



分子動力学法

- 分子動力学 (molecular dynamics, MD) 法では、ポテンシャルエネルギー関数から各原子に働く力を求め、ニュートンの運動方程式に従って、各原子の位置や速度の時間変化を計算する
- 運動方程式は3原子以上の系では解析的に解くことができない→数値解法の利用
- 数値解法では短い時間刻み Δt で逐次的に各原子の位置や速度を求める
- 数値解法には数多くのアルゴリズムがあるが、通常の目的では、velocity Verlet法を使うのが良い

Velocity Verlet法(1)

1. 時刻 $t+\Delta t$ における位置 \mathbf{r} と、速度 \mathbf{v} を Δt について2次までテイラー展開する

$$\begin{aligned}\mathbf{r}(t+\Delta t) &= \mathbf{r}(t) + \frac{d\mathbf{r}(t)}{dt} \Delta t + \frac{1}{2!} \frac{d^2\mathbf{r}(t)}{dt^2} \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \\ &= \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2m} \mathbf{f}(\mathbf{r}(t))\Delta t^2 + O(\Delta t^3)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{v}(t+\Delta t) &= \mathbf{v}(t) + \frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} \Delta t + \frac{1}{2!} \frac{d^2\mathbf{v}(t)}{dt^2} \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \\ &= \mathbf{v}(t) + \frac{1}{m} \mathbf{f}(\mathbf{r}(t))\Delta t + \frac{1}{2m} \frac{d\mathbf{f}(\mathbf{r}(t))}{dt} \Delta t^2 + O(\Delta t^3)\end{aligned}$$

Velocity Verlet法(2)

2. 力の時間による微分を以下により近似する

$$\mathbf{f}(\mathbf{r}(t + \Delta t)) = \mathbf{f}(\mathbf{r}(t)) + \frac{d\mathbf{f}(\mathbf{r}(t))}{dt} \Delta t + O(\Delta t^2)$$

$$\frac{d\mathbf{f}(\mathbf{r}(t))}{dt} = \frac{\mathbf{f}(\mathbf{r}(t + \Delta t)) - \mathbf{f}(\mathbf{r}(t))}{\Delta t} + O(\Delta t)$$

3. これを1の式に代入

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2m} \mathbf{f}(\mathbf{r}(t))\Delta t^2 + O(\Delta t^3)$$

$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2m} [\mathbf{f}(\mathbf{r}(t + \Delta t)) + \mathbf{f}(\mathbf{r}(t))] \Delta t + O(\Delta t^3)$$

Velocity Verlet法 (3)

- コンピュータ上では以下の手順で実行される
 1. 時刻0における位置と速度を与え、力を計算
 2. 時刻 t における速度と力から以下を計算
$$\mathbf{v}' = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2m} \mathbf{f}(\mathbf{r}(t)) \Delta t$$
 3. 時刻 $t + \Delta t$ における位置を以下で求める
$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}' \Delta t$$
 4. 時刻 $t + \Delta t$ における位置から力を求め、速度を以下で求める
$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}' + \frac{1}{2m} \mathbf{f}(\mathbf{r}(t + \Delta t)) \Delta t$$
 5. 2に戻り、目的の時刻に達するまでこの操作を繰り返す

精度の評価

- テイラー展開の式からわかるように、velocity Verlet法には Δt^3 の誤差を含む
- エネルギー保存則（運動エネルギーとポテンシャルエネルギーの和が変化しない）が成り立っているかどうか精度の指標となる

$$H = K + E = \frac{1}{2} m |\mathbf{v}|^2 + E(\mathbf{r})$$

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= m\mathbf{v} \cdot \frac{d\mathbf{v}}{dt} + \frac{dE(\mathbf{r})}{dt} = m\mathbf{v} \cdot \mathbf{a} + \frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \cdot \frac{d\mathbf{r}}{dt} \\ &= m\mathbf{v} \cdot \mathbf{a} - \mathbf{F}(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (\because m\mathbf{a} = \mathbf{F}(\mathbf{r})) \end{aligned}$$

数値計算の例(1)

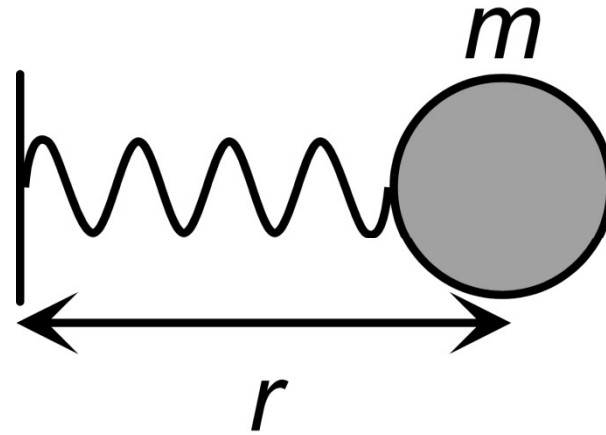
- ばねにつながった玉の運動

質量： m

ばねの長さ： r

ばねの平衡長： r_0

ばね係数： k



$$F = -k(r - r_0)$$

$$m \frac{d^2 r}{dt^2} = -k(r - r_0)$$

変数変換

$$\xrightarrow{q = r - r_0}$$

$$F = -kq$$

$$m \frac{d^2 q}{dt^2} = -kq$$

数値計算の例(2)

- 運動方程式の解析解

初期位置を q_0 、初期速度を0とすると、

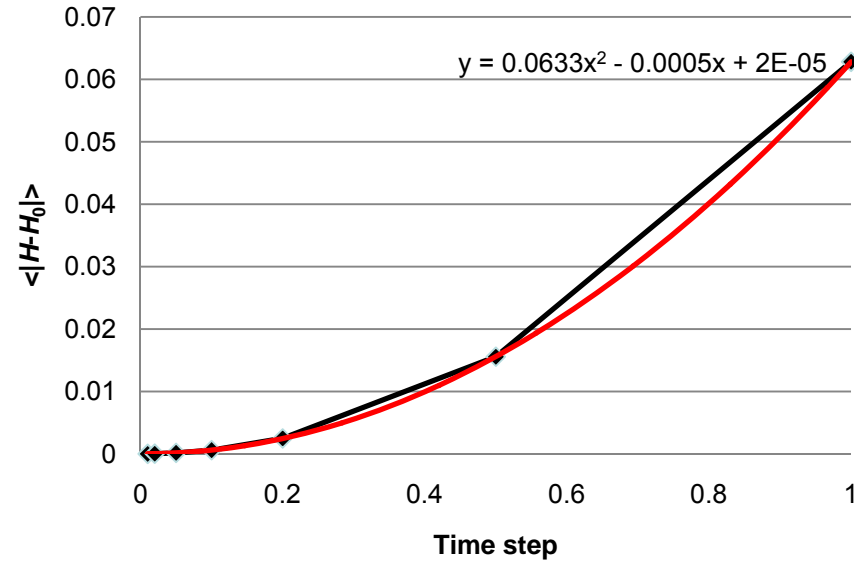
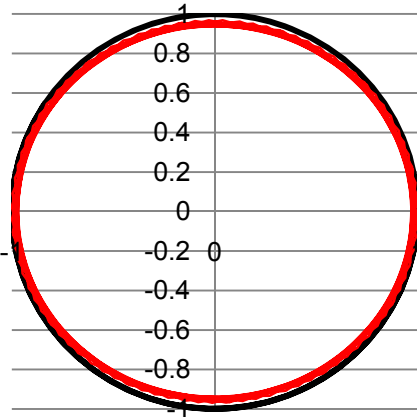
$$q(t) = q_0 \cos \omega t, \quad v(t) = -q_0 \omega \sin \omega t$$

- Velocity Verletのperlプログラム(md.pl)

```
$q=1.0;$v=0.0;
$m=1.0;$k=1.0;
$dt=0.1;$nstep=100;
sub calc_force {
  my $q=$_[0];
  my $f=-$k*$q;
  my $e=0.5*$k*$q**2;
  return ($e,$f);
}
open(OUT,">md.csv");
```

```
($e,$f)=calc_force($q);
for($i=1;$i<=$nstep;++$i) {
  $v=$v+0.5*$f/$m*$dt;
  $q=$q+$v*$dt;
  ($e,$f)=calc_force($q);
  $v=$v+0.5*$f/$m*$dt;
  $H=0.5*$m*$v**2+$e;
  print OUT $i*$dt,",",,$q,
    ",",,$v,",",,$H,"¥n";
}
```

時間刻みと誤差の関係



$\$dt$ (時間刻み) を 0.1 (黒)、0.5 (赤) としたときの、各時刻における ($\$q$, $\$v$) の組をプロット

$\$dt$ を 0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1 と変化させたときの全エネルギー ($\$H$) の初期値 ($H_0 = 0.5$) との差の絶対値 ($\langle |H - H_0| \rangle$) を、時間刻みを横軸、 $\langle |H - H_0| \rangle$ を縦軸としてプロット

$$H = \frac{mv^2}{2} + \frac{kq^2}{2} = 0.5 \quad \blacktriangleright \quad v^2 + q^2 = 1 \quad |H - H_0| \text{ は円からのずれに対応}$$

適切な時間刻みの選択

- 時間刻みを小さくすると、全エネルギーのずれは小さくなる
- 一般的に、最も早い運動の周期の10分の1から20分の1程度の時間刻みがいられる
- 最も速い運動は、X-H伸縮運動(X=C、N、O、S)で、 3000 cm^{-1} 程度(周期は約10 fs)
- 従って、時間刻み Δt には0.5~1.0 fsを用いる

温度と圧力

- 温度

$$\frac{3}{2}NkT = \sum_{i=1}^N \frac{m_i |\mathbf{v}_i|^2}{2}$$

- 圧力

$$PV = NkT$$

理想気体の状態方程式

$$PV = NkT + \frac{1}{3} \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i \cdot \mathbf{r}_i$$

相互作用がある場合

$$= NkT + \frac{1}{3} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \mathbf{f}_{ij} \cdot \mathbf{r}_{ij}$$

周期境界条件ではこの式で求める

温度と圧力の制御

- 通常、試験管等の容器に入れた生体分子の溶液サンプルは、外界と同じ温度・圧力に保たれている
- この状態を再現するために、温度を一定に保つよう制御することができる
 - Berendsenのcoupling法
 - 能勢-Hoover法
 - Gaussの束縛法
 - Langevin dynamics法
- この時、全エネルギーは保存しないことに注意

Berendsenのcoupling法

1. Velocity Verlet法の各ステップ終了後に瞬間的な温度 T を計算する

$$\frac{3}{2} NkT = \sum_{i=1}^N \frac{m_i |\mathbf{v}_i|^2}{2}$$

2. 速度を χ 倍スケールする (定数 τ を大きくすると速度のスケールの程度は小さくなる)


$$\chi = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T}{T'} - 1 \right) \right]^{1/2}$$

圧力制御の場合は位置をスケールする

Discovery Studioにおける操作

1. Protocolタブの「Standard Dynamics Cascade」をダブルクリックする
2. Input Moleculeにシミュレーションを行いたい系を指定する
3. 「Run」ボタン  をクリックすると、最急降下法によるエネルギー最小化 (Minimization)、共役勾配法によるエネルギー最小化 (Minimization2)、加熱 (Heating)、平衡化 (Equilibration)、プロダクションラン (Production) の順に実行される

ペプチドのMDシミュレーション(1)

1. 課題1のSolvationの結果を呼び出す
2. Protocolタブの「Simulation」→「Standard Dynamics Cascade」をダブルクリック
3. Input MoleculeにSolvation計算後の分子を指定し、「Run」(計算には7分程度かかる)
4. 計算が終わったら結果を表示する
5. メニューの「View」→「Toolbars」→「Animation」を選択→Animation Toolbarが表示される
6. 「Start Animation」ボタン  でAnimationが表示できる

ペプチドのMDシミュレーション(2)

7. Protocolタブの「Simulation」→「Analyze Trajectory」をダブルクリック
8. Input Moleculeにシミュレーションの出力 (Animationが表示できるもの)を選択すると、Propertiesとして、最初に指定した原子間距離の名前が表示される→「Run」ボタンをクリック
9. 計算が終わったら結果を表示する
10. ReportウィンドウのSummaryのテーブルの中で右クリックしてメニューを出し、「Microsoft Excelにエクスポート」を選択
→Summaryのテーブルがエクスポートされる

課題2

- Alanine 9-merの水溶液中のMDシミュレーションについて、プロダクションランにおける水素結合長の変化をExcelでプロットせよ（どの系列がどの原子間の距離かわかるようにすること）
- 時間に余裕のある人は、真空中で同様の計算を行い、水素結合長の変化をプロットすると共に、水溶液中との違いを考察せよ

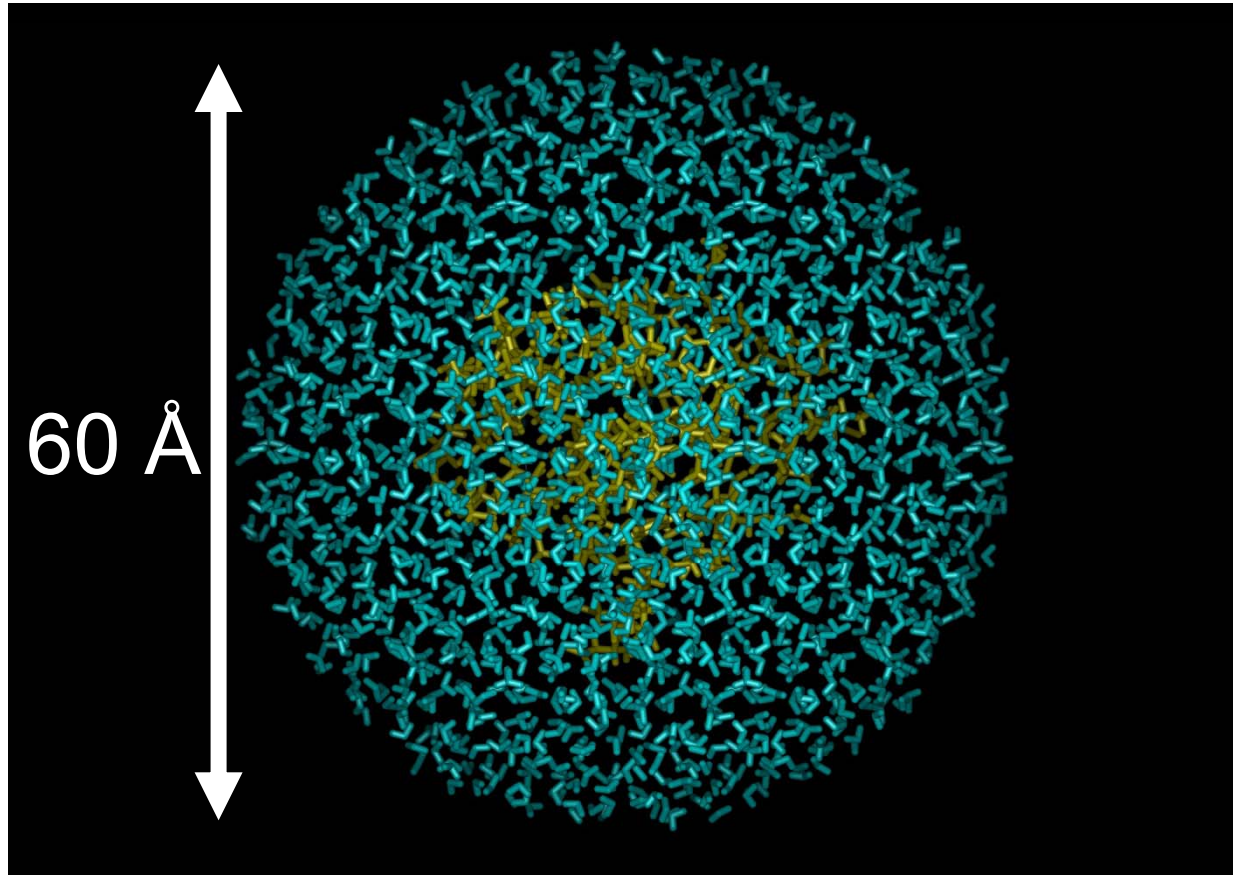
計算時間の例

- 対象: 球状に配置した水分子 (TIP3Pモデル)
- Amber 8のSanderモジュール使用
- 計算にはIntel Xeon Processor 2.8 GHzを備えたPCを使用
- 時間刻み Δt は0.5 fs
- 1 psの計算にかかる時間(単位は秒)を計測

原子数	計算時間	比率	非共有結合相互作用の計算時間	割合
3087	912	1.0	911	0.9983
6066	3955	4.3	3951	0.9992
10608	16918*	18.5	16911	0.9996

*4.7時間 1 nsのシミュレーションに196日かかる

計算対象の例



タンパク質: 1123原子、水分子: 3363分子
合計: 11212原子

分子運動の時間スケール(1)

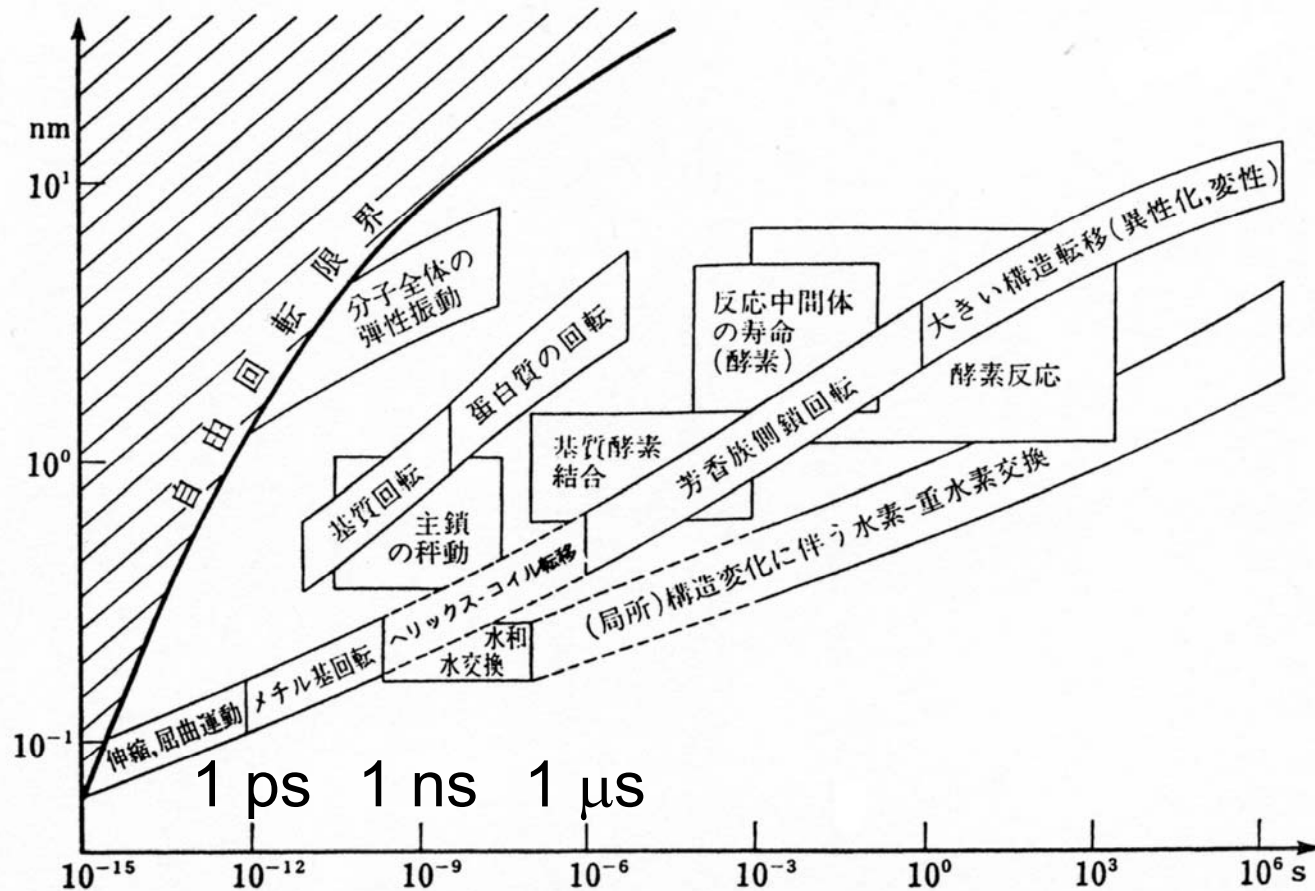


図 4.17 タンパク質分子の構造変化や化学反応事象の時間-空間相関プロット

時間軸と空間軸のケタ数の違いに注目。

永山國昭 「生命と物質 生物物理学入門」より引用

分子運動の時間スケール(2)

- 現状の計算機的能力では、何らかの工夫をしなければ、生物学的に意味のある時間スケール(~10 ns以上)のシミュレーションはできない
- 分子動力学法になんらかの近似を導入して、効率化を図る必要がある

分子シミュレーションの効率化

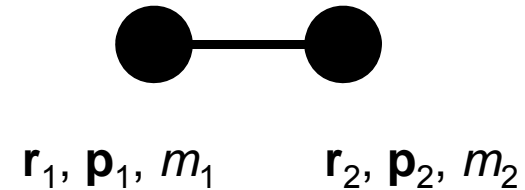
- 時間刻み Δt を長くする
 - SHAKE/RATTLE法
 - 多重時間積分法
- 非共有結合相互作用の計算の近似
 - カットオフ法
 - 多重極子展開法
 - Ewald法
- 本講義では赤枠の3つの方法について解説

時間刻みの選択

- 一般的に、最も早い運動の周期の10分の1から20分の1程度の時間刻みが用いられる
- 最も速い運動は、X-H伸縮運動(X=C、N、O、S)で、 3000 cm^{-1} 程度(周期は約10 fs)
- 時間刻み Δt には0.5~1.0 fsを用いる
- X-H伸縮運動の次に速い運動はX-X伸縮運動で 1500 cm^{-1} 程度
- 従って、X-H伸縮運動を除くことができれば時間刻みは2倍にできる
- X-H結合長を固定→SHAKE/RATTLE法

SHAKE/RATTLE法(1)

簡単のために2原子分子を考える
束縛力をかけて2原子間の距離を
 d に固定する



1. 2原子間に働く束縛力を未定係数 λ を用いて表し、velocity Verlet法に従って、時刻 $t+\Delta t$ における座標を計算する

$$\begin{cases} \mathbf{v}'_1 = \mathbf{v}_1(t) + [\mathbf{f}_1(\mathbf{r}(t)) + \lambda \mathbf{r}_{12}(t)] \frac{\Delta t}{2m_1} \\ \mathbf{r}_1(t + \Delta t) = \mathbf{r}_1(t) + \mathbf{v}'_1 \Delta t \end{cases} \quad \begin{cases} \mathbf{v}'_2 = \mathbf{v}_2(t) + [\mathbf{f}_2(\mathbf{r}(t)) - \lambda \mathbf{r}_{12}(t)] \frac{\Delta t}{2m_2} \\ \mathbf{r}_2(t + \Delta t) = \mathbf{r}_2(t) + \mathbf{v}'_2 \Delta t \end{cases}$$

2. 以下の2次方程式を解き、2原子間の距離が d になるように未定係数 λ を求め、1の式に代入する→SHAKE

$$d^2 = |\mathbf{r}_1(t + \Delta t) - \mathbf{r}_2(t + \Delta t)|^2$$

SHAKE/RATTLE法(2)

3. 新しい座標を用いて力 $\mathbf{f}(\mathbf{r}(t+\Delta t))$ を計算する
4. 2原子間に働く束縛力を未定係数 λ を用いて表し、時刻 $t+\Delta t$ における運動量を計算する

$$\begin{cases} \mathbf{v}_1(t+\Delta t) = \mathbf{v}_1 + [\mathbf{f}_1(\mathbf{r}(t+\Delta t)) + \lambda \mathbf{r}_{12}(t+\Delta t)] \frac{\Delta t}{2m_1} \\ \mathbf{v}_2(t+\Delta t) = \mathbf{v}_2 + [\mathbf{f}_2(\mathbf{r}(t+\Delta t)) - \lambda \mathbf{r}_{12}(t+\Delta t)] \frac{\Delta t}{2m_2} \end{cases}$$

5. 運動量に関する以下の束縛条件を満たすように未定係数 λ を決定し、4に代入する□RATTLE

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} |\mathbf{r}_1(t+\Delta t) - \mathbf{r}_2(t+\Delta t)|^2 &= 2(\mathbf{r}_1(t+\Delta t) - \mathbf{r}_2(t+\Delta t)) \cdot (\dot{\mathbf{r}}_1(t+\Delta t) - \dot{\mathbf{r}}_2(t+\Delta t)) \\ &= 2(\mathbf{r}_1(t+\Delta t) - \mathbf{r}_2(t+\Delta t)) \cdot (\mathbf{v}_1(t+\Delta t) - \mathbf{v}_2(t+\Delta t)) = 0 \end{aligned}$$

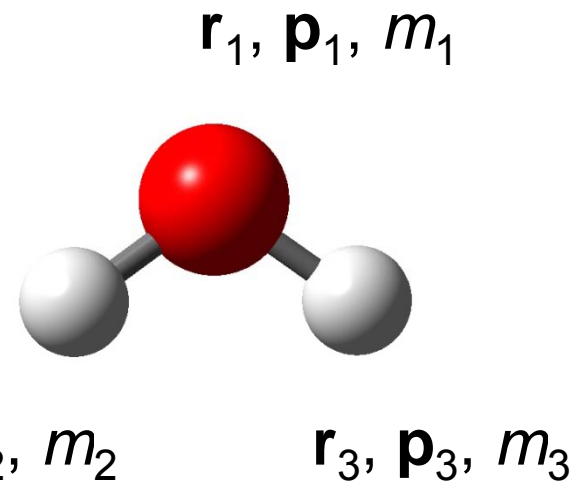
SHAKE/RATTLE法(3)

水分子の例(TIP3P)

$$d_{12} = |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2| = 0.9572 \text{ \AA}$$

$$d_{23} = |\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3| = 1.5136 \text{ \AA}$$

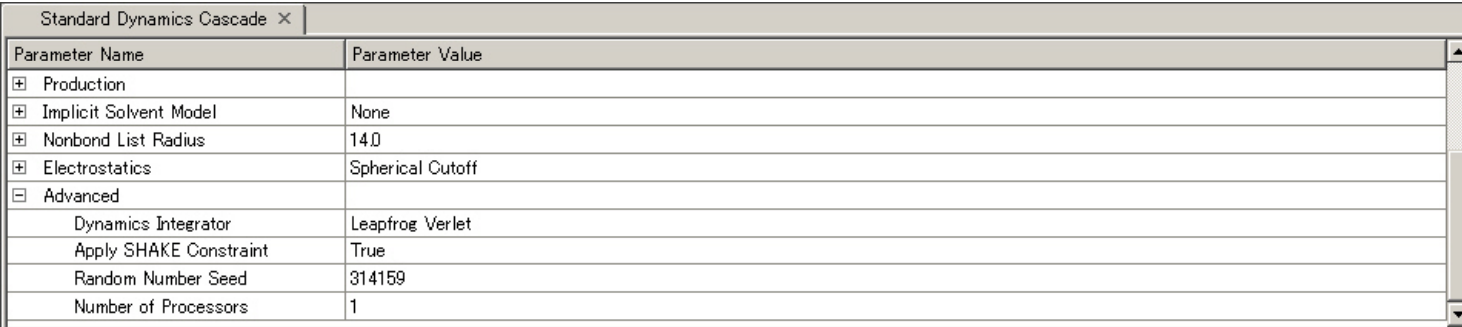
$$d_{31} = |\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1| = 0.9572 \text{ \AA}$$



- このような場合は、連立2次方程式が現れるので解析的に解けない→誤差が一定値(たとえば 10^{-6} Å)以下になるまで繰り返し計算により求める
- TIP3Pモデルは剛体を前提に力場パラメータが決められているので必ずSHAKE/RATTLEを使う

Discovery Studioでの操作

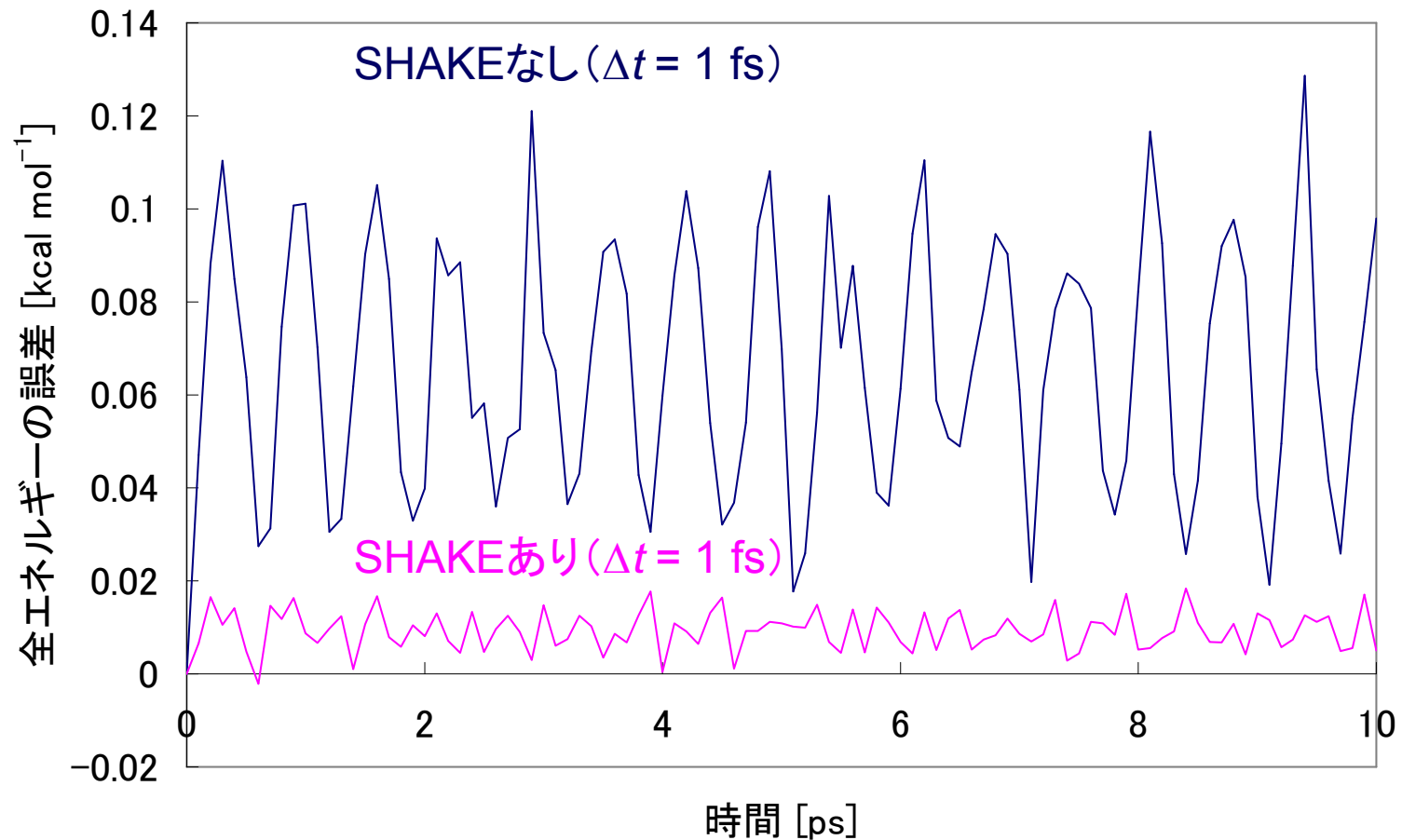
- 標準ではSHAKEは使用されない
- SHAKEを利用する場合は、Standard Dynamics Cascade、Dynamics (Production)などのパラメータのうち、Advancedの左の▷ をクリックして展開し、Apply SHAKE Constraintを「True」にする



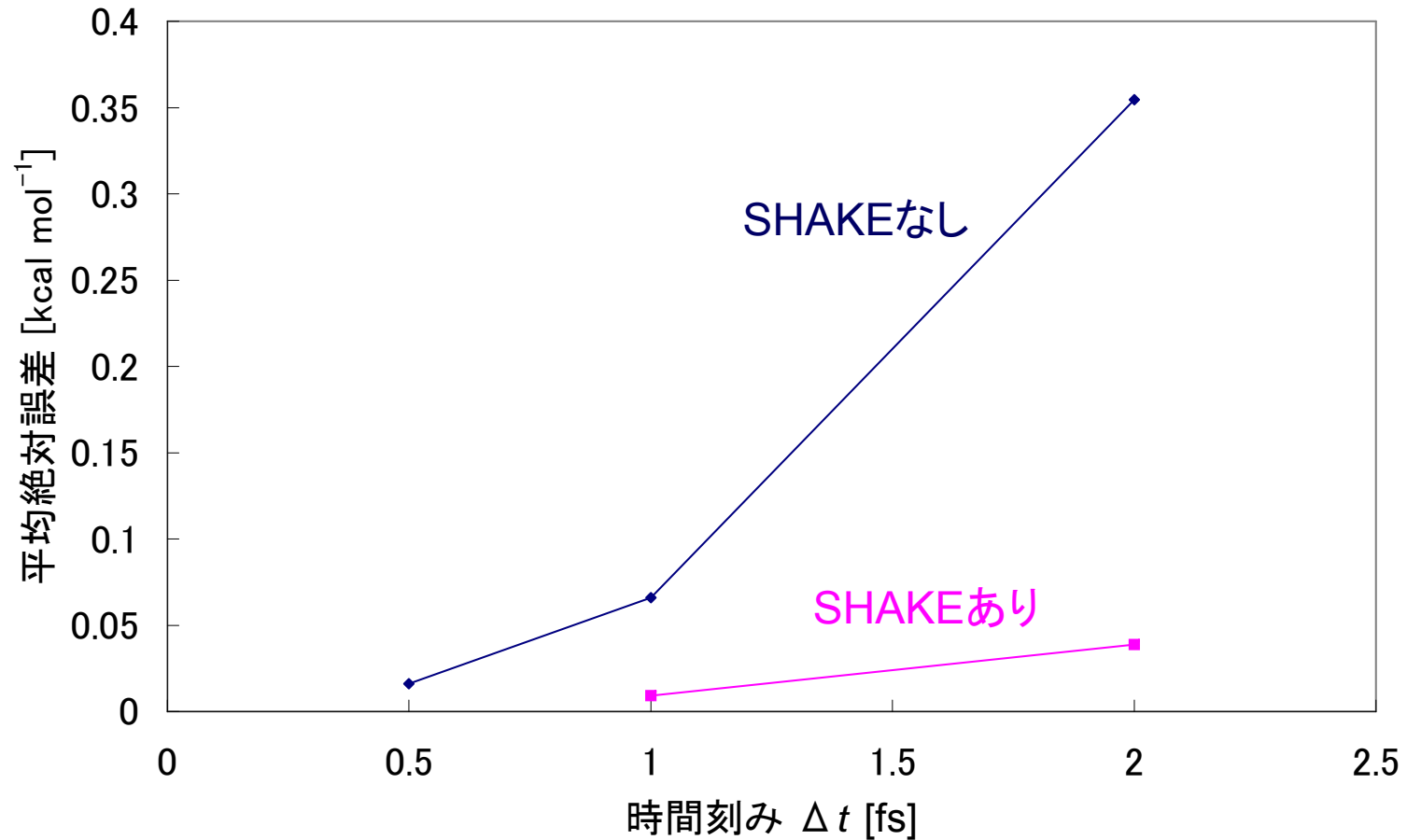
Parameter Name	Parameter Value
Production	
Implicit Solvent Model	None
Nonbond List Radius	14.0
Electrostatics	Spherical Cutoff
Advanced	
Dynamics Integrator	Leapfrog Verlet
Apply SHAKE Constraint	True
Random Number Seed	314159
Number of Processors	1

SHAKEの適用例

Methanolの分子動力学シミュレーション(温度制御なし)における全エネルギーの誤差(初期値との差)の推移



SHAKEの適用例

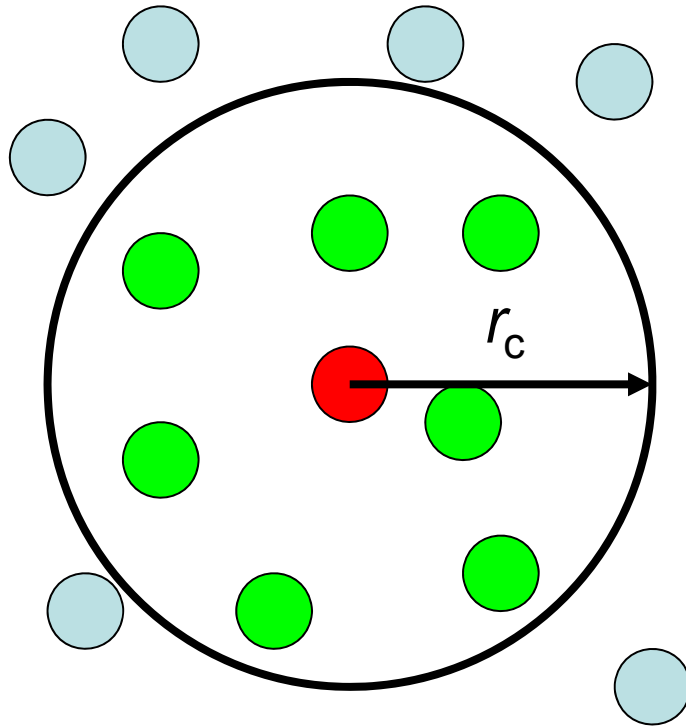


SHAKEを用いると時間刻み2 fsでもSHAKEなしの0.5 fsに匹敵する精度が得られる

非共有結合相互作用の扱い

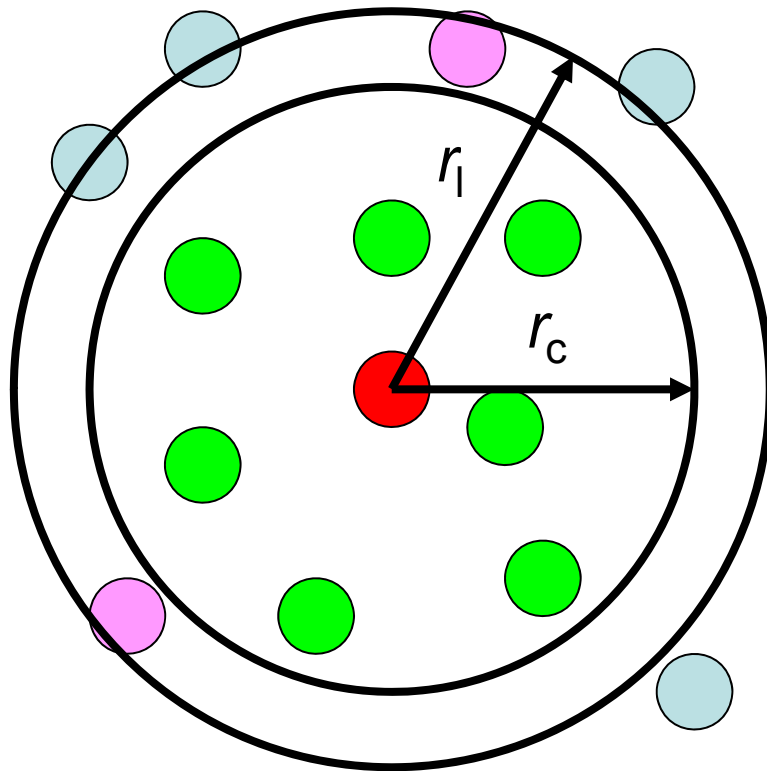
- 非共有結合相互作用は、原子のペアについて計算する必要がある
→ N 原子系では $N(N-1)/2$ のペア
- 非共有結合相互作用は距離が離れるほど弱くなる (van der Waals 引力は r^{-6} に比例、静電相互作用は r^{-1} に比例)
- 離れている原子同士は相互作用しないとみなす → カットオフ法

カットオフ法



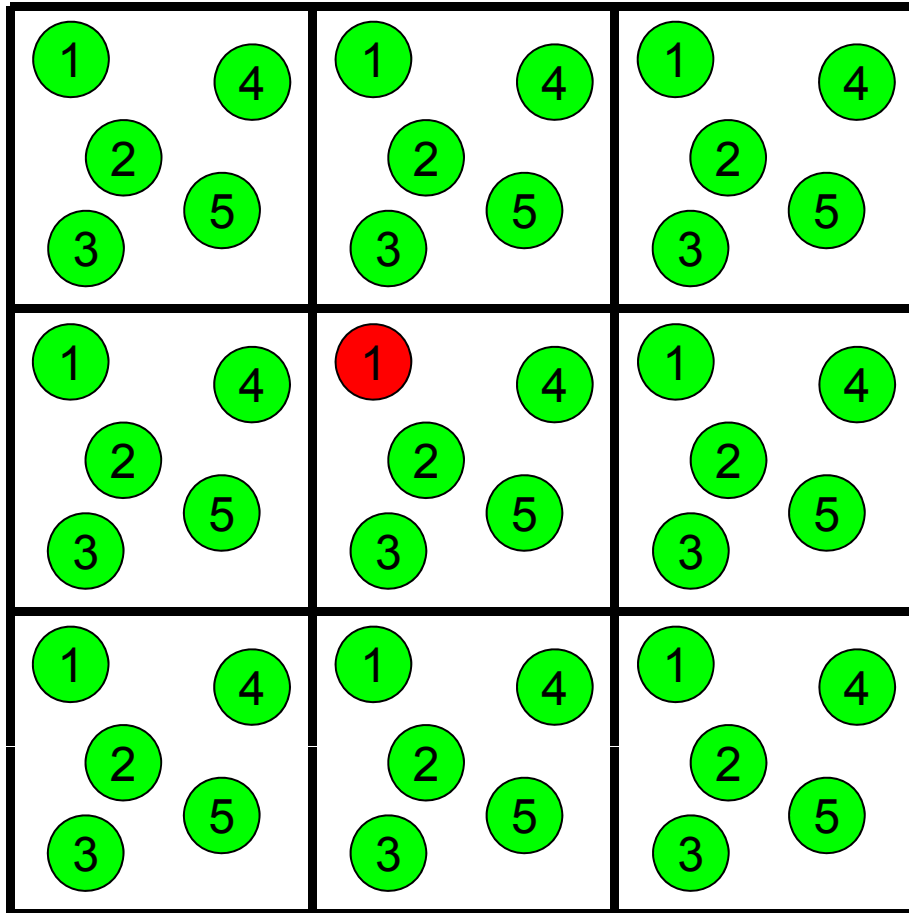
- 原子から半径 r_c の範囲内にある原子との非共有結合相互作用の計算を行う
- この範囲にある原子の平均個数を M とすると、非共有結合相互作用の計算量は $N(N-1)/2$ から NM に減少する

ペアリストの作成



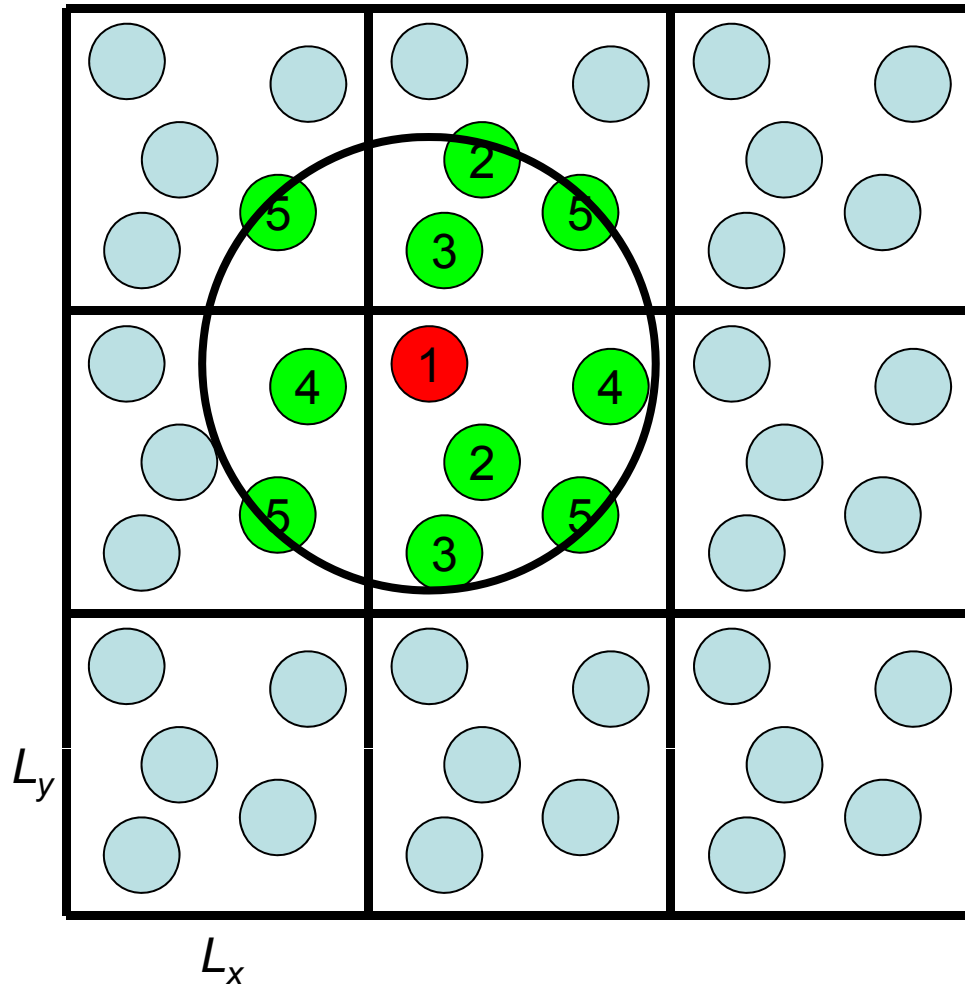
- カットオフ半径 r_c 以内にある原子ペアのリストを作成する必要がある
- この計算量は $N(N-1)/2$
- カットオフ半径 r_c より外側の半径 r_l の範囲でリストを作っておき、原子の最大移動度が $r_l - r_c$ を超えた時にリストを更新するようにすると計算量を削減できる

周期境界条件の場合(1)



- 周期境界条件では基本セルのコピーが無限に続くので全ての原子ペアについて相互作用を**近似せずに**直接計算することは不可能
- カットオフを用いる必要がある

Minimum image convention

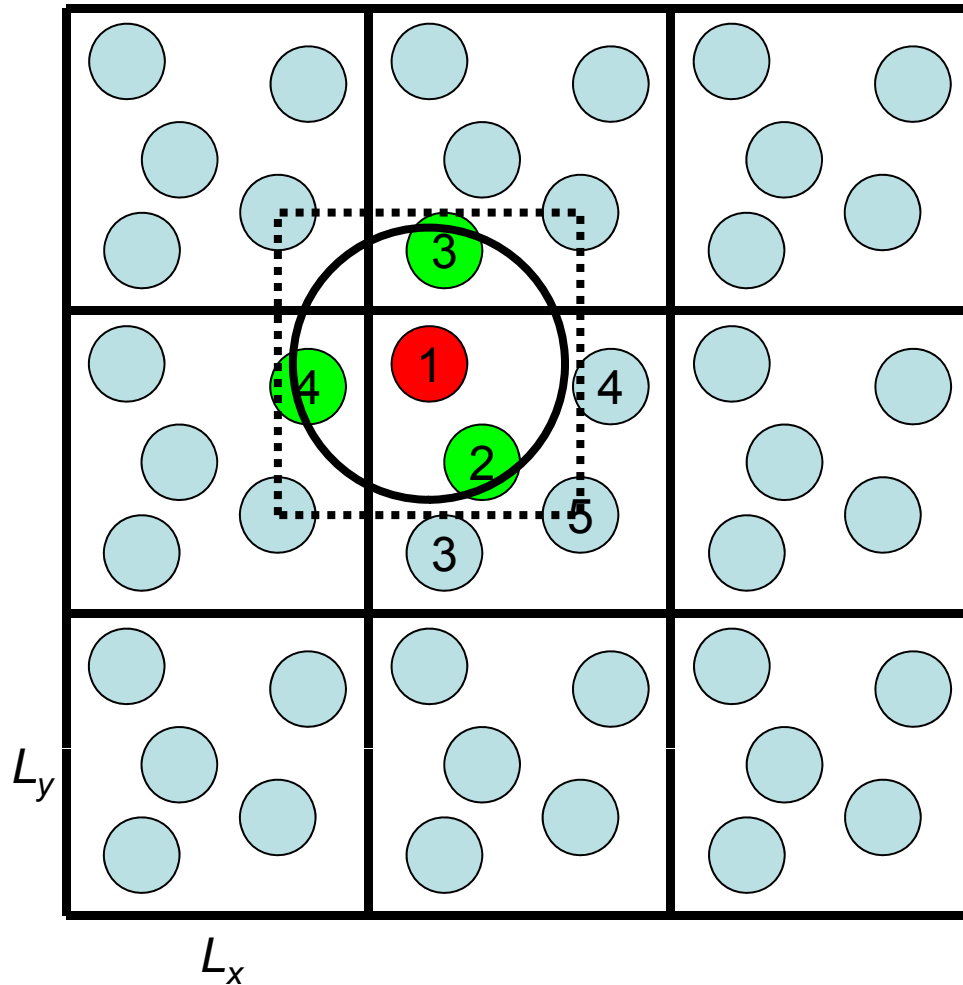


- カットオフ半径によっては、基本セルの周辺のイメージセルも考慮する必要がある
(左の例では $26N^2 + N(N-1)/2$ ペアの計算が必要)
- カットオフ半径 r_c を最も短い基本セルの1辺の長さの2分の1以下にすれば考慮すべきペア数は $N(N-1)/2$ でよい
→ minimum image convention
- イメージセルの原子座標は基本セルの座標をセルの長さだけずらして計算する

$$y'_3 = y_3 + L_y$$

$$x'_4 = x_4 - L_x$$

Minimum image convention



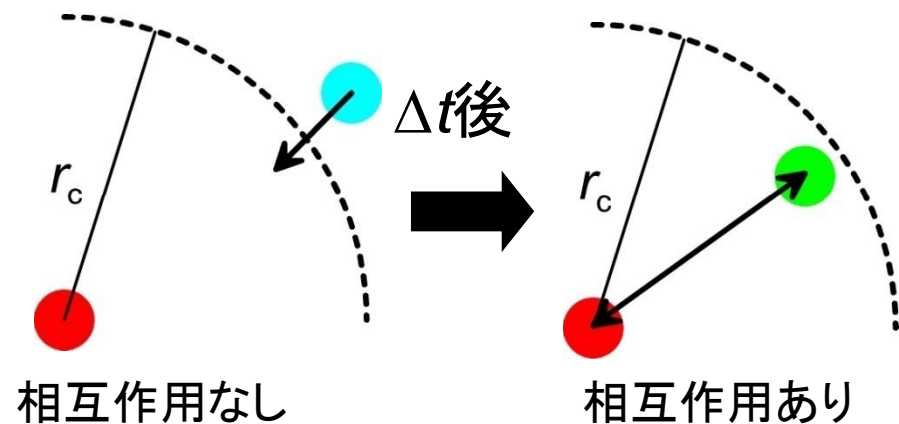
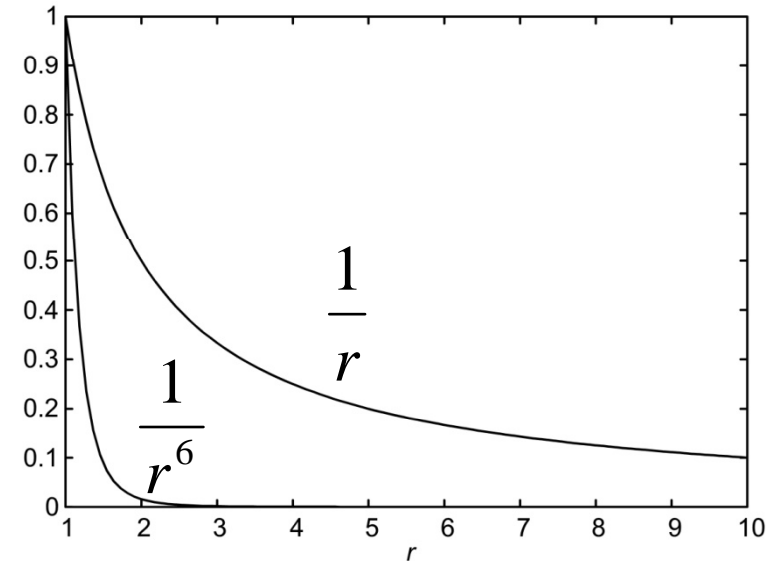
- カットオフ半径によっては、基本セルの周辺のイメージセルも考慮する必要がある
(左の例では $26N^2 + N(N-1)/2$ ペアの計算が必要)
- カットオフ半径 r_c を最も短い基本セルの1辺の長さの2分の1以下にすれば考慮すべきペア数は $N(N-1)/2$ でよい
→ minimum image convention
- イメージセルの原子座標は基本セルの座標をセルの長さだけずらして計算する

$$y'_3 = y_3 + L_y$$

$$x'_4 = x_4 - L_x$$

カットオフ法の問題点

- Van der Waals相互作用は遠距離では、 r^6 の項が支配的
→ 5 Åの距離にある原子に比べて、10 Åの距離にある原子は相互作用が $1/2^6 = 1/64$
→ van der Waals相互作用はカットオフ法で十分な精度で計算可能
- 静電相互作用は r^{-1} に依存
→ 5 Åの距離にある原子に比べて、10 Åの距離にある原子は相互作用が $1/2$
→ カットオフ法では精度良く評価することが困難
- 原子がカットオフ半径の範囲から出入りする際にエネルギーが変動するため、全エネルギーは保存しない

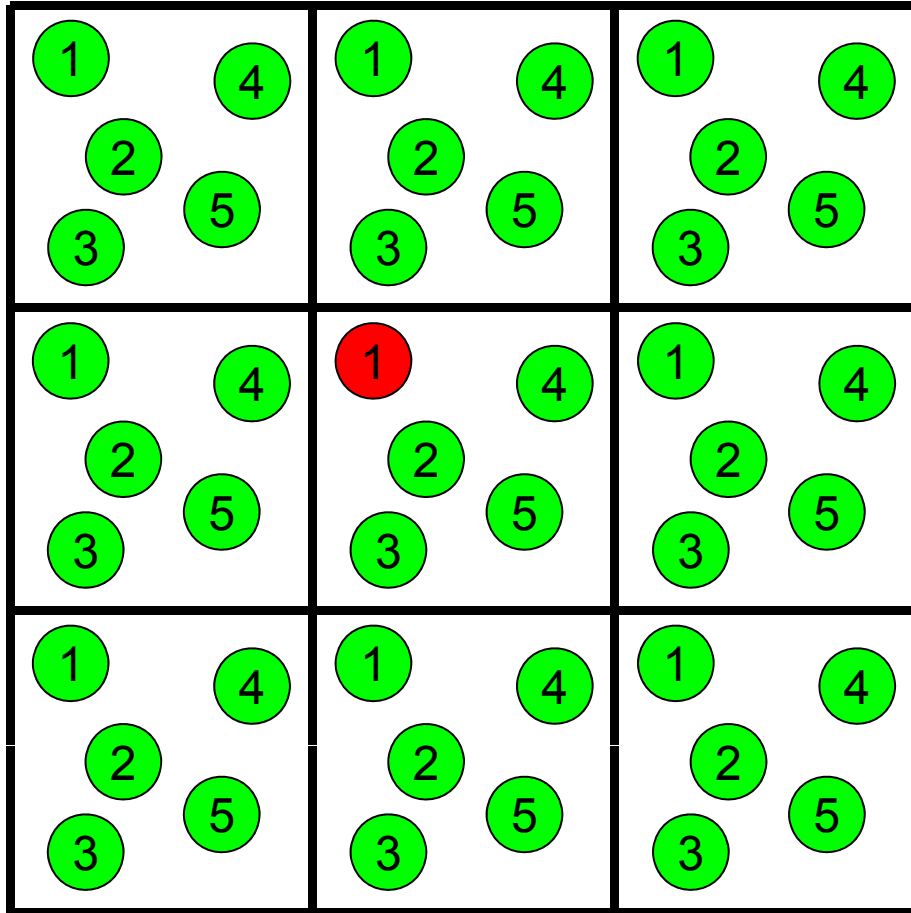


カットオフしない計算法

- 遠距離まで相互作用が及ぶ静電相互作用は、カットオフせずに計算する必要がある
- 遠距離の相互作用を多重極子で近似する
 - Cell multipole法
 - Fast multipole法

→ 主に球状に水分子を配置する場合
- 周期境界条件において、イメージセルからの寄与を近似的に取り込む
 - Ewald法
 - Particle Mesh Ewald法

周期境界条件の場合(2)



中央の基本セル内の原子
同士だけでなく、基本セル
内の原子と周囲のイメー
ジセル内の原子との間の
相互作用も計算したい

原子*i*の位置 \mathbf{r}_i における
静電ポテンシャル:

$$\varphi(\mathbf{r}_i) = \sum_{\mathbf{n}}' \sum_j \frac{q_j}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + L\mathbf{n}|}$$

$\mathbf{n} = 0$ の時は*i* = *j*となるペアは計算しない

Particle Mesh Ewald法(1)

- 点電荷を以下の2つの電荷分布に分ける



$$\rho^\sigma(\mathbf{r}) = \sum_i q_i \left(\frac{1}{2\pi\sigma^2} \right)^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|^2}{2\sigma^2} \right)$$

Particle Mesh Ewald法(2)

- 静電ポテンシャルもそれぞれの電荷分布由来の和で書ける

$$\varphi(\mathbf{r}) = \varphi_1(\mathbf{r}) + \varphi_2(\mathbf{r})$$

φ_1 : 残りの電荷分布由来

φ_2 : ガウス分布に従う電荷分布由来

- このとき、静電相互作用エネルギーは以下のようなになる

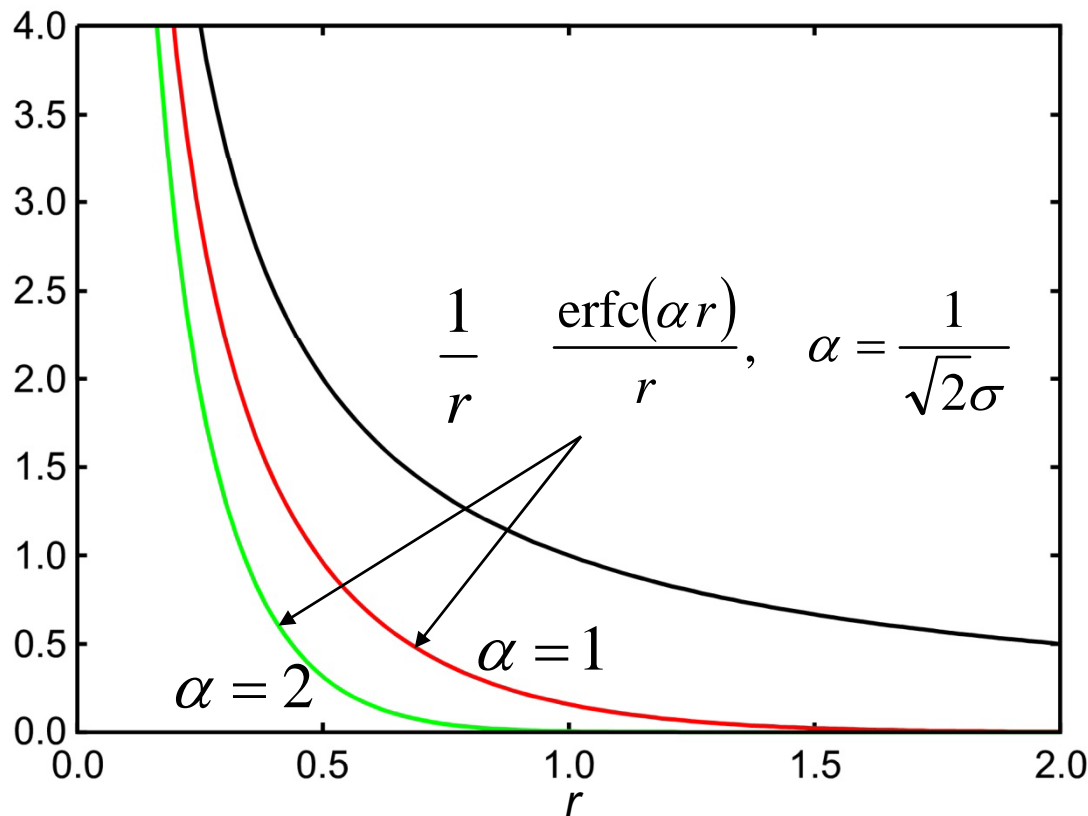
$$\begin{aligned} E &= E_{\text{dir}} + E_{\text{rec}} + E_{\text{self}} \\ &= \frac{1}{2} \sum_i q_i \varphi_1(\mathbf{r}_i) + \frac{1}{2} \sum_i q_i \varphi_2(\mathbf{r}_i) - \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \sum_i q_i^2 \end{aligned}$$

同じ原子同士の相互作用を差し引く

Particle Mesh Ewald法 (3)

$i = j$ のとき $n = 0$ を除く

$$E_{\text{dir}} = \sum_{j \geq i} \sum_{\mathbf{n}} \frac{q_i q_j \operatorname{erfc}\left(\frac{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + L\mathbf{n}|}{\sqrt{2}\sigma}\right)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + L\mathbf{n}|} \approx \sum_{\substack{j > i \\ \text{MIC}}} \frac{q_i q_j \operatorname{erfc}\left(\frac{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}{\sqrt{2}\sigma}\right)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}$$



$\operatorname{erfc}(r)/r$ は $1/r$ と比べて
 速く減衰する
 → パラメータ σ を調整
 し、 $L/2$ 以内で十分減
 衰するようにする
 → minimum image
 convention で相互作用
 を計算すればよい

Particle Mesh Ewald法 (4)

- Poisson方程式 ($\epsilon = 1$)

$$\nabla^2 \phi(\mathbf{r}) = -4\pi \rho(\mathbf{r})$$

- 周期境界条件下では、電荷分布が十分に滑らかであれば、離散フーリエ変換を用いて解くことができる

$$\tilde{\phi}(\mathbf{k}) = \frac{4\pi}{|\mathbf{k}|^2} \tilde{\rho}(\mathbf{k}), \quad \mathbf{k} = \frac{2\pi\mathbf{h}}{L}, \quad \tilde{\rho}(\mathbf{k}) = \frac{1}{V} \int \rho(\mathbf{r}) \exp(-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$\phi(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{k}} \tilde{\phi}(\mathbf{k}) \exp(i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r})$$

$\mathbf{k}=0$ で発散を防ぐため、 $\tilde{\rho}(0)$ 、すなわち全電荷は0にする

Particle Mesh Ewald法 (5)

- エネルギー E_{rec} は以下で計算できる

$$E_{\text{rec}} = \int \rho^{\sigma_1}(\mathbf{r}) \phi^{\sigma_2}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \frac{h^3}{2} \sum_m \rho^{\sigma_1}(\mathbf{r}_m) \phi^{\sigma_2}(\mathbf{r}_m)$$

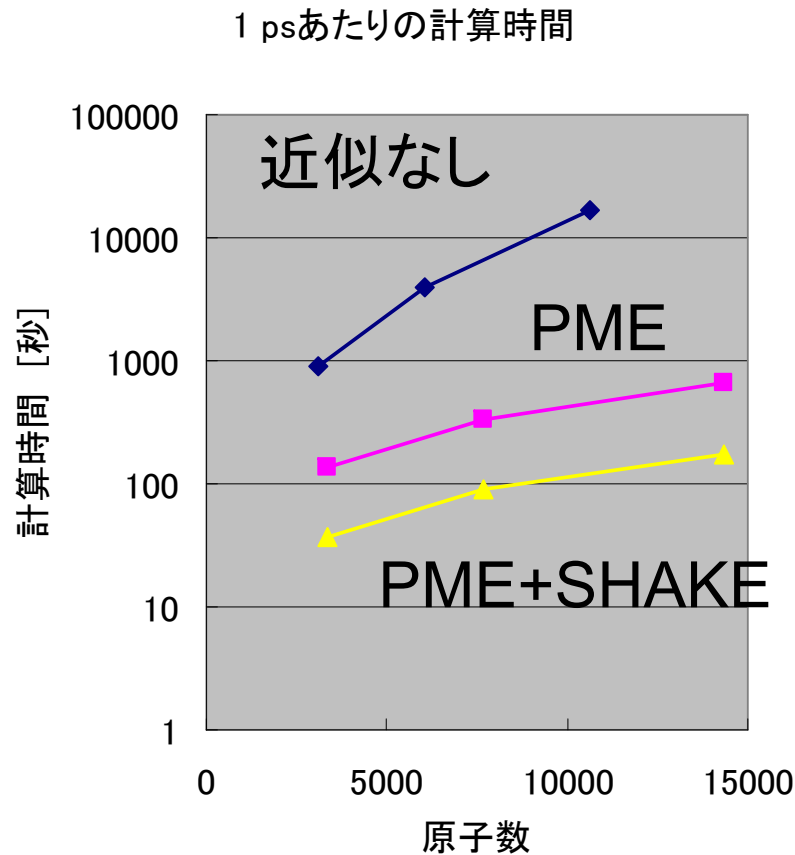
ここで h は、基本セルをグリッドに切ったときのグリッドの幅で、 \mathbf{r}_m はグリッドの点である
また、 σ_1 、 σ_2 は以下を満たす

$$\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} = \sigma$$

Particle Mesh Ewald法(6)

- 以上をまとめると以下のようなになる
 - ガウス分布に従う電荷分布による静電ポテンシャルは、離散Fourier変換を用いて計算する
 - 全電荷は0でなければならない
 - 残りの電荷分布による静電相互作用はパラメータ σ を調整し、この項が小さいカットオフ半径で十分減衰するようにし、minimum image conventionに従って計算する
- 離散Fourier変換に高速フーリエ変換を用いることで、原子数 N の系で $N\log N$ に比例する計算量に削減できる

実際の計算時間



- 水分子の系で計算時間を計測
- 「近似なし」では原子数 N の2乗に比例
- PMEを使用することでほぼ $M \log N$ に比例
- SHAKEを併用することで時間刻みを4倍(2 fs)にでき、計算速度は3.7倍程度高速化した

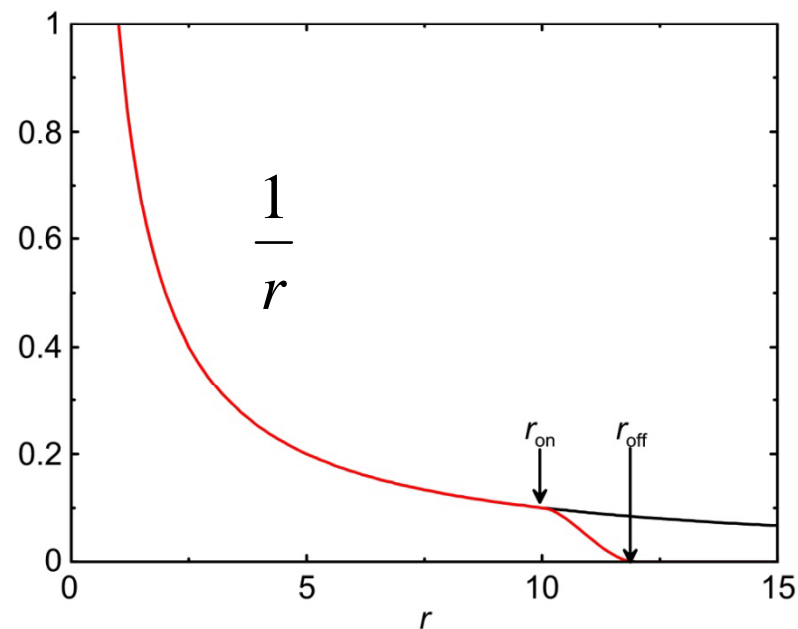
計算の並列化



- 分子動力学シミュレーションで用いるソフトウェアは、並列計算を前提としてプログラムされている
- PCを高速ネットワークで接続したPCクラスタを用いると、安価なシステムで比較的高速なシミュレーションが可能

Discovery Studioでの操作(1)

- 標準では静電相互作用の計算にはカットオフ法が用いられる
- カットオフによるエネルギーの不安定性を緩和するため、スイッチング関数を用いられている



Parameter Name	Parameter Value
Production Type	NVT
Implicit Solvent Model	None
Nonbond List Radius	14.0
Nonbond Higher Cutoff Distance	12.0
Nonbond Lower Cutoff Distance	10.0
Electrostatics	Spherical Cutoff
Advanced	

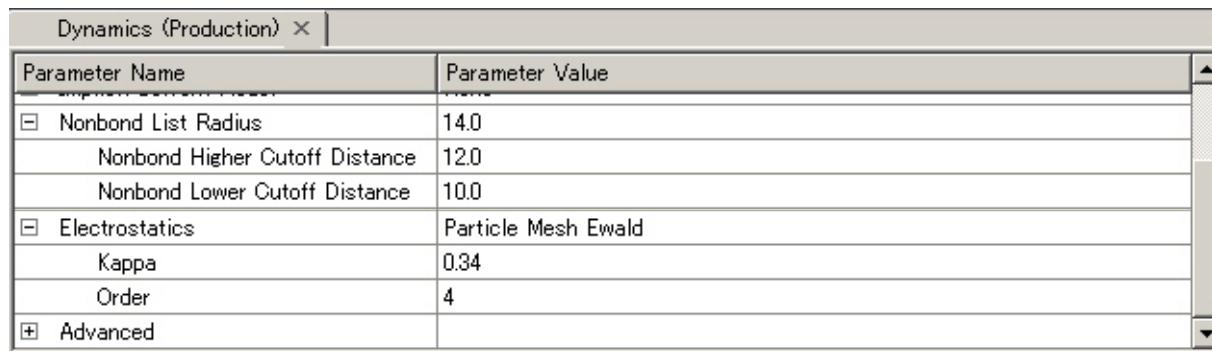
r_l (ペアリスト作成用)

r_{off}

r_{on}

Discovery Studioでの操作(2)

- Electrostaticsに「Particle Mesh Ewald」を選ぶとこの方法を用いて静電相互作用の計算が行われる
- van der Waals相互作用はカットオフ法で計算される
- パラメータ α ($\alpha = 1/\sqrt{2}\sigma$) はKappaで与えられ、 $3/r_{\text{off}}$ と $6/r_{\text{off}}$ の間に設定する
- 系が電氣的に中性でない場合は、SolvationでAdd Counterionを「True」とし、counterionを配置して中性にする



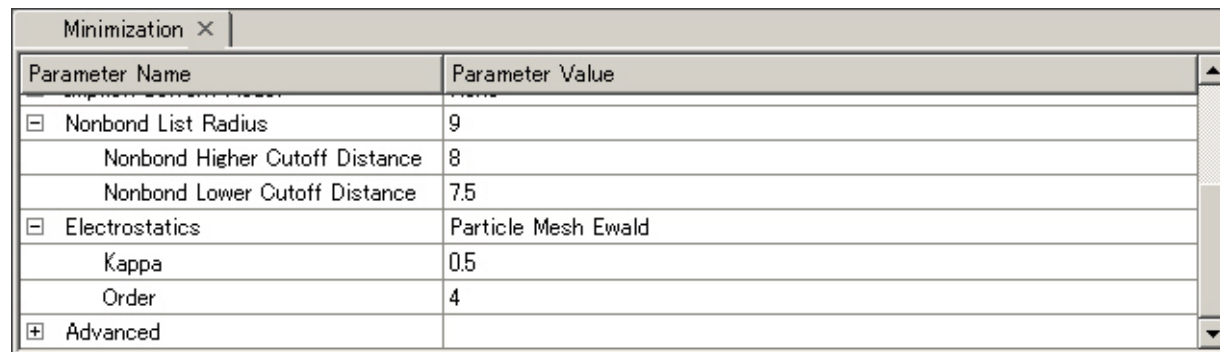
Parameter Name	Parameter Value
<input type="checkbox"/> Nonbond List Radius	14.0
Nonbond Higher Cutoff Distance	12.0
Nonbond Lower Cutoff Distance	10.0
<input type="checkbox"/> Electrostatics	Particle Mesh Ewald
Kappa	0.34
Order	4
<input type="checkbox"/> Advanced	

タンパク質のMDシミュレーション(1)

1. PDB ID 1CRNの構造を開く
2. Force fieldにcharmm22を指定(水素が付加される)
3. Protocolタブから「Simulation」→「Solvation」を開く
4. Input Typed Moleculeにこの分子、Solvation Modelに「Explicit Periodic Boundary」を指定し「Run」
5. 計算が終わったら結果を表示する

タンパク質のMDシミュレーション(2)

6. Protocolタブから「Simulation」→「Minimization」を開く
7. Input Typed MoleculeにSolvationの結果得られた分子(水分子を含む)を指定する
8. Nonbond List Radius、Electrostaticsのパラメータを以下の通り指定し、「Run」



Parameter Name	Parameter Value
<input type="checkbox"/> Nonbond List Radius	9
Nonbond Higher Cutoff Distance	8
Nonbond Lower Cutoff Distance	7.5
<input type="checkbox"/> Electrostatics	Particle Mesh Ewald
Kappa	0.5
Order	4
<input type="checkbox"/> Advanced	

9. 計算が終わったら結果を表示する

タンパク質のMDシミュレーション(3)

10. Protocolタブから「Simulation」→「Equilibration」を開く
11. Input Typed MoleculeにMinimizationの結果得られた分子を指定する
12. 右の通りパラメータを設定し「Run」(7分程度かかる)
 - ステップ数: 2500
 - 時間刻み: 2 fs
 - SHAKE、Particle Mesh Ewald使用
 - 定温 (300 K)・定圧シミュレーション (1 atm = 101,325 Pa)

Parameter Name	Parameter Value
Input Typed Molecule	1CRN(2):1CRN
<input type="checkbox"/> Equilibration	
Steps	2500
Time Step	0.002
Target Temperature	300.0
Adjust Velocity Frequency	25
Save Results Frequency	50
<input type="checkbox"/> Constant Pressure	True
PMass	1000.0
PGamma	25.0
Reference Pressure	1.0
<input checked="" type="checkbox"/> Implicit Solvent Model	None
<input type="checkbox"/> Nonbond List Radius	9
Nonbond Higher Cutoff Distance	8
Nonbond Lower Cutoff Distance	7.5
<input type="checkbox"/> Electrostatics	Particle Mesh Ewald
Kappa	0.5
Order	4
<input type="checkbox"/> Advanced	
Dynamics Integrator	Leapfrog Verlet
Equilibration Constraints	
Apply SHAKE Constraint	True
Equilibration Save Restart File	False
Equilibration Restart File	
Equilibration Random Number ...	314159
Number of Processors	1

課題の提出

- 課題1、課題2それぞれの結果を1つのPowerPointファイルの別々のスライドにまとめ、寺田宛tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jpに送ってください(課題2ではExcelで作成したグラフをPowerPointに貼り付けてください)
- その際件名は「分子モデリング課題」とし、本文に氏名と学生証番号を明記してください