

平成25年5月27日  
分子モデリングと分子シミュレーション

# 分子動力学法実習

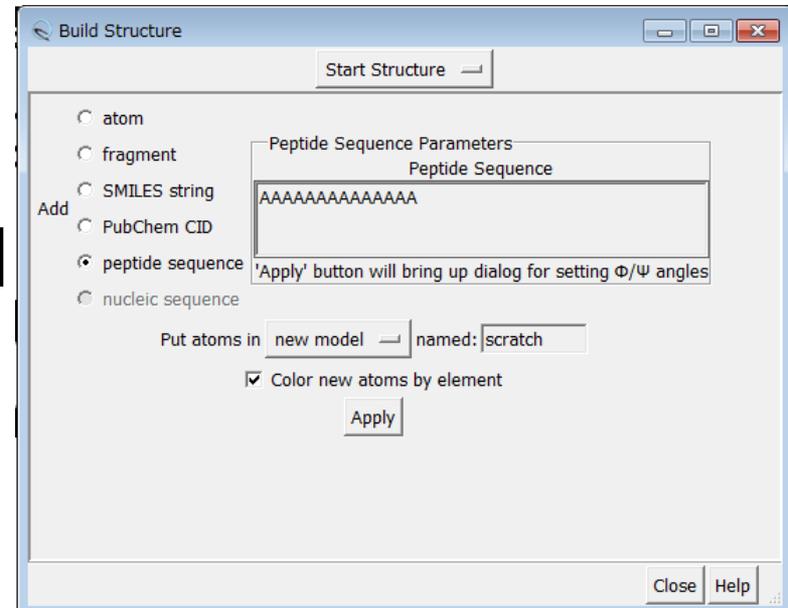
東京大学大学院農学生命科学研究科  
アグリバイオインフォマティクス  
教育研究プログラム  
寺田 透

# 本日の講義内容

- ペプチドの分子動力学シミュレーション
- 水溶液環境のモデル
- ペプチドの分子動力学シミュレーション
  - 課題1
- タンパク質の分子動力学シミュレーション
  - 課題2
- シミュレーションの高速化
- シミュレーション実行上の注意点

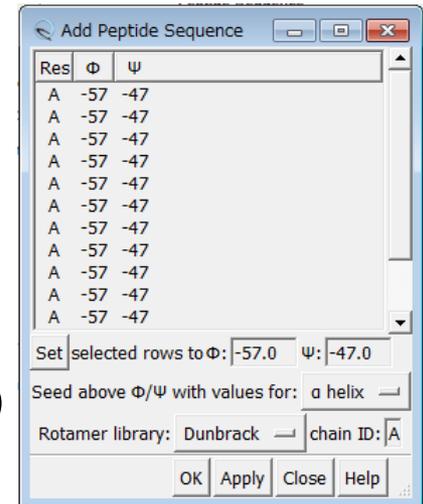
# ペプチドの生成(1)

1. UCSF Chimera 1.7を起動
2. 「Tools」→「Structure Editing」→「Build Structure」を選択
3. 「Start Structure」、  
「peptide sequence」を選択し、Peptide Sequenceに「A」を14個入力し「Apply」



# ペプチドの生成(2)

4. Add Peptide Sequenceウィンドウで主鎖の二面角を指定し「OK」(ここでは $\alpha$  helix構造を作るのでデフォルトのままが良い)
5. メイン画面に生成されたペプチドの構造が現れるので、「Actions」→「Atoms/Bonds」→「show」、  
「Actions」→「Ribbon」→「hide」
6. 「File」→「Save PDB」でala14.pdbとしてデスクトップに保存



# 力場パラメータの割り当て

1. 「Tools」→「Structure Editing」→「AddH」を選択し「OK」→水素原子を付加
2. 「Tools」→「Structure Editing」→「Add Charge」を選択し、Standard residuesの力場に「AMBER ff99SB」を指定し、「OK」
3. 「Tools」→「Amber」→「Write Prmtop」を選択し、Folderが「C:¥Users¥iu¥Desktop」になっていることを確認し、File nameに「ala14」、Select force field typeに「AMBER ff99SB」を指定し「Save」

# 分子動力学シミュレーションの手順

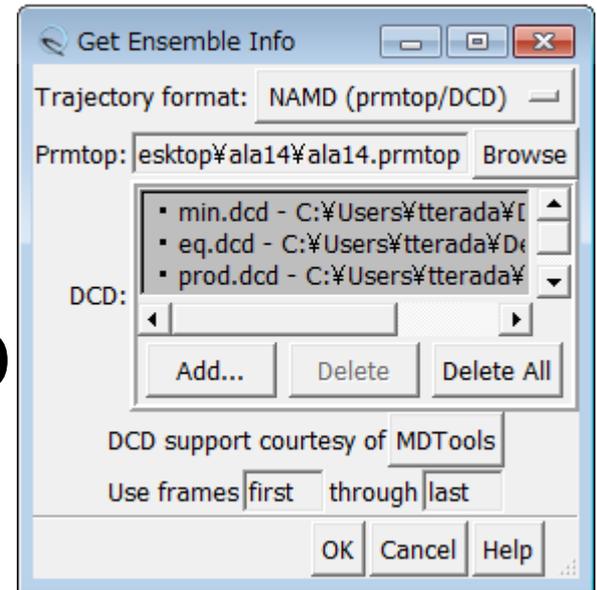
1. 講義のページからnamd2.exeとtcl85t.dllをダウンロードし、デスクトップに保存
2. 講義のページからala14.zipをダウンロードし、デスクトップに保存
3. ala14.zipをダブルクリックして解凍し、生成されたフォルダ(ala14)に、先に作成した、ala14.prmtopとala14.inpcrdを移動
4. run.batをダブルクリックして実行

# 参考：ソフトウェア

- NAMD
  - 本講義で使用。無料。
  - AMBER、CHARMM力場に対応
  - <http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/>
- Gromacs
  - 無料
  - AMBER、CHARMM、GROMOS力場に対応
  - <http://www.gromacs.org/>
- 他にAMBER、CHARMMなど

# シミュレーション結果の表示(1)

1. Chimeraを起動する(起動済みの場合は、「File」→「Close Session」を選択)
2. 「Tools」→「MD/Ensemble Analysis」→「MD Movie」を選択
3. Trajectory formatに「NAMD (prmtop/DCD)」、Prmtopにala14.prmtopを、DCDにmin.dcd、eq.dcd、prod.dcdを指定し、「OK」

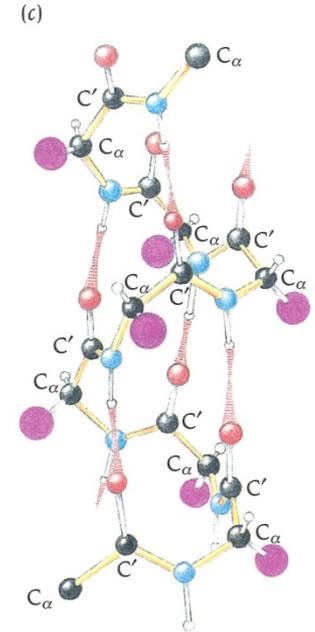
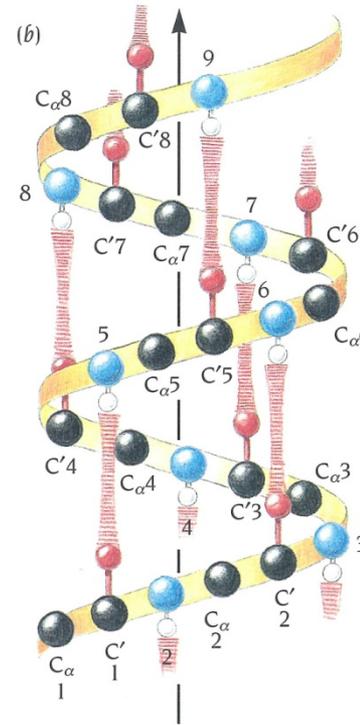


# シミュレーション結果の表示(2)

4. MD Movieウィンドウにある再生ボタンをクリックし、最初はリボンモデルのまま、運動の様子を観察せよ
5. 「Actions」→「Atoms/Bonds」→「show」、  
「Actions」→「Ribbon」→「hide」でスティックモデルに変更せよ
6. 原子の色分けの不具合を、「File」→「Open」でcolor.comを開いて修正し、運動の様子を観察せよ

# 水素結合距離の測定

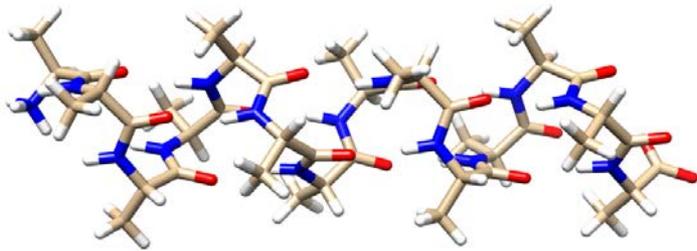
1. MD Movieウィンドウの「Analysis」→「Plot」→「Distances」を選択
2. 原子間距離を測りたい原子のペアの一方をCtrlキーを押しながら左クリックで選択し、もう一方をCtrlキーとShiftキーを押しながら左クリックで選択
3. MD Plotsウィンドウの「Plot」ボタンをクリック



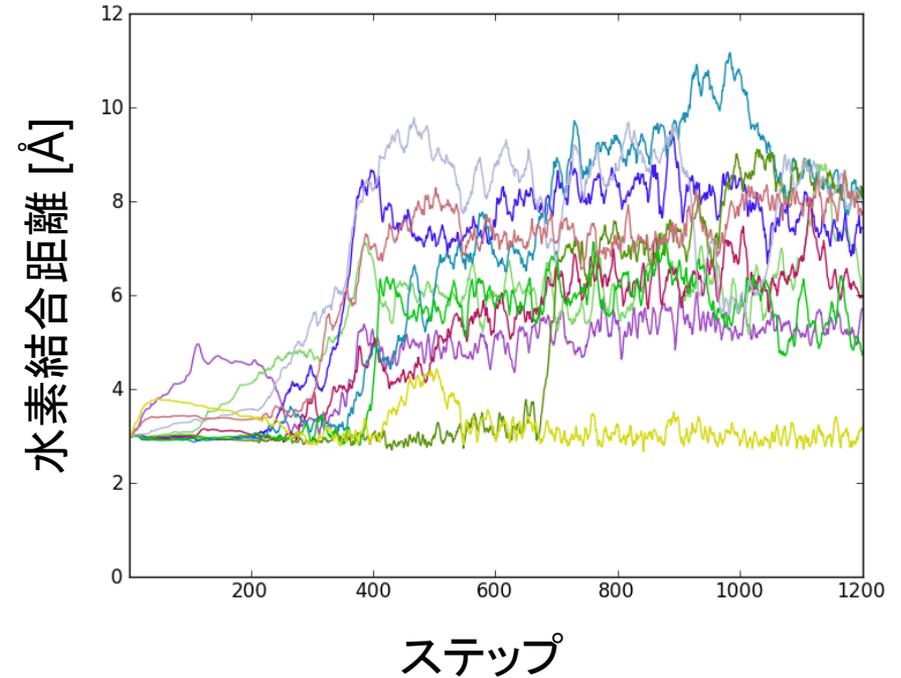
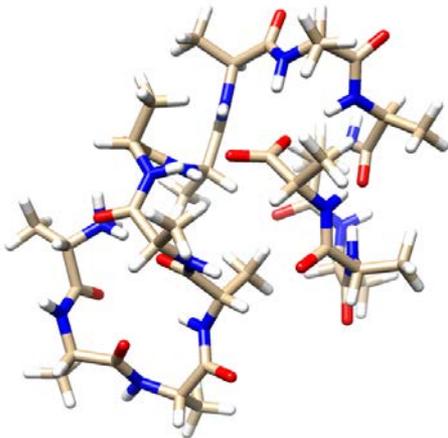
$\alpha$  helixでは*i*番目のカルボニル酸素と*i*+4番目のアミド窒素が水素結合を形成する

# シミュレーションの結果

初期構造



最終構造



シミュレーションによって $\alpha$  helix構造が壊れていることに注意

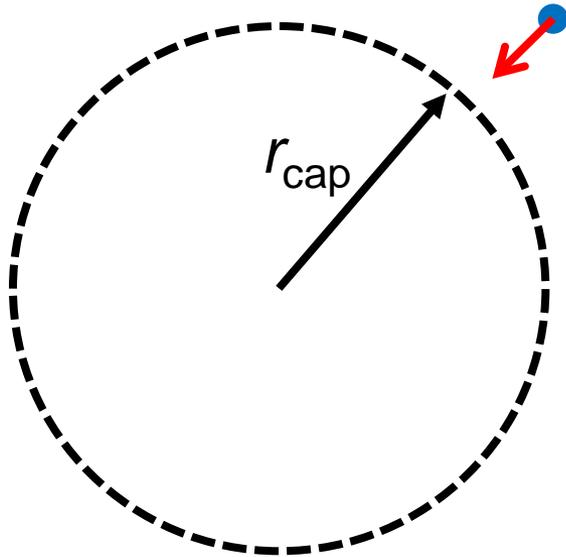
# 水溶液環境のモデル(1)

- 今回のシミュレーション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(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



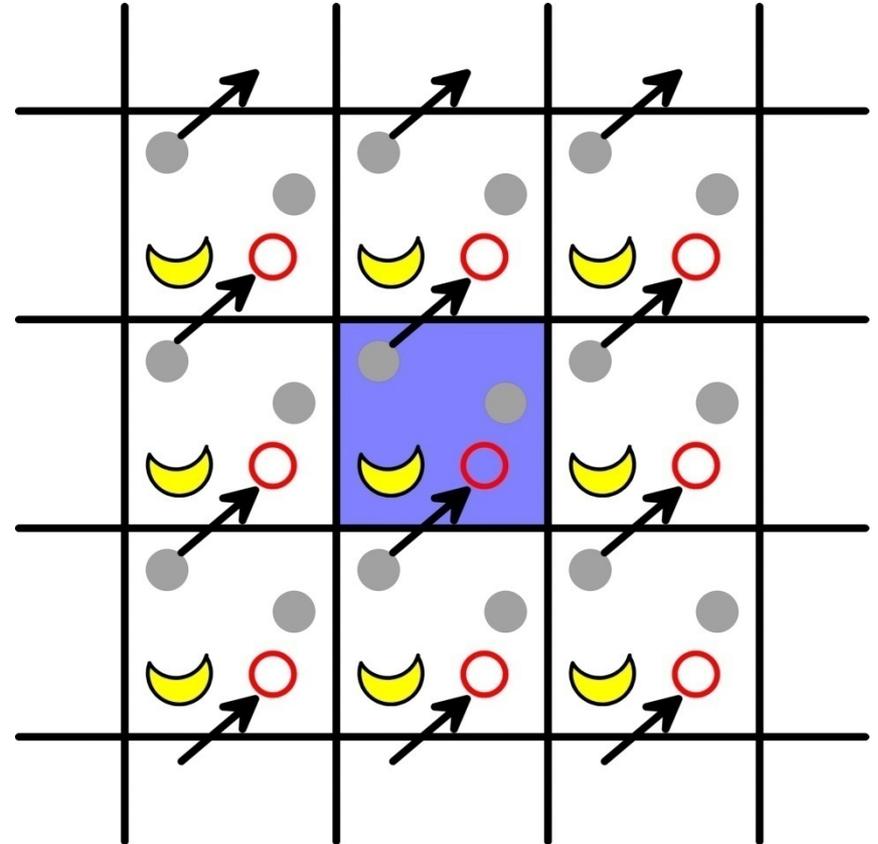
$$r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}$$

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

- 水分子の“蒸発”を防ぐため、分子が半径 $r_{\text{cap}}$ の球の外側に出て行こうとすると、系の中心に向けて束縛力をかける
- 系の表面に位置する水分子は中心付近の水とは異なる環境に置かれる

# 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
- どの分子も同じ環境
- 系が隣接セルからの影響を感じないように、系のサイズを十分に大きくする必要がある



# 圧力の計算

$$F = E - TS, \quad dE = -PdV + TdS$$

$$dF = dE - TdS - SdT = -PdV - SdT$$

$$P = -\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T = kT \left(\frac{\partial \ln Z}{\partial V}\right)_T = \frac{kT}{Z} \left(\frac{\partial Z}{\partial V}\right)_T$$

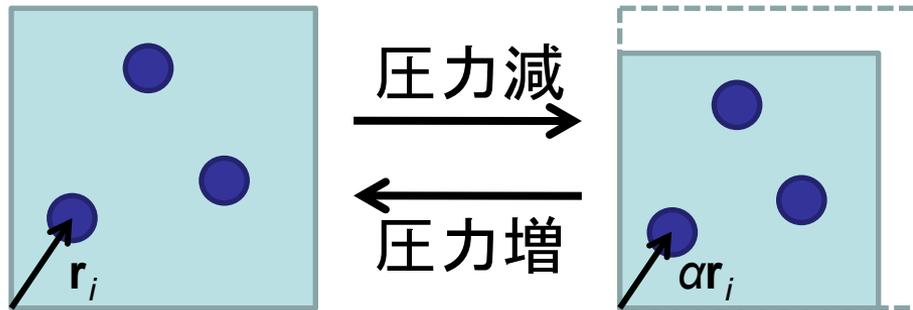
$$= \frac{NkT}{V} + \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i \quad \text{ビリアル定理}$$

$$= \boxed{\frac{NkT}{V}} + \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{f}_{ij} \quad \text{周期境界条件ではこちらを使う}$$

↓  
相互作用のない系(理想気体)では、 $PV = NkT = nRT$

# 圧力の制御

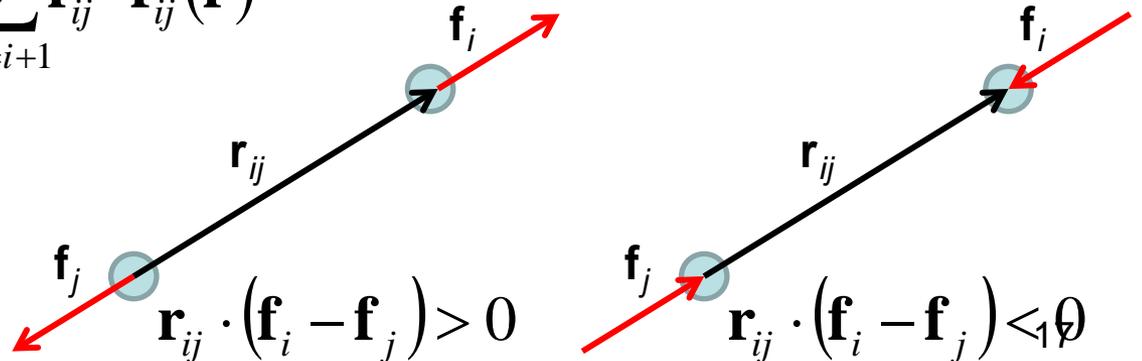
- 周期境界条件における、セルの大きさを変化させることで圧力を制御する



分子の重心位置も同様にスケールされる  
分子内の原子の相対位置は変化しない

- 瞬間的にが  $P < 0$  となることがある

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



# 水溶液中のシミュレーション(1)

1. Chimeraを起動し、ala14.pdbを開く
2. Stick表示に変更し、水素原子を付加する
3. 「Tools」→「Structure Editing」→「Solvate」を選択し、Solvate methodに「Box」、Solvent Modelに「TIP3PBOX」Box sizeに「6」を入力し、「OK」
4. 「Tools」→「Structure Editing」→「Add Charge」で、Standard residuesに「AMBER ff99SB」を指定し、「OK」

# 水溶液中のシミュレーション(2)

5. 「Tools」→「Amber」→「Write Prmtop」を選択し、Folderが「C:¥Users¥iu¥Desktop」になっていることを確認し、File nameに「ala14-wat」、Select force field typeに「AMBER ff99SB」を指定し「Save」
6. 「File」→「Save PDB」を選択し、デスクトップにala14-wat.pdbとして保存
7. 講義のページから、ala14-wat.zipをダウンロードし、デスクトップに保存し、解凍
8. ala14-wat.prmtop, ala14-wat.inpcrd、ala14-wat.pdbを生成したala14-watフォルダに移動

# 水溶液中のシミュレーション(3)

9. ala14-watフォルダを開き、restraint.plをダブルクリック→ala14-wat\_rest.pdbが生成

10. min1.inを以下の通り修正

```
ala14-wat.inpcrd - フォードパッド  
MS UI Gothic 11  
-0.9890000 -13.9610000 -10.6050000 -0.1180000 -14.3350000 -11.76  
-2.9740000 -1.1660000 -11.6830000 -2.3780000 -1.4870000 -12.35  
-2.7160000 -1.6380000 -10.8920000 -11.3670000 -3.1780000 -5.93  
-11.6080000 -2.9100000 -8.8200000 -10.4270000 -3.0070000 -5.8780000  
-11.9930000 -2.2070000 -8.6780000 -11.4770000 -2.8190000 -9.2040000  
-11.3440000 -1.7040000 -8.1870000 -9.2540000 -1.3160000 -7.8510000  
-8.9660000 -1.5710000 -8.7280000 -8.7420000 -1.8690000 -7.2610000  
-9.1870000 -0.3950000 -0.4850000 -8.2600000 -0.6300000 -0.4410000  
-9.2020000 0.4320000 -0.9660000 -0.9520000 -0.8520000 -13.4870000  
-0.7770000 -1.5380000 -14.1310000 -1.6500000 -0.3280000 -13.8800000  
29.4610000 29.6406000 31.3537000 90.0000000 90.0000000 90.0000000
```

セルのサイズの  
情報を転記

```
min1.in - メモ帳  
ファイル(F) 編集(E) 書式(O) 表示(V) ヘルプ(H)  
outputname min1  
DCDfile min1.dcd  
DCDfreq 10  
  
amber yes  
parmfile ala14-wat.prmtop  
ambercoor ala14-wat.inpcrd  
  
stepspercycle 10  
  
cutoff 10.0  
switching off  
  
exclude scaled1-4  
1-4scaling 0.833333  
  
cellBasisVector1 29.4610000 0.0 0.0  
cellBasisVector2 0.0 29.6406000 0.0  
cellBasisVector3 0.0 0.0 31.3537000  
  
PME yes  
PMEGridSizeX 32  
PMEGridSizeY 32  
PMEGridSizeZ 32  
  
fixedAtoms on  
fixedAtomsFile ala14-wat  
  
minimization on  
minimize 2000
```

セルサイズの  
整数値に近く  
2、3、5の積  
で表せる数

ala14-wat.inpcrdをワードパッド  
で開き末尾を表示

# 水溶液中のシミュレーション(4)

11. run.batをダブルクリックし、シミュレーションを以下の順に実行(約7分)

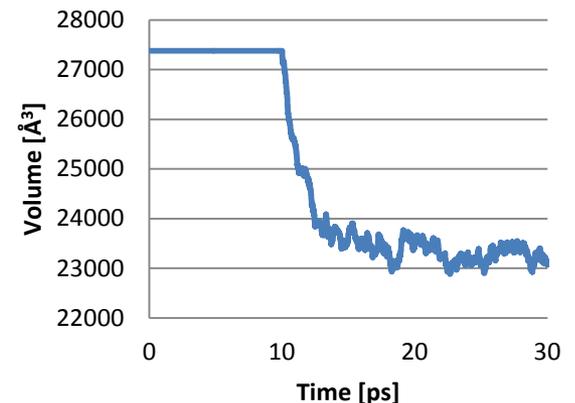
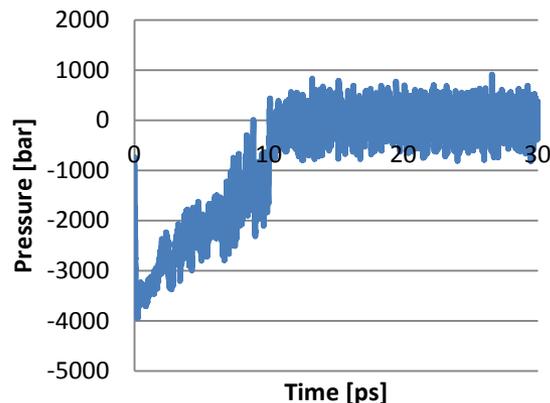
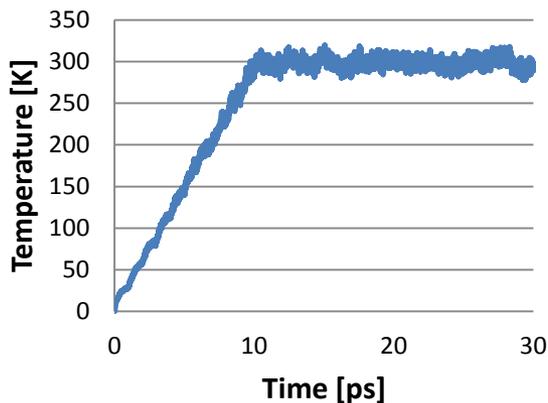
- ① エネルギー最小化(水分子のみ)(min1)
- ② エネルギー最小化(全体)(min2)
- ③ 平衡化(0→300 K)(eq1, 10 ps)
- ④ 平衡化(定圧)(eq2, 10 ps)
- ⑤ プロダクション(prod, 10 ps)

# 結果の解析

1. コマンドプロンプトを起動し、以下を実行

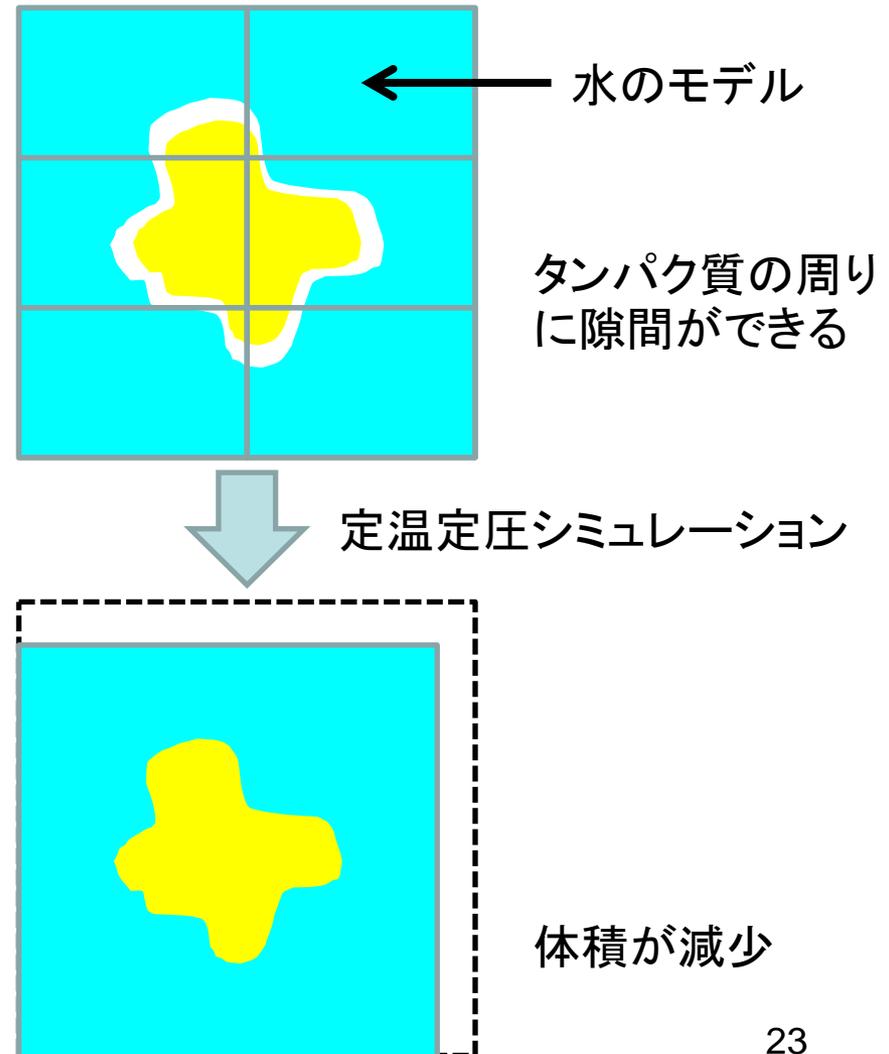
```
> cd Desktop¥ala14-wat  
> energy.pl eq1.log eq2.log prod.log
```

2. energy.csvが生成されるので、Excelで開く



# 平衡化における体積の変化

- 水を配置する際、少数の水分子を小さな系で平衡化したモデルタンパク質の周囲にあてはめているが、タンパク質の原子と衝突する水分子は機械的に取り除いているため、配置した水分子とタンパク質の間に隙間ができる
- 定温定圧シミュレーションを行い、水分子の配置を最適化すると隙間が埋まり、体積が減少する

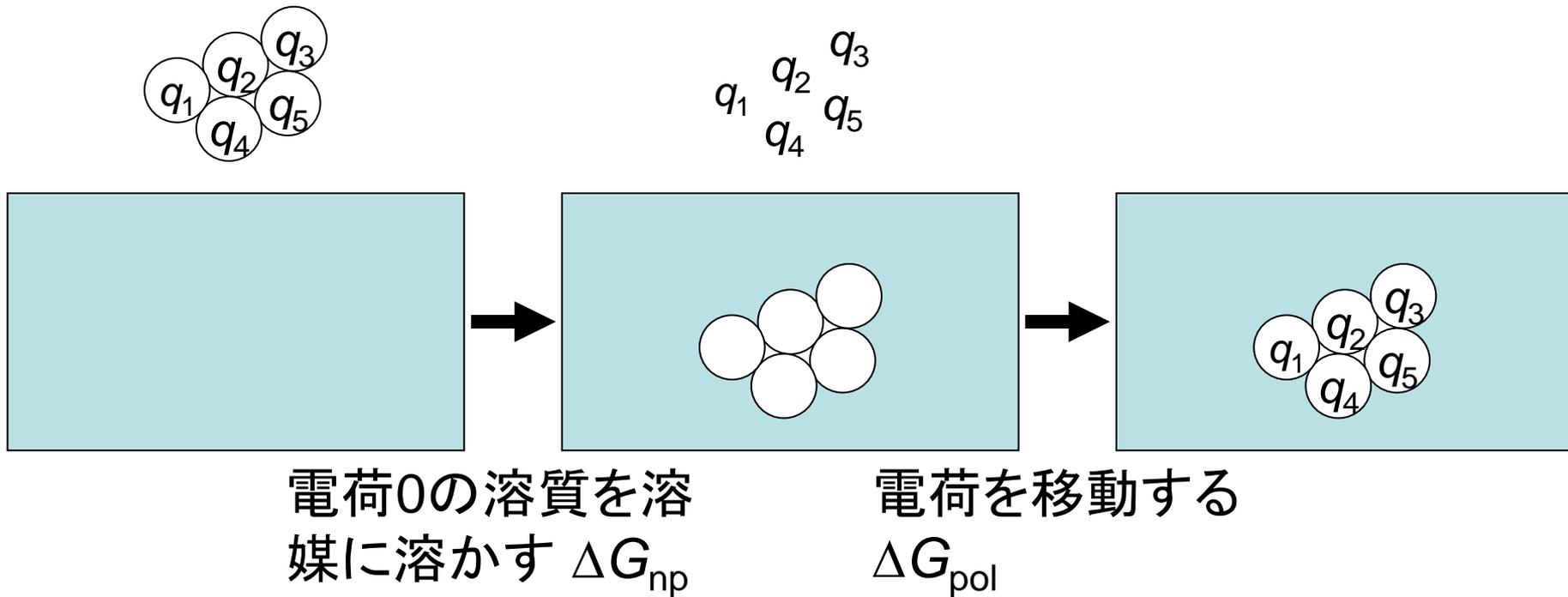


# 課題1

- 平衡化 (eq1、eq2) とプロダクション (prod) における、温度 (TEMP) と圧力 (PRESSURE)、体積 (VOLUME) の時間変化をプロットせよ
  - 時間刻み  $\Delta t$  は 2 fs
- 平衡化 (eq1、eq2) とプロダクション (prod) における、水素結合長の変化をプロットせよ
- これらのプロットから何が言えるか考察せよ

# 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 ( $\Delta G_{np}$ ) 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

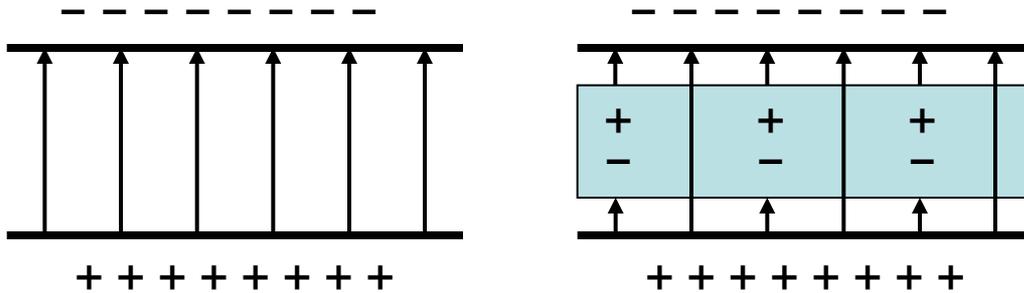
$$\Delta G_{np} = \sigma A + b \quad A: \text{SASA}, \sigma, b: \text{経験的パラメータ}$$

- 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

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

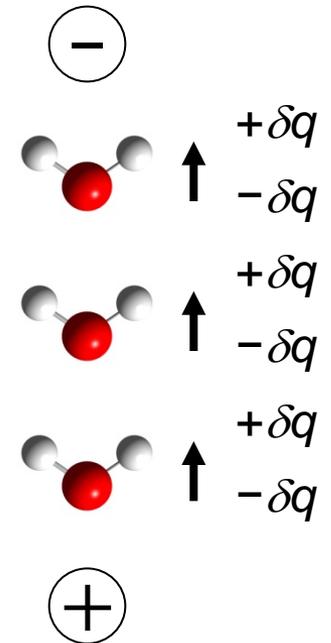
静電ポテンシャル      溶質の電荷分布

# 誘電体



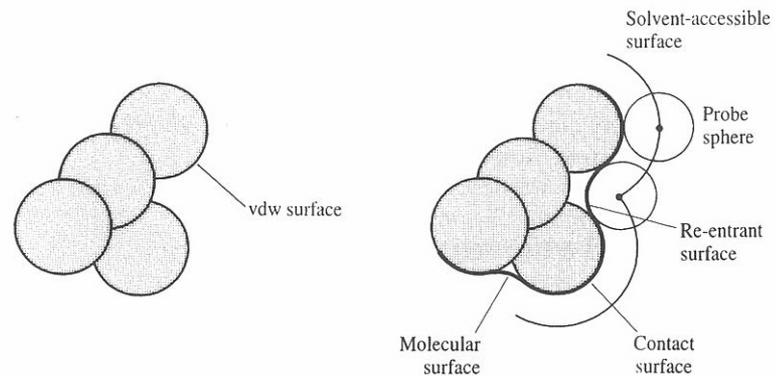
コンデンサーに比誘電率 $\epsilon$ の誘電体を挿入すると、誘電体の表面に電荷が現れ、極板間の電場を打ち消す  
→静電ポテンシャルは $1/\epsilon$ となる

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

- Poisson-Boltzmann方程式の問題点
  - 力の計算ができない
  - 計算コストが高い
- Generalized Bornモデルの特徴
  - イオンの溶媒和自由エネルギーの式を拡張

$$\Delta G_{\text{pol}} = -\frac{q^2}{2a} \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \quad \Rightarrow \quad \Delta G_{\text{pol}} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \sum_{i,j=1}^N \frac{q_i q_j}{f_{\text{GB}}}$$

– 計算コストが低い

$$f_{\text{GB}} = \sqrt{r_{ij}^2 + a_i a_j \exp(-r_{ij}^2 / 4a_i a_j)}$$

– 力を解析的に求めることが可能

# 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

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

$\mu_w^\circ$  : 水溶液中での標準化学ポテンシャル

$\mu_o^\circ$  : 炭化水素の標準化学ポテンシャル

- 現在では比例定数  $\sigma$  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).

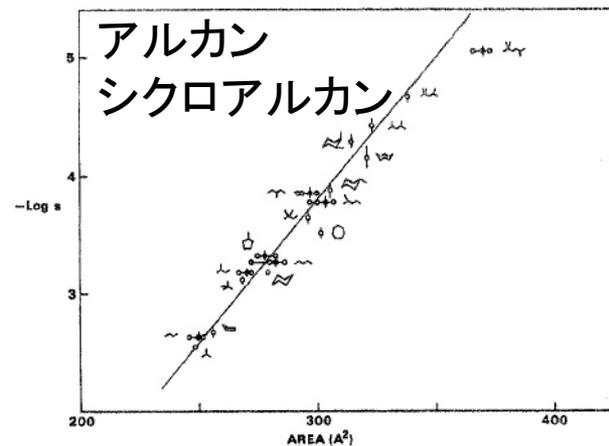


Figure 2. Relationship of cavity surface area to solubility for alkanes and cycloalkanes.

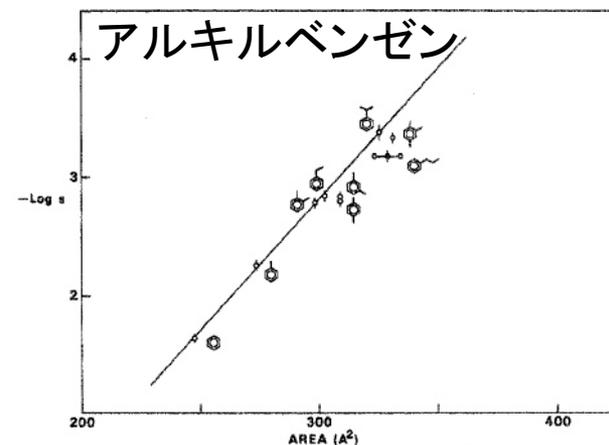


Figure 3. Relationship of cavity surface area to solubility for alkylbenzenes.

# 参考：ソフトウェア

- DelPhi
  - Poisson-Boltzmann方程式を解き、静電ポテンシャルを計算する。無料。
  - [http://wiki.c2b2.columbia.edu/honiglab\\_public/index.php/Software:DelPhi](http://wiki.c2b2.columbia.edu/honiglab_public/index.php/Software:DelPhi)
- AMBER
  - Generalized Bornモデルを使用した分子動力学シミュレーションが可能。有料。
  - <http://ambermd.org/>
- CHARMM
  - Generalized Bornモデルを使用した分子動力学シミュレーションが可能。有料。
  - <http://www.charmm.org/>

# タンパク質のMDシミュレーション(1)

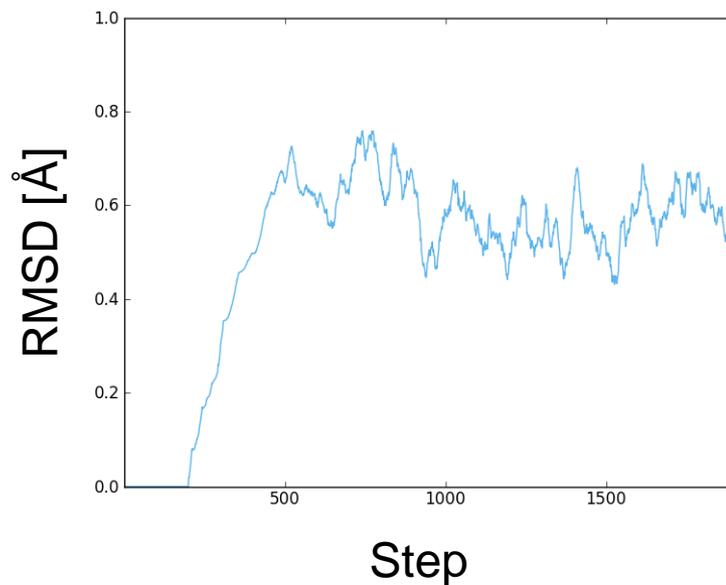
1. ChimeraでPDB ID 1CRNの構造を開く
2. Stick表示に変更する
3. 水素原子を付加する
4. 水分子を直方体状に配置する
5. 電荷を付加する(標準残基の力場パラメータにAMBER ff99SBを指定)
6. パラメータファイルを保存する(ファイル名は1CRN、力場パラメータはAMBER ff99SB)

# タンパク質のMDシミュレーション(2)

7. PDBファイルを保存(ファイル名: 1CRN.pdb)
8. 講義のページから1CRN.zipをダウンロードし、デスクトップに解凍
9. 生成されたフォルダを開き、先程保存した1CRN.prmtop、1CRN.inpcrd、1CRN.pdbを移動
10. restraint.plを実行→1CRN\_rest.pdbが生成
11. min1.inのセルのサイズを修正
12. run.batをダブルクリックし、実行(約18分)

# 初期構造からのずれ (RMSD)

1. ChimeraのMD Movieでmin1.dcd、min2.dcd、eq1.dcd、eq2.dcd、prod.dcdを開く
2. 「Select」→「Atom Specifier」を選択し、Atom Specifier to Selectに「@CA」と入力し「OK」→Ca原子を選択
3. MD Movieのメニューの「Analysis」→「Plot」→「RMSD」を選択
4. Ignore hydrogensを「false」にし、「Plot」



# 課題2

- 初期構造からのC $\alpha$ 原子のずれ(RMSD)の時間変化をプロットせよ
- 平衡化(eq1、eq2)とプロダクション(prod)における、温度(TEMP)と圧力(PRESSURE)、体積(VOLUME)の時間変化をプロットせよ
  - 時間刻み $\Delta t$ は2 fs
- 1CRN分子内の水素結合を2つ以上について、この水素結合距離の時間変化をプロットせよ(どの残基のどの原子間か明示すること)
- これらのプロットから何が言えるか考察せよ

# 計算時間(1)

- 対象: 球状に配置した水分子(TIP3Pモデル)
- Amber 11のSanderモジュール使用
- 計算にはIntel Xeon Processor 8コア使用
- 時間刻み $\Delta t$ 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	$T_{\text{total}}$ [s]	比率	$T_{\text{nb}}$ [s]	$T_{\text{nb}}/T_{\text{total}}$
3087	35	1.0	35	0.983
6066	137	3.9	136	0.995
10608	420*	12.0	419	0.998

\*1 nsあたり4.9日かかる

# 分子シミュレーションの効率化

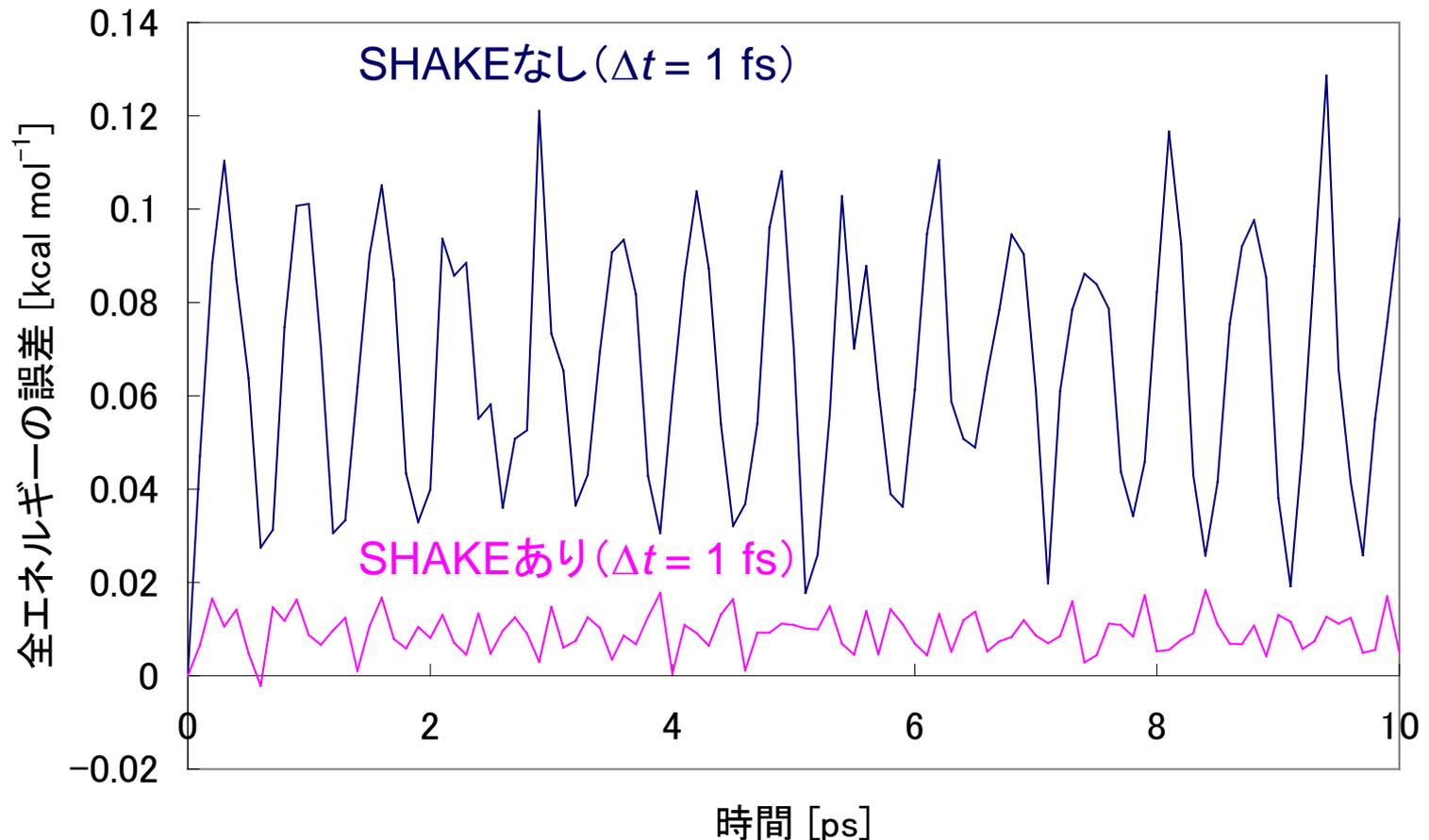
- 時間刻み $\Delta t$ を長くする
  - SHAKE法
  - 多重時間積分法
- 非共有結合相互作用の計算の近似
  - カットオフ法
  - 多重極子展開法
  - Particle mesh Ewald (PME) 法
- 本講義では赤枠の3つの方法について解説

# SHAKE法

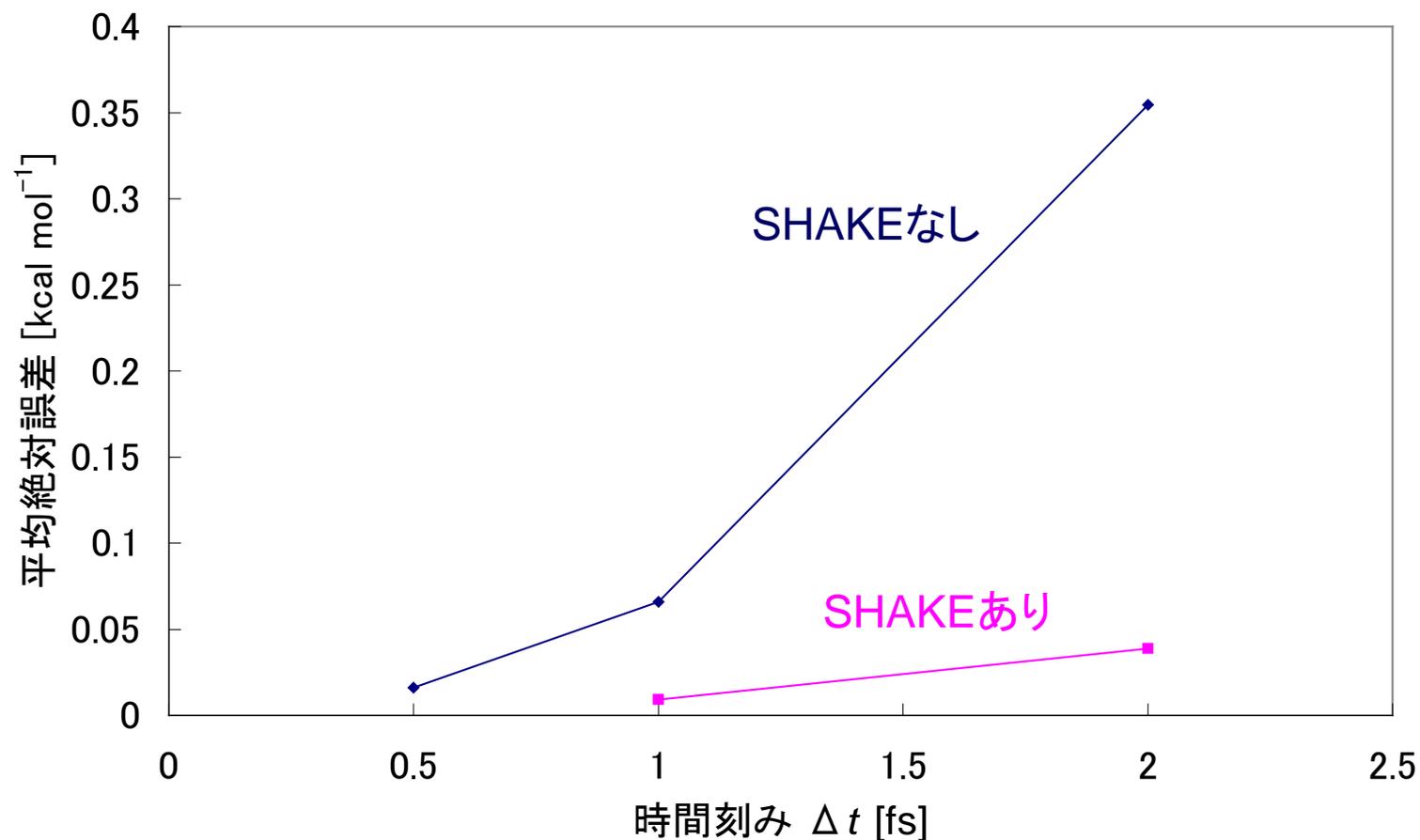
- 時間刻みは、最も速い運動の周期の10分の1から20分の1
- 最も速い運動は、X-H伸縮運動  
→周期は約10 fs →  $\Delta t = 0.5 \sim 1$  fs
- 次に速い運動は、X-X伸縮運動  
→周期は約20 fs
- SHAKE法によりX-H結合長を固定  
→長い時間刻み ( $\Delta t = 2$  fs) の使用が可能

# 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

# NAMDにおける設定(1)

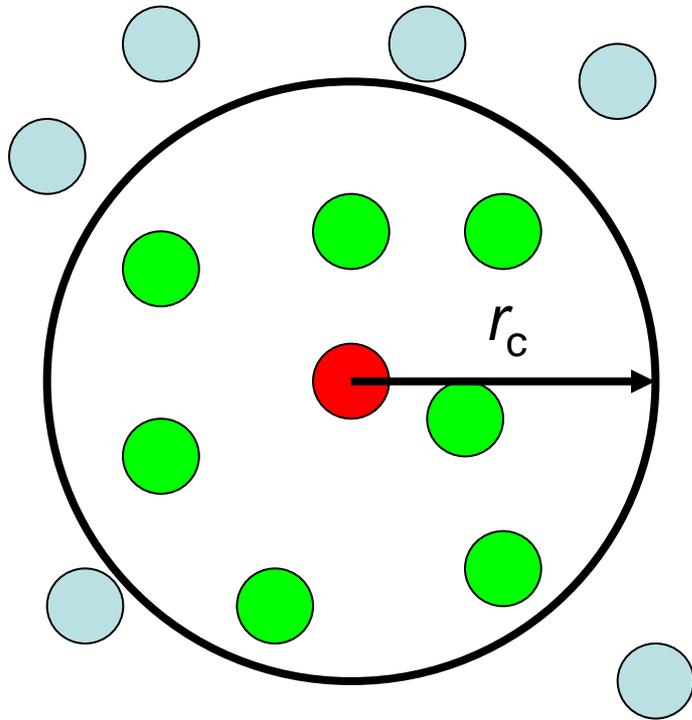
- SHAKEを使う場合は以下の設定を行う

```
rigidBonds      all  
useGroupPressure  yes
```

# 非共有結合相互作用の扱い

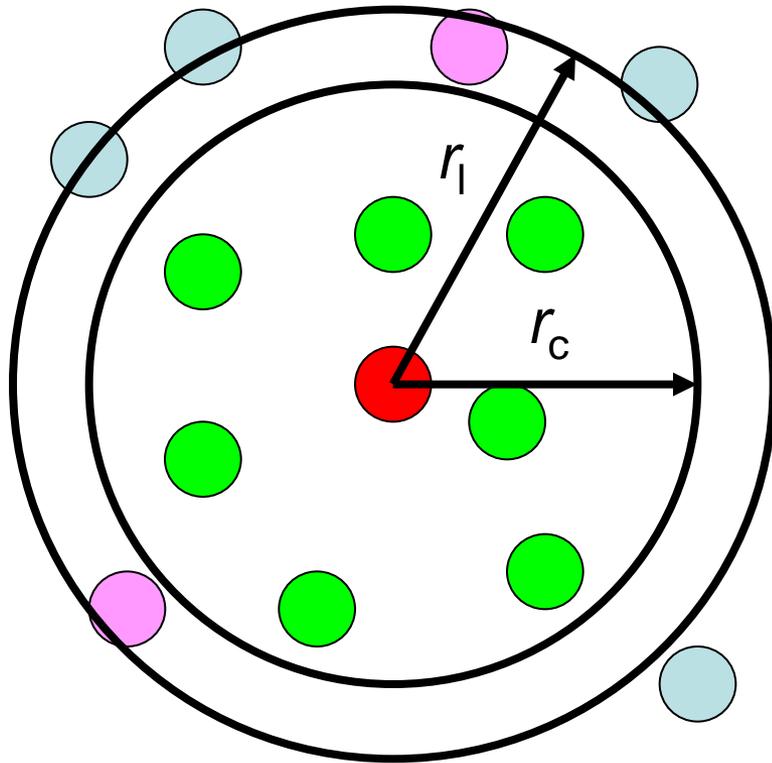
- 非共有結合相互作用は、原子のペアについて計算する必要がある  
→  $N$ 原子系では  $N(N-1)/2$  のペア
- 非共有結合相互作用は距離が離れるほど弱くなる (van der Waals 引力は  $r^{-6}$  に比例、静電相互作用は  $r^{-1}$  に比例)
- 離れている原子同士は相互作用しないとみなす → カットオフ法

# カットオフ法



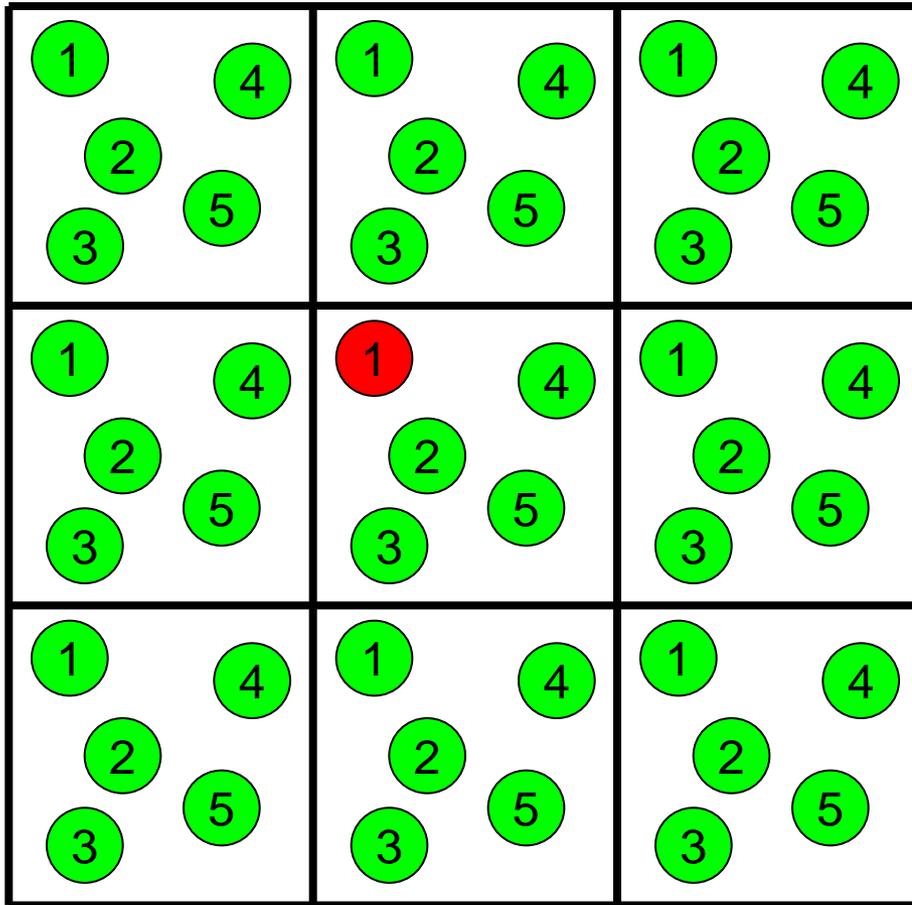
- 原子から半径 $r_c$ の範囲内にある原子との非共有結合相互作用の計算を行う
- この範囲にある原子の平均個数を $M$ とすると、非共有結合相互作用の計算量は $N(N-1)/2$ から $NM$ に減少する

# ペアリストの作成



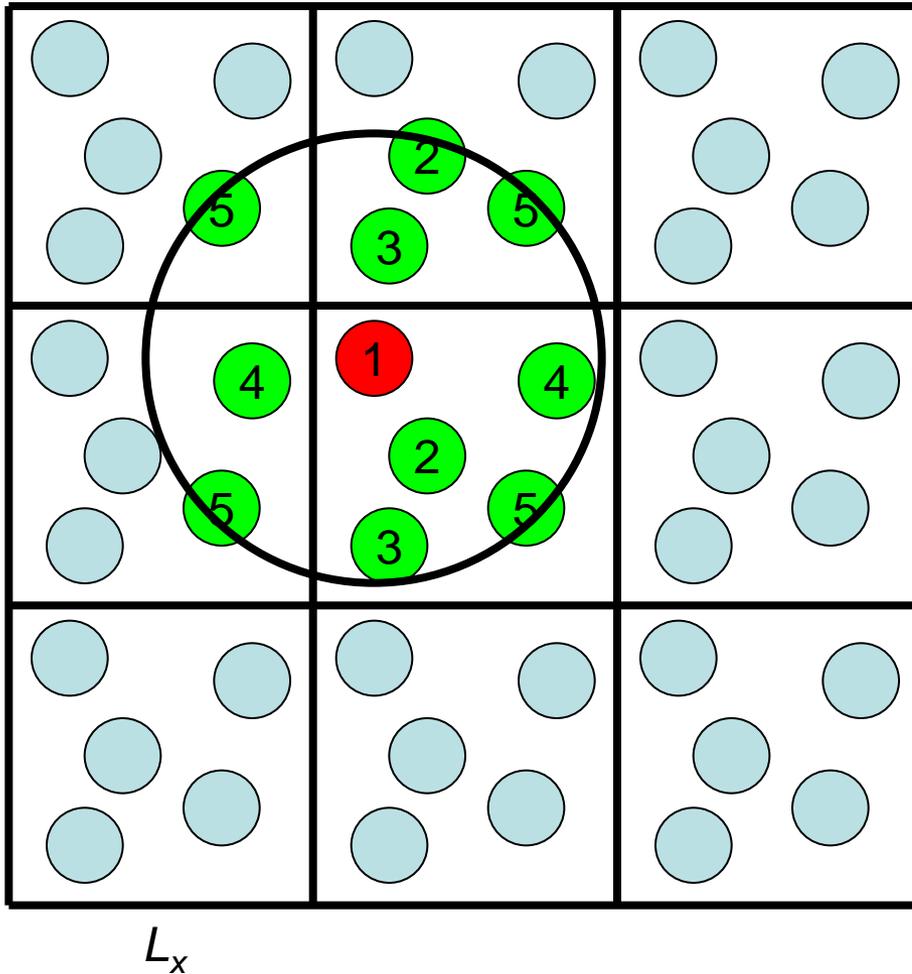
- カットオフ半径 $r_c$ 以内にある原子ペアのリストを作成する必要がある
- この計算量は $N(N-1)/2$
- カットオフ半径 $r_c$ より外側の半径 $r_l$ の範囲でリストを作っておき、原子の最大移動度が $r_l - r_c$ を超えた時にリストを更新するようにすると計算量を削減できる

# 周期境界条件の場合(1)



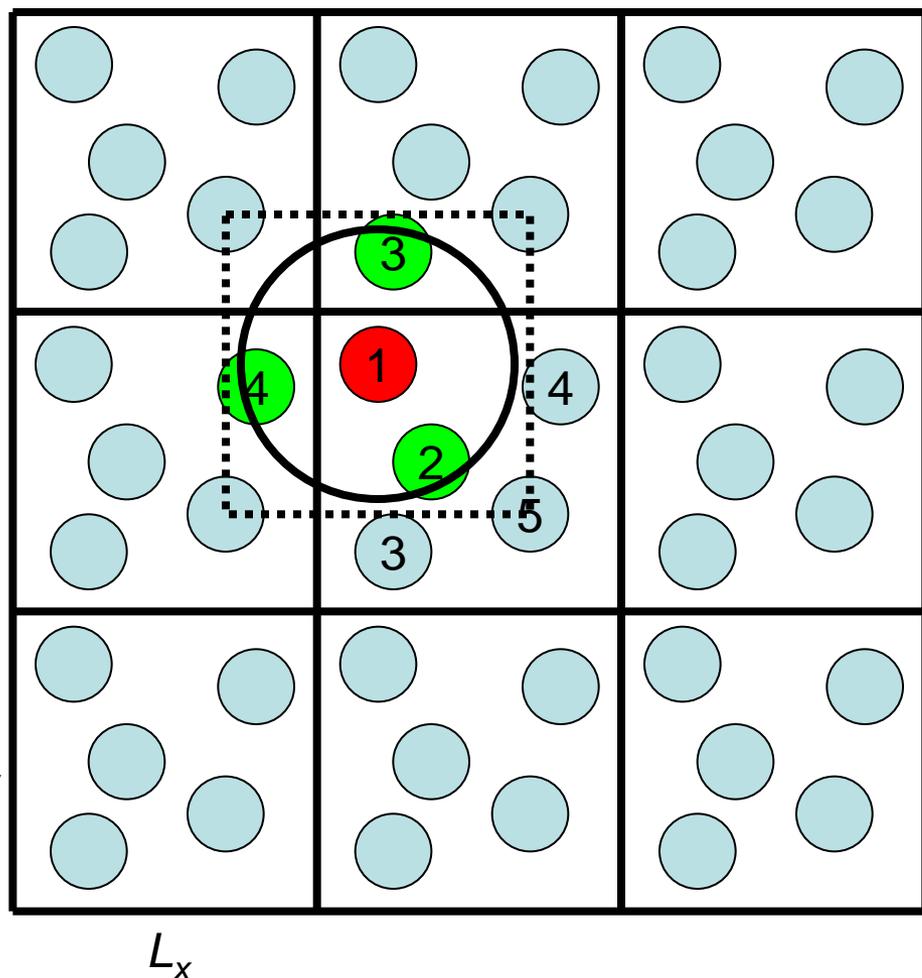
- 周期境界条件では基本セルのコピーが無限に続くので全ての原子ペアについて相互作用を**近似せずに**直接計算することは不可能

# カットオフ法の適用



- 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)

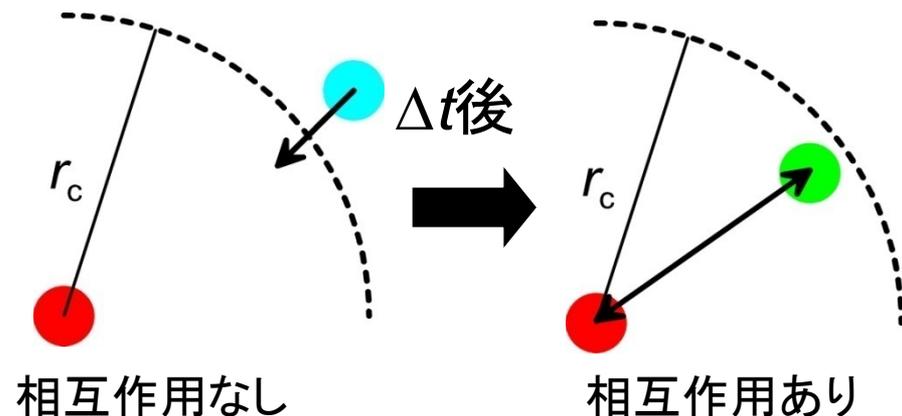
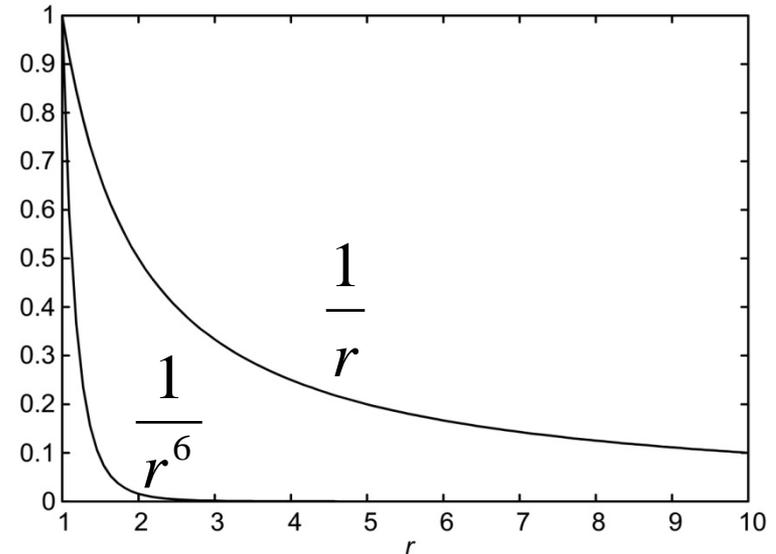
# Minimum image convention



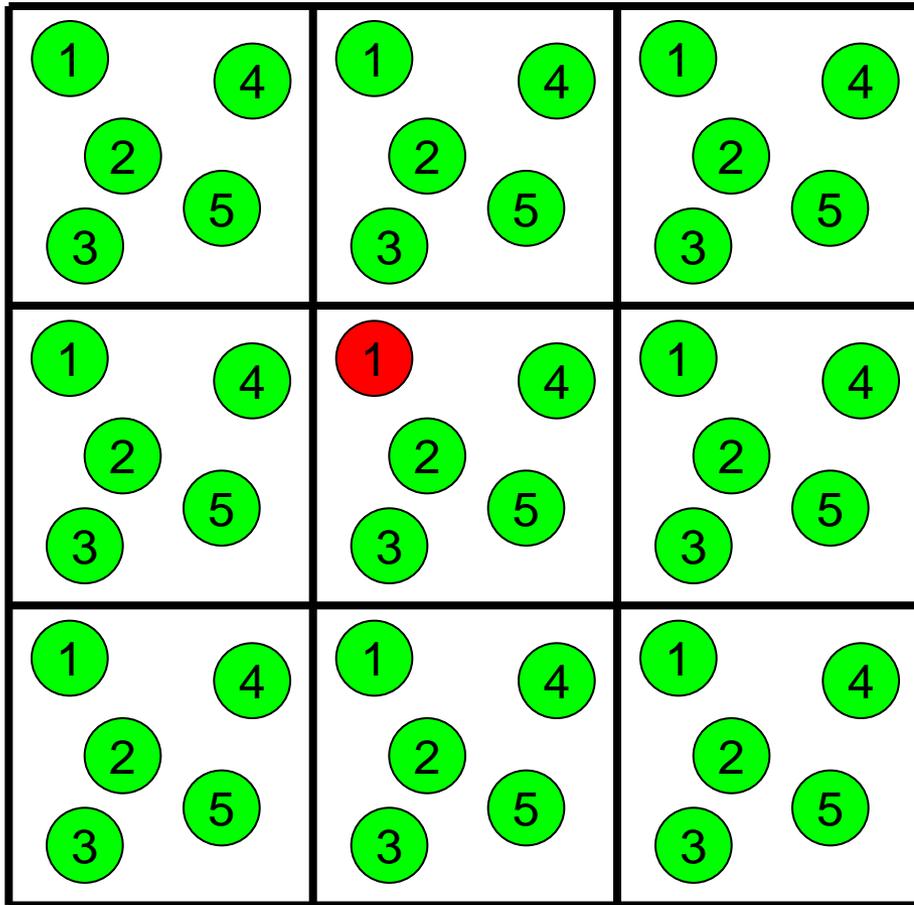
- カットオフ半径  $r_c$  を最も短い基本セルの1辺の長さの2分の1以下にすれば考慮すべきペア数は  $N(N-1)/2$  でよい  
→ minimum image convention

# 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  
→ 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  
→ 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



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する

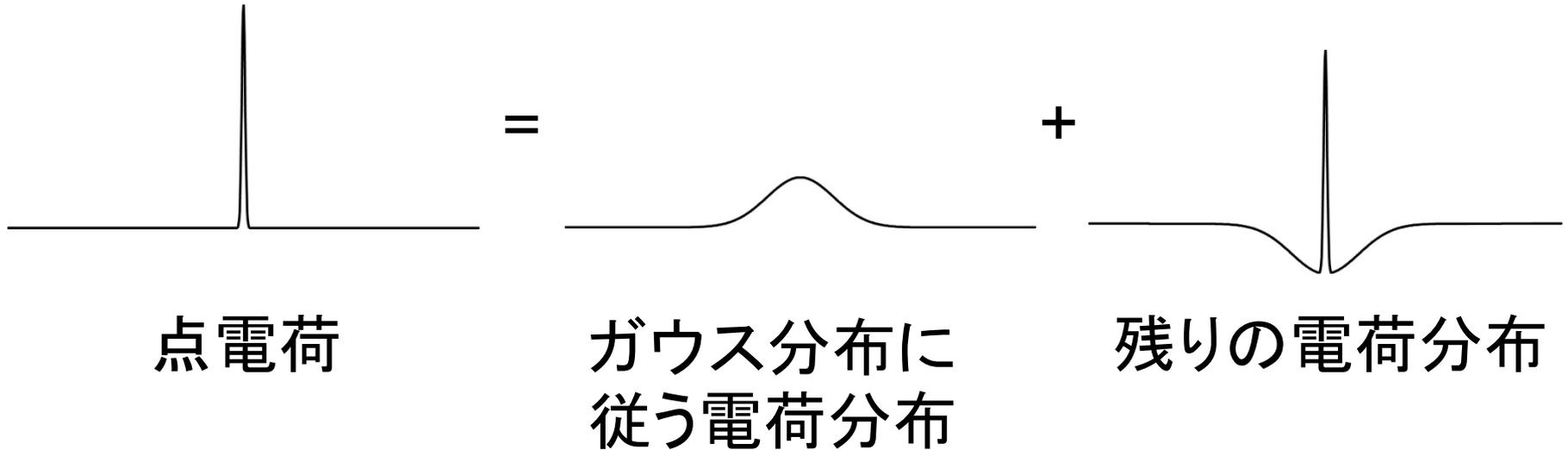
原子*i*の位置 $\mathbf{r}_i$ における静電ポテンシャル:

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

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

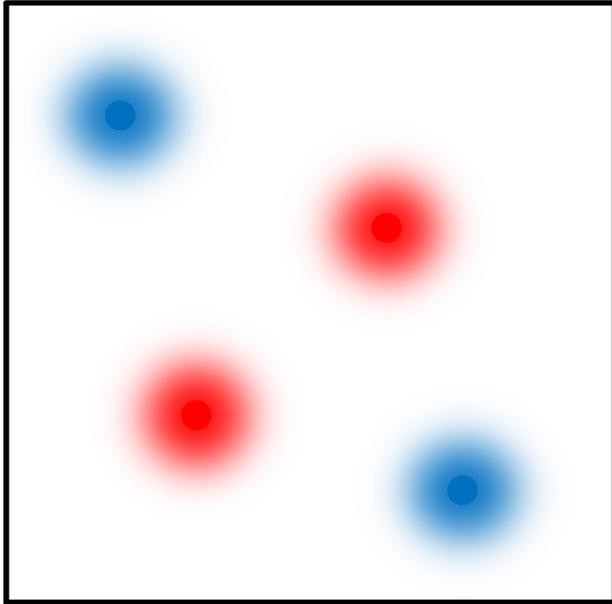
# Particle Mesh Ewald法(1)

- 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)



- ガウス分布に従う電荷分布はなめらか  
→ 高速Fourier変換を用いてPoisson方程式と解き、静電ポテンシャルを求める

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

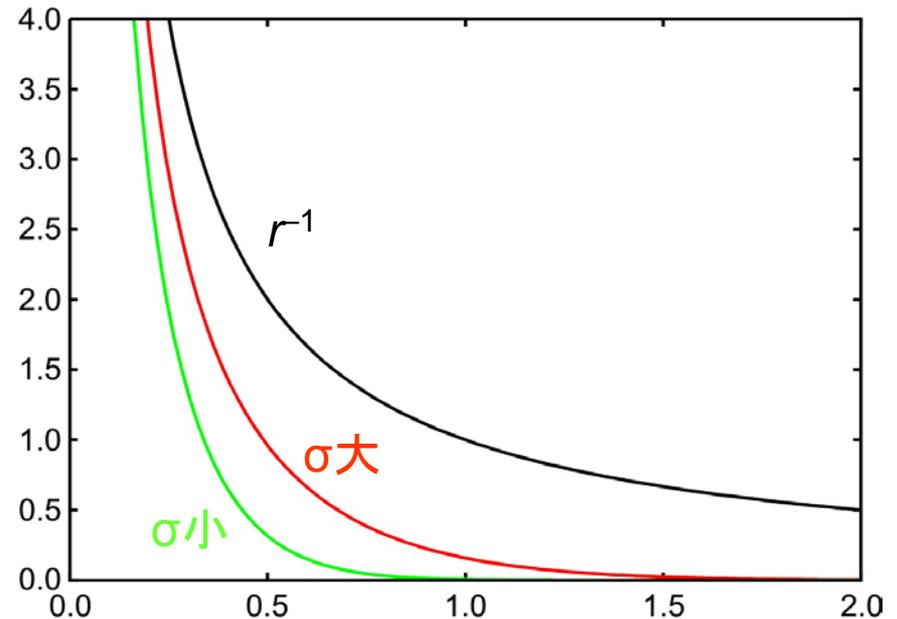
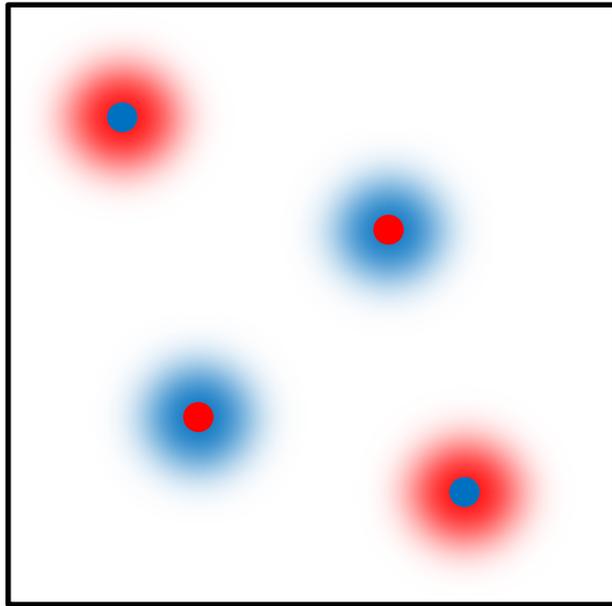


Fourier変換

$$\tilde{\varphi}(\mathbf{k}) = \frac{4\pi}{|\mathbf{k}|^2} \tilde{\rho}^\sigma(\mathbf{k})$$

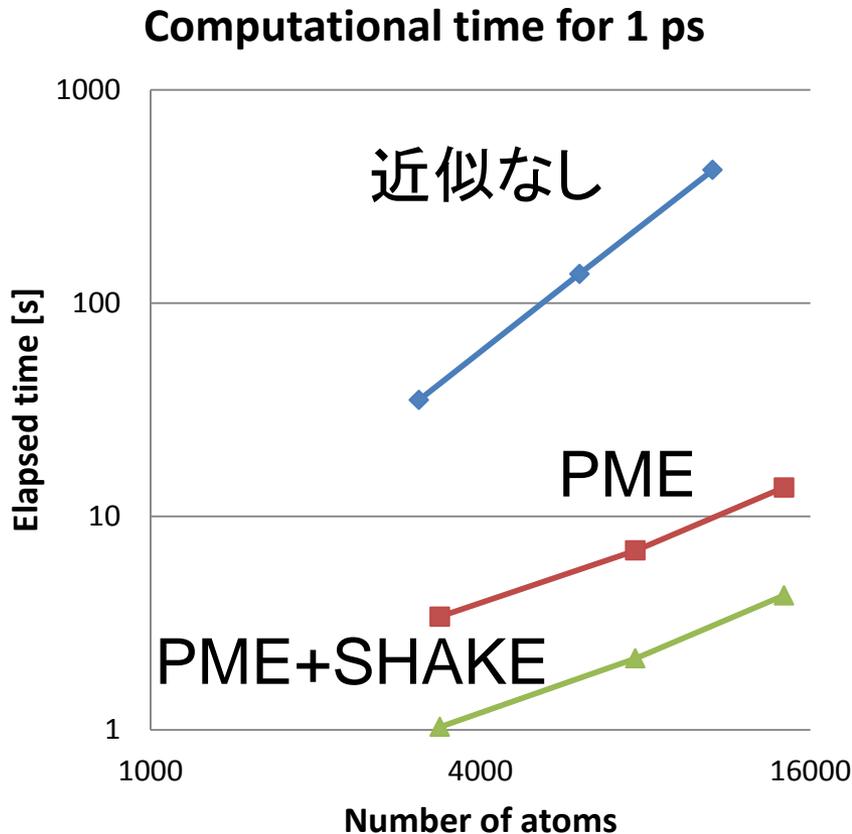
- 発散を防ぐため、全電荷は0にする必要がある

# Particle Mesh Ewald法 (3)



- 残りの電荷では、点電荷のまわりに、これを打ち消す反対の符号の電荷が分布
  - 静電ポテンシャルは  $r^{-1}$  より速く 0 に減衰
  - カットオフ法でも精度よく計算できる

# 計算時間(2)



- 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3.2倍程度高速化した

# NAMDにおける設定(2)

- PME法を使う場合は以下の設定を行う

```
cutoff                10.0
switching             off
cellBasisVector1     42.3810  0.0  0.0
cellBasisVector2     0.0  36.4706  0.0
cellBasisVector3     0.0  0.0  42.1148
PME                   yes
PMEGridSizeX         45
PMEGridSizeY         40
PMEGridSizeZ         45
extendedSystem       XSC_file_name
```

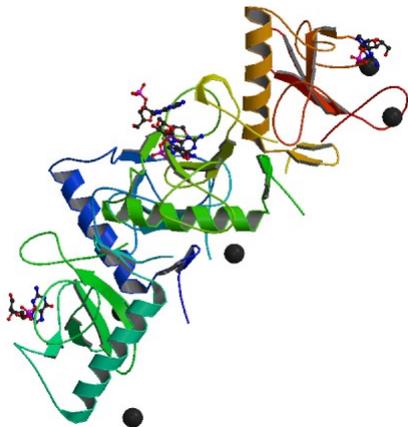
}★

☆

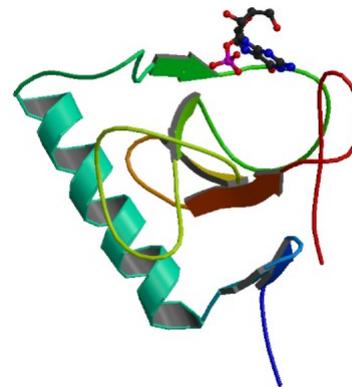
- ★と☆はいずれかを記載

# シミュレーション実行上の注意点(1)

- 立体構造の取得
  - PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) からダウンロード
  - 通常、生物学的に機能する単位であるbiological unit構造に対してシミュレーションを行う
  - 例: Ribonuclease T1 (PDB ID: 1I0X)



非対称単位の構造

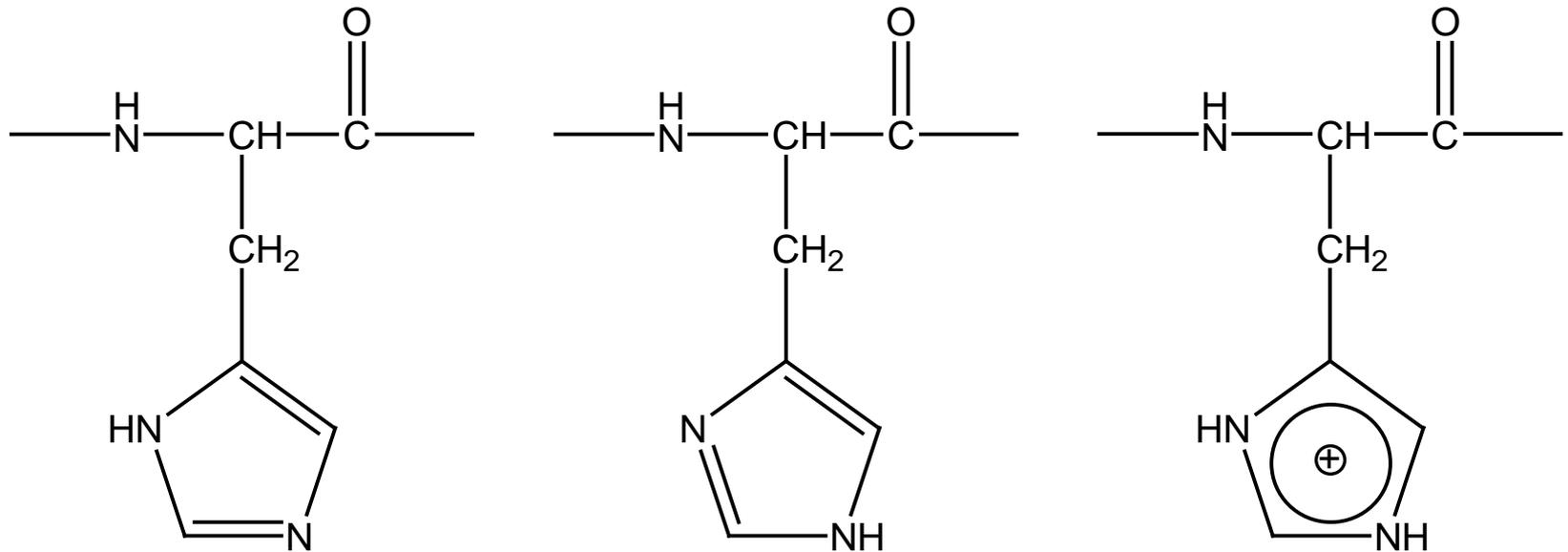


Biological Unitの構造

# シミュレーション実行上の注意点(2)

- 欠失残基はモデリングなどで補う
  - N末端、C末端が欠失している場合は、欠失残基の前後の残基をacetyl基、N-methyl基でブロックしても良い
- 水素原子付加
  - SS結合の有無、Hisのプロトン化状態に注意

# Hisのプロトン化状態



$\delta$ 位にプロトン化

$\epsilon$ 位にプロトン化

$\delta, \epsilon$ 位にプロトン化

- His側鎖の $pK_a$ は中性付近であるため2つの窒素原子とも水素原子が結合した状態も十分にとりうる
- His周りの水素結合ネットワークからプロトン化状態がわかる

# シミュレーション実行上の注意点(3)

- リガンドの力場パラメータは分子動力学ソフトウェアに含まれていないので、自分で作成するか、Amber Parameter Database\*等から取得する
- PMEを利用する場合は、電荷を中性にするためにカウンターイオンを配置
- 平衡化は、十分に時間をかけて行う
  - 少なくとも1 ns程度
  - 初期構造からあまりずれないように束縛し、平衡化の過程で束縛力を徐々に弱めるのが良い

# 課題の提出

- 課題1、課題2の結果と考察を1つのPowerPointファイルにまとめて、寺田宛 [tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jp](mailto:tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jp) に送ること  
(エクセルファイルはサイズが大きいため送らないこと)
- 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すること