

myPresto/cosgene 方式設計書
(NVE および NVT アンサンブルにおける MD 計算機能編)

第 4 版

目次 -

1. はじめに.....	2
2. 新 MD Simulation System の概要	3
2.1 目的.....	3
2.2 システム概要.....	4
3. MD 計算機能概要	6
3.1 概要.....	6
3.2 機能構成.....	7
4. 相互作用計算.....	8
4.1 ポテンシャルエネルギー計算.....	8
4.2 CUTOFF 計算	14
5. Molecular Dynamics.....	15
5.1 運動方程式.....	15
5.2 Verlet 法	16
5.3 SHAKE 法	17
6. 温度制御.....	19
7. 境界条件.....	22
参考文献.....	23

1. はじめに

本設計書では、分子動力学シミュレーションソフト(cosgene)の「NVE および NVT アンサンブルにおける MD 計算機能」の方式について説明する。

また、本ソフトウェアの背景と目的、研究開発の内容を以下に示す。

背景と目的

ゲノム情報は直接の産物である蛋白質として具現することにより初めて生体内で目的とする機能を発現することができる。現在、急速に進行しつつあるゲノム解析は、結果として膨大な量の蛋白質の一次構造データを生産し続けており、ゲノム情報を人間社会の発展、健康・福祉に役立てるためには、蛋白質がいかなるものであるかを明らかにすることが 21 世紀の重大な研究課題である。そのためには、まず蛋白質がどのような機構で機能を発揮しているかを明らかにすることが必要であり、蛋白質及びそれらと相互作用する生体高分子(蛋白質、核酸、脂質、多糖等)の立体構造を原子レベルで解析し、それに基づいて分子間相互作用を詳細に解明することが有効かつ重要である。また、今後得られる構造や相互作用に関する膨大な情報を効率よく解析し、蛋白質の構造解析を加速化するためにはコンピューターによる構造情報解析技術の開発が不可欠である。本研究開発は、膜蛋白質等及びその複合体について、その立体構造や相互作用部位を原子レベルで測定・解析する構造解析装置(X線、電子線、核磁気共鳴(NMR))を開発し、膜蛋白質等の機能や分子間相互作用を効率的かつ高精度に解析する技術を開発する。また、構造情報解析技術の確立のため、高精度モデリング技術やシミュレーション技術の開発を併せて行う。

研究開発の内容

- ・電子線及びX線による蛋白質の構造と分子機構解析技術の開発
- ・核磁気共鳴法(NMR)による分子間相互作用解析技術の開発
- ・データベースとシミュレーション計算を活用した構造情報解析技術の開発

2. 新 MD Simulation System の概要

2.1 目的

Multicanonical method などの統計物理学的に厳密な高効率の構造探索を行うアルゴリズムに基づく構造探索エンジンを持ち、大きな蛋白質複合体や膜蛋白質の取り扱いにも適した相互作用の効率的な計算や境界条件の設定が可能である、汎用的でかつ高効率なシミュレーション計算システムを実現する。

Multicanonical method などの高効率構造探索手法をシミュレーション計算システムとして実現し、蛋白質複合体や膜蛋白質を対象として、境界条件を工夫したシミュレーション計算が行えるようにする。

特に、膜蛋白質の系を立方体セルではなく斜方体セルで扱い、静電相互作用を正しく取り込んだ脂質二重膜のシミュレーションを精度良く行える機能を実現する。

さらに、自由エネルギー地形は力場パラメータに強く依存するが、その問題を回避するために、最近中村らによって提案された *ab initio* 分子軌道計算による力場補正の手法を援用し、より精度の高い結果が得られるようにする。

上記の方法を、独立性の高い多くのシミュレーション計算の集合体として、大規模なクラスター型並列計算機上でも実現できるようにする。

Multicanonical アンサンブルを得るためには、iterative な計算かレプリカ交換法を用いるかしてエネルギー確立分布を平坦にする必要があるが、現状ではこの過程に膨大な時間がかかり経験も必要である。この計算過程を効率化し自動化することができれば、より迅速にシミュレーション計算を進めることが可能となる。現状では研究者の経験が必要であるため、未だに大きな自由度の系には適応できておらず、数残基から最大 10 残基程度の水溶液中のペプチドにしか応用されていない。新たな技術的革新によって、この過程を迅速化・自動化する必要がある。

2.2 システム概要

新 MD Simulation System のシステム概要を以下に示す。システム全体としては、大きく分けて次の機能からなる。

初期データ準備（初期座標、初期速度の決定）

MD 計算

MD 計算結果分析

Multicanonical-MD 用パラメータ作成（Multicanonical-MD の場合）

各機能の関係を以下に示す。

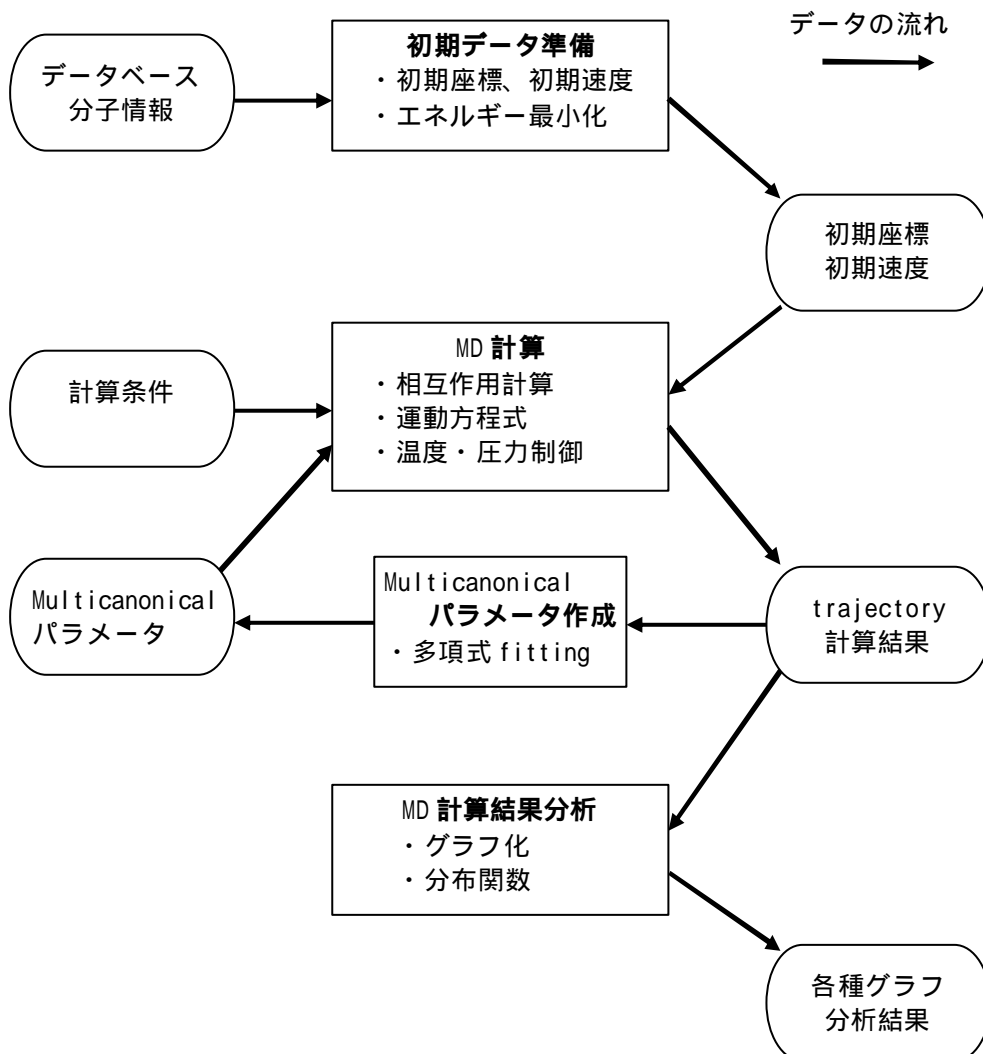


図1 各機能の関係

(1) 初期データ準備

MD 計算を行うためにはまず、対象とする分子の初期座標と初期速度を決定する必要がある。分子の情報としては実験から求められた座標情報を使用するが、この情報には水素原子の情報が含まれていない場合が多い。このため、水素原子を付加する作業が必要になる。また、全体の系のエネルギー的に安定な状態を作っておく必要もある。これらの作業を人手ですべて行うのは非常に多くの時間と労力を必要とする。

新 MD Simulation System では初期データ準備支援機能として、トポロジー情報作成機能、座標情報作成機能、エネルギー最小化機能を実装する。

(2) MD 計算

初期状態での分子の初期座標（トポロジー情報と原子座標）と初期速度を使用して、分子の conformational エネルギーについて計算する。多数の原子から構成される仮想的な系（原子の集合体のバルクと同じ性質を持った系）を考え、この系で与えられた原子間の相互作用を用いて各原子に働く力を求め、運動方程式の時間に関する近似方程式により全ての原子を一斉に運動させる。そして、時間に対する原子の位置と速度などの情報から種々の物理量を求める。

新 MD Simulation System では、各種 trajectory 情報、自由エネルギー計算結果などの情報、さらに、観測したい構造部分の trajectory 情報（モニター情報）を出力する。

(3) MD 計算結果分析

MD 計算によって出力される各種データに対して分析を行う。分析結果に対してはグラフ化も行う。新 MD Simulation System では、各種 trajectory 等の情報を出力する。これらの情報から、生体高分子の安定性に関連する原子の変動、自由エネルギーの変化、生体高分子の周りの水分子の動きなどを明らかにすることができる。

(4) Multicanonical パラメータ作成

canonical 分布（または Multicanonical 分布）に対して polynomial fitting を行い、Multicanonical-MD 用のパラメータを作成する。このパラメータは Multicanonical-MD を実施する際の入力データのの一つである。

3. MD 計算機能概要

3.1 概要

多数の原子から構成される仮想的な系（原子の集合体のバルクと同じ性質を持った系）での MD 計算機能を実現する。この系で与えられた原子間の相互作用を用いて各原子に働く力を求め、運動方程式の時間に関する近似方程式により全ての原子を一斉に運動させる。そして、時間に対する原子の位置と速度などの情報から種々の物理量を求める。

(1) MD 計算手順

以下に MD 計算の手順を示す。

与えられた原子の配置と速度、原子間に働く力の様式にもとづき、原子の相互配置（原子間距離、角度）から、個々の原子に働く力を求める。

速度と力に従って、原子を運動させる。（運動方程式を解く）

必要に応じて、温度と圧力の制御をする。（アンサンブルによる）

微小時間だけ時刻を進め、終了時間であれば次へ、そうでなければ最初の処理へ戻る。

（ここまでの処理を繰り返し行う）

MD 計算機能に与える各原子の初期配置および初期速度は、「初期データ準備機能」として実現する。また、MD 計算結果である時間の関数としての原子配置、速度等から諸性質を求めることは、「MD 計算結果分析機能」として実現する。

(2) アンサンブル

新 MD Simulation System では、以下のアンサンブルでの MD 計算を実現する。

Microcanonical（エネルギー一定）

canonical（温度一定、体積一定）

Multicanonical

Selectively enhanced multicanonical

NPT（温度一定、圧力一定）

3.2 機能構成

新 MD Simulation System の MD 計算機能の機能構成を図 2 に示す。

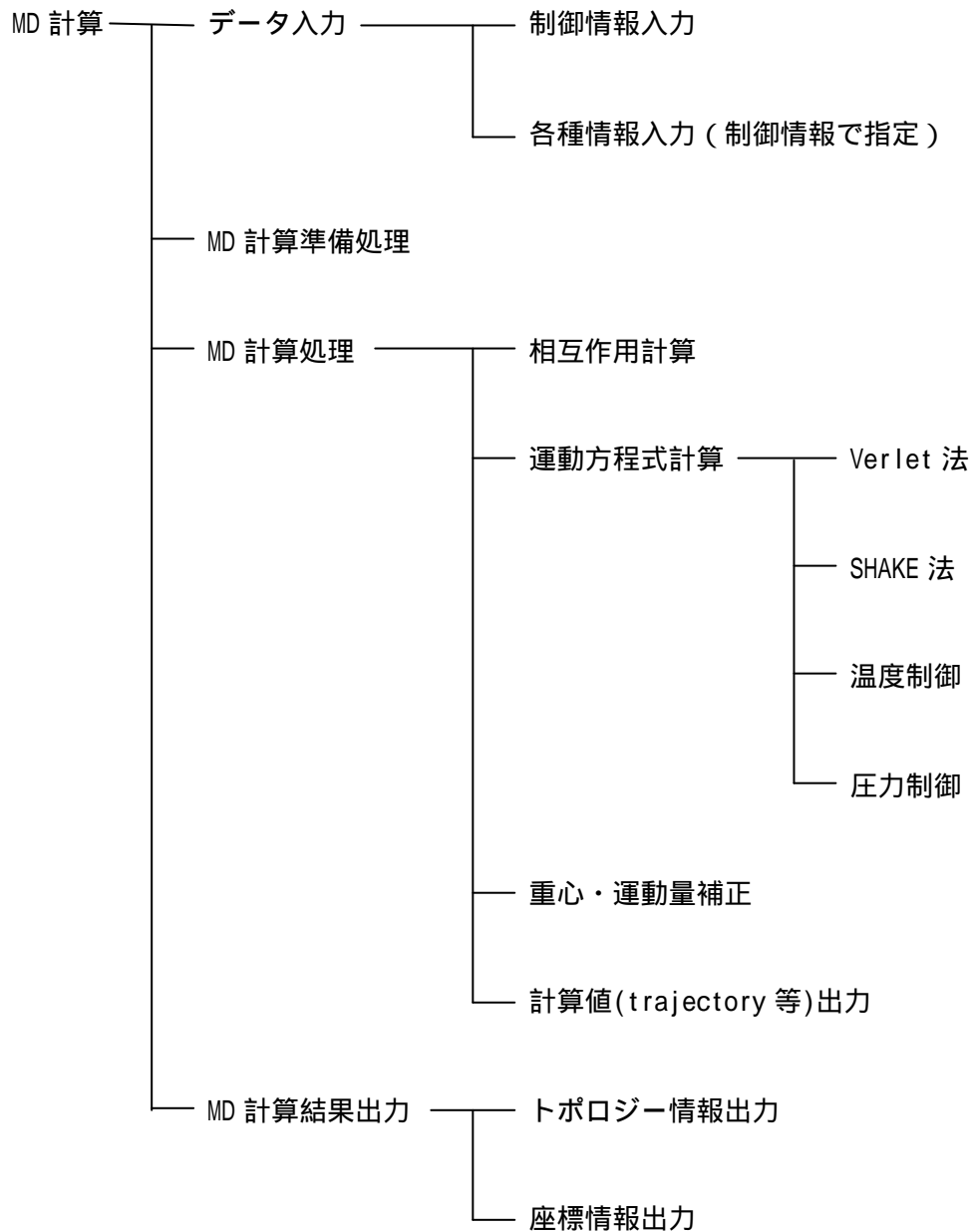


図 2 機能構成

以下では、新 MD Simulation System のうち、「NVE および NVT アンサンブルにおける MD 計算機能」の実現方式について説明する。

4. 相互作用計算

4.1 ポテンシャルエネルギー計算

新 MD Simulation System の MD 計算で使用するポテンシャルエネルギー関数について以下に示す。さらに、これらのポテンシャルエネルギー関数で使用する経験的パラメータについて示す。

(1) ポテンシャルエネルギー関数

分子力学計算には多くの種類のポテンシャルエネルギー関数がある。

新 MD Simulation System の MD 計算では、次のものを使う。

$$\begin{aligned}
 E_{\text{total}} &= E_{\text{bond}} \text{ (Bond energy)} && + \\
 &E_{\text{angle}} \text{ (Angle energy)} && + \\
 &E_{\text{tors.}} \text{ (Torsion energy)} && + \\
 &E_{\text{imp.}} \text{ (Improper torsion energy)} && + \\
 &E_{\text{v14.}} \text{ (1-4 van der waals energy)} && + \\
 &E_{\text{e14.}} \text{ (1-4 electrostatic energy)} && + \\
 &E_{\text{v15.}} \text{ (1-5 van der Waals energy)} && + \\
 &E_{\text{e15.}} \text{ (1-5 electrostatic energy)} && + \\
 &E_{\text{hyd.}} \text{ (hydrogen bond energy)} && + \\
 &E_{\text{psr.}} \text{ (Positional restraint)} && + \\
 &E_{\text{dsr.}} \text{ (Distance restraint)} && + \\
 &E_{\text{dhr.}} \text{ (Dihedral restraint)} && + \\
 &E_{\text{rep.}} \text{ (Simple repulsion)} && + \\
 &E_{\text{cap}} \text{ (CAP restraint)} &&
 \end{aligned}$$

(a) E_{total} は、全ポテンシャルエネルギーを表す。

(b) E_{bond} , E_{angle} , $E_{\text{tors.}}$ および $E_{\text{imp.}}$ は、「internal エネルギー」と呼ぶ。これらは結合距離、結合角、二重結合の周りでの平面性などの分子力学に関するエネルギーである。

(c) $E_{\text{v14.}}$, $E_{\text{e14.}}$, $E_{\text{v15.}}$, $E_{\text{e15.}}$ および $E_{\text{hyd.}}$ は、「non-bonded エネルギー」と呼ぶ。これらは「原子 - 原子」間の相互作用に関するエネルギーである。ここでは、van der Waals 相

相互作用と静電気の相互作用（1-4 相互作用と 1-5 相互作用）について表している。

(d) $E_{psr.}$, $E_{dsr.}$, $E_{dhr.}$, $E_{rep.}$ と E_{cap} は、「restraint エネルギー」と呼ぶ。これは、追加のエネルギー項である。特別な場合では、従来の Lennard-Jones ポテンシャルの代わりに調和振動子ポテンシャル (harmonic potential) と呼ばれる簡単な反発ポテンシャルを使用する。また、CAP 拘束 (CAP restraint) は境界条件の 1 つである。原子が球体の境界から飛び出したとき、それを再び球体の中に戻すため、分子の系の中心に向かう力を原子に加える。

NOTE

ここで、原子組の間に 4 個以上の共有結合があるとき（原子が 1-2-3-4-5-6... と書かれていて、そのときの原子が「1」と「5 以上」の組ならば）この相互作用は「1-5 相互作用」と呼ぶ。これは通常の non-bonded 相互作用である。

また、原子組の間に 3 個の共有結合があるとき（原子が 1-2-3-4-5-6... と書かれていて、そのときの原子が「1」と「4」の組ならば）この相互作用は「1-4 相互作用」と呼ぶ。ねじれのポテンシャルが「1」と「4」原子組の間で働いているので、1-4 相互作用は通常の 1-5 相互作用とは区別する。

一般に「原子 - 原子」間の相互作用の計算には非常に多くの時間を要する。そのため、この相互作用の及ぶ範囲を制限するための「カットオフ距離 (cutoff distance)」を導入し、計算時間を節約する。すなわち、二つの原子の間の距離がカットオフ距離よりも大きいならば、それらの原子組の相互作用は計算しない。（4.2 CUTOFF 計算を参照）

ポテンシャルエネルギー関数の定義について以下に示す。すべての原子座標が与えられていれば、それぞれのポテンシャルエネルギーが計算できる。

< internal エネルギー >

$$E_{\text{bond}} = K_{\text{bond}} (l - l_0)^2$$

K_{bond} : Force constant.

l : Bond length (*).

l_0 : Ideal bond length.

$$E_{\text{angle}} = K_{\text{angle}} (a - a_0)^2$$

K_{angle} : Force constant.

a : Bond angle (*).

a_0 : Ideal bond angle.

$$E_{\text{tors.}} = K_{\text{tors.}} (1 + \cos(n - \phi_0))$$

$K_{\text{tors.}}$: Force constant.

n : Number of symmetry.

ϕ : Dihedral angle (*).

ϕ_0 : Initial phase.

$$E_{\text{imp.}} = K_{\text{imp.}} (1 + \cos(n - \phi_0))$$

$K_{\text{imp.}}$: Force constant.

n : Number of symmetry.

ϕ : Improper angle (*).

ϕ_0 : Initial phase.

< non-bonded エネルギー >

$$E_{v14} = S_{V14} ((A_{ij} / r_{ij}^{12}) - (B_{ij} / r_{ij}^6))$$

S_{V14} : Scaling factor.

A_{ij}, B_{ij} : Force constant.

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

$$E_{e14} = S_{E14} ((K / \epsilon) (q_i q_j / r_{ij}))$$

S_{E14} : Scaling factor.

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

q_i, q_j : Atomic charges of atom i and j.

ϵ : Dielectric constant.

K : Constant.

$$E_{v15} = (A_{ij} / r_{ij}^{12}) - (B_{ij} / r_{ij}^6)$$

A_{ij}, B_{ij} : Force constant.

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

$$E_{e15} = (K / \epsilon) ((q_i q_j) / r_{ij})$$

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

q_i, q_j : Atomic charges of atom i and j.

ϵ : Dielectric constant.

K : Constant.

$$E_{hyd.} = (C_{ij} / r_{ij}^{12}) - (D_{ij} / r_{ij}^{10})$$

C_{ij}, D_{ij} : Force constant.

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

< restraint エネルギー >

$$E_{\text{psr.}} = K_{\text{psr.}} T (r_i - R_i)^2$$

$K_{\text{psr.}}$: Force constant.

T : Temperature.

r_i : Coordinate of i 'th atom (*).

R_i : Reference coordinate of i 'th atom.

$$E_{\text{dsr.}} = K_{\text{dsr.}} T (d^2 - D^2)^2$$

$K_{\text{dsr.}}$: Force constant.

T : Temperature.

d : Distance.

D : Reference distance.

if $D(\text{Lower Limit}) \leq d \leq D(\text{Upper Limit})$, $E_{\text{dsr.}} = 0.0$.

$$E_{\text{dhr.}} = K_{\text{dhr.}} T (-)^2$$

$K_{\text{dhr.}}$: Force constant.

T : Temperature.

: Dihedral angle (*).

: Reference dihedral angle.

if (Lower limit) \leq \leq (Upper limit), $E_{\text{dhr.}} = 0.0$.

$$E_{\text{rep.}} = K_{\text{rep.}} T (r_{ij}^2 - (v_{ai} + v_{aj})^2)^2$$

$K_{\text{rep.}}$: Force constant.

T : Temperature.

r_{ij} : Distance between atom i and j (*).

v_{ai} , v_{aj} : van der Waals radii of atom i and j .

if $r_{ij} > (v_{ai} + v_{aj})$, $E_{\text{rep.}} = 0.0$.

$$E_{\text{cap}} = K_{\text{cap}} (d_c - D_c)^2$$

K_{cap} : Force constant.

d_c : Distance from CAP center (*).

D_c : Reference distance from CAP center.

if $d_c < D_c$, $E_{\text{cap}} = 0.0$.

(*)によって指定される値が原子の座標から計算される。他の値は定数であるか経験的パラメータとして与えられる。

経験的パラメータについては、以下(2)で説明する。

(2) 経験的パラメータ

ポテンシャルエネルギー関数の計算には、多くの経験的パラメータが必要である。今までのところ、数多くの経験的パラメータセットが提案されている。例えば、CHARMm, DISCOVER, GROMOS, AMBER, OPLS, TRIPOS, ECEPP および UNICEP などがある。

ポテンシャルパラメータは、主に以下のようにして決められている。

- (a) internal エネルギーの結合エネルギーなどの経験的パラメータは、分光学の実験結果と低分子に対する量子化学計算から決められている。
- (b) van der Waals または水素結合エネルギーの経験的パラメータは、低分子の原子密度の実験結果、気化熱、低分子の構造から、さらに、低分子に対する量子化学計算から決められている。
- (c) 原子的な部分チャージ (partial charges) は、主に低分子に対する量子化学計算によって与えられている。

新 MD Simulation System では、以下の3セットについて準備する。これらのパラメータは、基本トポロジーファイルで記述する。

- AMBER ALL ATOM (すべての水素原子を含む)
- AMBER UNITED ATOM (極性水素原子だけを含む)
- OPLS UNITED ATOM (極性水素原子だけを含む)

4.2 CUTOFF 計算

これまで説明した通り、1-5 相互作用計算の計算量は $N \times N$ (N は原子の数) に比例するので、非常に多くの時間を消費する。そこで、高い精度が必要ない場合 (例えば、モデルを構築しているときの手続きでは)、以下に示す「カットオフ距離 (cutoff distance)」を使うことによって計算時間を節約することができる。基本的な考え方は「もし二つの原子間の距離がカットオフ距離より大きければ、その原子間の相互作用は計算しない」というものである。

新 MD Simulation System では、以下の 3 タイプの cutoff 方法について準備する。

- ATOM BASE CUTOFF
- RESIDUE BASE CUTOFF (Mass Center)
- RESIDUE BASE CUTOFF (All Atoms)

(1) ATOM BASE CUTOFF

「ATOM BASE CUTOFF」では、二つの原子間の距離がカットオフ距離以下ならば、この原子組を相互作用テーブルに登録する。相互作用テーブル作成に続いて、1-5 相互作用の計算を実行する。それ以外のときは、この原子組の間の non-bonded 相互作用を計算しない。

(2) RESIDUE BASE CUTOFF (Mass Center)

「RESIDUE BASE CUTOFF (Mass Center)」では、二つの残基の重心間の距離がカットオフ距離以下ならば、この二つの残基間のすべての原子組を相互作用テーブルに登録する。それ以外のときは、この原子組の間の non-bonded 相互作用を計算しない。

(3) RESIDUE BASE CUTOFF (All Atoms)

「RESIDUE BASE CUTOFF (All Atoms)」では、二つの残基間のいずれかの原子組の距離がカットオフ距離以下ならば、この二つの残基間のすべての原子組を相互作用テーブルに登録する。それ以外のときは、この原子組の間の non-bonded 相互作用を計算しない。

NOTE

「ATOM BASE CUTOFF」は、あまり精度の良い方法ではない。このため、通常の計算への使用は推奨できない。テストランなど、高い精度を要求しない場合での使用を推奨する。

5. Molecular Dynamics

5.1 運動方程式

分子動力学計算は、原則的には次のニュートン方程式を与えられた条件のもとで数値的に解くことである。

$$m_i a_i = f_i$$

m_i : mass weight of i 'th atom

a_i : acceleration of i 'th atom

f_i : force acting on i 'th atom

ここで、 i 番目の原子に作用する力 f_i は、ポテンシャルエネルギーのマイナス勾配である。以下のように書き替えられる。

$$f_i = - \frac{dE(r_1, r_2, \dots, r_N)}{dr_i}$$

$E(r_1, r_2, \dots, r_N)$: Potential energy.

r_i : Coordinate of i 'th atom.

5.2 Verlet 法

ニュートンの第二法則の数値計算法としては、Verlet の差分近似法がよく用いられている。この方法は簡単であるが、その精度は $(dt)^2$ と関連がある (dt はタイムステップ)。新 MD Simulation System では、Verlet 法と等価な蛙跳び法 (the leap-frog method) を用いる。蛙跳び法と Verlet 法は本質的に同じであるが、誤差の点で蛙跳び法のほうが優れている。

蛙跳び法でのニュートン方程式の解法を以下に示す。

$$v(iatm)\langle t+dt/2 \rangle = v(iatm)\langle t-dt/2 \rangle + (dt/m(iatm)) * f(iatm)$$

$$r(iatm)\langle t+dt \rangle = r(iatm)\langle t \rangle + dt * v(iatm)\langle t+dt/2 \rangle$$

$$v(iatm)\langle t \rangle = (v(iatm)\langle t-dt/2 \rangle + v(iatm)\langle t+dt/2 \rangle) / 2$$

$v(iatm)\langle t \rangle$: Velocity of $iatm$ 'th atom at time t .
 $r(iatm)\langle t \rangle$: Coordinate of $iatm$ 'th atom at time t .
 dt : Time step. In molecular dynamics calculations, usually dt is 0.5 - 2.0 fs ($fs = 1.0E-15$ sec).

NOTE

このニュートン方程式を解くための数値計算法(この計算は数値積分法と呼ばれる)の精度は、タイムステップ dt と関連がある。よって dt は少なくとも、固有の分子運動の時間よりも 10 倍小さい値にする必要がある。例えば、結合伸縮の期間が約数十[fs]であるならば、 dt は「SHAKE 拘束なし」で 1[fs]以下にする必要がある。

上式で示されるように、求める位置と速度の時間がずれている。蛙跳び法では位置と速度を同時刻に確定できないため、運動方程式が精度よく解けているかどうかのモニターとなる全エネルギーを確認する際には、別途速度を計算して運動エネルギーを求める。

5.3 SHAKE 法

結合伸縮の期間は、特に水素原子が関連しているとき短くなる。この場合、正確にニュートン方程式を解くためには、タイムステップ dt を小さくする必要がある。しかし、このような結合伸縮は、全体の運動から見た場合はさほど重要とはならない。そこで、共有結合の長さを固定するための SHAKE アルゴリズムを利用する（SHAKE アルゴリズムは H.J.C.Berendsen のグループによって提案された）。この SHAKE アルゴリズムによる結合距離拘束を適用することによって、タイムステップをより長くできるので CPU 時間を節約できる。

SHAKE アルゴリズムでは、ダミー結合距離（例えば、1-3 距離）を含む結合距離は、Lagrangian 乗数を解くことによって得られた長さで固定されることになる。SHAKE アルゴリズムを使用することによって、タイムステップをより長い時間である 2[fs]程度までのばすことができる。そうしない場合は、タイムステップを 1[fs]未満にする必要がある。

SHAKE アルゴリズムは Ryckaert らによって改良され、分子動力学で広く利用されている。これは、二つのステップを踏むことによって実現する。

結合距離を拘束するための拘束力は以下で示される。

$$\mathbf{g}_{ij} = \frac{m_{ij} (d_{c_{ij}}^2 - d_{ij}^2)}{2 t^2 \mathbf{D}_{ij} \cdot \mathbf{d}_{ij}} \mathbf{D}_{ij} \quad (1)$$

m : 質量

\mathbf{D} : 最初の結合距離のベクトル

\mathbf{d} : 中間結果の結合距離のベクトル

d_c : 拘束された結合距離

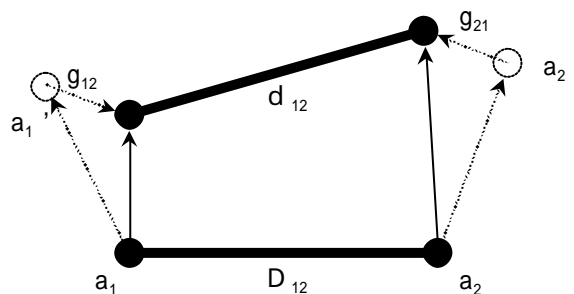


図3 SHAKE アルゴリズムによる拘束

SHAKE アルゴリズムによる拘束力の計算手順を以下に示す。

系の中のすべての原子について、硬い結合（拘束力）がないものと仮定して、Verlet アルゴリズムを使用して運動させる。

（SHAKE アルゴリズムのステップ 1）

それぞれの結合距離における偏差を使用して、結合距離を「回顧的に修正する」拘束力を式(1)により計算する。

式(1)による修正がすべての結合に適用された後、すべての結合距離をチェックする。このなかで最も大きい偏差が必要な許容値を超えるならば、修正計算を繰り返す。

すべての結合距離が集合評価基準を満たすまで、 と を繰り返す。

（この繰り返しは、SHAKE アルゴリズムのステップ 2）

新 MD Simulation System では、以下に示す二つの異なるタイプの SHAKE アルゴリズムを実装する。

- (1) 通常の SHAKE。すべてのタイプの結合に対して、それらの理想的な長さに拘束する。このアルゴリズムは再帰的な繰り返し計算である。
- (2) 水素原子を含む結合だけを理想的な長さに拘束する、いわゆる「H-bond SHAKE」。実際のシミュレーション対象において、ほとんどの結合は水素原子を含む短い独特の伸縮周期になっているので、この「H-bond SHAKE」が向いている。

6. 温度制御

分子動力学計算で用いられるアンサンブルを以下に示す。

Microcanonical ensemble : N , V , E are constant.

Canonical ensemble : N , V , T are constant.

NPT ensemble : N , P , T are constant.

NPH ensemble : N , P , H are constant.

N ; Number of particles.

V ; Volume of system.

E ; Total energy (potential energy + kinetic energy).

T ; Temperature.

P ; Pressure.

H ; Enthalpy.

本 MD 計算機能では、Microcanonical (NVE) アンサンブルと Canonical (NVT) アンサンブルを実装する。

(1) Microcanonical アンサンブル

Microcanonical アンサンブルは、体積とエネルギーを一定に保つ孤立な系であり、単にニュートン方程式を解くことによって得られる。この条件のもとでは、総エネルギー（運動エネルギー + ポテンシャルエネルギー）が保存される。

運動エネルギーと温度は、以下の通り定義される。

$$E_k = (1/2) * \text{SUM} (m(\text{iatm}) * v(\text{iatm}) * v(\text{iatm}))$$

$$T = (2/3) * (E_k / (N_f * R))$$

E_k : Kinetic energy.

T : Temperature.

$m(\text{iatm})$: Mass of $\text{iatm}'\text{th}$ atom.

$v(\text{iatm})$: Velocity of $\text{iatm}'\text{th}$ atom.

N_f : Number of the freedom;

$$N_f = 3 * N - 6 - N_c$$

N ; Number of atoms.

	Nc ; Number of constraints.
R	: Gas constant.
SUM	: SUM means to take a summation over all atoms.

数値積分法は完全に正確であるというわけではないので、Microcanonical シミュレーションの実行中、総エネルギーに若干の変動が現れる。数値積分法で使用するタイムステップを大きくしていくと、この変動も大きくなっていく。総エネルギーの変動が運動エネルギーの 10% よりも小さいならば、Microcanonical シミュレーションがうまくいっていると考えられる。

(2) Canonical アンサンブル

Microcanonical アンサンブルのもとでは、総エネルギーは保存されるが、温度は保存されない。ポテンシャルエネルギー面に深く広いエネルギーの穴があった場合、温度はその穴のところで増加してしまう。

また、non-bonded 相互作用の計算に CUTOFF 法を適用した場合は、相互作用テーブル (non-bonded 相互作用に対する原子組の情報) がシミュレーションの間変化するので、ポテンシャルエネルギーは Microcanonical 条件のもとでも変化する。拡散性の系 (特に純粋な水の系など) では、CUTOFF 法が適用されている場合に、ポテンシャルエネルギー、総エネルギー、および、温度が増加する。

これらの理由のため、温度を一定にすることが必要であるならば、Microcanonical アンサンブルの代わりに定温の Canonical アンサンブルを使用する必要がある。Canonical アンサンブルでは、熱浴としての他の系と互いに熱をやり取りできる分子集団を考える。これは、それぞれのタイムステップで速度をスケーリング (scaling) することによって得られる。

スケーリングファクタ (scaling factor) は、以下の通り定義される。

$$SF_t = \text{ROOT}(1 + ((dt/\tau) * ((T_0/T) - 1)))$$

SF _t	: Scaling factor.
dt	: Time step.
tau	: Relaxation time.
T ₀	: Reference temperature.

T : Temperature.

ROOT : ROOT means square root.

$$v(iatm) = SFt * v(iatm)$$

システムの温度Tが参照温度 T_0 よりも大きいならば、スケーリングファクタ SFt は 1.0 未満である。Tが T_0 よりも小さいならば、SFt は 1.0 以上である。これは「ネガティブフィードバック (negative feedback)」と呼ばれる。この方法は一般に、物理的な値を安定させるために適用されるもので、工学の分野では広く用いられている。

7. 境界条件

実際の物質系は、アボガドロ数(10^{23} 個)の原子、分子からなる非常に大きいスケールの系である。しかしながら、現在のコンピュータによって実現される人工的な系では、多くても $10^4 \sim 10^6$ 個程度の原子しか扱えない。そこで、コンピュータによる人工的な系では、その系をより現実的な系に近づけるために、境界条件と呼ばれる近似手法を用いる。

新 MD Simulation System では、「周期境界条件」と「球体イメージ境界」を実装する。

(1) 周期境界条件

周期境界条件 (periodic boundary condition) は、純粋な分子の系 (純粋な水の系など) のシミュレーションなどに広く適用されている。これは、一つの平行六面体 (基本セルと呼ぶ) 中に分子を配置し、この基本セルの分子の配置と完全に同じであるセル (イメージセルと呼ぶ) が、 x 、 y 、 z 方向に無限に繰り返しているものとして扱う。基本セルの形状には、立方体と斜方体がある。

周期境界条件では、次の二つのルールに従う。

- (a) 分子が境界の外へ出たとき、この分子は反対側の境界から戻る。
- (b) 分子は現在のセルの中の分子だけでなく、境界を通りぬけてセルの反対側の分子とも作用し合う。つまり、分子はイメージセル中の分子とも作用することになる。

(2) 球体イメージ境界

球体イメージ境界 (sphere-image boundary) では、球体の境界を使用する。球体の水 (CAP water) の中に目的の分子を閉じ込めた状態を作る。分子が境界の外へ出たとき、それらの分子は軽いバネの力 (CAP 拘束力) によって境界の中に戻されるようにする。ここで、境界の外は真空であるか、純粋な誘電体で満たされているとする。

また場合によって、境界の外部からの効果を取り入れるために、推計的な力を使用する。

NOTE

二つの原子間の静電エネルギーは、 $1 / R_{ij}$ (R_{ij} は二つの原子の間の距離) に比例する。このエネルギーが影響を及ぼす距離は長いので、原子間の距離が長くなっても簡単に無視できない。

参考文献

Multicanonical 法 :

- (1) N. Nakajima, H. Nakamura, A. Kidera, Multicanonical ensemble generated by molecular dynamics simulation for enhanced conformational sampling of peptides, *J. Phys. Chem. B* (1997) 101, 817.
- (2) J. Higo, N. Nakajima, H. Shirai, A. Kidera, H. Nakamura, Two-component multicanonical Monte Carlo method for effective conformational sampling, *J. Comp. Chem.* (1997) 18, 2086.
- (3) N. Nakajima, A selectively enhanced multicanonical molecular dynamics method for conformational sampling of peptides in realistic water molecules, *Chem. Phys. Letters*, (1998) 288, 319.
- (4) H. Shirai, N. Nakajima, J. Higo, A. Kidera, H. Nakamura, Conformational sampling of CDR-H3 in antibodies by multicanonical molecular dynamics simulation, *J. Mol. Biol.* (1998) 278, 481.
- (5) S. T. Kim, H. Shirai, N. Nakajima, J. Higo, H. Nakamura, Enhanced conformational diversity search of CDR-H3 in antibodies: role of the first CDR-H3 residue, *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics* (1999) 37, 683.
- (6) H. Nakamura, S. Ono, J. Higo, *Proc. Japan Acad.* A general ab initio approach for free energy landscapes of biological molecules around the transition states: Fusion of the classical molecular mechanics simulation and the quantum chemical calculation. (1999) *Proc. Japan Acad.* 75 Ser.B, 291.
- (7) N. Nakajima, J. Higo, A. Kidera, H. Nakamura, Free energy landscape of peptides by enhanced conformational sampling, *J. Mol. Biol.* (2000) 296, 197.
- (8) S. Ono, J. Higo, H. Nakamura, *J. Comp. Chem.* (2000) Peptide free energy profile is strongly dependent on the force field: Comparison of C96 and AMBER95. *J. Comp. Chem.* 9, 748.

Multicanonical WHAM 法 :

- (9) S. Ono, N. Nakajima, J. Higo, H. Nakamura, The multicanonical weighted histogram analysis method for the free-energy landscape along structural transition paths, *Chem. Phys. Letters*, (1999) 312 , 247.

レプリカ交換法 :

(10) Y. Sugita and Y. Okamoto, Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding, Chem. Phys. Letter (2000) in press.