

*myPresto/cosgene* 方式設計書  
( Multicanonical アンサンブルにおける MD 計算機能編 )

第 4 版

Copyright (C) 2006-2008 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)  
Copyright (C) 2006-2008 Japan Biological Informatics Consortium (JBIC)

## 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. Multicanonical MD .....	8
4.1 概要 .....	8
4.2 処理方式 .....	10
5. Selectively Enhanced Multicanonical MD .....	13
5.1 概要 .....	13
5.2 処理方式 .....	14
参考文献 .....	17

## 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。

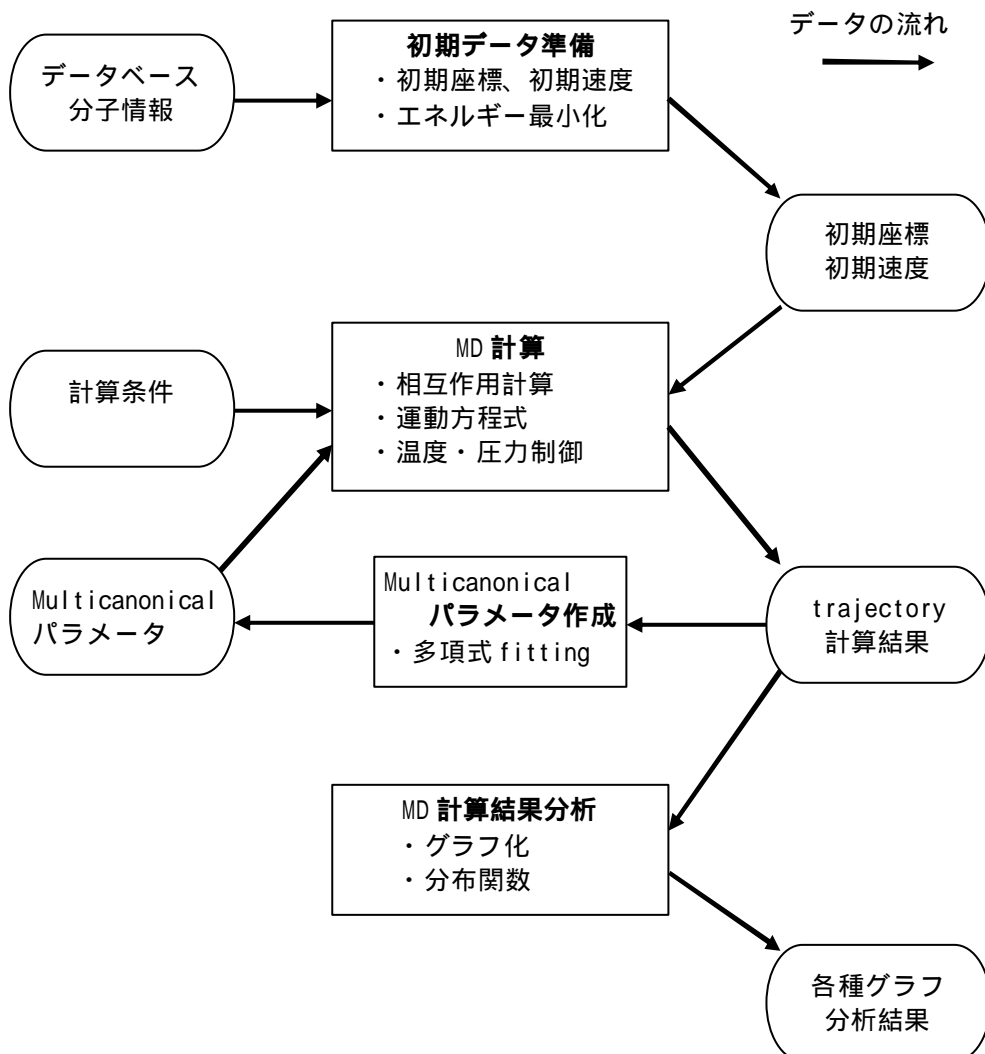


図1 各機能の関係

### (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かかれていている場合が多い。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。

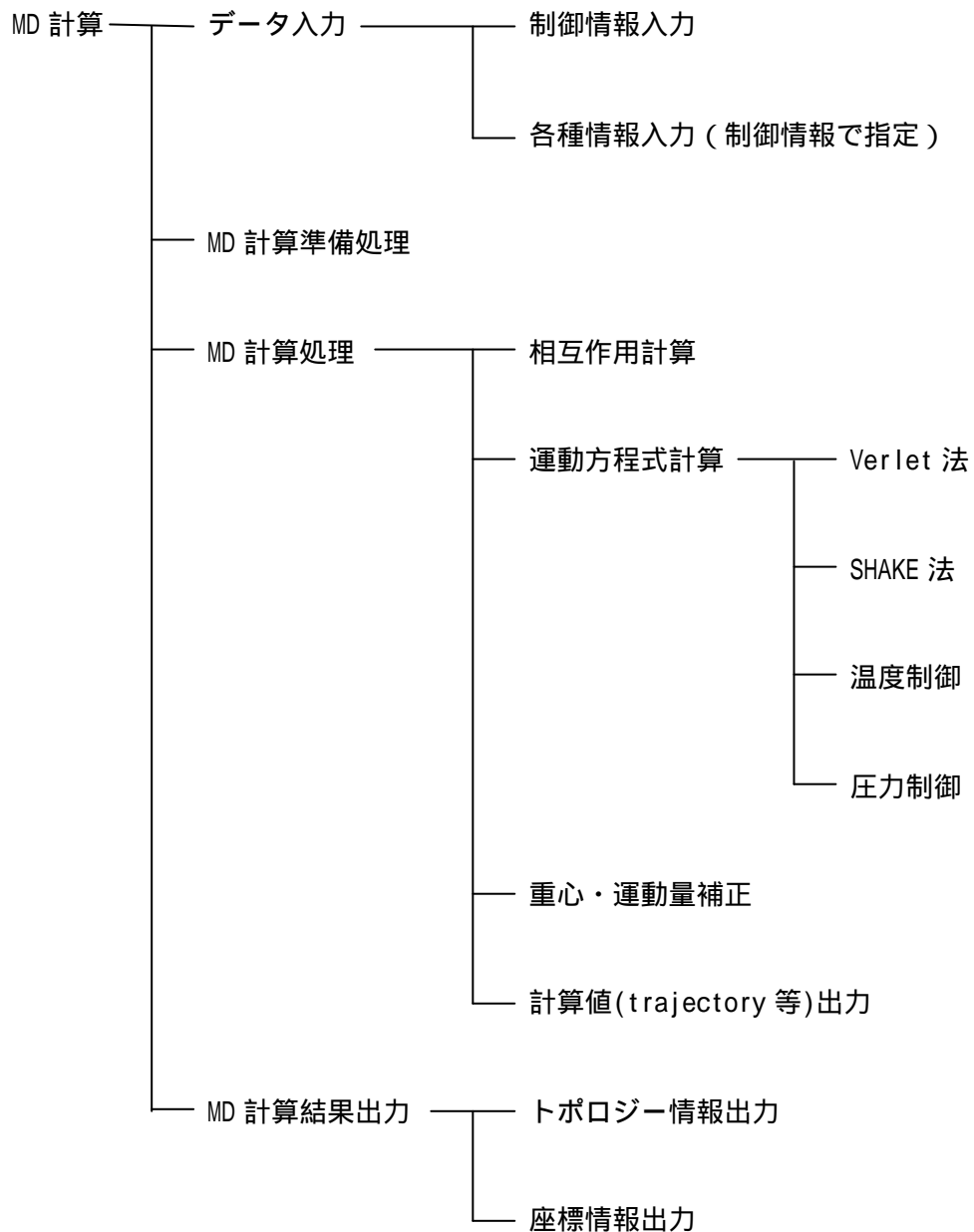


図 2 機能構成

以下では、新 MD Simulation System のうち、「Multicanonical 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. Multicanonical MD

### 4.1 概要

京都大学・木寺詔紀および大阪大学・中島伸介、中村春木によって、B. A. Berg による Multicanonical アンサンブルを、分子動力学計算によって得る方法が世界で初めて開発され、蛋白質の構造モデリングや自由エネルギー地形の解析に利用することが可能となった。この新しい手法では、局所安定構造に捕らわれないこと、条件設定に必要なパラメータが少なくすむこと、探索した各構造の自由エネルギーの評価が容易なこと、が特徴であり、サンプリングにバイアスをつける umbrella sampling 法の一つといえるが、反応座標がエネルギーそのものであるため、バイアスのかけ方の定義が明確で汎用性に富む利点がある。

また、様々な温度での独立したシミュレーションを複数同時並行して実行するレプリカ交換法は福島・根本が提案したが、分子研・岡本祐幸、杉田有治らによって分子動力学へ応用されており、この手法も、構造探索の効率が高く、Multicanonical 手法との組み合わせが効果的であることも報告されている。

図3に、Multicanonical 計算手法の概略図を示す。

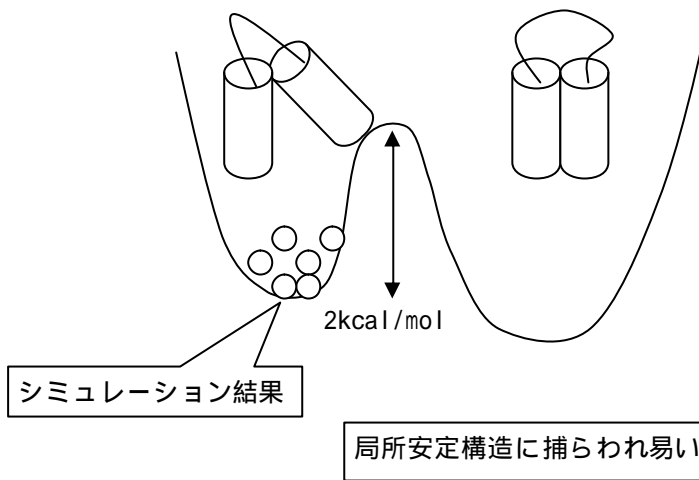
Multicanonical algorithm は、エネルギーを平らにすることによって、極めて高いサンプリング効率が得られるように実現されたものである。この方法には二つの長所がある。

高温でシミュレーションを行うことにより、エネルギーのローカルミニマムに捕らえられることが避けられ、しかも、低エネルギー領域も高エネルギー領域と同程度に広く探索され、サンプリング効率が極めて高い。

Reweighting の公式により、サンプリングされたエネルギー領域において、任意の温度における Canonical 分布を求めることができる。

Multicanonical 法は、さらに反応座標としてのエネルギーを複数に分割し、あるエネルギーに關与するエネルギー空間のみを選択的に高い効率で探索する手法や、2つのエネルギーを独立なパラメータとして2次元的に構造探索を行う手法など、各種のバリエーションの発展をみている。

## 通常の分子動力学シミュレーション



## Multicanonical 法による分子動力学シミュレーション

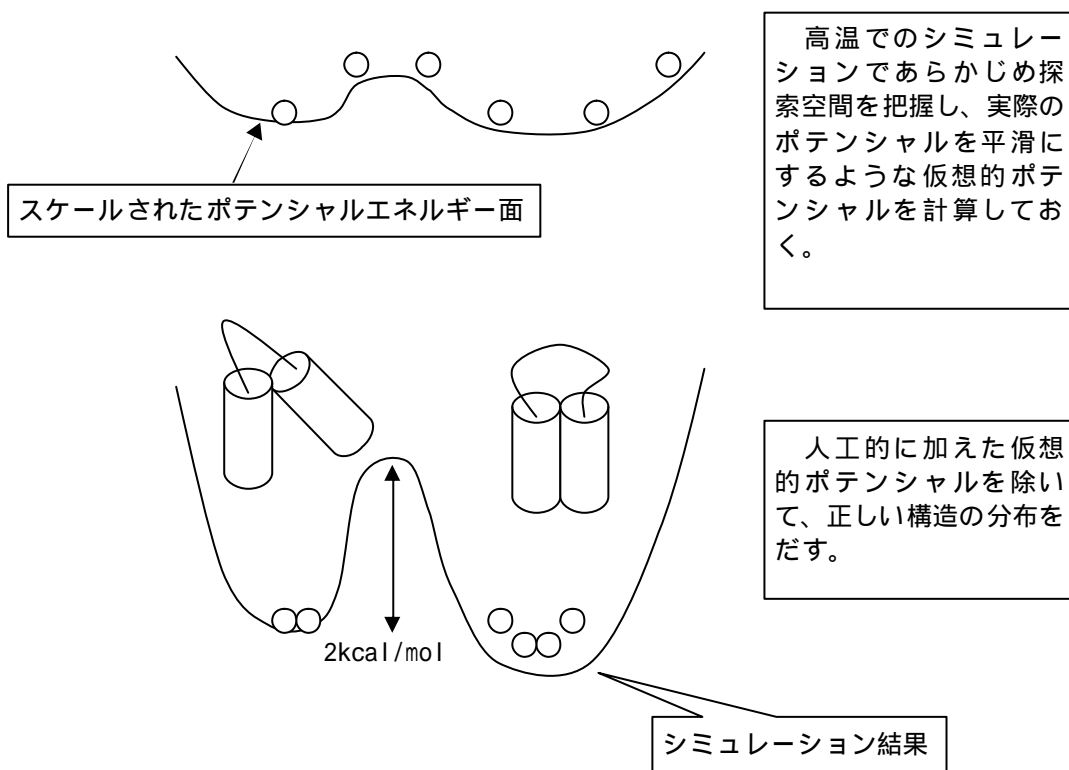


図3 通常分子動力学シミュレーションと Multicanonical 法による分子動力学シミュレーションの違い

## 4.2 処理方式

Canonical ensemble のエネルギー確率分布  $P_c(E, T)$  は、一般的に正規分布でよく近似できるので（その平均値は系の ensemble 平均  $\langle E \rangle$  にほぼ等しい）、 $\langle E \rangle$  に較べかなり低いあるいはかなり高いエネルギー領域においては、 $P_c(\langle E \rangle, T)$  に較べてオーダーがいくつも異なるくらい非常に小さい。低い温度では、高エネルギー領域における  $P_c(E, T)$  がかなり小さいのでエネルギー障壁を越えることができず、高い温度では、低エネルギー領域における  $P_c(E, T)$  がかなり小さいので我々が興味を持っている室温付近の温度における正確な分布関数を求めることができない。

こうした Canonical simulation の欠点を克服する conformational sampling の手法のひとつとして、Multicanonical ensemble が考案された。それは flat なエネルギー分布関数を持つ人工的な ensemble として定義される。

### (1) Multicanonical algorithm

ある温度  $T$  における Canonical ensemble のエネルギー確率分布は、次のように書ける。

$$P_c(E, T) = \frac{1}{Z_c} n(E) e^{(-E/kT)} \quad (1)$$

$E$  : 系のポテンシャルエネルギー

$n(E)$  : スペクトル密度

$k$  : ボルツマン係数

$Z_c$  :  $Z_c = \int_E n(E) e^{(-E/kT)}$  を満たす定数

この分布関数  $P_c(E, T)$  は、一般的に正規分布でよく近似できるので（その平均値は系の ensemble 平均  $\langle E \rangle$  にほぼ等しい）、 $\langle E \rangle$  に較べかなり低いあるいはかなり高いエネルギー領域においては、 $P_c(\langle E \rangle, T)$  に較べてオーダーがいくつも異なるくらい非常に小さい。そこで、一般的な重み関数  $W(E)$  を用いて式(1)を変形して、次のように記述する。

$$P_{mc}(E) = \frac{1}{Z_{mc}} n(E) e^{-W(E)} = \text{constant} \quad (2)$$

$W(E)$  :  $E$  の重み関数

$Z_{mc}$  :  $Z_{mc} = \int_E n(E) e^{-W(E)}$  を満たす定数

$W(E)$ は予備的な Canonical simulation を十分に高い温度  $T_0$  で実行して決める。

式(1),(2)より、(ただし、エネルギーに依存しない項は省略している)

$$W(E) = \ln n(E) = \frac{E}{k T_0} + \ln P_c(E, T_0) \quad (3)$$

simulation の実行後、式(1),(2)から導かれる Reweighting の公式を使って、任意の温度  $T$  における Canonical ensemble の確率分布  $P_c(E, T)$  を求めることができる。

$$P_c(E, T) = \frac{1}{Z_c} n(E) e^{(-E/kT)} = \frac{Z_{mc}}{Z_c} P_{mc}(E) e^{(W(E) - E/kT)} \quad (4)$$

また、 $W(E)$ は、式(2)から導かれる式を繰り返し用いて精密化することができる。

$$W^{i+1}(E) = W^i(E) + \ln P_{mc}^i(E) \quad (5)$$

## (2) ポテンシャルスケーリング

Multicanonical-MD では、運動エネルギーあるいは運動量に関する条件付けも含んだ形式で運動を定義する。温度を Canonical ensemble と同じものを使う場合は、ポテンシャルエネルギーを  $E_{mc}(E)$  に従って変形させるのでポテンシャルスケーリングの方法と呼ぶ。

ポテンシャルスケーリングの方法では、変形されたポテンシャルエネルギー  $E_{mc}(E)$  の上を一定の温度  $T_0$  で運動する人工的な ensemble を考える。これは、ポテンシャルエネルギーが  $E_{mc}(E)$  である Canonical ensemble と見なせる。

式(1),(2)の比較から、次のようになる。

$$W(E) = \frac{E_{mc}(E)}{k T_0} \quad (6)$$

$$E_{mc}(E) = E + k T_0 \ln P_c(E, T_0) \quad (7)$$

特にこの場合、式(5)は、

$$E_{mc}^{i+1}(E) = E_{mc}^i(E) + k T_0 \ln P_{mc}^i(E, T_0) \quad (8)$$

となり、これを繰り返し用いて  $E_{mc}(E)$  を精密化することができる。

## (3) 運動方程式

温度コントロールは、全運動エネルギーを一定に保つ constraint method を採用する。  
これは式(7)のポテンシャル曲面上で以下の運動方程式を解くことになる。

$$\dot{\mathbf{q}}_i = \frac{d\mathbf{q}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (9)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = f_{mc_i} - \mathbf{p}_i \quad (10)$$

$$f_{mc_i} = - \frac{E_{mc}}{\mathbf{q}_i} = - \frac{dE_{mc}}{dE} \frac{E}{\mathbf{q}_i} \quad (11)$$

$$\frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} - \frac{1}{2} N k T_0 = 0 \quad (12)$$

$m$  : 質量

$\mathbf{q}$  : 座標

$\mathbf{p}$  : モーメント

$N$  : 系の自由度

は(12)の両辺を時間で微分し、式(9), (10)を代入して得る。

$$= \frac{f_{mc_i} \cdot \dot{\mathbf{q}}_i}{2 \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}} = - \frac{dE_{mc} / dt}{N k T_0} \quad (13)$$

これらの方程式を Verlet 法と等価な蛙跳び法 (the leap frog method) で積分する。

## 5. Selectively Enhanced Multicanonical MD

### 5.1 概要

タンパク質などの生体高分子は、ポテンシャルエネルギーが多くのローカルミニマムあるいは多くのエネルギー障壁を持っているために、シミュレーションの結果は初期構造に近いローカルミニマムに捕らえられてしまう。こうした問題を克服する conformational sampling の手法のひとつとして、Multicanonical ensemble がある。しかしながら、水分子がある系に対する自由度の数は莫大で、必要とされる計算時間も長くなる。重み関数  $W(E)$  がアприオリに与えられておらず、繰り返しの手順によって決定するからである。

水分子中の生体高分子に対する conformational sampling 法として、大阪大学・中島伸介によって Selectively enhanced multicanonical method と呼ばれる効率的な方法が開発されている。この方法は、「溶質 - 溶質」と「溶質 - 水」の相互作用に対してだけ Multicanonical アルゴリズムを使用し、「水 - 水」エネルギー空間のサンプリングを抑制することによって、選択的にエネルギー空間のサンプリング効率を高めている。

「溶質 - 溶質」と「溶質 - 水」の相互作用エネルギーを  $E_A$ 、「水 - 水」の相互作用エネルギーを  $E_B$  とし、 $E$  を次のようにする。

$$E = E_A + E_B$$

$E_B$  のエネルギー障壁は  $E_A$  に較べて十分低い（これは、純粋な水分子に対する室温での Canonical simulation によって示される）よって、 $E_B$  の空間では高エネルギー領域でのサンプリングは必要ではない。この方法では、 $E_A$  の空間では高いサンプリング効率を維持しつつ、 $E_B$  の空間では高エネルギー領域のサンプリングを排除することができる。

## 5.2 処理方式

### (1) Selectively enhanced multicanonical algorithm

ある温度  $T$  における Canonical ensemble において、二次元の空間のエネルギー確率分布は、次のように書ける。

$$P_{2dc}(E_A, E_B, T) = \frac{1}{Z_{2dc}} n_{2d}(E_A, E_B) e^{(-E_A/kT - E_B/kT)} \quad (1)$$

$$Z_{2dc} : Z_{2dc} = \int_{E_A, E_B} n_{2d}(E_A, E_B) e^{(-E_A/kT - E_B/kT)} dE_A dE_B$$

を満たす定数

$$E_A, E_B : \text{系のポテンシャルエネルギー}$$

(ただし、 $E = E_A + E_B$ )

$$n_{2d}(E_A, E_B) : E_A - E_B \text{空間のスペクトル密度}$$

$$k : \text{ボルツマン係数}$$

ここで、重み関数  $W_A(E_A)$  と  $W_B(E_B)$  を用いて  $E_A$  と  $E_B$  の確率分布を記述する。ただし、umbrella sampling されたように、 $W(E_A, E_B)$  には任意の関数を選ぶことができるので、交差項は無視する。

$$P_{semc}(E_A, E_B, T) = \frac{1}{Z_{semc}} n_{2d}(E_A, E_B) e^{-W(E_A) - W(E_B)} \quad (2)$$

$$Z_{semc} : Z_{semc} = \int_{E_A, E_B} n_{2d}(E_A, E_B) e^{-W(E_A) - W(E_B)} dE_A dE_B$$

を満たす定数

ここで、式(2)に  $E_A$  または  $E_B$  と、両方の関数が flat になる条件から、一つの変数の分布関数  $P_{mc}^A(E_A)$  と  $P_{mc}^B(E_B)$  を得る。

$$P_{mc}^X(E_X) = \frac{1}{Z_{semc}} n_X(E_X) e^{-W_X(E_X)} = \text{constant} \quad (3)$$

$$\text{ここで、} n_X(E_X) = \int P_{semc}(E_A, E_B) e^{-W_Y(E_Y)} dE_Y$$

(ただし、 $(X, Y) = (A, B)$  または  $(B, A)$ )

重み関数  $W_A(E_A)$  と  $W_B(E_B)$  は、アприオりに与えられていないので、それらは式(3)から導き出された次の式を繰り返し用いて決定する。最初の関数として式(5), (6)を使用する。異なった温度( $T_0, T_1$ )を使用して、独自に抽出したエネルギー領域を制御することが可能である。

$$W_X^i(E_X) = \ln n_X^{i-1}(E_X) = W_X^{i-1}(E_X) + \ln P_{mc_X}^{i-1}(E_X) \quad (4)$$

(ただし、 $X = A$  または  $B$ )

$$W_A^0(E_A) = \frac{E_A}{k T_0} \quad (5)$$

$$W_B^0(E_B) = \frac{E_B}{k T_1} = \frac{(T_0 / T_1) E_B}{k T_0} \quad (6)$$

$E_A$  は広くサンプリングし、 $E_B$  ではサンプリングを制限する。このため、 $T_0$  を高温側、 $T_1$  を室温側として温度設定する。

$E_A - E_B$  空間での広い領域をカバーするエネルギー分布  $P_{semc}(E_A, E_B)$  を求めた後、式(1), (2)から導き出される Reweighting の公式を使って、任意の温度  $T$  における Canonical ensemble の確率分布を求めることができる。

$$P_{2dc}(E_A, E_B, T) = \frac{1}{Z_{2dc}} n_{2d}(E_A, E_B) e^{(-E_A/kT - E_B/kT)} \quad (7)$$

$$= \frac{Z_{semc}}{Z_{2dc}} P_{semc}(E_A, E_B) e^{(W(A)+W(B) - E_A/kT - E_B/kT)} \quad (8)$$

## (2) ポテンシャルスケールリング

Selectively enhanced multicanonical method を MD シミュレーションに適用するために、変形したポテンシャルエネルギー  $E_{semc}(E_A, E_B)$  を導入する。ポテンシャルエネルギー  $E_{semc}(E_A, E_B)$  で温度  $T_0$  の Canonical シミュレーションを行うことによって、式(2), (3)を満たす人工的な ensemble が得られる。これは、ポテンシャルエネルギーが  $E_{semc}(E_A, E_B)$  である Canonical ensemble と見なせる。

式(1), (2)より、変形したポテンシャルエネルギー  $E_{semc}(E_A, E_B)$  が得られる。



$$\begin{aligned}
 W(E_A, E_B) &= W(E_A) + W(E_B) \\
 &= \frac{E_{\text{semc}}(E_A, E_B)}{k T_0}
 \end{aligned} \tag{9}$$

### (3) 運動方程式

式(9)より、 $E_{\text{semc}}(E_A, E_B)$ のコンポーネントを定義できる。

$$W_X(E_X) = \frac{E_{\text{semc}}^X(E_X)}{k T_0} \tag{10}$$

(ただし、 $X = A$ または $B$ )

ポテンシャルエネルギー関数が与えられれば、原子  $i$  における力  $F_{\text{semc}}$  のふるまいは、以下のように計算する。

$$\begin{aligned}
 f_{\text{semc},i} &= - \frac{E_{\text{semc}}(E_A, E_B)}{q_i} \\
 &= - \frac{d E_{\text{semc}}^A(E_A)}{d E_A} \frac{E_A}{q_i} - \frac{d E_{\text{semc}}^B(E_B)}{d E_B} \frac{E_B}{q_i}
 \end{aligned} \tag{11}$$

$q_i$  : 原子  $i$  の座標

ポテンシャルエネルギーの成分  $E_A$  と  $E_B$  は、式(4)の繰り返しのシミュレーションによって決定する。繰り返しのための最初の関数としては、式(5), (6)に対応する関数とする。

**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.