### 生体分子動力学シミュレーションの 基礎と応用

Hisashi OKUMURA Exploratory Research Center on Life and Living Systems Institute for Molecular Science The Graduate University for Advanced Studies Japan

### 奥村久士

自然科学研究機構 生命創成探究センター 分子科学研究所 計算科学研究センター 総合研究大学院大学 構造分子科学専攻 Books to read 参考書

Computer Simulation of Liquids M. P. Allen, D. J. Tildesley Oxford Science Publications (2017/8)



Understanding Molecular Simulation (Third Edition) From Algorithms to Applications Daan Frenkel and Berend Smit Academic Press (2023/7)

分子シミュレーション —古典系から量子系手法まで 上田顕 裳華房(2003/10)



コンピュータ・シミュレーションの基礎(第2版): 分子のミクロな性質を解明するために 岡崎 進,吉井 範行 化学同人(2011/7)



「分子動力学シミュレーション」で動画検索

https://www.youtube.com/watch?v=6B3BE7-iIPk



#### 内容

### 1. 生体分子動力学シミュレーションの基礎

- 2. 温度・圧力の制御
- 3. タンパク質の分子動力学シミュレーションの例

#### 内容

### 1. 生体分子動力学シミュレーションの基礎

- 2. 温度・圧力の制御
- 3. タンパク質の分子動力学シミュレーションの例

二体問題 力学

2つの質点の運動を解く問題。 独立な2つの一体問題として解くことができる。

ニュートンの運動方程式  $F_i = m_i \ddot{r}_i$ 



太字はベクトル  $F = \vec{F}$ 上付き点・は時間微分  $\dot{r} = \frac{d\mathbf{r}}{dt}, \quad \ddot{r} = \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2}$ 

二体問題 力学

2つの質点の運動を解く問題。 独立な2つの一体問題として解くことができる。

ニュートンの運動方程式  $F_i = m_i \dot{r}_i$  $F_{12} = m_1 \ddot{r}_1 \quad F_{21} = m_2 \ddot{r}_2$  $m_{1}\ddot{r}_{1} + m_{2}\ddot{r}_{2} = F_{12} + F_{21} \qquad \ddot{r}_{12} = \ddot{r}_{1} - \ddot{r}_{2} = \frac{F_{12}}{m_{1}} - \frac{F_{21}}{m_{2}} = \left(\frac{1}{m_{1}} + \frac{1}{m_{2}}\right)F_{12}$  $(m_1 + m_2)\ddot{r}_{\text{flue}} = 0$  $\mu \ddot{r}_{12} = F_{12}$  $\mathbf{r}_{\pm \hat{\mathbf{L}}} = \frac{m_1 \mathbf{r}_1 + m_2 \mathbf{r}_2}{m_1 + m_2}$ 換算質量  $\mu = \frac{1}{\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right)}$ 重心は慣性運動

三体問題 力学

3つの質点の運動を解く問題。 特殊な条件の場合しか解析的に解くことはできない。

ニュートンの運動方程式  $F_i = m_i \ddot{r}_i$ 





計算機を使って原子、分子の動きを 時々刻々数値的に解く。





## 計算機を使って原子、分子の動きを時々刻々数値的に解く。







アルゴン Ar

- *N* = 108
- $V = 5.0 \times 5.0 \times 5.0$
- T<sub>0</sub>\*= 0.1, 1.0 (LJ単位系)
- Lennard-Jones model



低温 *T*<sub>0</sub> = 12 K



周期境界条件

一方向から粒子が飛び出たら反対側から箱の中に戻す。





### アミノ酸が多数つながったひも状の分子







有坂文雄著「バイオサイエンスのための蛋白質科学入門」 裳華房 2004 より

### タンパク質の構造(形)の例 アルファヘリックス ベータヘアピン





### アルファヘリックス + ベータヘアピン



# Example of a biomolecule: alanine dipeptide 生体分子の例:アラニンジペプチド



生体分子のポテンシャルエネルギー

$$E = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{LJ}}$$

$$E_{\text{bond}} = \sum_{\text{bond}} k_r (r - r_0)^2$$

$$E_{\text{angle}} = \sum_{\text{angle}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

$$E_{\text{diheadral}} = \sum_{\text{diheadral}} \frac{v_n}{2} \{1 + \cos(n\phi - \gamma)\}$$

$$AMBER, CHARMM,$$
OPLS, etc.

生体分子のポテンシャルエネルギー

$$E = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{LJ}}$$



### AMBER, CHARMM, OPLS, etc.



T. Sakaguchi and H. Okumura: J. Phys. Soc. Jpn. 82 (2013) 034001.

### MDシミュレーションの手順

- 1. 初期条件 座標と運動量の初期条件を設定する。
- 2. 平衡化

温度(時には圧力も)を制御しながら、平衡状態に至らせる。

3. サンプリング 長いMDシミュレーションを実行し、多くの微視的状態を サンプルする。統計サンサンブル平均を計算する。 <u>
平衡化</u>
→ サンプリング
equilibration
→ sampling hysical quantity 物理 時間 time



ハミルトニアン  $H = \sum_{i} \frac{p_{i}^{2}}{2m_{i}} + V(q)$ 

正準方程式  
$$\dot{\boldsymbol{q}}_i = \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{p}_i}, \quad \dot{\boldsymbol{p}}_i = -\frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{q}_i}$$

物理量 Z(q, p)の時間変化  
$$\frac{dZ}{dt} = \left[\sum_{i} \left(\frac{\partial H}{\partial p_{i}} \frac{\partial}{\partial q_{i}} - \frac{\partial H}{\partial q_{i}} \frac{\partial}{\partial p_{i}}\right)\right] Z = D_{H}Z$$
時間発展演算子

形式解  $Z(t+\Delta t) = e^{D_H \Delta t} Z(t)$  シンプレクティック分子動力学法 時間発展演算子の分割 ハミルトニアンがH = K(p) + V(q)と分割される場合  $D_{H} = \sum_{i} \left( \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} - \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \right) = \sum_{i} \left( \frac{\partial K}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} - \frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \right) = \boldsymbol{D}_{K} + \boldsymbol{D}_{V}$ 近似: $e^{D_H\Delta t} = e^{D_V \frac{\Delta t}{2}} e^{D_K \Delta t} e^{D_V \frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t^3)$  $e^{D_V \Delta t} = 1 + D_V \Delta t + \frac{1}{2} D_V^2 \Delta t^2 + \cdots = e^{D_K \Delta t} = 1 + D_K \Delta t + \frac{1}{2} D_K^2 \Delta t^2 + \cdots$  $D_V \boldsymbol{p}_i = -\frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{q}_i} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}_i} \boldsymbol{p}_i = \boldsymbol{F}_i \qquad D_K \boldsymbol{q}_i = \frac{\partial K}{\partial \boldsymbol{p}_i} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{q}_i} \boldsymbol{q}_i = \frac{\boldsymbol{p}_i}{m_i}$  $D_{K}^{2}\boldsymbol{q}_{i} = \frac{\partial K}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} \frac{\boldsymbol{p}_{i}}{m_{i}} = 0 \qquad K = \sum_{i} \frac{\boldsymbol{p}_{i}^{2}}{2m_{i}}$  $D_V^2 \boldsymbol{p}_i = -\frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{q}_i} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}_i} \boldsymbol{F}_i = 0$  $D_V \boldsymbol{q}_i = -\frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{q}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}} \boldsymbol{q}_i = 0$  $D_{K}\boldsymbol{p}_{i} = \frac{\partial K}{\partial \boldsymbol{p}} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{q}} \boldsymbol{p}_{i} = 0$ 

シンプレクティック分子動力学法  
近似:
$$e^{D_H\Delta t} = e^{D_V \frac{\Delta t}{2}} e^{D_K \Delta t} e^{D_V \frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t^3)$$

速度ベルレ法  

$$e^{D_V \frac{\Delta t}{2}}$$
 operation:  $p_i^{n+1/2} = p_i^n + F_i^n \frac{\Delta t}{2}$   
 $e^{D_K \Delta t}$  operation:  $q_i^{n+1} = q_i^n + \frac{p_i^{n+1/2}}{m_i} \Delta t$   
 $e^{D_V \frac{\Delta t}{2}}$  operation:  $p_i^{n+1} = p_i^{n+1/2} + F_i^{n+1} \frac{\Delta t}{2}$ 

影のハミルトニアン

$$\tilde{H} = H - \frac{1}{24} \sum_{i} \sum_{j} \left( \frac{\partial^{2} H}{\partial p_{i} \partial p_{j}} \frac{\partial H}{\partial q_{i}} \frac{\partial H}{\partial q_{j}} - 2 \frac{\partial^{2} H}{\partial q_{i} \partial q_{j}} \frac{\partial H}{\partial p_{i}} \frac{\partial H}{\partial p_{j}} \right) \Delta t^{2} + \cdots$$

$$H C \int V \langle R F \equiv \tilde{H} \rangle \delta F F F = 5.$$

シンプレクティック分子動力学法  
近似:
$$e^{D_H\Delta t} = e^{D_K \frac{\Delta t}{2}} e^{D_V\Delta t} e^{D_K \frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t^3)$$

### 位置ベルレ法 $e^{D_{K}\frac{\Delta t}{2}}$ operation: $q_{i}^{n+1/2} = q_{i}^{n} + \frac{p_{i}^{n}}{m_{i}}\frac{\Delta t}{2}$ $e^{D_{V}}$ operation: $p_{i}^{n+1} = p_{i}^{n} + F_{i}^{n+1/2}\Delta t$ $e^{D_{K}\frac{\Delta t}{2}}$ operation: $q_{i}^{n+1} = q_{i}^{n+1/2} + \frac{p_{i}^{n+1}}{m_{i}}\frac{\Delta t}{2}$

影のハミルトニアン

$$\tilde{H} = H - \frac{1}{24} \sum_{i} \sum_{j} \left( \frac{\partial^{2} H}{\partial \boldsymbol{q}_{i} \partial \boldsymbol{q}_{j}} \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{p}_{j}} - 2 \frac{\partial^{2} H}{\partial \boldsymbol{p}_{i} \partial \boldsymbol{p}_{j}} \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{q}_{i}} \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{q}_{j}} \right) \Delta t^{2} + \cdots$$

$$H C 近 V 保存量 \tilde{H} が存在する.$$



シンプレクティック条件

・正準変換  
$$\eta = \begin{pmatrix} q \\ p \end{pmatrix} \rightarrow \zeta = \begin{pmatrix} Q \\ P \end{pmatrix}, \quad \zeta = \zeta(\eta)$$

・ハミルトンの運動方程式  
$$\dot{\eta} = J \frac{\partial H}{\partial \eta}, \quad \dot{\zeta} = J \frac{\partial H}{\partial \zeta}$$
  $J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}$   $M = \begin{pmatrix} \partial \zeta \\ \zeta \end{pmatrix}$ 

・ くの時間発展  

$$\dot{\zeta}(\eta) = \frac{\partial \zeta}{\partial \eta} \dot{\eta} = M \dot{\eta} = M J \frac{\partial H}{\partial \eta} = M J \frac{\partial \zeta}{\partial \eta} \frac{\partial H}{\partial \zeta} = M J M^{\mathrm{T}} \frac{\partial H}{\partial \zeta}$$

・シンプレクティック条件
 ζ=ζ(η) が正準変換
 ⇔ MJM<sup>T</sup>=J

### 誤差の評価

MDシミュレーションプログラムのデバッグにはエネル ギー保存則を使うのが便利。エネルギーの誤差ΔH の時間ステップ幅Δt依存性が積分法から予想される 次数になっているかチェックする。 ΔH~(Δt)<sup>k</sup> もし次数kが予想通りなら力とエネルギーがコンシステ

ントに計算されている。

ローカルエラー 1ステップでの誤差  $\delta H = |H_{n+1} - H_n|$  $H_n \cdots n$ ステップ目でのハミルトニアンの値 ベルレ法では  $\delta H = O((\Delta t)^3)$  グローバルエラー

時刻 t = 0 と後の固定した時刻  $t = n \Delta t$  とでの誤差  $\Delta H = |H(n \Delta t) - H(0)|$ 

 $n\Delta t$ を一定に保ちながら、 $\Delta t$ を細かくする。( $\Delta t$ に 反比例するようにnを増やす) 例えば、速度ベルレ法では  $\Delta H \propto n\delta H$ =  $nO((\Delta t)^3)$ =  $O((\Delta t)^{-1})O((\Delta t)^3)$ =  $O((\Delta t)^2)$ 

通常グローバルエラーの次数はローカルエラーよりも 1次低い。  $t = n\Delta t$ を一定に保ちながら、 $\Delta t$ を細かくしてMDシミュレーションを行い、ハミルトニアンのグローバルエラー  $\Delta H$ を調べる。  $\Delta H \ge \Delta t$ の対数を取り、傾きから誤差の次数を計算する。



∆t

#### 内容

### 1. 生体分子動力学シミュレーションの基礎

2. 温度・圧力の制御

3. タンパク質の分子動力学シミュレーションの例

### 能勢修一教授 Prof. Shūichi Nosé (1951-2005)



能勢-Hoover 熱浴 Nosé-Hoover thermostat

$$\dot{\mathbf{r}}_{i} = \frac{\mathbf{p}_{i}}{m_{i}}$$
$$\dot{\mathbf{p}}_{i} = \mathbf{F}_{i} - \zeta \mathbf{p}_{i}$$
$$\dot{\zeta} = \frac{1}{Q} \left( \sum_{i} \frac{\mathbf{p}_{i}^{2}}{m_{i}} - 3NkT_{0} \right)$$



S. Nosé: Mol. Phys. **52** (1984) 255 S. Nosé: J. Chem. Phys. **81** (1984) 511

$$H_{NVT} = \sum_{i} \frac{p'_{i}^{2}}{2ms^{2}} + E(\mathbf{r}) + \frac{P_{s}^{2}}{2Q} + gkT_{0} \ln s$$
  
運動量と時間をスケール  $p_{i} = \frac{p'_{i}}{s}, dt =$ 

仮想時間t'での運動方程式 ・・・正準方程式

実時間*t*での運動方程式 ・・・正準方程式ではない

 $\frac{dt'}{dt}$ 



瞬間温度を用いると

$$gkT(t) = \sum_{i} \frac{p_i^2}{m}$$

最後の式は以下のように書き換えられる。

$$\dot{\zeta} = \frac{gk}{Q} \{ T(t) - T_0 \}$$

フィードバックメカニズム

 $T(t) < T_0 \rightarrow \zeta$  減少  $\rightarrow p$  增加  $\rightarrow T(t)$  増加

熱浴の質量

Q大  $\rightarrow \zeta$ のダイナミクスは遅くなる Q小  $\rightarrow \zeta$ のダイナミクスは速くなる

### Lennard-Jones 流体 への応用

- 周期境界条件
- $N = 500, \rho = 0.8$
- $r_{\rm c} = 4.0$
- $T_0 = 1.0$
- T(t = 0) = 0.5
   Lennard-Jones単位系
   (ε = σ = 1).

$$u(r) = 4\varepsilon \left\{ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6} \right\}$$



### 能勢-Hoover 熱浴における時間発展

## 物理量 A (r, p, ζ) の時間発展 $\dot{A}(r, p, \zeta) = \sum_{i} \dot{r}_{i} \cdot \frac{\partial A}{\partial r_{i}} + \sum_{i} \dot{p}_{i} \cdot \frac{\partial A}{\partial p_{i}} + \dot{\zeta} \cdot \frac{\partial A}{\partial \zeta}$

時間発展演算子(Liouville 演算子)

$$D = \sum_{i} \dot{\mathbf{r}}_{i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_{i}} + \sum_{i} \dot{\mathbf{p}}_{i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_{i}} + \dot{\zeta} \cdot \frac{\partial}{\partial \zeta}$$

運動方程式から

$$D = \sum_{i} \frac{\boldsymbol{p}_{i}}{m_{i}} \cdot \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{r}_{i}} + \sum_{i} (\boldsymbol{F}_{i} - \zeta \boldsymbol{p}_{i}) \cdot \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{p}_{i}} + \frac{1}{Q} \left( \sum_{i} \frac{\boldsymbol{p}_{i}^{2}}{m} - gkT_{0} \right) \cdot \frac{\partial}{\partial \zeta}$$

形式解  $\dot{A}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{p},\boldsymbol{\zeta}) = DA$  $A(t + \Delta t) = e^{D\Delta t} A(t)$ 

### 時間発展演算子の分割

$$D = D_1 + D_2 + D_3$$

$$D_1 = \sum_i \frac{p_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial r_i} + \frac{1}{Q} \left( \sum_i \frac{p_i^2}{m} - gkT_0 \right) \cdot \frac{\partial}{\partial \zeta}$$

$$D_2 = \sum_i F \cdot \frac{\partial}{\partial p_i}$$

$$D_3 = -\sum_i \zeta p_i \cdot \frac{\partial}{\partial p_i}$$

鈴木-Trotter 分割

Approximation: 
$$e^{D\Delta t} = e^{D_3 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_2 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_1 \Delta t} e^{D_2 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_3 \frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t^3)$$

D2 についても同様に

$$e^{D_2 \Delta t} \boldsymbol{p}_i = \boldsymbol{p}_i + \boldsymbol{F}_i \Delta t$$

 $D_3$ の演算については $\Delta t$ の高次項がゼロにはならないが 公式

$$e^x = 1 + x + \frac{1}{2}x^2 + \cdots,$$

を用いると、以下の形になる

$$e^{D_{3}\Delta t}\boldsymbol{p}_{i} = \left\{1 + D_{3}\Delta t + \frac{1}{2!}D_{3}^{2}\Delta t^{2} + \cdots\right\}\boldsymbol{p}_{i}$$
$$= \boldsymbol{p}_{i}\left\{1 + \left(-\zeta\Delta t\right) + \frac{1}{2!}\left(-\zeta\Delta t\right)^{2} + \cdots\right\}$$
$$= \boldsymbol{p}_{i}e^{-\zeta\Delta t}$$

### 能勢-Hoover 熱浴の時間発展

$$p_{i} \leftarrow p_{i} \exp\left(-\zeta \frac{\Delta t}{2}\right)$$

$$p_{i} \leftarrow p_{i} + F_{i} \frac{\Delta t}{2}$$

$$r_{i} \leftarrow r_{i} + \frac{p_{i}}{m_{i}} \Delta t$$

$$\zeta \leftarrow \zeta + \frac{1}{Q} \left(\sum_{i} \frac{p_{i}^{2}}{m} - gkT_{0}\right)$$

$$p_{i} \leftarrow p_{i} + F_{i} \frac{\Delta t}{2}$$

$$p_{i} \leftarrow p_{i} \exp\left(-\zeta \frac{\Delta t}{2}\right)$$

 $\Delta t$ 

"←": プログラムにおける代入

G. J. Martyna, M. E. Tuckerman, D. J. Tobias, and M. L. Klein, *Mol. Phys.*, **87**, 1117 (1996).



### Andersenの方法



圧力浴 体積の変化

Andersen の方法

H. C. Andersen: J. Chem. Phys. 72 (1980) 2384

$$H_{NPH} = \sum_{i} \frac{\tilde{p}_{i}^{2}}{2m_{i}V^{\frac{2}{3}}} + E(V^{\frac{1}{3}}\tilde{r}) + \frac{P_{V}^{2}}{2M} + P_{0}V$$
  
座標と運動量のスケール  $r_{i} = V^{\frac{1}{3}}\tilde{r}_{i}, \quad p_{i} = V^{-\frac{1}{3}}\tilde{p}_{i}$ 

正準方程式



### フィードバック機構

 $P(t) < P_0 \rightarrow \ddot{V} < 0 \rightarrow P(t)$ が増える  $P(t) > P_0 \rightarrow \ddot{V} > 0 \rightarrow P(t)$ が減る

ピストンの質量

M大  $\rightarrow V$ のダイナミクスは遅くなる。 M小  $\rightarrow V$ のダイナミクスは速くなる。

ハミルトニアン H は保存されるので H = 一定

平衡状態では体積の運動エネルギー *P<sub>V</sub><sup>2</sup>/2M* は H より はるかに小さい。

 $P_V^2/2M << H$ ゆえにエンタルピー H はほぼ一定:  $H \equiv H_0 + P_0V \approx - D$ アンダーセンの方法は近似的に NPH 一定(定圧定エン タルピー)のアンサンブルを生成する

### Andersen の方法における時間発展

物理量 
$$A(\tilde{r}, \tilde{p}, V, P_V)$$
 の時間発展  
 $\dot{A}(\tilde{r}, \tilde{p}, V, P_V) = \sum_i \dot{\tilde{r}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \tilde{r}_i} + \sum_i \dot{\tilde{p}}_i \cdot \frac{\partial A}{\partial \tilde{p}_i} + \dot{V} \cdot \frac{\partial A}{\partial V} + \dot{P}_V \cdot \frac{\partial A}{\partial P_V},$   
時間発展演算子 (Liouville 演算子)  
 $D = \sum_i \dot{\tilde{r}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{r}_i} + \sum_i \dot{\tilde{p}}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{p}_i} + \dot{V} \cdot \frac{\partial}{\partial V} + \dot{P}_V \cdot \frac{\partial}{\partial P_V},$   
運動方程式より  
 $D = \sum_i \frac{\tilde{p}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}} \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{r}_i} + V^{\frac{1}{3}} \sum_i F_i \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{p}_i} + \frac{P_V}{M} \cdot \frac{\partial}{\partial V} + \left\{ \frac{1}{3V} \left( \sum_i \frac{\tilde{p}_i^2}{m_i V^{\frac{2}{3}}} + \sum_i F_i \cdot r_i \right) - P_0 \right\} \frac{\partial}{\partial P_V},$ 

$$\dot{A}(\tilde{r}, \tilde{p}, V, P_V) = DA \qquad \longrightarrow \qquad \overset{\text{IVI}}{\longrightarrow} \qquad A(t + \Delta t) = e^{D\Delta t}A(t)$$

### 時間発展演算子の分割

$$D = D_{1} + D_{2} + D_{3}$$

$$D_{1} = \sum_{i} \frac{\tilde{p}_{i}}{m_{i}V^{\frac{2}{3}}} \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{r}_{i}} + \sum_{i} \frac{\tilde{p}_{i}^{2}}{3m_{i}V^{\frac{5}{3}}} \frac{\partial}{\partial P_{V}}$$

$$D_{2} = \frac{P_{V}}{M} \cdot \frac{\partial}{\partial V}$$

$$D_{3} = V^{\frac{1}{3}} \sum_{i} F_{i} \cdot \frac{\partial}{\partial \tilde{p}_{i}} + \left(\frac{1}{3V} \sum_{i} F_{i} \cdot r_{i} - P_{0}\right) \frac{\partial}{\partial P_{V}}$$

鈴木-Trotter 分割

近似:
$$e^{D\Delta t} = e^{D_3 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_2 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_1 \Delta t} e^{D_2 \frac{\Delta t}{2}} e^{D_3 \frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t^3)$$

例えば  

$$e^{D_1\Delta t} = 1 + D_1\Delta t + \frac{1}{2}D_1^2\Delta t^2 + \cdots$$
  $\longrightarrow$  
$$\begin{cases} e^{D_1\Delta t}\tilde{r}_i = \tilde{r}_i + \frac{\tilde{p}_i}{m_i V^{\frac{2}{3}}}\Delta t \\ e^{D_1\Delta t}P_V = P_V + \sum_i \frac{\tilde{p}_i^2}{3m_i V^{\frac{5}{3}}}\Delta t \end{cases}$$

### Andersen の方法における時間発展



"←": プログラムにおける代入

### 温度・圧力の制御 定温定圧分布(*NPT*)



### 能勢・Andersenの方法

 $\dot{\boldsymbol{r}}_i = \frac{\boldsymbol{p}_i}{m_i} + \frac{V}{3V}\boldsymbol{r}_i$  $\dot{\boldsymbol{p}}_i = \boldsymbol{F}_i - \left(\frac{\dot{s}}{s} + \frac{\dot{V}}{3V}\right) \boldsymbol{p}_i$  $\dot{s} = s \frac{P_s}{O}$  $\dot{P}_{s} = \sum_{i} \frac{p_{i}^{2}}{m_{i}} - 3NkT_{0}$ 瞬間温度3NkT(t) $\dot{V} = s \frac{P_V}{V}$ M $\dot{P}_{V} = s \left\{ \frac{1}{3V} \left( \sum_{i} \frac{\boldsymbol{p}_{i}^{2}}{m_{i}} + \sum_{i} \boldsymbol{r}_{i} \cdot \boldsymbol{F}_{i} \right) - P_{0} \right\}$ 瞬間圧力 P(t)

#### 内容

### 1. 生体分子動力学シミュレーションの基礎

- 2. 温度・圧力の制御
- 3. タンパク質の分子動力学シミュレーションの例

アミロイドーシス

タンパク質が間違った形にフォールディングし、 アミロイド線維を形成することにより引き起こされる病気.

・例:アルツハイマー病 認知症の1つ.脳の萎縮.老人斑

老人斑で見られるアミロイドβ ペプチドのアミロイド線維



Lührs et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 17342 (2005) 32

Aβアミロイド線維の離合集散 のメカニズムを調べる ↓ 分子動力学シミュレーション



超音波によるアミロイドβ線維破壊の分子シミュレーション サインカーブ状の圧力



 $P_0 = 100$  MPa• Nosé-Hoover熱浴の質量 $\Delta P = 200$  MPaQ = 10 (kcal/mol) ps² $\tau = 1$  ns (⇔ 1 GHz)• Andersen 圧力浴の質量20個の初期速度 $M = 10^{-7}$  (kcal/mol) ps² /Å<sup>6</sup>



## 圧力が正の時は何も起きない。

気泡は通常、β2の疎水 性残基周辺で生成。

気泡中でもアミロイドは 形状保つ。

気泡が崩壊するとき、 水分子がβ1の親水性 残基に衝突し、アミロイ ドが破壊される。



H. Okumura and S. G. Itoh: J. Am. Chem. Soc. **136** (2014) 10549-10552



Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106 (2009) 11119.

まとめ

## 生体分子動力学シミュレーションの基礎 分子動力学シミュレーションの概要 生体分子のモデル、力場 時間発展手法

- 2. 温度・圧力の制御
   能勢の方法、アンダーセンの方法
- タンパク質の分子動力学シミュレーションの例
   タンパク質凝集体のシミュレーション