

HPCI戦略プログラム・戦略分野1 主催セミナー

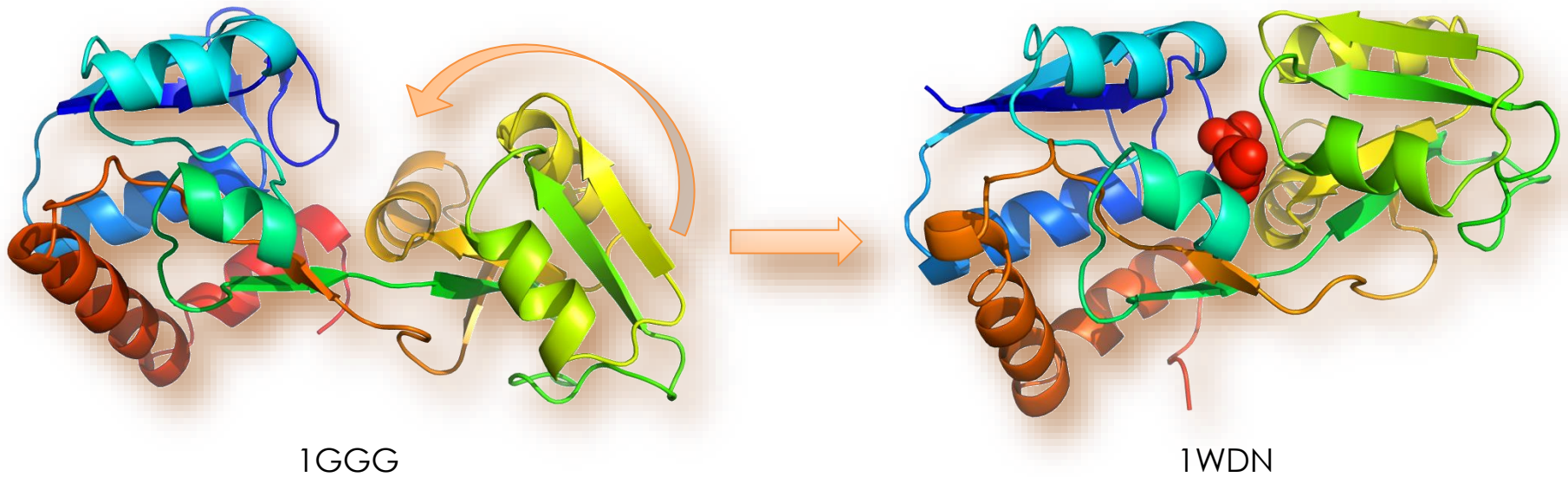
だれにでもわかる拡張サンプリングシミュレーション

—長時間分子動力学シミュレーションへの挑戦—

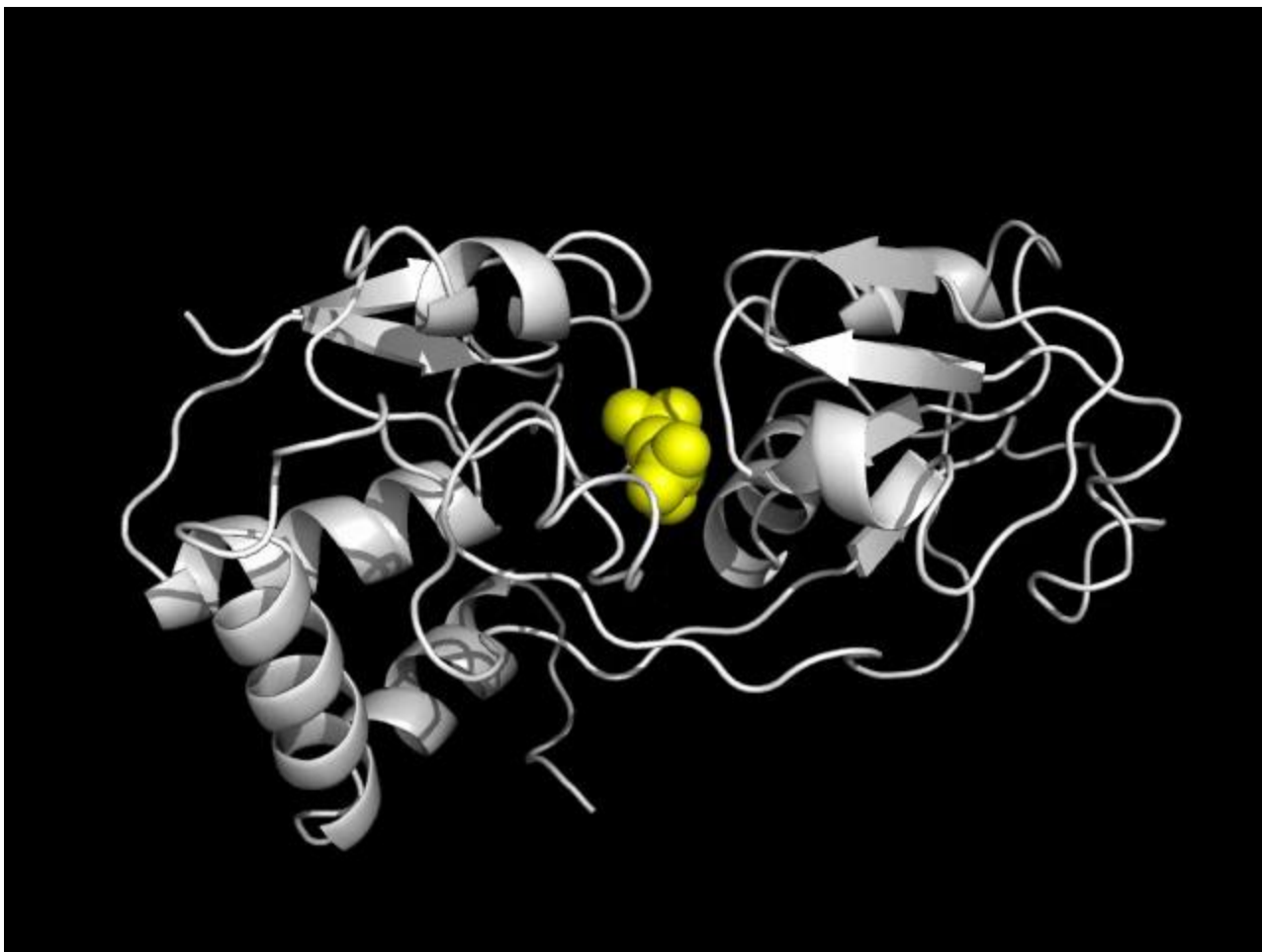
理研 HPCI、横浜市大

木寺詔紀

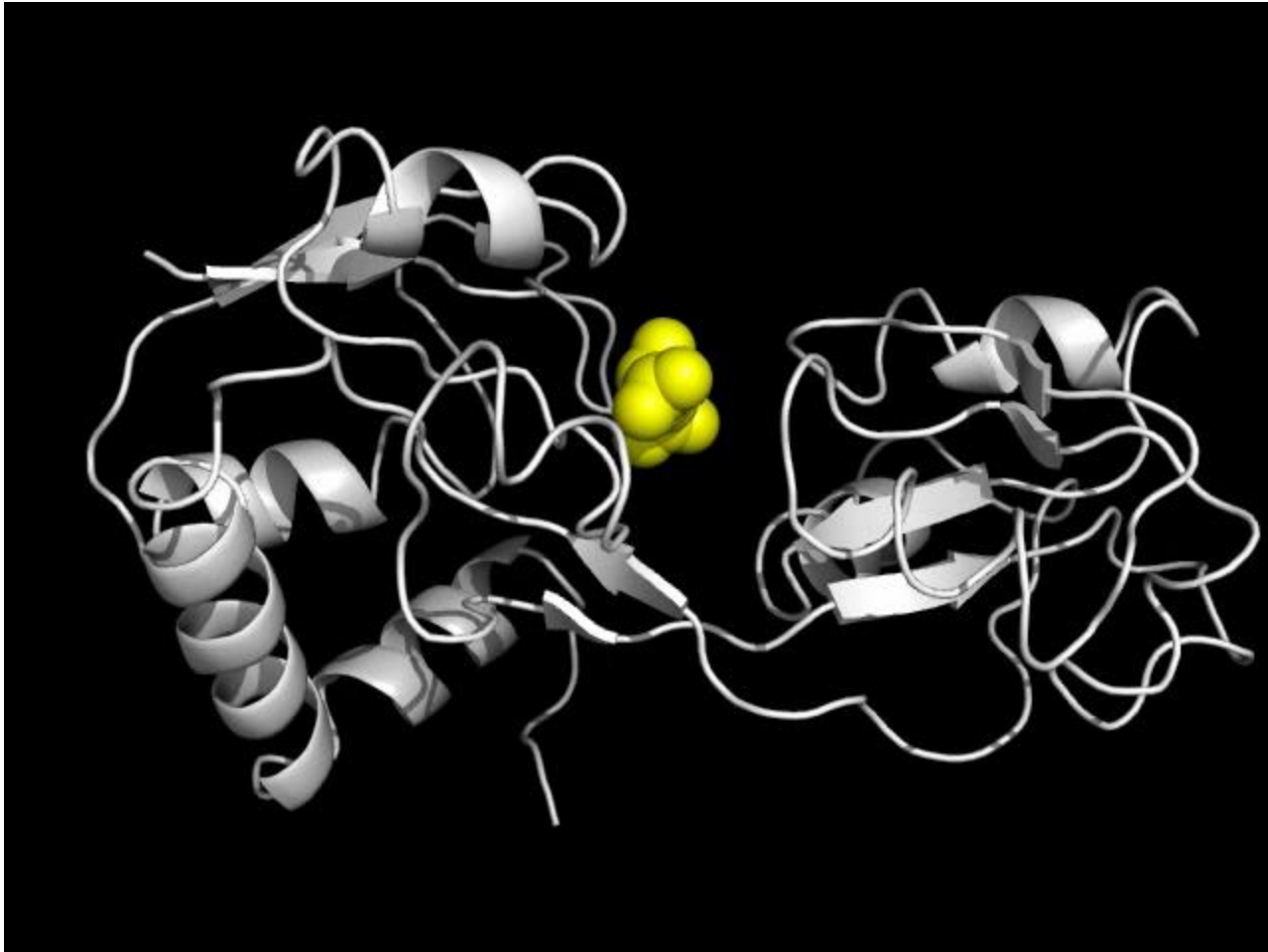
Glutamine-binding protein



通常の分子動力学計算



拡張サンプリング



開状態から閉状態へのサンプルされた構造を並べた

Contents

1. タンパク質の計算生命科学と分子動力学計算
2. 「長時間分子動力学シミュレーションへの挑戦」
二つの意味
3. 「だれにでもわかる拡張サンプリング」
ふたつの方法
Scalability — タンパク質での実行
4. 我々の考え方とその方法 — μ^2 -lib
拡張サンプリング
パスアンサンブル
時間軸の復活

1. タンパク質の計算生命科学と分子動力学計算

タンパク質の計算生命科学

FAQ

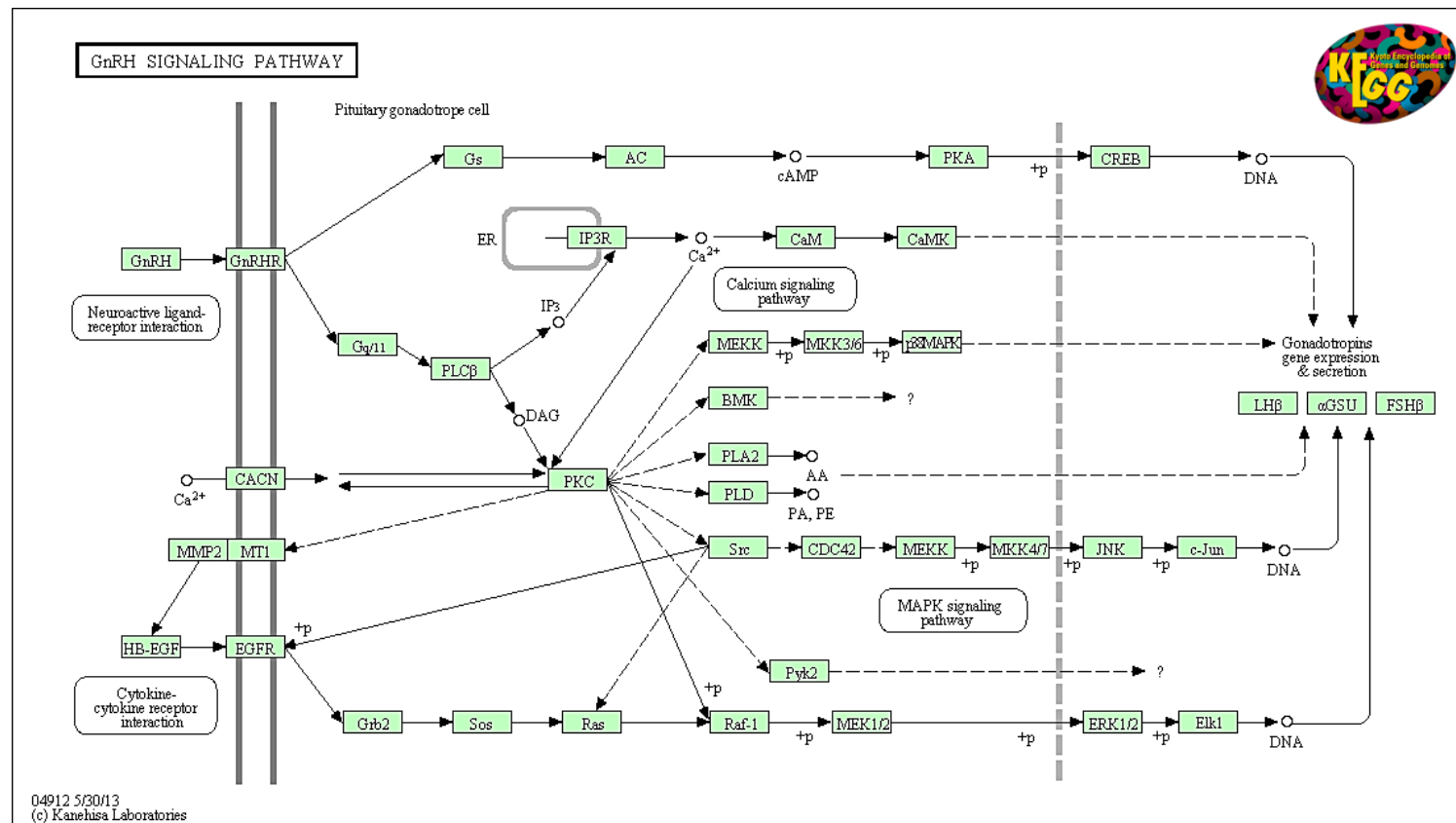
Q: タンパク質の何を計算すべきか？

A: タンパク質の機能に関わる運動と化学反応

Keyword

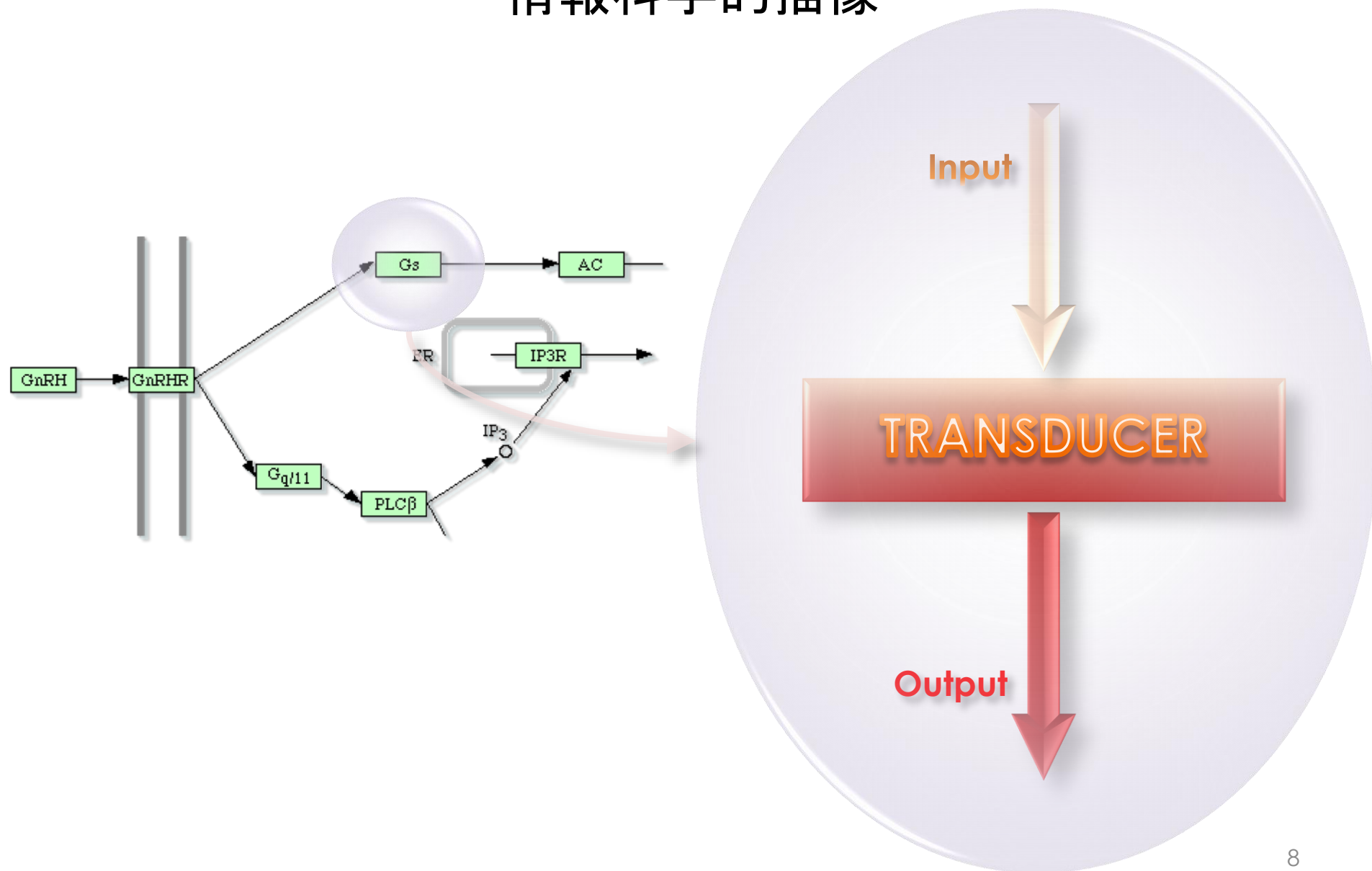
タンパク質はただの直鎖状高分子化合物ではない
生命活動の単位である

生物学でタンパク質はどう扱われているか？ システム

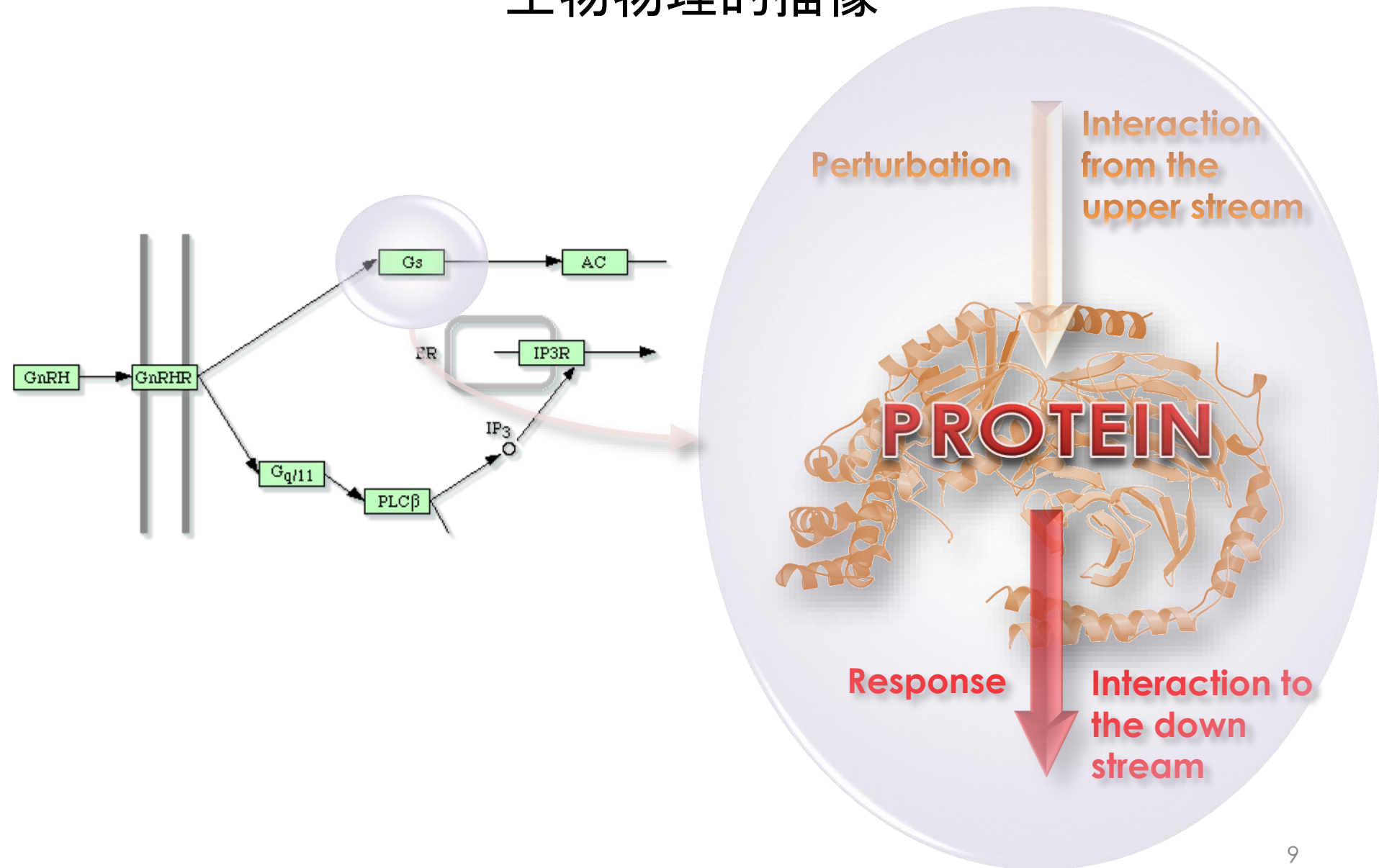


このような描像があるときに、タンパク質機能を扱うにはどうすればよい？

タンパク質機能 情報科学的描像



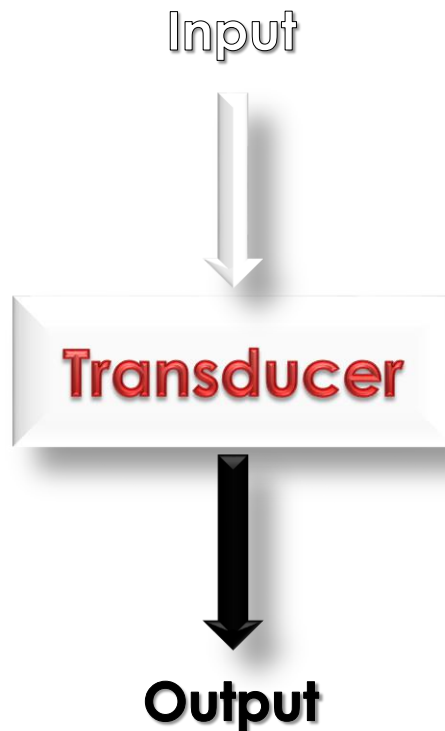
タンパク質機能 生物物理的描像



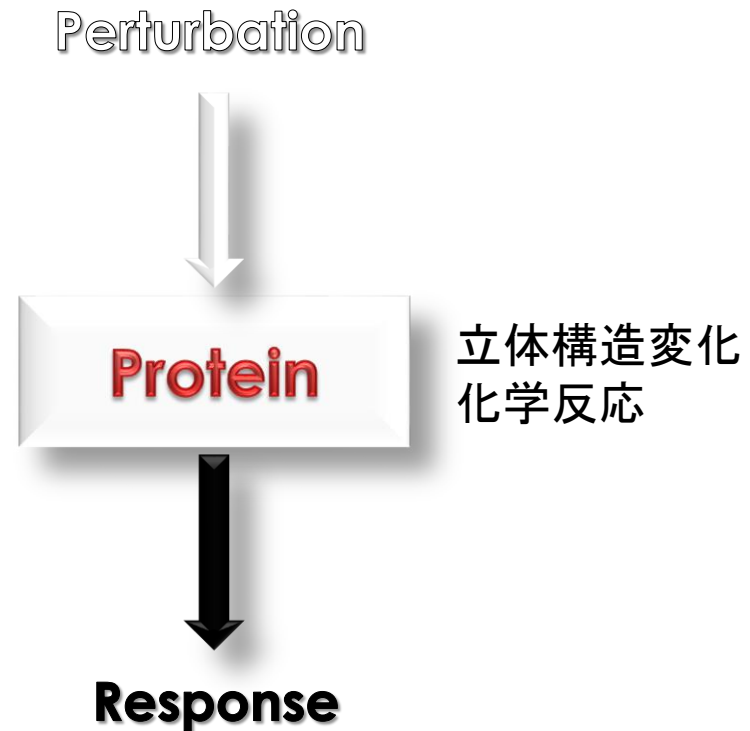
タンパク質の計算生命科学

情報科学

生物物理

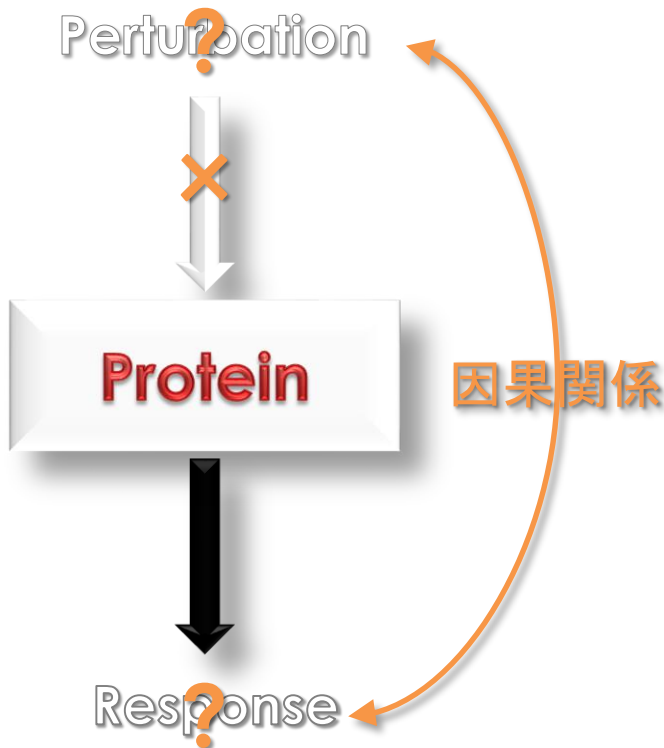


特異的入力情報を特異的出力情報に変換するトランスデューサ



外部からの摂動に応答して起こる立体構造変化とそれに伴う化学反応

タンパク質の計算生命科学の3つの段階



1. 理解

PerturbationとResponseとの間の因果関係をタンパク質の上で明らかにする

2. 予測

- ・Perturbationが与えられたときに、どのようなResponseが起こるかを予測する
- ・Responseが与えられたときに、どのようなPerturbationがそれを起こすかを予測する

3. 操作(薬剤)

- ・Perturbationが起こらないようにする(阻害剤)
- ・他のPerturbationでResponseを起こす(アゴニスト)
- ・Perturbationが与えられたときにResponseの程度を操作する(アロステリック薬剤)

タンパク質の分子動力学計算

Perturbation



Protein



Response

外部からの摂動に 응답して起こる**立体構造変化**とそれに伴う**化学反応**

立体構造 (static, dynamic) 変化



分子動力学計算

化学反応 (立体構造変化と共役した)



分子動力学計算 + 量子化学計算

FAQ

Q: 経験的力場＋古典力学で十分か？

A:

- ・現状で十分な精度があると考えよう

AMBER99SB-ILDN
CHARMM C36
GROMOS 54A8

薬剤 = GAF, CGenFF
金属イオンの配位結合
励起状態

- ・タンパク質はゆらぎの中で機能する
アンサンブル＋現状の力場

VS.

凍結構造＋量子化学計算(分極)

2. 「長時間分子動力学シミュレーションへの挑戦」

二つの意味

意味1: タンパク質系の長時間緩和
タンパク質系の巨大自由度

→ 拡張サンプリング

意味2: Anton

引用元:
Morten Ø. Jensen et al "Mechanism of Voltage
Gating in Potassium Channels", Science 13
April 2012: 229-233

通常の計算機
通信のボトルネック



Brute force vs.
Smart methods

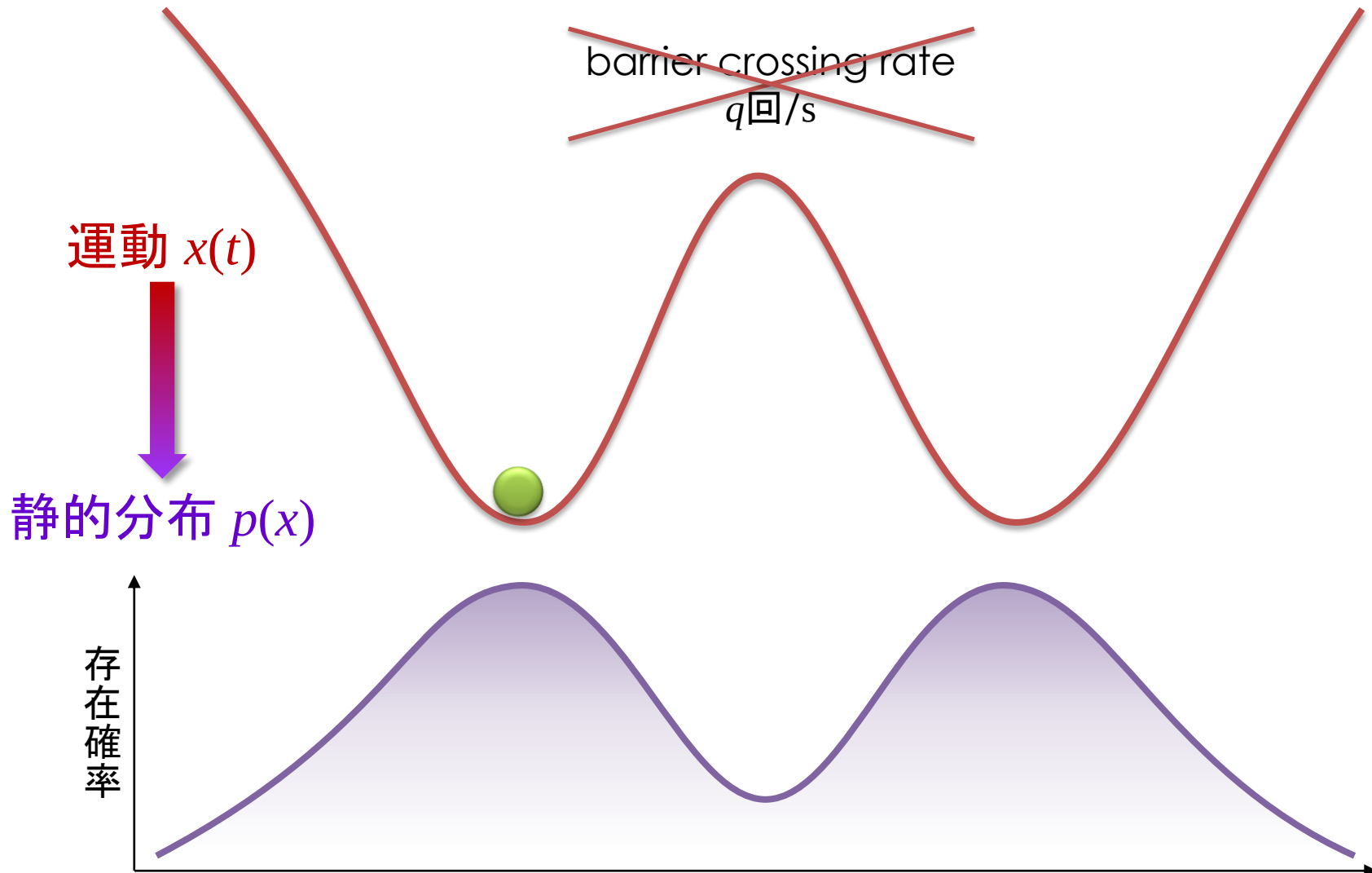
並列処理
拡張サンプリング

Brute force

大規模な並列計算

3. 拡張サンプリングシミュレーション

時間情報の破棄 — 捨ててこそ浮かぶ瀬もあれ



拡張サンプリングの二つの方法

Canonical Ensemble

ポテンシャル平滑化

Multicanonical

Simulated Tempering

Wang-Landau

Metadynamics

⋮

モンテカルロ法による迂回

Replica exchange

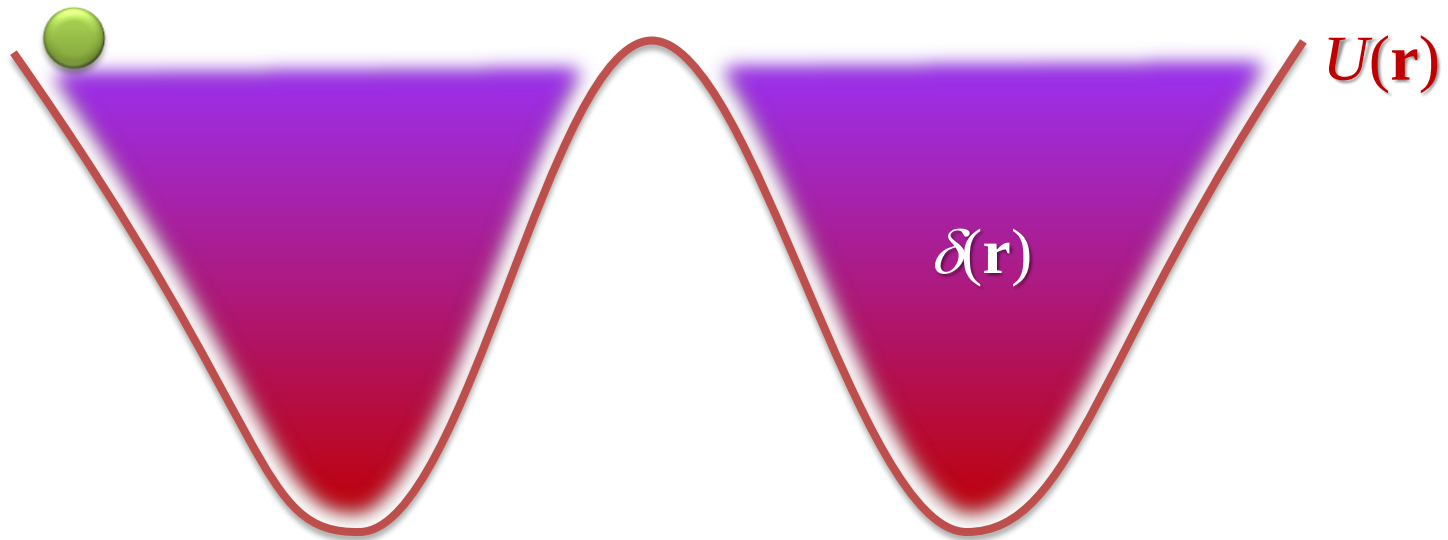
Pararell Tempering

Hamiltonian exchange

⋮

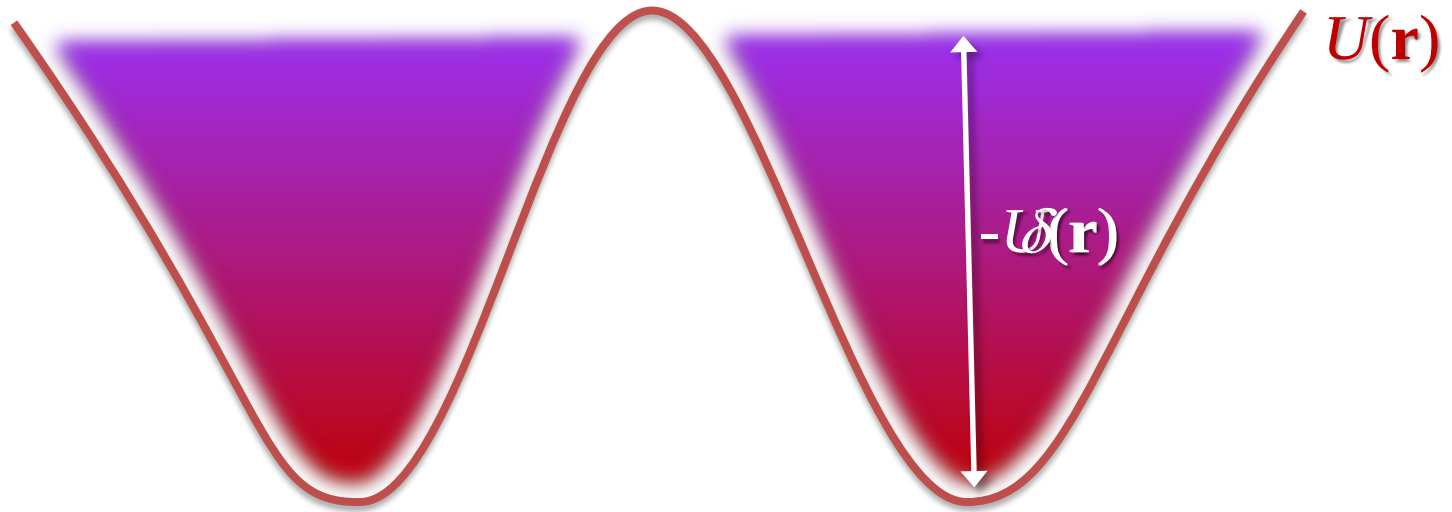
ポテンシャル平滑化

Multicanonical	$p(E) = \text{const}$	一定のエネルギー分布
Simulated Tempering	$p(T) = \text{const}$	一定の温度分布
Wang-Landau	$p(E) = \text{const}$	一定のエネルギー分布
Metadynamics	$p(\sigma) = \text{const}$	一定の自由エネルギー分布



$$U(\mathbf{r}) \longrightarrow U(\mathbf{r}) + \delta(\mathbf{r})$$

なぜそんなことでいいのか？



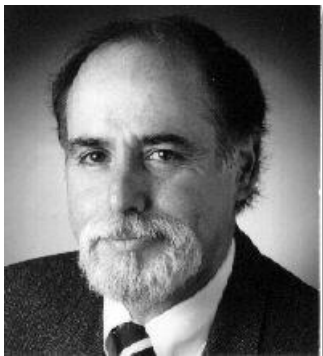
Umbrella Sampling : Statistical Thermodynamics : Reweighting

$$e^{-U(\mathbf{r})/k_{\text{B}}T}$$

時間情報の破棄により可能となる操作 — 捨ててこそ浮かぶ瀬もあれ₁₈

ポテンシャルの埋め方: 平坦な分布の作り方

Wang-Landau (Phys Rev Lett 86, 2050, 2001)



David P. Landau

$g(E)$: $\ln g(E)$ がエネルギー E の状態を それまでに サンプルした回数

ある状態(エネルギー = E_1)から状態(エネルギー = E_2)に移りたい

$g(E_1) \geq g(E_2)$	移れる	}	$g(E_2) \rightarrow g(E_2) f$
$g(E_1) < g(E_2)$	確率 $g(E_1)/g(E_2)$ で移れる		
	そこに止まる		$g(E_1) \rightarrow g(E_1) f$

行ったことのないエネルギー状態をサンプルする
すでに行った状態には、より行かないようにする



平坦な分布を得る
収束後の g を使って
シミュレーション

ポテンシャルの埋め方: 平坦な分布の作り方

Metadynamics (PNAS 99, 12562, 2002)



Michele Parrinello

ある反応座標 σ 上のサンプリングを拡張したい

時間 t' で $\sigma(t')$ にいたとき、 $t > t'$ では、Gauss型のポテンシャル

U 

と変更してシミュレーションをする

これを繰り返してポテンシャルを埋めていく

引用元:
Alessandro Laio and
Michele Parrinello "Escaping free-energy
minima", Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct
1;99(20):12562-6

行ったことのないエネルギー状態をサンプルする
すでに行った状態には、より行かないようにする



平坦な分布を得る
収束後の U を使って
シミュレーション

モンテカルロ法による迂回

Replica exchange (J Phys Soc Jpn 65, 1604, 1996)

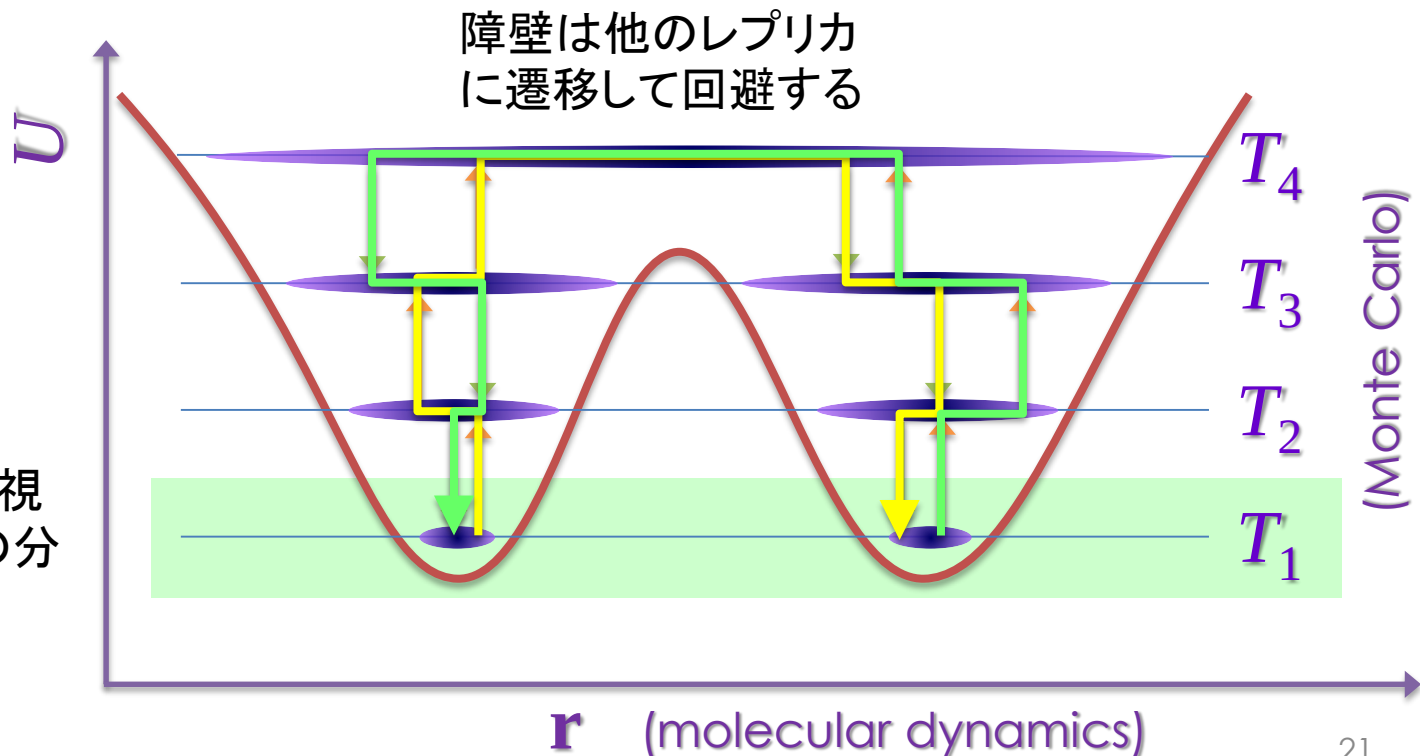


福島孝治

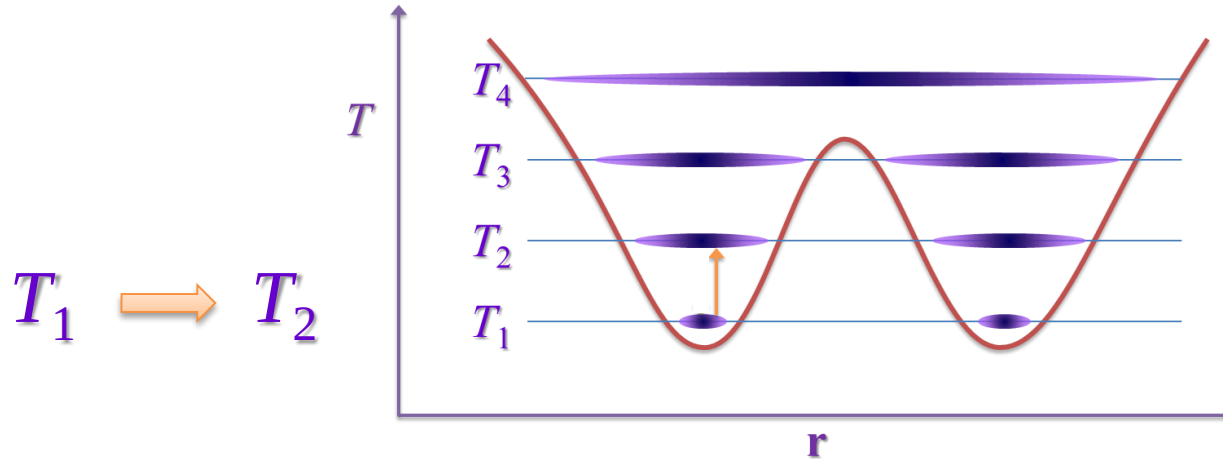
Temperature replica exchange

Parallel Tempering

Hamiltonian exchange



なぜChangeでなくてExchangeなのか？



change

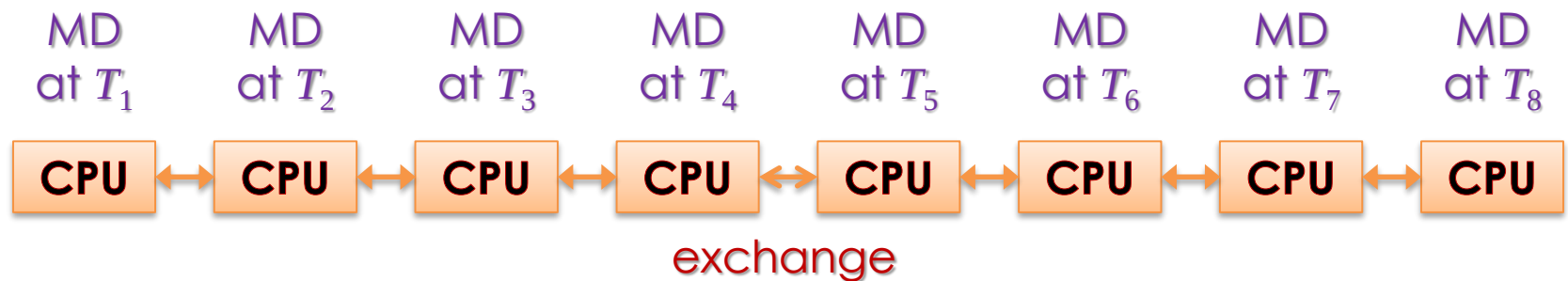


exchange

引用元:

Yuji Sugita and Yuko Okamoto " Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding ", Chemical Physics Letters, Volume 314, Issues 1–2, 26 November 1999, 141-151

並列計算とレプリカ交換法



exchangeは通信量が少ない $\longrightarrow$ 通信のボトルネックが回避できる

Scalability — タンパク質での実行

方法の比較

方法	拡張される自由度	自由度の大きさ
<u>Wang-Landau</u>	$p(E) = \text{const}$ $E = E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$	$3N$ (N : 全原子数)
<u>Metadynamics</u>	$p(\boldsymbol{\sigma}) = \text{const}$ $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_m)$	$m \leq 2, 3 \dots$
<u>Replica Exchange</u>	T	$3N$ (N : 全原子数)

拡張サンプリングは、風潰しにサンプリングしようとするのだから、拡張できる自由度の大きさは限られる

タンパク質のような巨大自由度を持った系では、できる限り拡張する自由度を限定すべきだ

4. 我々の考え方とその方法 — μ^2 -lib

Metadynamicsのタンパク質への応用

タンパク質系ではできるだけ拡張
する自由度を制限したい

発見的シミュレーションをしたい



多くても3自由度程度という制約
は、事前の自由度の選択に結
果が左右される

さらなる多自由度は、
Reweightingsをするだけの統
計的精度を与えることが困難

ポテンシャル平滑化法の利用をあきらめるところから考える

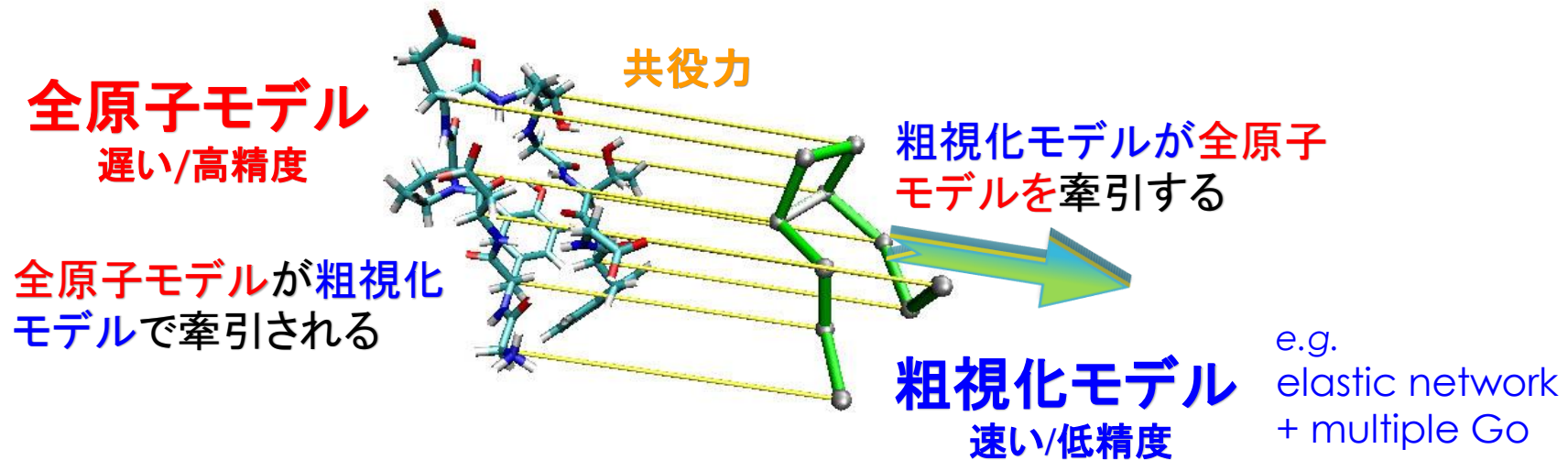
拡張サンプリングの方法

Coupled Multi-scale Models

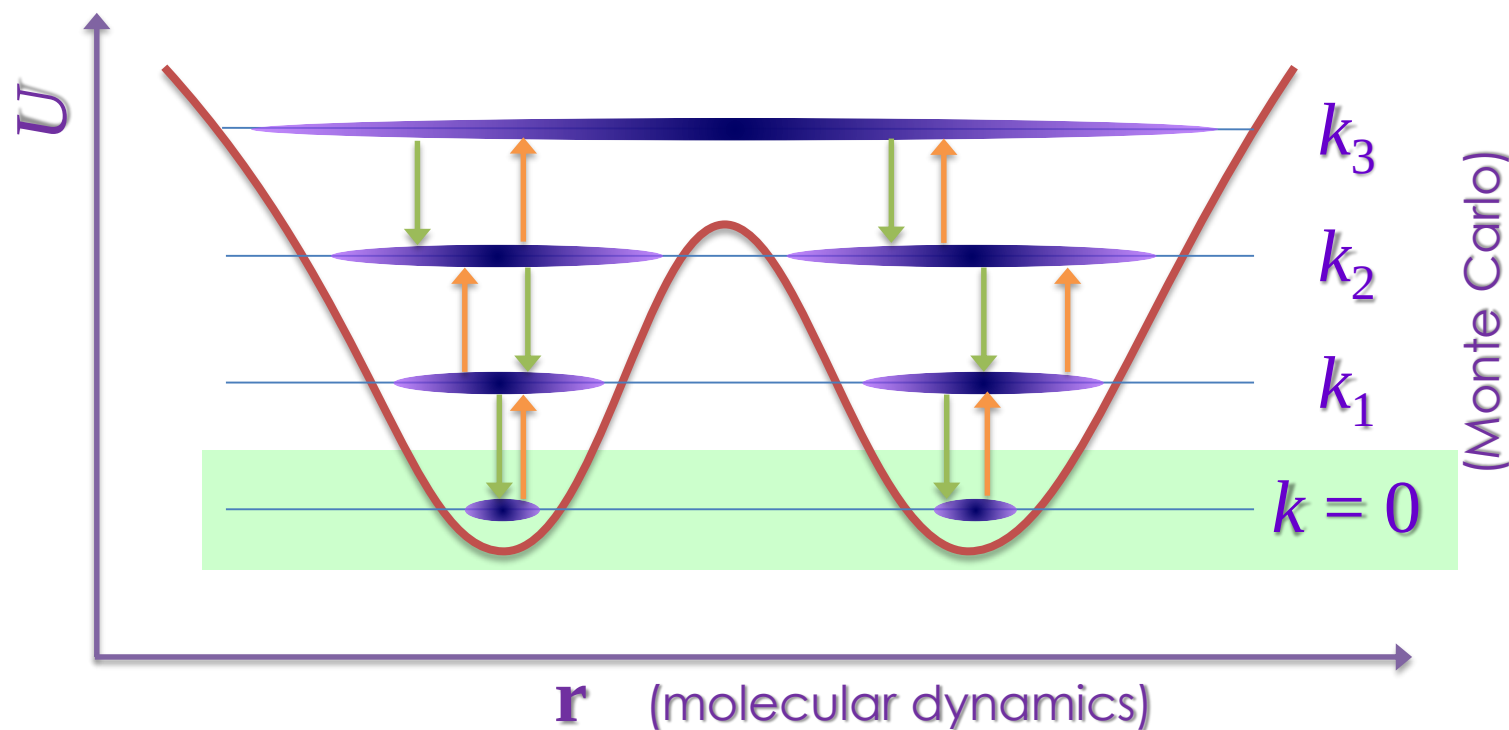
粗視化モデルの運動で拡張すべき自由度を決める

Multi-Scale Essential Sampling (MSES)

K. Moritsugu, et al. J Chem Phys 133, 224105 (2010)



MSES



$$H(\mathbf{x}; \mathbf{z}) = V(\mathbf{x}) + U(\mathbf{z}) + \frac{k}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{z})^2$$

Hamiltonian Exchange

なぜより高次元の拡張サンプリングが可能か？

ポテンシャルの変更は答えでなく
加速することだけを目的とする

reweighting



Metadynamics xに対して一意的に状態が決まる: 厳密性
holonomic constraints

低次元の拘束を
厳密に決める

$$H(\mathbf{x}) = U(\mathbf{x}) + \phi(\mathbf{x})$$

MSES xに対して一意的に状態が決まらない: 柔軟性と拡張性
nonholonomic constraints

高次元の拘束で
動きを加速する

$$H(\mathbf{x}; \mathbf{z}) = V(\mathbf{x}) + U(\mathbf{z}) + k/2(\mathbf{x} - \mathbf{z})^2$$

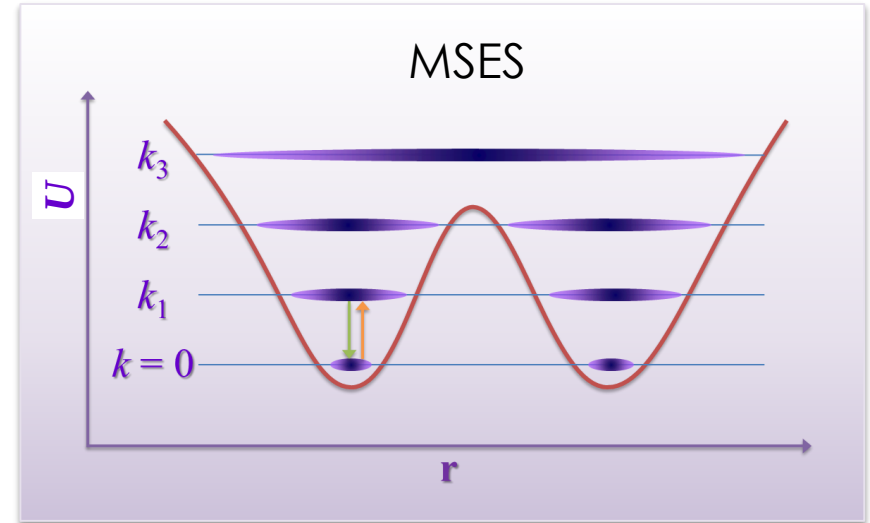
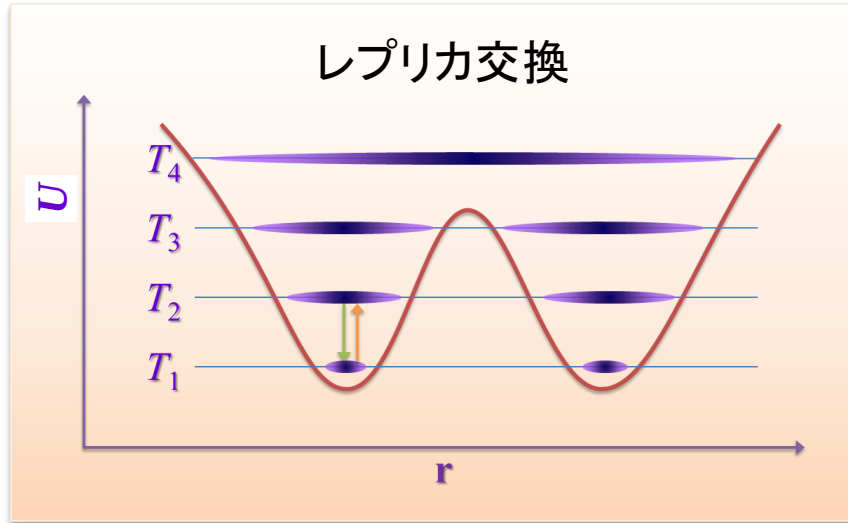


reweighting

粗視化モデルがサンプルする空間(essential space)を
全原子モデルで再評価する

なぜより高次元の拡張サンプリングが可能か？

部分自由度の空間のみで交換する

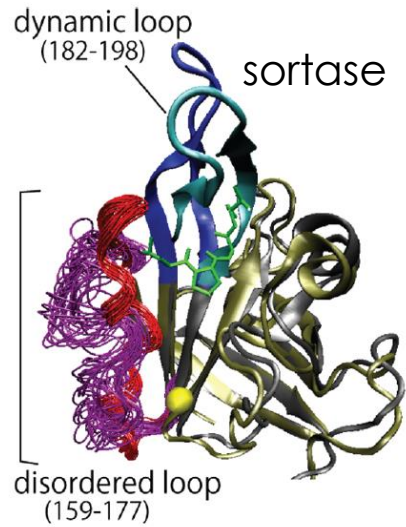


x, z は部分空間とすることができる

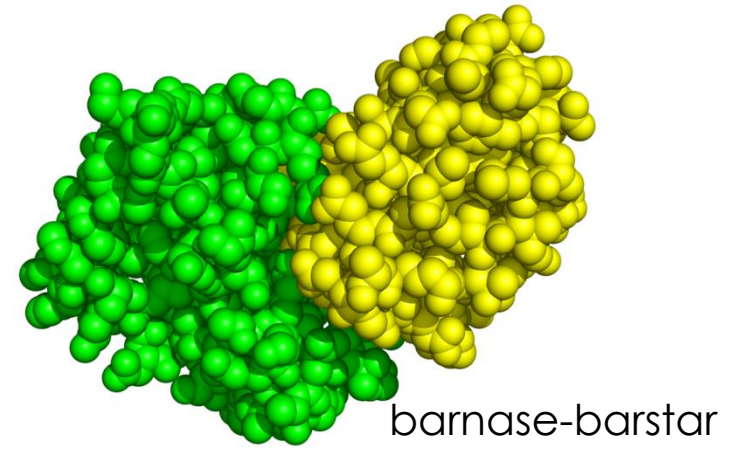


better scalability

MSES



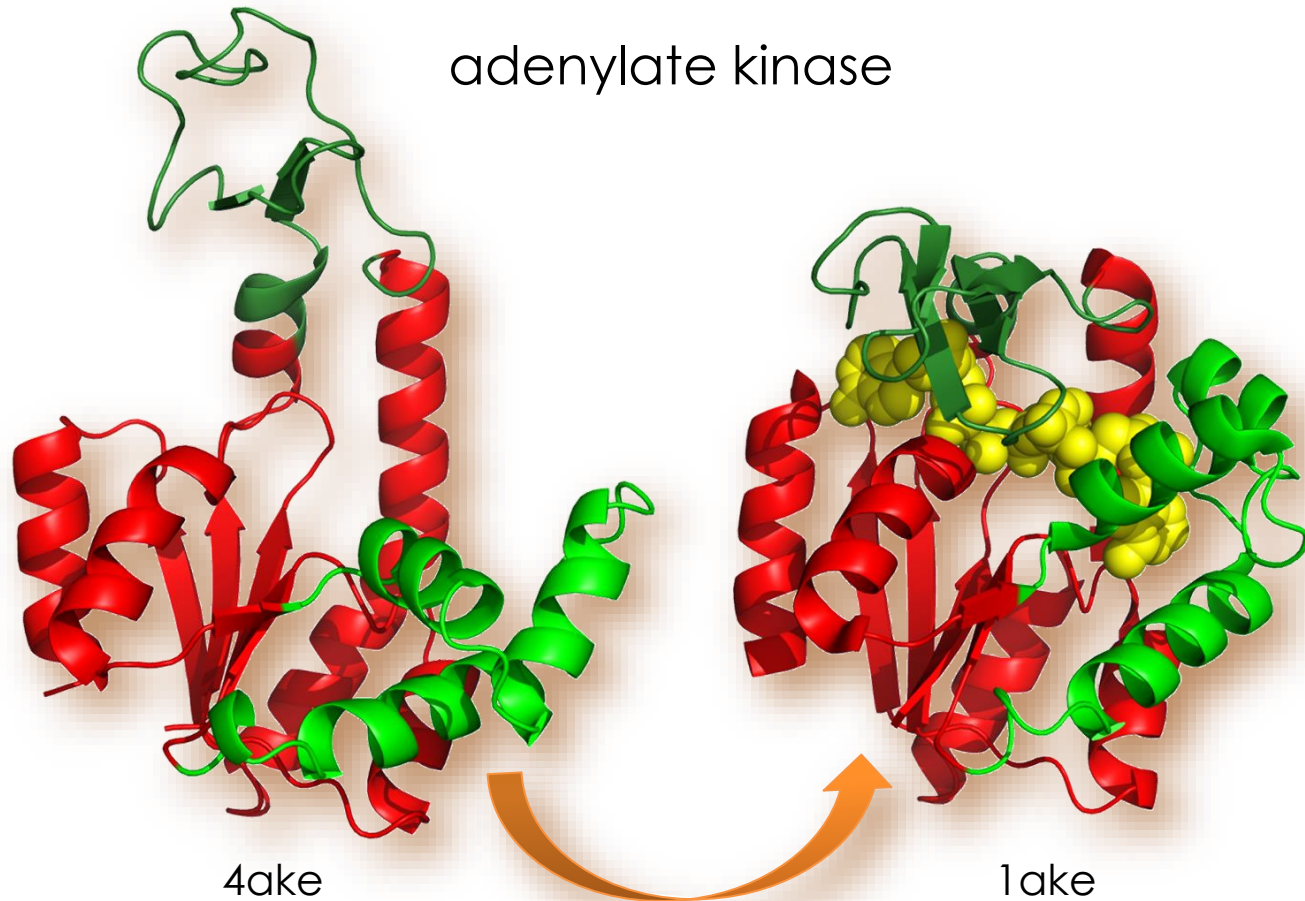
引用元:
Moritsugu et al. J Am Chem Soc
“Disorder-to-Order Transition of an
Intrinsically Disordered Region of
Sortase Revealed by Multiscale
Enhanced Sampling” 134, 7094
(2012)



Unpublished

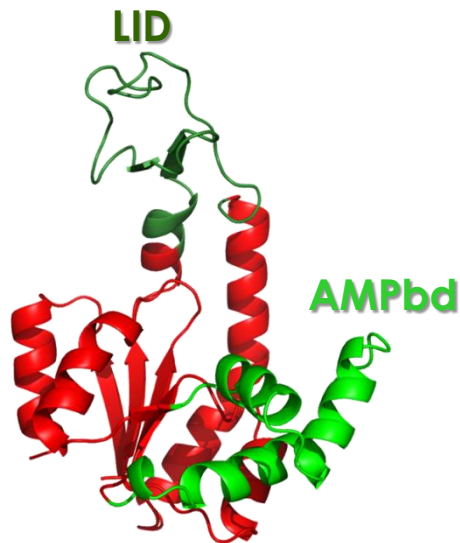
μ^2 -libでのもうひとつのサンプリングの方法

Path Ensemble

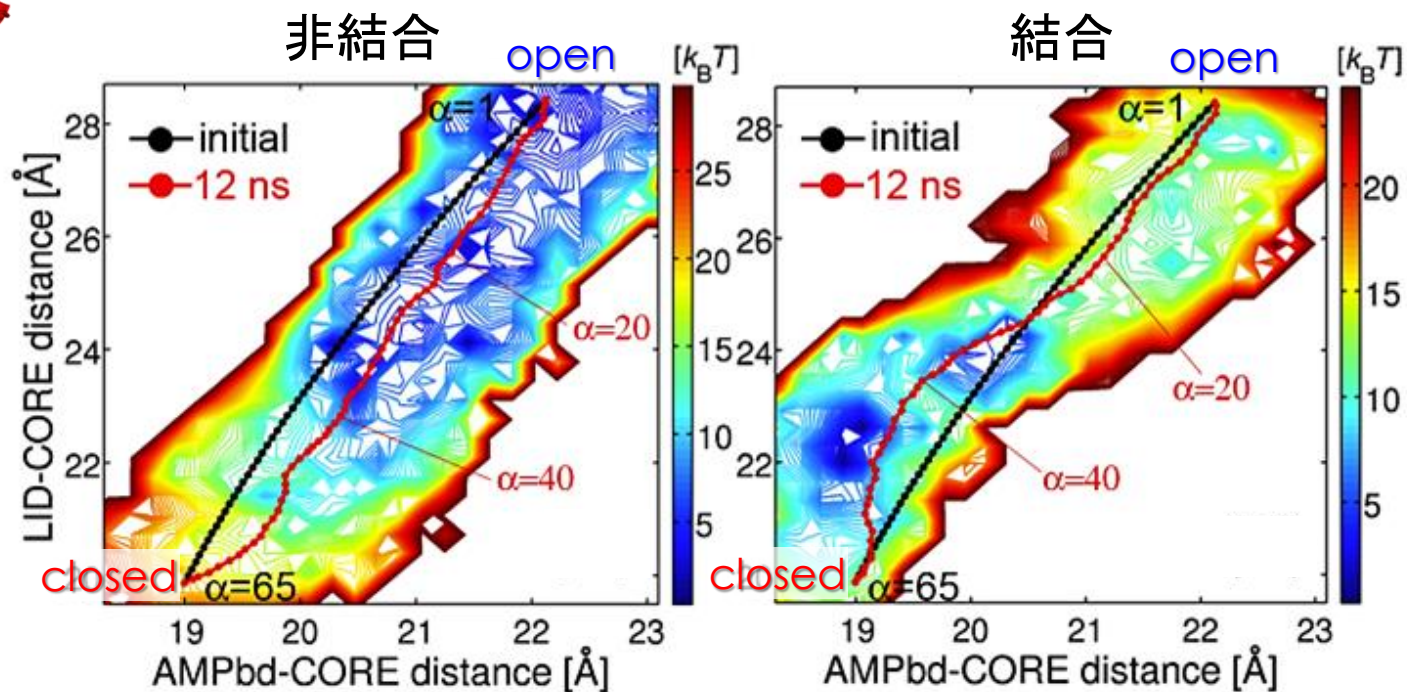


始点と終点を結ぶ経路





最小自由エネルギー経路



Y. Matsunaga, et al. Plos Comput. Biol. 2012

時間スケールの復活: Onsager-Machlup Action

静的な経路(自由エネルギー)

On-the-fly String Method



動的な経路 (作用)

Transition Path Sampling

$$H(\mathbf{x}; \mathbf{z}) = \boxed{V(\mathbf{x})} + \boxed{U(\mathbf{z})} + \boxed{k/2(\theta(\mathbf{x}) - \mathbf{z})^2}$$

MM **CG** *coupling*

最小自由エネルギー経路



$$H(\mathbf{x}; \mathbf{z}) = \boxed{S_{\text{MM}}(\mathbf{x})} + \boxed{S_{\text{CG}}(\mathbf{z})} + \boxed{k/2(\theta(\mathbf{x}) - \mathbf{z})^2}$$

MM **CG** *coupling*

最小作用経路

$$S(x) \sim \varsigma/4 \int dt \left[\left(\frac{dx}{dt} \right)^2 + \left(\frac{dU}{\varsigma dx} \right)^2 + \frac{2}{\beta \varsigma^2} \frac{d^2 U}{dx^2} \right]$$

過減衰 Langevin Dynamics:
Onsager-Machlup Action

ISLiM

MSES

森次 圭(横浜市大)

Path Ensemble

松永 康佑(理研)

Onsager-Machlup Action

藤崎 弘士(日本医科大学)

μ^2 -lib

寺田 透(東京大学)