

計算生命科学の基礎



分子動力学計算と生体高分子の機能解析： タンパク質の動的構造と機能

神戸大学大学院工学研究科 応用化学専攻
中津井雅彦



- (古典)分子動力学計算とは
 - (古典)分子動力学計算の概要
 - 運動方程式
 - 数値解法
 - 力場
 - 境界条件
 - 実例
 - タンパク質・リガンド間の結合自由エネルギー予測 (MP-CAFEE法)
- 
- 

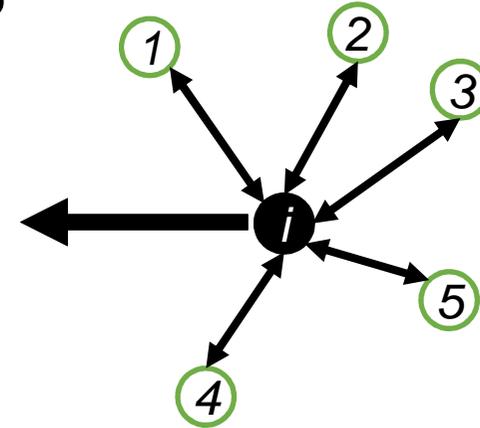
(古典)分子動力学計算の概要

- 原子を「質量を持つ粒子」とみなし、古典力学の運動方程式を解くことで位置を求める

例) ニュートンの第二法則

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = m_i a_i$$

F_i 質点*i*が受ける力
 m_i 質点*i*の質量
 r_i 質点*i*の位置
 a_i 質点*i*の加速度



古典力学に基づいているため、
量子的な効果は計算しない

加速度・力・質量の時刻に対する微分方程式
初期座標・初期速度・力・質量がわかれば、
任意の時刻の座標を計算できる

ただし、**解析的に解けない**ので、**数值的に解く**必要がある

粒子を動かすための力は、
経験的に決められた**ポテンシャルの空間微分**

“The science of simulating the motions of a system of particles” (Karplus & Petsko)

(古典)分子動力学計算の概要

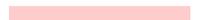


- 決定論的な手法
 - 将来の時間における系の状態が、現在の状態から予測できる
- 分子動力学計算のサイクル
 1. 一定の短い時間刻みの間に、各々の原子にかかる力を定数として予測する
 2. 各々の原子の現在の座標および速度と、1. で計算した各々の粒子へかかる力から、一定の短い時間刻み後の原子の座標および速度を計算する

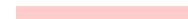
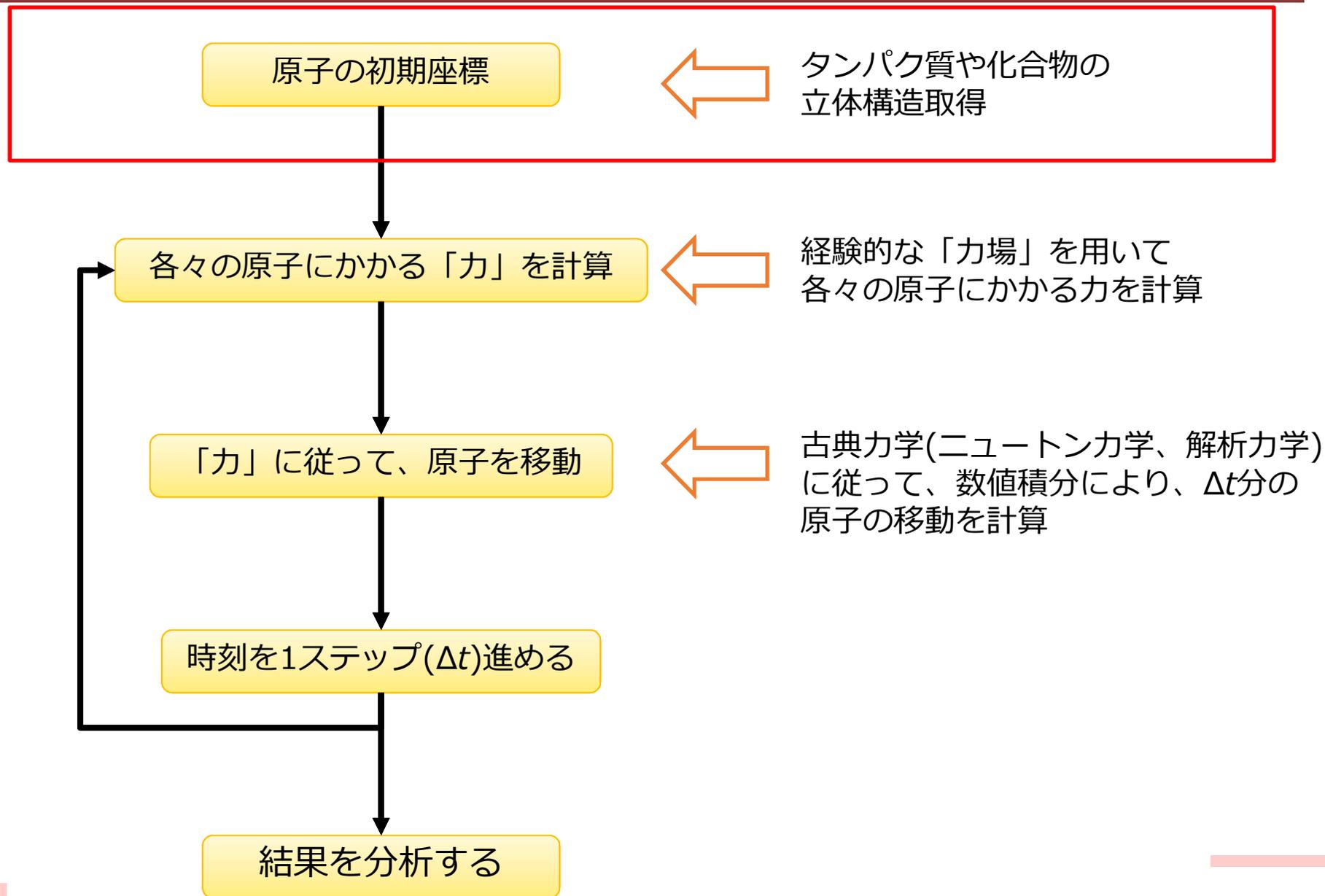
短い時間刻みごとに、原子の座標のスナップショットを得る



トラジェクトリ



(古典)分子動力学計算の流れ



(古典)分子動力学計算に必要な情報



- 原子の三次元座標
 - X線結晶解析, NMR等
 - 無料の公的データベース
 - PDB

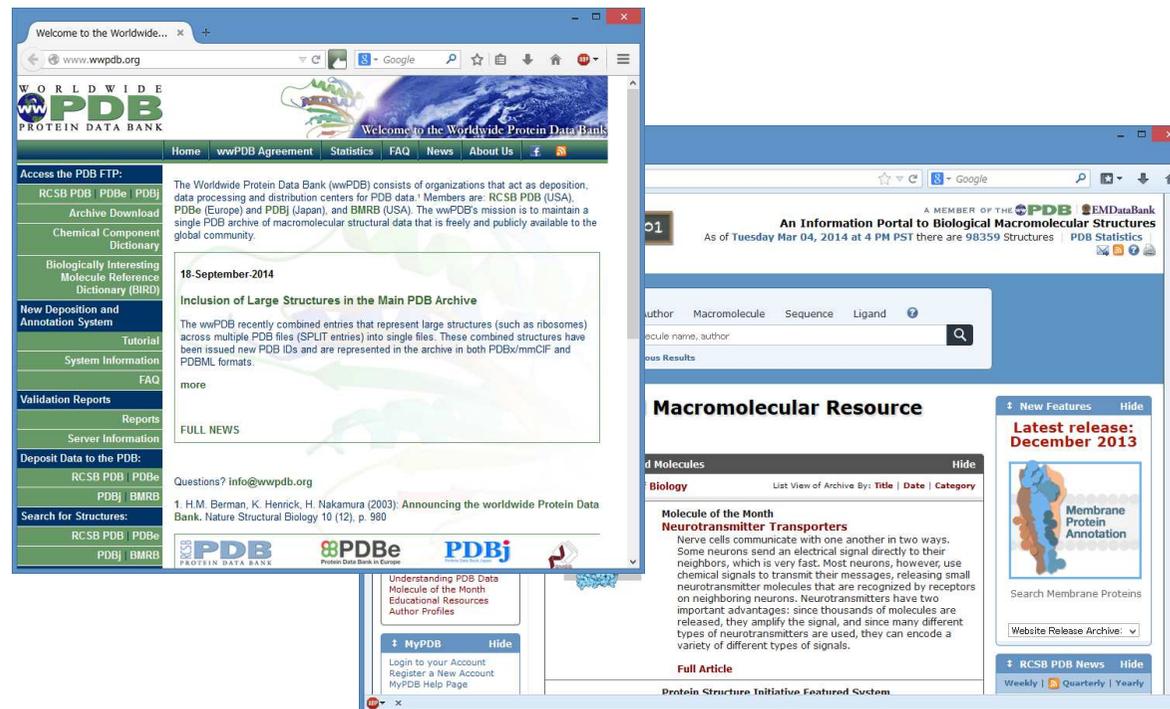
- 原子の電荷情報 (原子にかかる力を計算する際に使用)
 - タンパク質(アミノ酸や主要な金属原子等)
 - それ以外の化合物
 - 量子計算により求める



タンパク質の立体構造を取得する

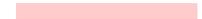


国際タンパク質データバンク (wwPDB) <http://www.wwpdb.org/>

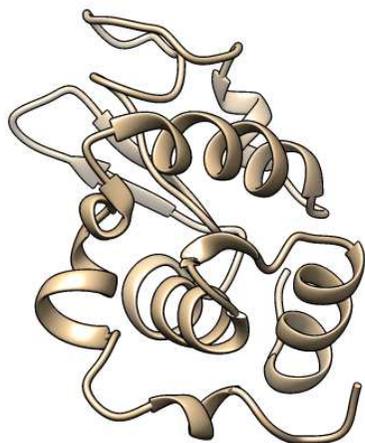


X線決勝解析、NMR等の手法によって原子レベルの分解能で解析された
タンパク質・核酸・糖などの生体高分子の立体構造

PDBj, RCSB PDB, EBI PDBe



タンパク質の立体構造を取得する PDBフォーマット



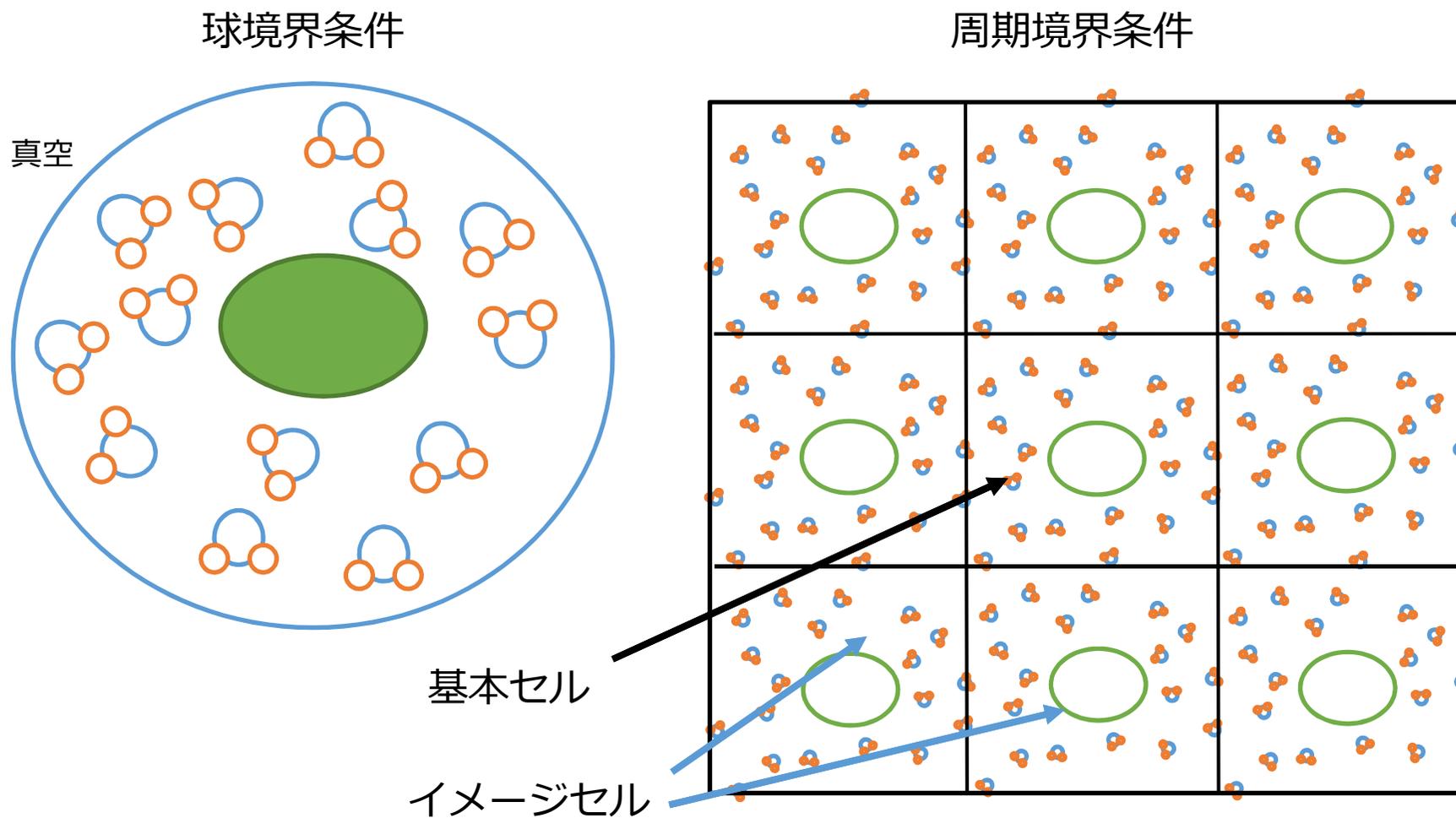
Lysozyme
(1AKI.pdb)

ID	Atom	Residue	Chain	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Occupancy	B-factor	Other	
347	ATOM	1 N	LYS A	1	35.365	22.342	-11.980	1.00	22.28	N ↓
348	ATOM	2 CA	LYS A	1	35.892	21.073	-11.427	1.00	21.12	C ↓
349	ATOM	3 C	LYS A	1	34.741	20.264	-10.844	1.00	16.85	C ↓
350	ATOM	4 O	LYS A	1	33.945	20.813	-10.081	1.00	18.94	O ↓
351	ATOM	5 CB	LYS A	1	36.872	21.435	-10.306	1.00	20.78	C ↓
352	ATOM	6 CG	LYS A	1	37.453	20.248	-9.565	1.00	18.47	C ↓
353	ATOM	7 CD	LYS A	1	38.688	20.649	-8.775	1.00	20.32	C ↓
354	ATOM	8 CE	LYS A	1	39.057	19.508	-7.837	1.00	24.76	C ↓
355	ATOM	9 NZ	LYS A	1	40.423	19.771	-7.299	1.00	28.27	N ↓
356	ATOM	10 N	VAL A	2	34.739	18.961	-11.042	1.00	19.96	N ↓
357	ATOM	11 CA	VAL A	2	33.903	17.998	-10.333	1.00	18.10	C ↓
358	ATOM	12 C	VAL A	2	34.800	17.312	-9.294	1.00	19.39	C ↓
359	ATOM	13 O	VAL A	2	35.759	16.605	-9.665	1.00	22.14	O ↓
360	ATOM	14 CB	VAL A	2	33.140	17.034	-11.232	1.00	16.81	C ↓
361	ATOM	15 CG1	VAL A	2	32.251	16.084	-10.434	1.00	21.92	C ↓
362	ATOM	16 CG2	VAL A	2	32.294	17.714	-12.290	1.00	19.46	C ↓
363	ATOM	17 N	PHE A	3	34.491	17.546	-8.038	1.00	19.89	N ↓
364	ATOM	18 CA	PHE A	3	35.185	16.903	-6.918	1.00	17.43	C ↓
365	ATOM	19 C	PHE A	3	34.742	15.441	-6.771	1.00	15.70	C ↓
366	ATOM	20 O	PHE A	3	33.525	15.162	-6.862	1.00	18.52	O ↓
367	ATOM	21 CB	PHE A	3	34.967	17.632	-5.594	1.00	17.94	C ↓
368	ATOM	22 CG	PHE A	3	35.944	18.737	-5.375	1.00	16.78	C ↓
369	ATOM	23 CD1	PHE A	3	35.666	20.050	-5.798	1.00	15.97	C ↓
370	ATOM	24 CD2	PHE A	3	37.000	18.557	-4.473	1.00	19.95	C ↓
371	ATOM	25 CE1	PHE A	3	36.577	21.076	-5.568	1.00	17.32	C ↓
372	ATOM	26 CE2	PHE A	3	37.869	19.589	-4.157	1.00	17.65	C ↓
373	ATOM	27 CZ	PHE A	3	37.636	20.873	-4.666	1.00	17.91	C ↓
374	ATOM	28 N	GLY A	4	35.724	14.639	-6.331	1.00	16.79	N ↓
375	ATOM	29 CA	GLY A	4	35.366	13.280	-5.870	1.00	16.34	C ↓
376	ATOM	30 C	GLY A	4	34.924	13.420	-4.415	1.00	11.91	C ↓

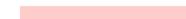
原子ごとに、**三次元座標**が記述されている

X, Y, Z座標 (Å単位)

原子を配置する



球境界条件では、球境界付近での水の挙動が不自然になることがある



初期速度



$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = m_i \mathbf{a}_i$$

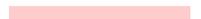
数値積分には、初期座標・初期速度の両方が必要

初期速度の与え方

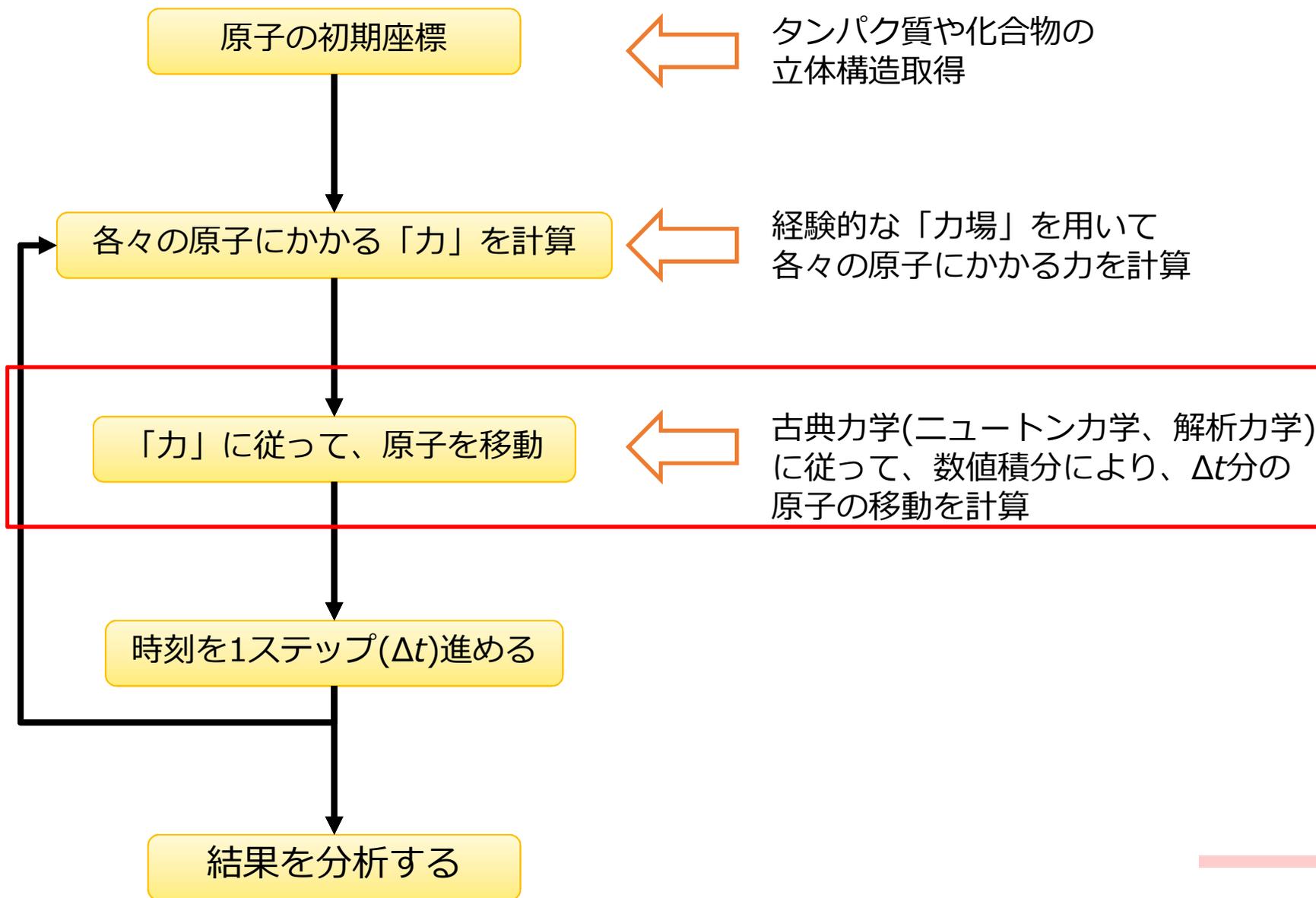
- 初期速度を与えずにMDを行う
- ボルツマン分布に従うように初期速度を発生させる

$$f(v_x, v_y, v_z) = \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{m(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)}{2kT}\right)$$

$$f_1(v_x) = \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{mv_x^2}{2kT}\right) \quad (\text{正規分布})$$



(古典)分子動力学計算の流れ





ニュートンの法則

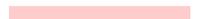
- 第一法則 (慣性の法則)
 - 外力を受けない質点は、等速直線運動を行う
 - (数学的には、第二法則に含まれる)
- 第二法則 (運動方程式)
 - 質量 m の質点の座標 \mathbf{r} は、質点に働く力 \mathbf{F} を用いて、以下のよう
に表すことができる

$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = m_i \mathbf{a}_i$$

\mathbf{F}_i 質点*i*が受ける力
 m_i 質点*i*の質量
 \mathbf{r}_i 質点*i*の位置
 \mathbf{a}_i 質点*i*の加速度

- 第三法則 (作用反作用の法則)

$$\mathbf{F}_{ij} = -\mathbf{F}_{ji}$$





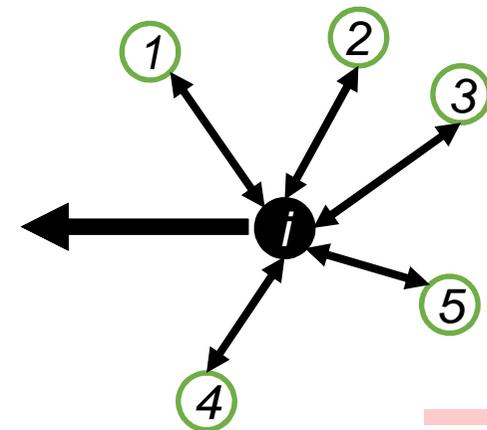
その他の重要な法則

- 力の重ね合わせの原理
 - 質点に複数の力 F^a, F^b, F^c, \dots が働くときに、質点はその和 F が働いた場合と同様にふるまう

$$F = F^a + F^b + F^c + \dots$$

以上の基本原理を使って、質量を持つ粒子を動かしていく

“The science of simulating the motions of a system of particles” (Karplus & Petsko)



運動方程式の数値解法



- 運動方程式は解析的に解けないため、数値積分を行う。
- 数値積分により、次のステップの位置を計算する

$$\mathbf{r}_i(t_0) \rightarrow \mathbf{r}_i(t_0 + \Delta t) \rightarrow \mathbf{r}_i(t_0 + 2\Delta t) \rightarrow \cdots \mathbf{r}_i(t_0 + n\Delta t).$$

$$\mathbf{F} = m\ddot{\mathbf{r}}(t) = m\mathbf{a}$$

テイラー展開

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \Delta t\mathbf{v}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!}\ddot{\mathbf{r}}(t) + O(\Delta t^3)$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \Delta t\mathbf{v}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\mathbf{F}(t)}{m} + O(\Delta t^3)$$

$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}(t) + \Delta t\dot{\mathbf{v}}(t) + O(\Delta t^2)$$

$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}(t) + \Delta t \frac{\mathbf{F}(t)}{m} + O(\Delta t^2)$$

- 初期座標・初期速度があれば、数值的に解ける



運動方程式の数値解法 (Verletの方法)



Verletの方法($t+\Delta t, t-\Delta t$ のテイラー展開から導出)

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \Delta t \mathbf{v}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\mathbf{r}}(t) + \frac{\Delta t^3}{3!} \dddot{\mathbf{r}}(t) + O(\Delta t^4)$$

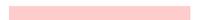
$$\mathbf{r}(t - \Delta t) = \mathbf{r}(t) - \Delta t \mathbf{v}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\mathbf{r}}(t) - \frac{\Delta t^3}{3!} \dddot{\mathbf{r}}(t) + O(\Delta t^4)$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) + \mathbf{r}(t - \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) + \Delta t^2 \ddot{\mathbf{r}} + O(\Delta t^4)$$

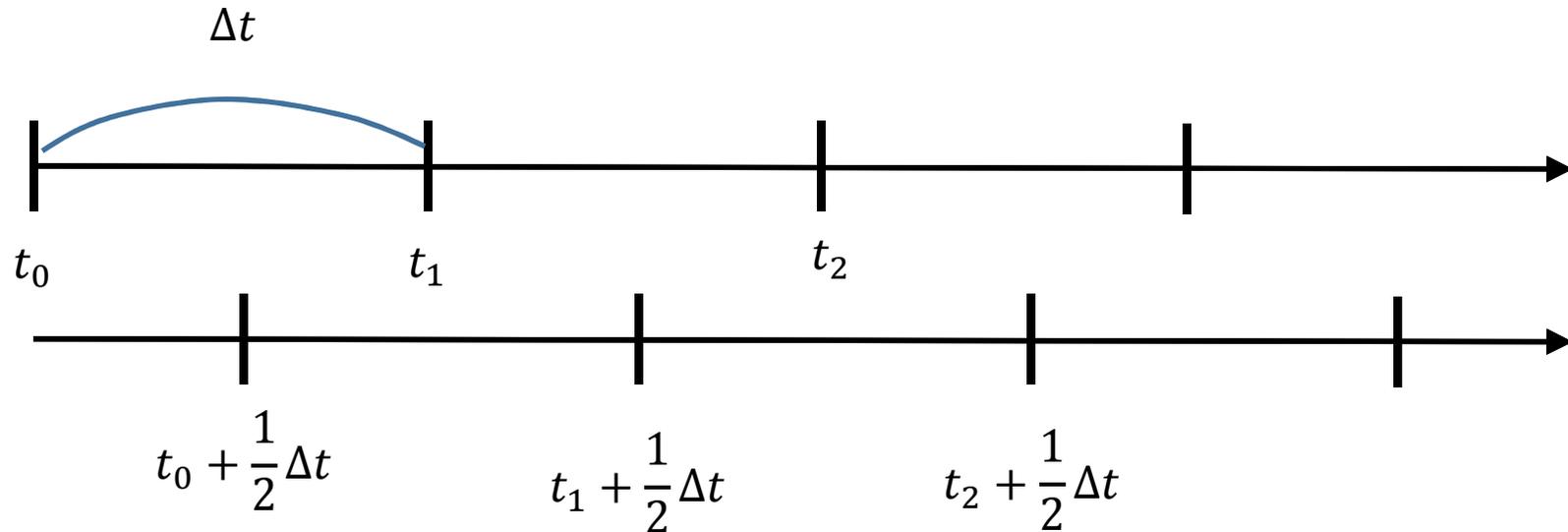
$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \Delta t^2 \ddot{\mathbf{r}}(t) + O(\Delta t^4)$$

$$\mathbf{F} = m\ddot{\mathbf{r}}(t) = m\mathbf{a}$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \frac{\Delta t^2 \mathbf{F}(t)}{m} + O(\Delta t^4)$$

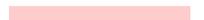


運動方程式の数値解放 (蛙飛び法)

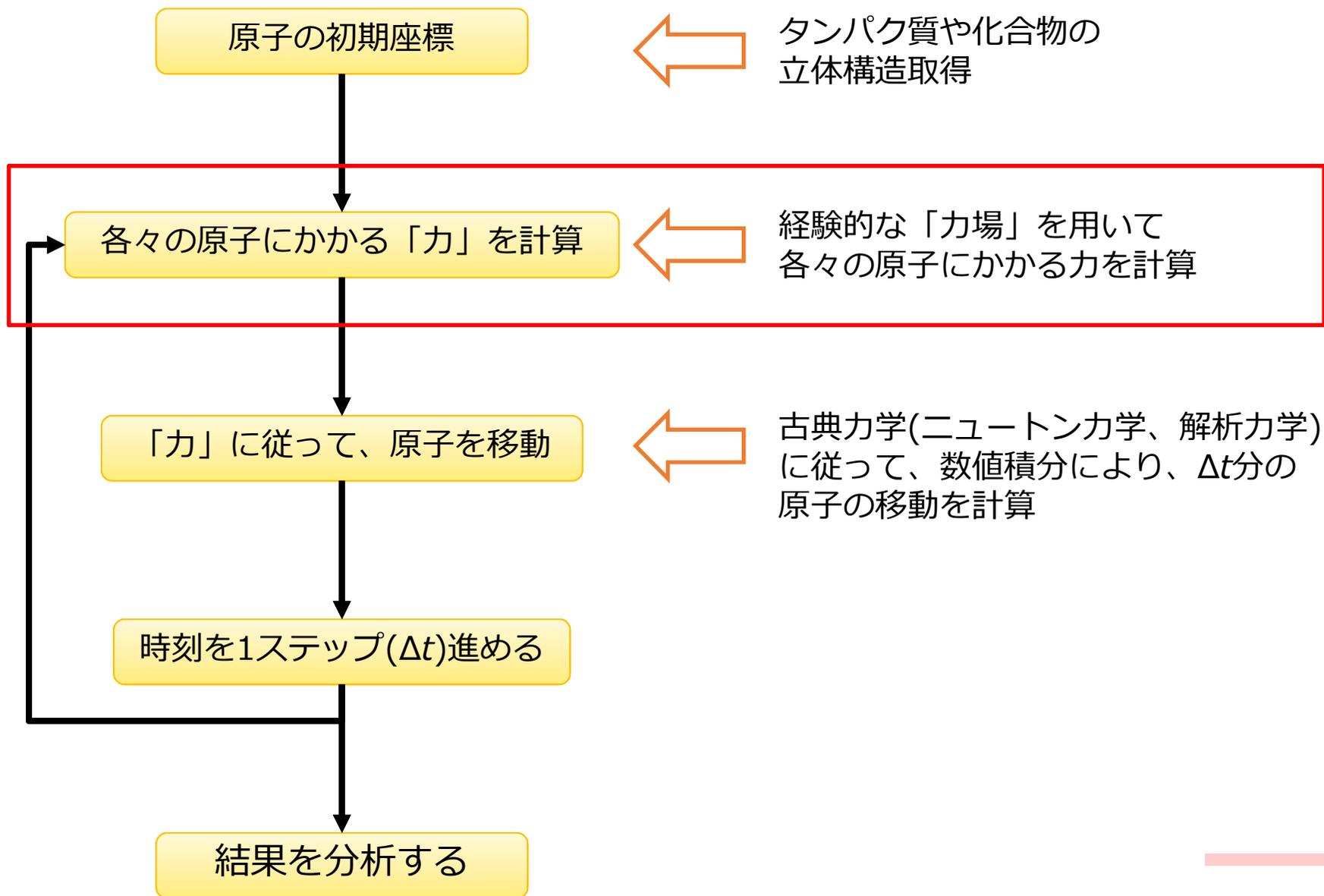


$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\Delta t$$

$$\mathbf{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = \mathbf{v}\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \left[\frac{\mathbf{F}(t)}{m}\right]\Delta t$$



(古典)分子動力学計算の流れ

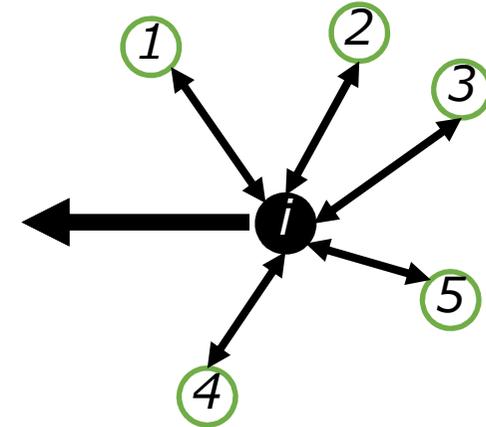


各々の原子にかかる「力」を計算する



タンパク質に働く力

- 静電相互作用
- ファンデルワールス相互作用
- 水素結合
- 疎水性相互作用
(水の存在が重要)



ポテンシャルエネルギー

経験的な「力場」関数により、原子の座標を元に計算する
ポテンシャルエネルギーを微分することで、原子に働く力が得られる

$$F_i = -\text{grad}_i E_i$$
$$\text{grad}_i = \mathbf{e}_x \frac{\partial}{\partial x_i} + \mathbf{e}_y \frac{\partial}{\partial y_i} + \mathbf{e}_z \frac{\partial}{\partial z_i}$$



分子力場計算法



Molecular Mechanics Method (MM法)

分子構造に関する経験的な概念を数学的に記述

様々な力場が提案されている

OPLS, Amber, CHARMM 等

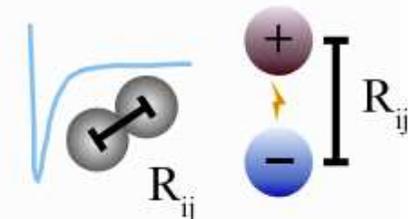
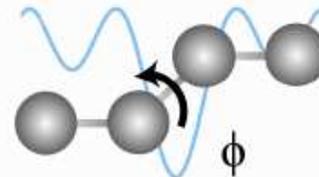
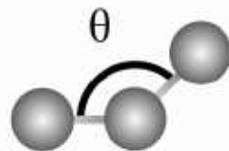
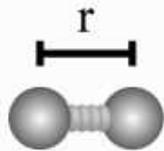
計算量が非常に大きい

クーロン力,
ファンデルワールスカ
Non-bonded

力場の例

共有結合
Bonded

$$E_{total} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{dihedrals} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$



Molecular dynamics simulations and drug discovery, Jacob D Durrant and J Andrew McCammon, BMC Biology 2011, 9:71

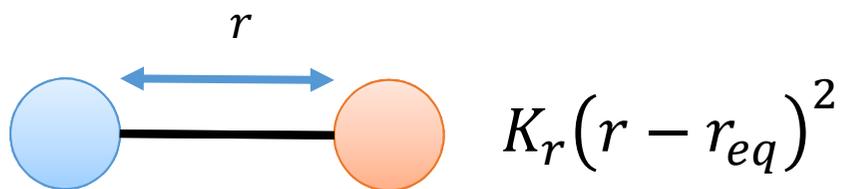
原子の位置によって、エネルギーが決まる



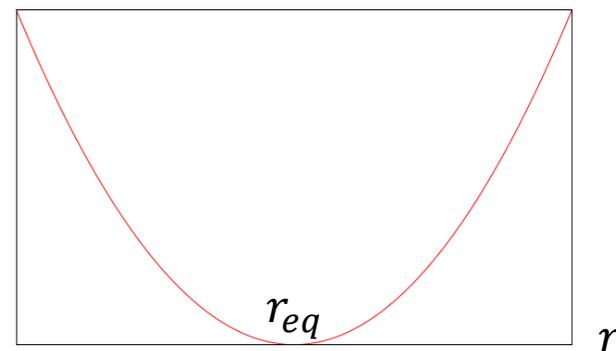
共有結合に関するポテンシャル



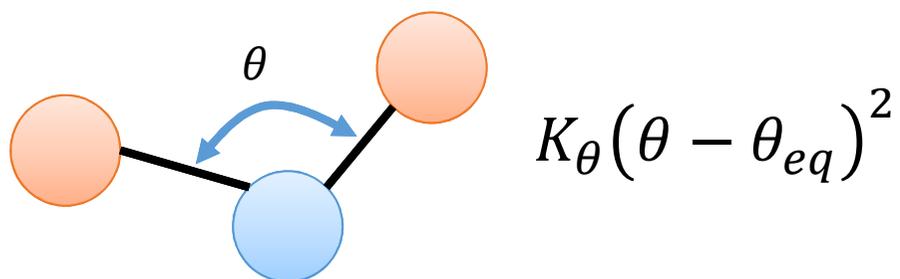
結合長 (bond length)



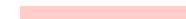
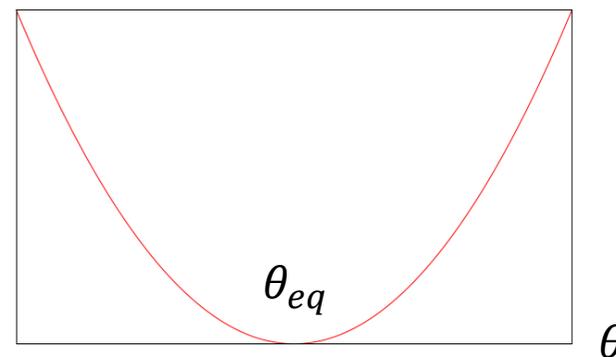
E_{bond}



結合角 (bond angle)



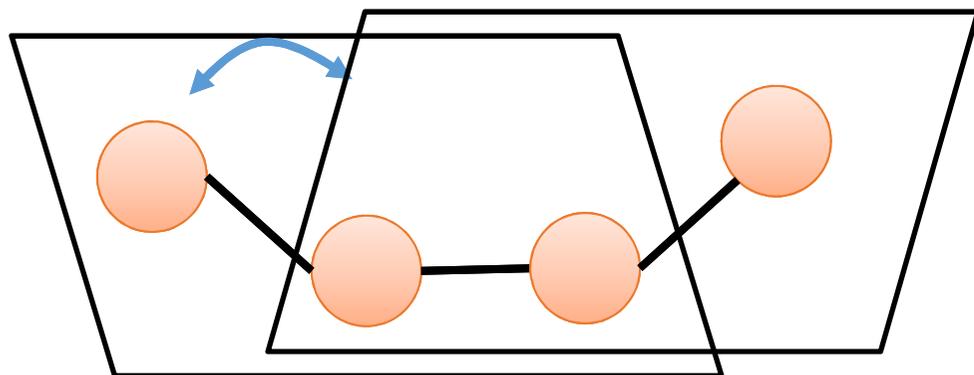
E_{angle}



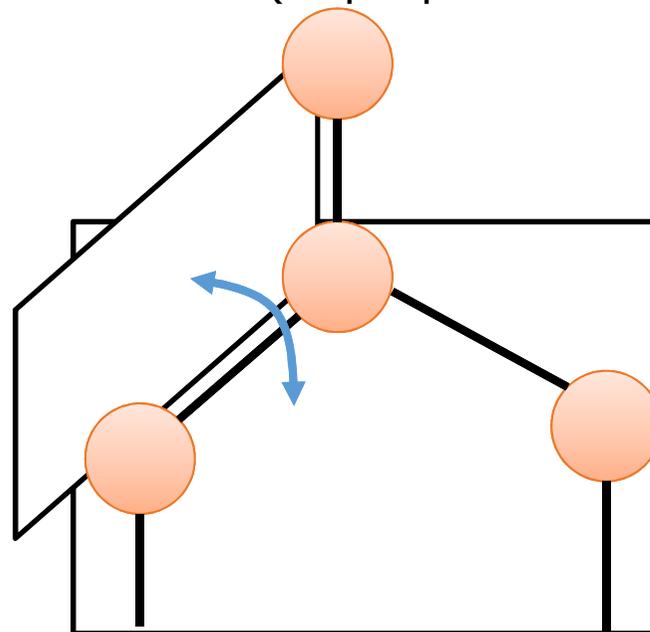
共有結合に関するポテンシャル



二面角 (torsion)

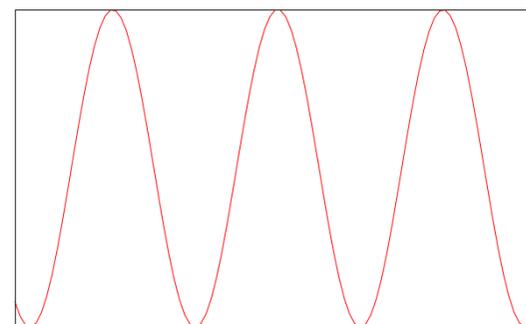


二面角 (improper torsion)



$$E_{\text{torsion}} = \frac{1}{2} V_{\phi} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

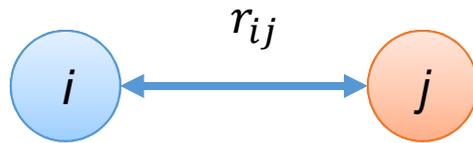
$$E_{\text{improper torsion}} = \frac{1}{2} V_{\phi} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$



非結合項のエネルギー (クーロン力)



静電エネルギー



$$E_{\text{electrostatic}} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$

q_i : 原子*i*の電荷

q_j : 原子*j*の電荷

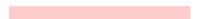
符号が異なる場合: 斥力

符号が等しい場合: 引力

力の大きさは、距離に反比例する

計算系全体の静電エネルギーは、系を構成するすべての原子ペアに対する静電エネルギーの和で表される

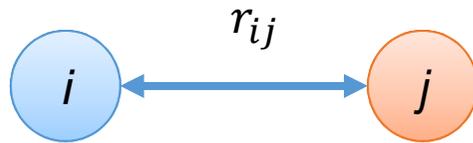
$$E_{\text{electrostatic}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$



非結合項のエネルギー (ファンデルワールスカ)

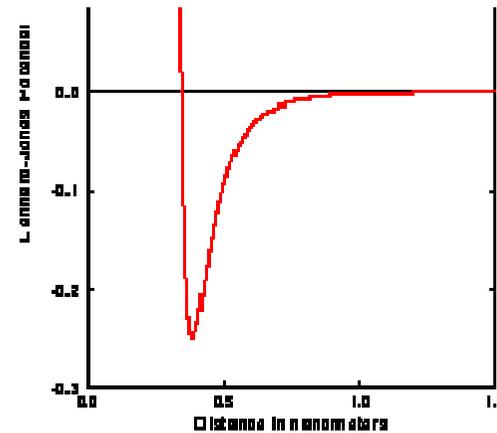


ファンデルワールス・エネルギー



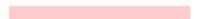
$$E_{\text{van der Waals}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

Lennard-Jones Energy



計算系全体のファンデルワールス・エネルギーは、系を構成するすべての原子ペアに対するファンデルワールス・エネルギーの和で表される

$$E_{\text{van der Waals}} = \sum_{i < j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$



粗視化モデルと全原子モデル



- 粗視化モデル(ユナイテッド原子モデル)
 - 複数の原子を一つの粒子として扱う
 - 重元素と、それに結合する水素原子など
 - CHARMM19, GROMOS96等

- 全原子モデル
 - 水素原子も含め、全ての原子を別個の粒子として扱う
 - OPLS, Amber, CHARMM22, CHARMM27等



分子力場の種類



- OPLS
 - 結合と結合角のパラメータはAmber ff94と同じ
 - 二面角・非結合のパラメータを独自に決定
- Amber
 - ff94, ff96, ff99, ff03, ff99SB, ff99SB-ILDN等
 - ff94, ff99: ヘリックス構造を取りやすい
 - ff96 シート構造を取りやすい
- CHARMM
 - CHARMM19: 粗視化原子モデル, タンパク質
 - CHARMM22: 全原子モデル, タンパク質&水
 - CHARMM27: 全原子モデル, DNA, RNA, 脂質



Amber分子力場の比較



実質的な自由度が二面角 φ, ϕ のみの最小単位であるアラニンジペプチドや、グリニンジペプチドを用いて φ, ϕ のパラメータを決定する

アラニンテトラペプチドの構造式

Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters, Viktor Hornak, Robert Abel, Asim Okur, Bentley Strockbine, Adrian Roitberg, and Carlos Simmerling, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 65:712-725 (2006)

アラニンテトラペプチド

- | | |
|-------------|---|
| ff94 | グリニンジペプチドにて主鎖二面角 φ, ϕ の値を推定後、アラニンジペプチドにて二面角 φ', ϕ' の値を推定 |
| ff96 | $\varphi, \phi (\varphi = \phi)$ の値を、アラニンテトラペプチドの伸張・ヘリックス状態のエネルギー差を再現するように調整 |
| ff99 | アラニンジペプチドの高精度量子計算により φ, ϕ の値を推定 |
| ff99SB | グリニンジペプチドにて φ, ϕ を推定後、アラニンジペプチドにより φ', ϕ' の値を推定 |
| ff03 | 溶媒中での環境を直接QMで計算し、電荷と二面角を求める |
| ff99SB-ILDN | ff99SBで φ', ϕ' が再現できないイソロイシン、ロイシン、アスパラギン酸、アスパラギンを用いて、 φ', ϕ' を最適化 |



分子力場の比較

アラニンテトラペプチドの構造式

Hornakらの比較

Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters, Viktor Hornak, Robert Abel, Asim Okur, Bentley Strockbine, Adrian Roitberg, and Carlos Simmerling, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 65:712-725 (2006)

アラニンテトラペプチド

Gly3, Ala3の、 ϕ , ψ に関する自由エネルギーマップ
Amber ff99SB, ff03, ff94, ff99, ff94GSの比較
(80ns, 水分子TIP3Pでのシミュレーション)

下記論文のFig. 3.

Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters, Viktor Hornak, Robert Abel, Asim Okur, Bentley Strockbine, Adrian Roitberg, and Carlos Simmerling, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 65:712-725 (2006)

Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters, Viktor Hornak, Robert Abel, Asim Okur, Bentley Strockbine, Adrian Roitberg, and Carlos Simmerling, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 65:712-725 (2006)

分子力場の比較



Are Protein Force Fields Getting Better?

A Systematic Benchmark on 524 Diverse NMR Measurements,

Kyle A. Beauchamp, Yu-Shan Lin, Rhiju Das, and Vijay S. Pande, Journal of Chemical Theory and Computation, 8. 1409-1414, 2012

分子力場の比較

下記論文のFig.1

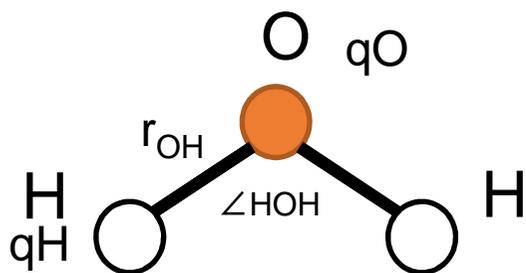
Are Protein Force Fields Getting Better?

A Systematic Benchmark on 524 Diverse NMR Measurements,

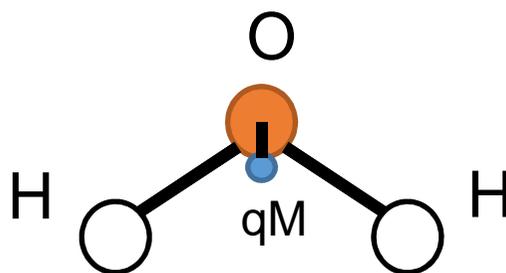
Kyle A. Beauchamp, Yu-Shan Lin, Rhiju Das, and Vijay S. Pande, Journal of Chemical Theory and Computation, 8. 1409-1414, 2012



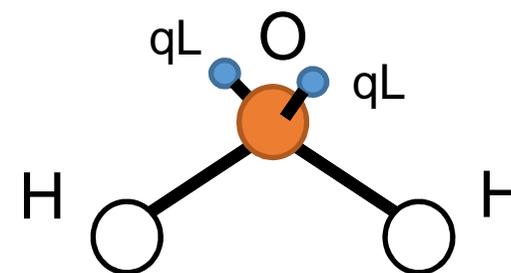
水分子の力場



TIP3P

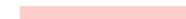


TIP4P

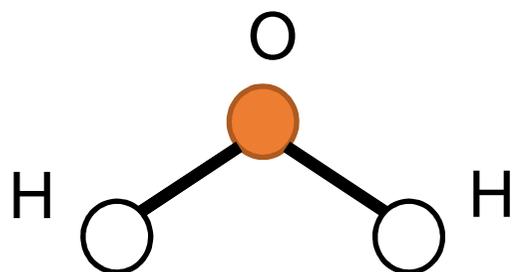


TIP5P

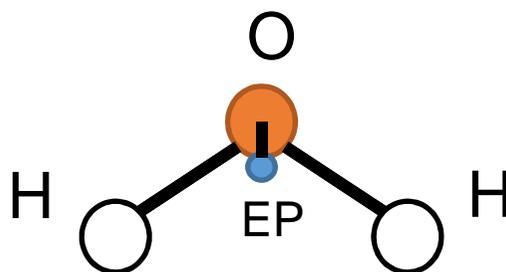
	点数	結合長 (Å)	結合角 (∠HOH °)	qH	qO	qM	qL
SPC	3点モデル	1	109.47	0.41	-0.82		
TIP3P				0.417	-0.834		
TIP4P	4点モデル	0.9572	104.52	0.52	0	-1.04	
TIP5P	5点モデル			0.241	0		-0.241



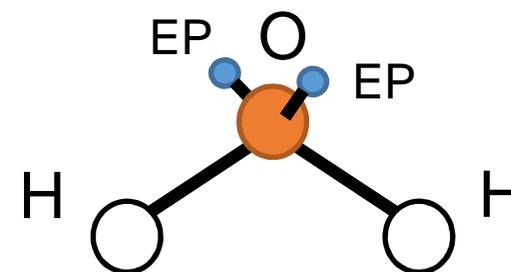
水分子の力場



TIP3P



TIP4P

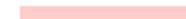


TIP5P

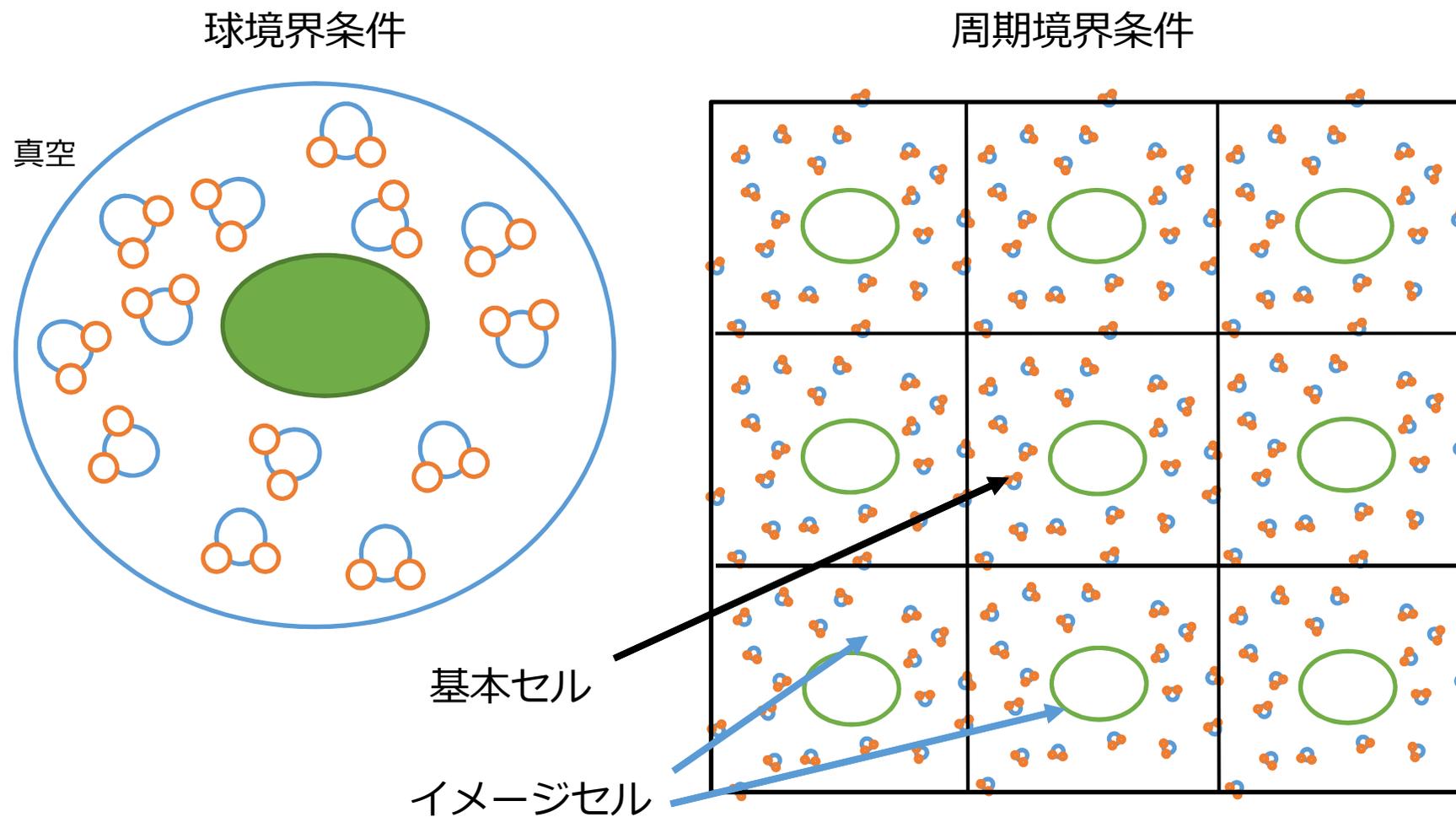
Model	密度 $\rho, \text{g/cm}^3$	蒸発熱 $\Delta H_{\text{vap}}, \text{kcal/mol}$	定圧比熱 $C_p, \text{cal/mol} \cdot \text{deg}$	等温圧縮率 10^6K, atm^{-1}	熱膨張係数 10^5a, deg^{-1}	誘電率 ϵ	拡散係数 $10^5 D, \text{cm}^2/\text{s}$
SPC	0.985	10.74	20	60±4	106±8	60±10	3.9
TIP3P	1.002	10.41	20	64±5	92±8	88±6	5.1
TIP4P	1.001	10.65	20	60±45	44±8	60±10	3.3
TIP5P	0.999	10.46	29	41±2	63±6	82±2	2.6
Exptl.	0.997	10.51	19	45.8	25	78.3	2.3

 実験値との一致が良い
 実験値との一致が悪い

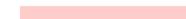
Jorgensen, W. L. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 6665 (2005), Table 2より引用



遠距離相互作用の計算: 境界条件



球境界条件では、球境界付近での水の挙動が不自然になる



長距離相互作用における クーロン力・ファンデルワールス力の減衰



クーロン相互作用・ファンデルワールス相互作用の計算量 $\propto N^2$
結合に関する計算量 $\propto N$

カットオフ法: もっとも単純な近似法

クーロン力

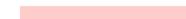
ファンデルワールス力

$$E_{\text{electrostatic}} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$

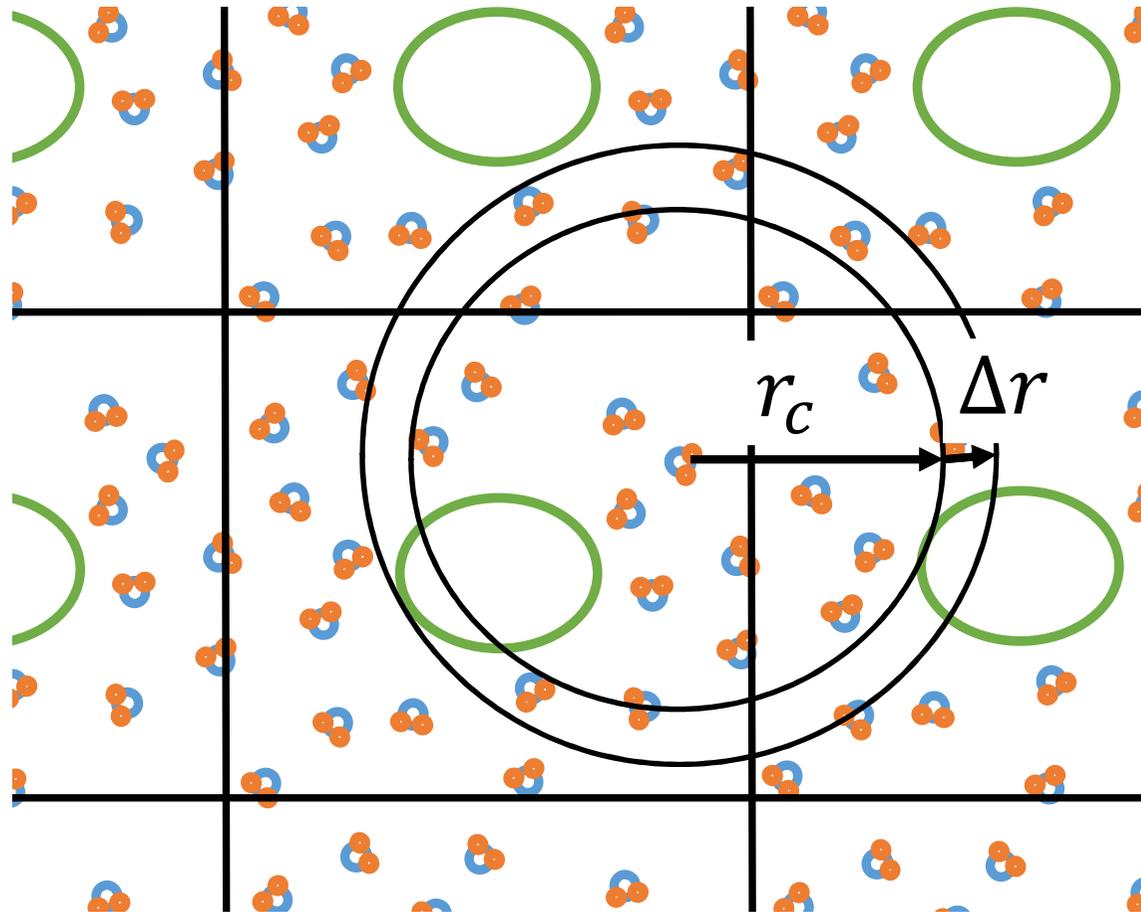
$$E_{\text{van der Waals}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

クーロン力は、 r_{ij}^{-1} 、ファンデルワールス力は r_{ij}^{-6} に比例して減衰する

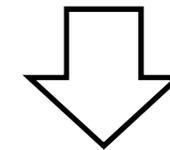
クーロン力は減衰が遅いため、
長距離相互作用を考慮する必要がある



ベルレの帳簿法 (距離によるカットオフ)



カットオフ距離 $r_c + \Delta r$ は、
ボックスサイズの1/2以下



ボックスサイズは、
カットオフ距離 $r_c + \Delta r$ の
倍以上を指定する

1. 相互作用を計算しようとしている分子からの距離が $r_c + \Delta r$ よりも短い距離にある全ての分子をリストアップ
2. 一定のステップ数が経過するまでは、1. でリストアップした分子のみをエネルギー計算の対象とする

長距離相互作用における クーロン力・ファンデルワールス力の減衰



クーロン相互作用・ファンデルワールス相互作用の計算量 $\propto N^2$

カットオフ法: もっとも単純な近似法

クーロン力

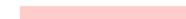
ファンデルワールス力

$$E_{\text{electrostatic}} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$

$$E_{\text{van der Waals}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

クーロン力は、 r_{ij}^{-1} 、ファンデルワールス力は r_{ij}^{-6} に比例して減衰する

クーロン力は減衰が遅いため、
長距離相互作用を考慮する必要がある



静電相互作用の計算(Ewald法)



系に周期性があることを利用して、エネルギーや力をフーリエ級数展開する
無限遠からの影響を考慮する

周期的境界条件下での静電相互作用

$$E_{\text{electrostatic}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \frac{1}{2} \sum_n' \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + \mathbf{n}|} \quad \text{収束が遅い}$$

Ewald法では、上記の式を以下のように表す

$$E_{\text{electrostatic}}(\mathbf{r}_N) = E_{\text{real}} + E_{\text{wave}} + E_{\text{self}}$$

$$E_{\text{real}} = \frac{1}{2} \sum_n' \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j \operatorname{erfc}(\alpha |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + \mathbf{n}|)}{4\pi\epsilon |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + \mathbf{n}|} \quad (\text{補助関数により}) \text{収束が速い}$$

$\operatorname{erfc}(x) = 1 - \operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty \exp(-t^2) dt$

$$E_{\text{wave}} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{m} \neq 0} \frac{\exp\left(-\frac{|\mathbf{m}|^2}{4\alpha^2}\right)}{|\mathbf{m}|^2} \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon} \cos[\mathbf{m} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)] \quad \text{収束が速い}$$

$$E_{\text{self}} = \sum_i \frac{q_i^2}{4\pi\epsilon} \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \quad \text{定数}$$

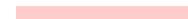


系の電荷を中和する



Ewald法やParticle Mesh Ewald法(PME法)は、系の電荷の和が0であることが前提
系の電荷が0でない場合は、電荷を中和する(0にする)必要がある

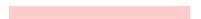
- **イオンを発生させる**
 - 電荷を中和させるだけのイオン(Na^+ , Cl^- など)を、溶媒に加える
(溶媒分子を置き換える)
- 溶質の全原子に電荷を分散させる
- アミノ酸の電荷状態を調節する



分子動力学シミュレーションの実際の流れ



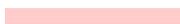
1. 構造情報の取得(PDB等)
2. 構造情報の確認、欠失領域の補完
電荷、水素原子
3. シミュレーションボックスの定義
境界条件の設定(カットオフ距離を考慮)
4. 水分子の追加
5. 電荷の中和
イオンの追加等
6. エネルギー最小化 (最急勾配法等)
7. 系の平衡化(NVT -> NPT)
8. プロダクトラン
実際の分子動力学計算
9. トrajエクトリの解析



**バイオグリッドHPCIプロジェクト「新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築」
KBDD (K supercomputer-based drug discovery project by Biogrid pharma consortium)**

MP-CAFEE法*による、
タンパク質-リガンド間結合自由エネルギーの計算

*H. Fujitani, et. al., “Massively parallel computation of absolute binding free energy with well-equilibrated states”,
Physical Review E, 79, 021914, (2009)



参考文献等



- 「タンパク質計算科学 基礎と創薬への応用」, 神谷成敏・肥後順一・福西快文・中村春木, 共立出版, 2009
- 「コンピュータ・シミュレーションの基礎[第2版]」, 岡崎進・吉井範行, 化学同人, 2011
- 「生体系のコンピュータ・シミュレーション」, 岡崎進・岡本祐幸 編, 化学同人, 2002
- Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field, Kresten Lindorff-Larsen, Stefano Piana, Kim Palmo, Paul Maragakis, John L Klepeis, Ron O Dror, and David E Shaw, Proteins, 78(8), 1950-1958, 2010
- 「生体分子の分子動力学シミュレーション(1) 方法」, 古明地勇人, 上林正巳, 長嶋雲兵, J. Chem. Software, Vol. 6, No. 1, pp. 1-36, 2000
- Are Protein Force Fields Getting Better? A Systematic Benchmark on 524 Diverse NMR Measurements, Kyle A. Beauchamp, Yu-Shan Lin, Rhiju Das, and Vijay S. Pande, Journal of Chemical Theory and Computation, 8. 1409-1414, 2012
- Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters, Viktor Hornak, Robert Abel, Asim Okur, Bentley Strockbine, Adrian Roitberg, and Carlos Simmerling, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 65:712-725 (2006)

