

生体分子の分子動力学シミュレーションにおける 効率的な時間刻みの範囲 ー グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、 イソロイシン 3 量体 ー

佐藤 麗^a, 寺前 裕之^{a*}, 石元 孝佳^{b,c}, 長嶋 雲兵^{b,c}

^a 城西大学 理学部化学科, 〒 350-0295 坂戸市けやき台 1-1

^b 産業技術総合研究所計算科学研究部門, 〒 305-8568 つくば市梅園 1-1-1 中央第二

^c 科学技術振興機構 CREST, 〒 332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8 川口センタービル

*e-mail: teramae@josai.ac.jp

(Received: April 26, 2007; Accepted for publication: June 18, 2007; Published on Web: September 5, 2007)

分子動力学シミュレーションを行うとき、時間刻みをどの程度まで大きく取ることができるのか、その許容範囲について調べた。積分方法はベルレ法を用い、時間刻み幅を 0.02 フェムト秒 (fs) から 3.0 fs まで増大させた。5 種類のアミノ酸 (Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine) 3 量体を計算対象とした。

基準時間刻み (0.02 fs) とその他の時間刻みについてのエネルギー差の平均値は、時間刻み幅のほぼ 2 乗で増加するが、標準偏差は時間刻み 0.5 fs から 1.5 fs まではほとんど差がみられなかった。つまり、この範囲内ではどの時間刻みでシミュレーションを行ってもあまり差がない。ゆえに、今回の例の場合、時間刻み 1.5 fs 付近でシミュレーションを行うのが時間短縮の面から効果的である事が示唆された。

キーワード: Time Difference, Molecular Dynamics, Trimer, Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine

1 はじめに

分子動力学法 (MD: Molecular Dynamics) は、分子集合系の運動方程式を構成原子のすべてに対して逐次的に解いて、分子集団の軌跡を求める方法である [1]。しかし、運動方程式を数値的に解く際、時刻 t に関する数値積分を行う必要がある [2]。この時間刻みの値は小さい方が定性的に正確な計算結果を得ることができる。

時間刻みの値と計算精度の関係は、Berendsen and Gunsteren が、調和振動子の初期値問題に対して Euler 法, Verlet 法, Gear 法に対して、おおまかに計算誤差がそれぞれ、時間刻み幅の 1 乗、2 乗、4 乗で増

加することを報告している [3]。

全シミュレーション時間は時間刻みとステップ数の積で表されるから、全シミュレーション時間が一定ならば時間刻みの値が小さいと計算に要する時間はより多くかかってしまうことになる。つまり、大規模生体分子などに対する MD 計算を実行する際、時間刻みの値を大きくできれば計算時間の大幅な短縮につながるかと期待される。

生体分子の MD シミュレーションでは、フレキシブルモデルの場合、1.0 fs 前後の時間刻みに設定し、共有結合の長さを平衡長にするように拘束をかけた場合、2.0 fs 前後に設定するというのが一般的である。しかしながら、この時間刻み幅の妥当性に関する報告を調

べたが、系統的な解析の報告が見あらず、多くの生体分子の MD シミュレーションで時間刻み幅の設定が誤差の妥当性を考慮することなく、過去の経験を元に設定されているようであった。

そのため本研究では、アミノ酸 3 量体を計算対象とした MD シミュレーションでの効率的な時間刻みの範囲に関して研究を行い、時間刻みをどの程度まで大きく取ることができるのか、その許容範囲について調べた。

2 計算方法

本研究では、生体分子の MD シミュレーションソフトである PEACH ver.5.8 プログラム [4] を用いた。PEACH の積分法は Verlet 法である。5 種類のアミノ酸（グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン）の 3 量体を計算対象とした（Figure 1）。各アミノ酸 3 量体の構造は N 末端側には水素イオン、C 末端側には水酸化物イオンをそれぞれ付加し末端処理している。すべての計算において初期温度を 300 K とし、全シミュレーション時間は 3.0 ps とした。1 つの計算を行うための時間幅である時間刻みを 0.02 fs から 3.0 fs まで変化させ、各々に対応したステップ数分の計算を行った。この時 0.02 fs を基準時間刻みと定め、基準時間刻みの計算結果とその他の時間刻みの計算結果について比較を行った。

3 結果と考察

Figure 2 にグリシンのエネルギートラジェクトリを示した。時間刻みを変化させてもグリシンのエネルギートラジェクトリの概形はほとんど変化が見られない。しかし、時間刻みが増加する毎に徐々に高エネルギー側へシフトしていることがわかった。また、時間刻みが 3.0 fs の時に、エネルギートラジェクトリが発散した。

その他のアミノ酸もグリシンと同様に、時間刻みを変化させてもエネルギートラジェクトリの概形はほとんど変化が見られず、ただ時間刻みが増加する毎に高エネルギー側へシフトし、時間刻みが 3.0 fs の時に誤差によりエネルギートラジェクトリが発散した。

MD 計算の結果として、基準時間刻みとその他の時間刻みについてのエネルギー差の平均値、最大値、最小値、標準偏差を求めた。（Figure 3 (a-d)）平均値は時間刻みを大きくしていく毎に急速に増加している。このことから、時間刻みを大きくしていくと徐々に誤差が蓄積していくことを表している。このため時間刻み 3.0 fs では誤差が蓄積することにより発散したことがわかる。最大値、最小値、標準偏差では、時間刻み 0.5 fs までは急激な増加を示し、時間刻み 0.5 fs からは緩やかな増加を示している。

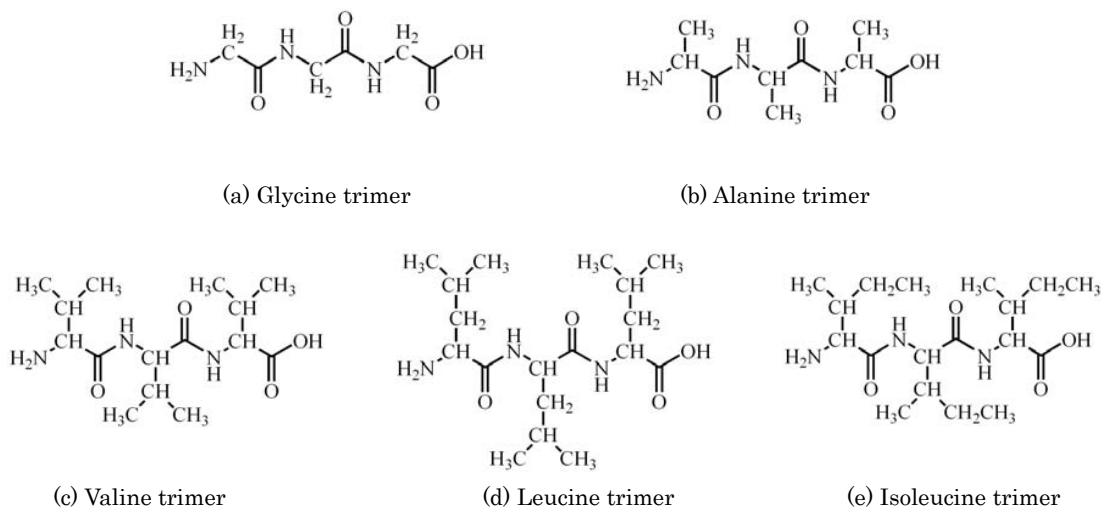


Figure 1. Chemical formula of aminoacid trimers

特に標準偏差は 0.5 fs から 1.5 fs まではほとんど差がないことがわかる。また、平均値、最大値、標準偏差では誤差の大きさがともに各アミノ酸の分子量の嵩高い順、すなわちイソロイシン、ロイシン、バリン、アラニン、グリシンの順に並んでいる。ただし、最小値では分子量の嵩高さについての一定の順序は見られなかった。

Table 1 に Figure 3(a) の誤差の平均値に対する累乗近

似関数の係数と冪、そして R^2 を示した。これより、ほぼ時間刻み値の 2.1 乗で誤差が拡大していくことが判る。本研究での積分法は Verlet 法であるので、Beren-
desen and Gunsteren [3] の結果と一致する。また係数が Gly < Ala < Val < Leu < Ile の順で大きく、この順で誤差が大きくなる。この 5 種類は R^2 が 0.99 を超えているので、この累乗近似は非常によい近似となっている。

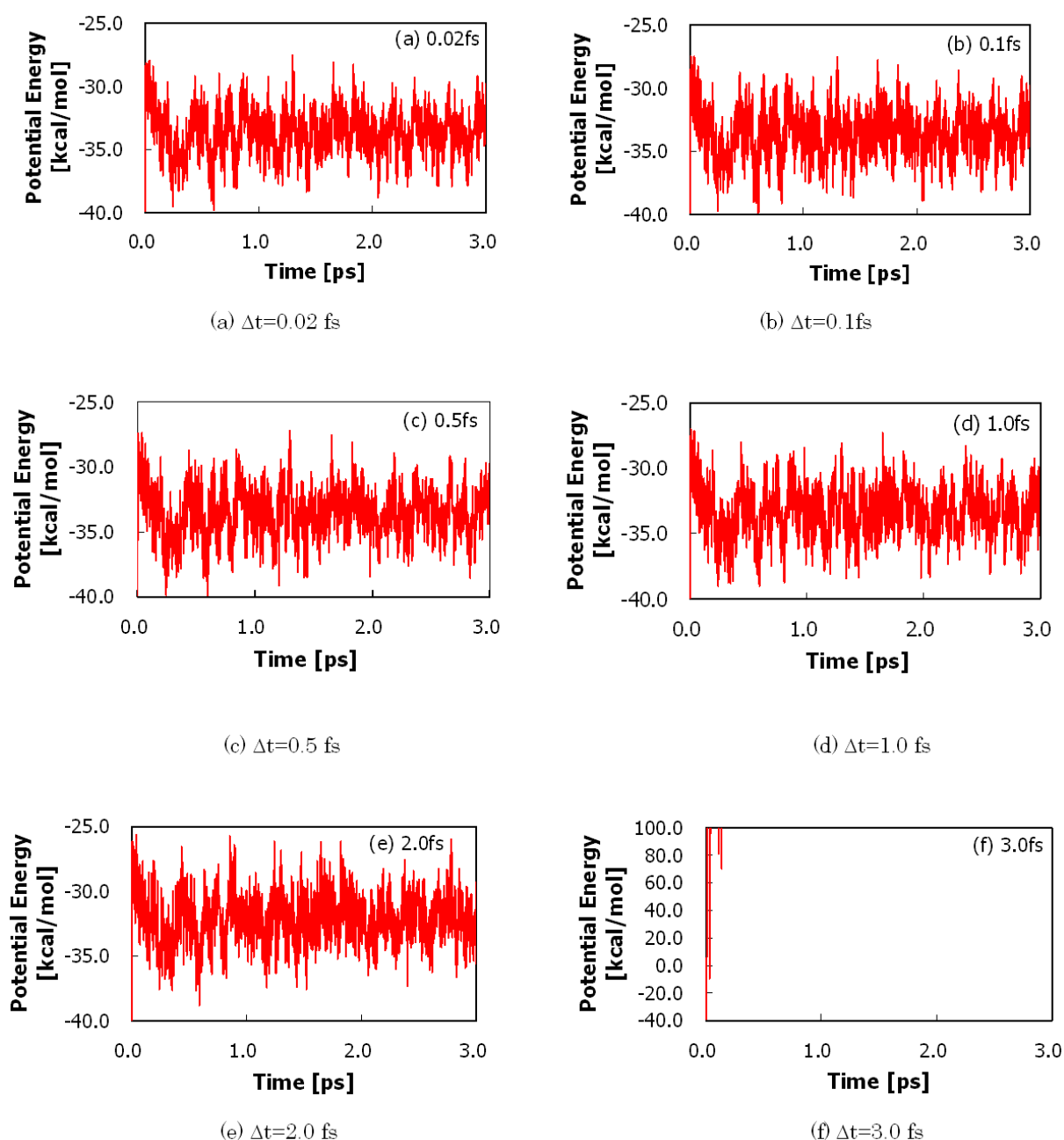
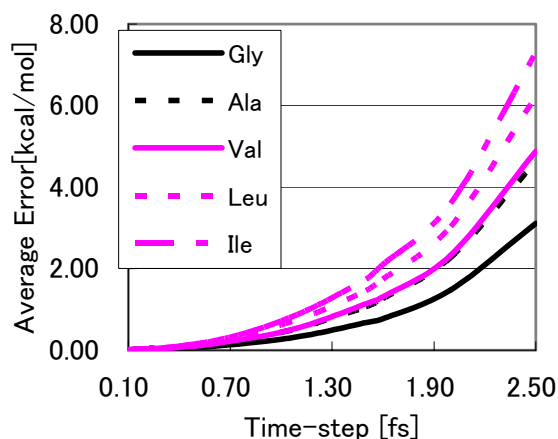


Figure 2. Energy trajectory of Glycine trimer

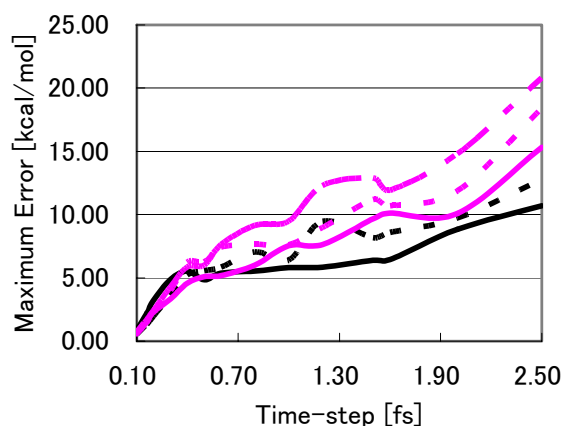
最後に、嵩高さについての検討としてアミノ酸の2量体を最適化し最適化構造とペプチド結合の二面角を 0.5° 回転させた時のエネルギー差を求めた。(Figure 4)

Figure 4は、ペプチド結合部分の二面角を回転させた時の回転障壁の程度を表しているのこれは各アミ

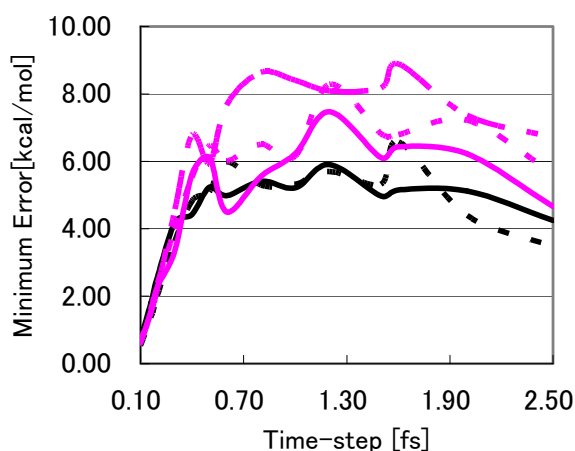
ノ酸の二面角の曲がり易さを表していることになる。このグラフでも、各アミノ酸の分子量の嵩高い順に並んでいる。つまり、MDシミュレーションの計算誤差の大小と各アミノ酸の分子量には相関関係があり分子量を大きくしていくと計算誤差も大きくなる。



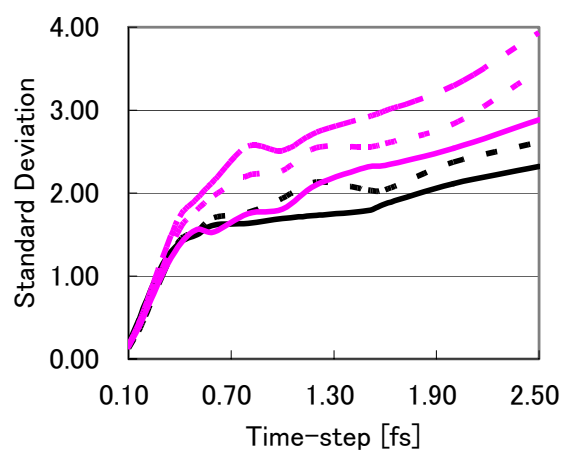
(a) Average error,



(b) Maximum error,



(c) Minimum error,



(d) Standard deviation

Figure 3. Δt dependency of energy difference

Table 1. Power regression of averaged error (Figure 3(a)) as $Y=CX^a$

	Power	Coefficient	R^2
Gly	2.1267	0.3045	0.9958
Ala	2.1122	0.4874	0.9971
Val	2.1393	0.4972	0.9970
Leu	2.1011	0.6670	0.9972
Ile	2.1652	0.7586	0.9974

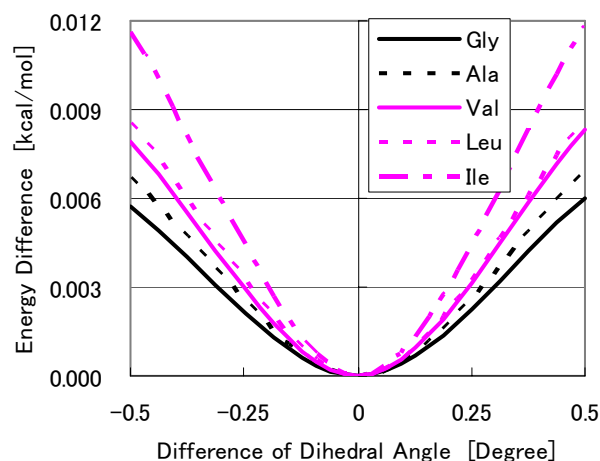


Figure 4. Potential surface along a dihedral angle

4 まとめ

本研究では、アミノ酸3量体を計算対象としたMDシミュレーションでの効率的な時間刻みの範囲に関して研究を行い、時間刻みをどの程度まで大きく取ることができるのか、その許容範囲について調べた。基準時間刻みとその他の時間刻みについてのエネルギー差の標準偏差には、時間刻み 0.5 fs から 1.5 fs まではほとんど変化がない。すなわち、時間刻み 0.5 fs から 1.5 fs までは同程度の精度を有していることを表している。つまり、この範囲内ではどの時間刻みでシミュレーションを行ってもあまり誤差がない。ゆえに、時間刻み 1.5 fs 付近でシミュレーションを行うのが時間短縮の面から効果的であると考えられる。更に、生体分子の分子量の大きいものでは誤差の度合いが大きくなることもわかった。

参考文献

- [1] B. J. Alder, T. E. Wainwright, *J. Chem. Phys.*, **27**, 1208-1209 (1957).
- [2] L. Verlet, *Phys. Rev.*, **98**, 159 (1967).
- [3] Berendesen and Gunsteren, Practical algorithms for dynamic simulation, Proceedings of the International School of Physics << Enrico Fermi >> Course XCVII, *Molecular-Dynamics Simulation of Statistical- Mechanical Systems*, ed. Ciccotti and Hoover, North-Holland (1986), pp.43-65.
- [4] Y. Komeiji, *Program for Energetic Analysis of bio-CHemical molecules*.
<http://staff.aist.go.jp/y-komeiji/peach/peach.html>

Effective Time Difference for Biological MD Simulation – Glycine, Alanine, Valine, Leucine and Isoleucine Trimer –

Rei SATO^a, Hiroyuki TERAMAE^{a*}, Takayoshi ISHIMOTO^{b,c} and Umpei NAGASHIMA^{b,c}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Josai University

1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

^bResearch Institute for Computational Science, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

1-1-1 Umezono, Tsukuba, Ibaraki 305-8568, Japan

^cCore Research for Revolutionary Science and Technology, Japan Science and Technology Agency

4-1-8 Honmachi, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

**e-mail: teramae@josai.ac.jp*

In order to perform an efficient MD simulation for the biosystem, the energy error was investigated changing Δt from 0.02 fs to 3.0 fs for 5 kinds of the amino acid trimers using the Verlet method for integration. Average error is increased proportionally as the square of Δt in this case. From 0.5 fs to 1.5 fs, the average error and its standard deviation were almost the same in this case whereas the errors rapidly increased in the range from 0.02 fs to 0.5 fs. No strong difference was observed between 5 amino acid trimers cases, but error accumulated as molecular size increased.

Keywords: Time Difference, Molecular Dynamics, Trimer, Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine