

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25390156

研究課題名(和文) 分子動力学計算を速く正確に安定に実行するための基盤技術の開発

研究課題名(英文) Development of fundamental methods for fast, accurate, and stable simulation of molecular dynamics

研究代表者

福田 育夫 (Fukuda, Ikuo)

大阪大学・たんぱく質研究所・招へい研究員(准教授)

研究者番号：40643185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：分子動力学(MD)計算を速く正確に安定に実行するための基盤技術を開発した。まず、MDで用いる運動方程式の数値積分を高精度で安定に実行する一般的方法を考察した。さらに、MD計算コストの大部分を占める長距離相互作用計算において高精度を実現しつつ計算コストを下げる方法としてzero-multipole summation法を構築し、基本系にて熱力学諸量等を検証し高精度性を確認した。また、MD特有の力学系の遅い時間発展の問題解決のため、新たな運動方程式を構築した。その理論特性を明らかにすると共に、得られた数値積分技術を用いて安定な積分を実現し、生体分子系に適用し実用性を実証した。

研究成果の概要(英文)：We have developed fundamental methods for fast, accurate, and stable simulation of molecular dynamics (MD). We have considered numerical method to accurately and stably integrate the equations of motion employed in the MD. To reduce the computational cost of the MD calculation, we have developed the zero-multipole summation method, which enables both reducing drastically the cost and keeping sufficiently the accuracy to calculate the electrostatic interactions of particles in the system. The efficiency has been confirmed by applying the method to fundamental systems with estimating various quantities, including thermodynamic quantities. To solve the slow time-development of the dynamical system characteristic to the MD, we have developed a new equations of motion, the double density dynamics. We have clarified its theoretical properties, realized a stable numerical integration based on the above developed method, and validated the efficiencies by applying it to bimolecular systems.

研究分野：計算科学

キーワード：分子動力学 相互作用計算 力学系 運動方程式 数値積分 サンプリング 数値計算

1. 研究開始当初の背景

分子動力学 (MD) 計算の適用範囲は広く、現在では、生体系における種々のメカニズムの分子レベルの解明やそれに基づいた薬物の設計、或いは材料系における物性の理解及び新材料の開発等を可能にし、我々の生活に大きく影響を与え得る技術の一つになってきている。

MD の基礎方程式の多くは常微分方程式で表され、しかもそれは非線形であり大自由度を持つ。そのため、逐次数値的に時間に関する積分を行うことは必至であり、これに基づいて様々な物理量の解析が可能になる。MD シミュレーションが長時間に渡る程、一般に数値積分誤差が蓄積されるため、積分の高精度化が求められる。

一方、精度の向上に対して計算コストを犠牲にはできない。計算機の発展と共に、扱う系が大規模になりつつあるが、大自由度になる程、積分の低コスト化が求められるからである。ここでの低コスト化とは、精度を保ちつつ単位時間刻み当たりの計算コストを削減することであり、本研究で対象とする古典系においては、自由度数の二乗に比例する演算量を持つ長距離相互作用計算の回数を削減することに本質的に対応する。MD 計算のコストの 9 割程度が、この長距離相互作用計算に費やされるからである。特に単純なカットオフを許さない静電相互作用計算の取り扱いが重要である。

他方、MD 計算をより速く実現するためには、低コスト化という一般的観点に加え、MD 計算における特別な事情を鑑みる必要がある。それは、系の時間発展がエネルギー関数の極小点に捉えられる等、そのダイナミクスがしばしば非常に緩慢になる事である。この緩慢さがどの位になるのかの予見は現在でも難しく、従って、このようなトラップから系の時間発展を開放しつつ、系の統計力学的記述を可能にする手法が重要になってくる。

2. 研究の目的

分子動力学計算を、より速く、正確に、そして安定に実行するためのボトルネックを解決する基盤技術の開発を行い、大規模系への分子動力学計算の適用を、短時間スケールの計算機シミュレーションから、より長時間のスケールへと接続できるような研究基盤を確立する。このため、具体的には下記を実施する。

(1) 運動方程式の数値積分を低コスト、高精度に実現するために、既に開発してきた陽的・対称な相空間体積保存積分法を再検討し、より高精度で安定性に富む積分法を構築する。

- (2) 数値積分の 1 ステップで最低 1 回行う長距離相互作用計算自体のコストを下げるために、既に開発してきた zero-dipole summation (ZD) 法の検証を進め、その精度をさらに向上させる技術を開発する。
- (3) MD 特有の力学系の遅い時間発展の問題解決のため、新たな運動方程式を考察する。具体的には、統計力学的記述を可能にすることで熱力学諸量を計算できるようにし、さらに高精度に時間積分できる方程式を構築する。

3. 研究の方法

上記の背景及びこれまでの研究成果を基に、MD 計算を、より速く、正確に、そして安定に実行する技術を開発するため、上記(1)―(3)に対応した以下の研究項目を遂行する：

- (1) MD で用いられる非ハミルトン系において、ベクトル場の分解法及びそれにより得られる 1 ステップ写像の合成法を整備し、より高精度で安定性に富む積分法を構築する仕方を解明する。長距離相互作用計算の評価回数をできるだけ少なくする。
- (2) 長距離静電相互作用計算法である ZD 法はカットオフ球内の電荷とダイポールの中性条件に着目したものであるが、まずこの手法の適用可能性を検討し、精度を詳細検証する。さらに進んでマルチポール等に着目し、ZD 法の計算精度を上げる技術を構築し、分子系やイオン系等の基本系で詳細に精度を確かめる。
- (3) 系の温度を決定論的に変化させ、しかもその分布を予め設定できることを特色とし、さらに数値積分が容易である拡張アンサンブル法のアイデアを確立し、具体的手法を構築する。低次元系での精密な数値検証にて精度を確認するとともに、上記(1)、(2)の技術を組み合わせ、蛋白質と溶媒等からなる生体分子系に適用し、実用性を実証する。

4. 研究成果

上記(1)―(3)に対して、以下の研究成果を得た。

- (1) ベクトル場の分解数や分解の組み合わせ等、分解の仕方には多様な任意性がある事が判った。また、定温法については、従来はサーモスタットの個数に比例した分解数を考える必要があったが、実はより少ない個数で完備・可積分な場に分解できる事が明らかになった。

得られた 1 ステップ写像の合成に関しては、写像の合成の順序について検討した。部分

精密化の度合いが小さいときには、積分の有効性は、写像の合成順序に大きく依存し得る事が明らかになった。

具体的検証として、時間不変量の測定とその統計処理、各変量の分布関数の測定、各写像合成の精度と計算コストの測定を行った。

- (2) ZD法の検証として、膜蛋白質系やDNA系等に適用し、エネルギー関数の他、各残基の動的相関、平均二乗変位などの動的量を測定し、十分な応用可能性を有することを明らかにした。ZD法はクーロン関数を比較的シンプルな表式に変形した関数を用いたカットオフ和を採る方法であり、大規模系におけるスケールリングが自由度数に対しリニアに依存する。従って、従来のEwald法などに比べると、種々の計算機アーキテクチャーに対しても容易に低コスト化が可能であり、多くの研究者にこの点について強く期待を持たれている。実際、GPUにも良く適合し、高速性を達成した。

これらの結果を踏まえ、ZD法で用いた電氣的相互作用のキャンセレーションの概念を推し進める方向で研究を進め、任意次数の多重極子モーメントに関する中性条件を考えた。そしてこれを二体相互作用和で扱う新しい方法であるZero-multipole summation (ZM)法を構築した。ゼロマルチポール状態に対しては、excess領域と呼ばれる部分集合の粒子配置に関する情報量が増え、より精度が高くなる。誤差の理論的評価式を構築し、パラメタ依存性の考察を行った。

数値的検証として、まず、代表的イオン結晶系にてマーデルングエネルギーを計算した結果、ZD法の精度を大幅に向上でき、遮蔽パラメタを適切に選ぶことにより、カットオフ距離をイオン間最短距離の4倍程度に取る事で6桁の精度で、10倍程度で13桁の精度の高精度で結果が得られた。さらに、生体分子系においても必須の水分子系に対し、エネルギー、熱力学諸量、誘電性、力学性質、静的性質を測定して、十分な精度を有する事を明らかにした。さらに、巨視的ダイポールを持つ強誘電結晶のエネルギーも高い精度で計算できることを明らかにした。

また、パラメタ依存性についての数値検証を行うとともに、誘電率補正計算手法についても明らかにした。

なお、ZM法は従来法の拡張であることも明らかにした。具体的にはZM法のマルチポールモーメント次数が1の場合がZD法になり、さらに次数0の場合がWolf法(D. Wolf, *et al.*, J. Chem. Phys. 110, 8254)と呼ばれているものに等しい事を示した。さらにZM法と他のnon-Ewald法との関連について考察を進め、全く別の物理的アイデアに基づく方法が互いに関連する類似のポテンシャル関数形を有する事も明らかにした。

- (3) 数値積分が容易である等の柔軟性に富む運動方程式として、Double density dynamicsという常微分方程式を構築した。

この方程式が、予め定めた不変測度を持つ事で、物理系とそれに関連するパラメタ系を含む全系の確率論的記述が可能になり、かつ、パラメタが力学変数となり物理系とカップルすることで、物理系の時間発展を加速する事も可能になる。本手法の理論的詳細を明らかにするために、まず拡張変数を含む全系を良く記述するための数学的条件を明らかにし、この新しい方程式がもたらす実現確率分布、物理量期待値、及び再重法公式についての理論整備を行い、統計力学的記述による熱力学量の計算可能性を明らかにした。また、実用性に富むパラメタ設定法を構築した。

さらに、具体的にパラメタとして温度をとる事で、拡張アンサンブル手法として使えることを明らかにし、この手法をcoupled Nosé-Hoover方程式と名づけた。また温度パラメタを選択した場合に特有の理論的性質として、物理系の温度平均値と、力学変数としての温度の平均値とが一致する事も示せ、実用性にも富む事が分かった。本手法により、入力データから理論的に決まる確率分布が生成できる事を、低次元モデル系にて各変数の周辺分布関数の誤差を測定することにより、詳細に数値検証した。

さらに、本手法における統計的性質、力学的性質、状態サンプリング効率等について、水分子を露わに含むシニョリン系等の水中蛋白質系で調べ、その有効性を確認した。

また、(1)で得た知見を基に、上記運動方程式が正確にかつ安定に積分できるように1ステップ写像を構成した。当該手法においては、ベクトル場が良い性質を持つように考慮したので、効率的数値積分法が構築できた。また、特に非平衡系のシミュレーションを念頭に置いた初期条件の生成法についても留意し、速やかに安定な実行ができるような方法を構築した。そして、それらを生体分子系にて数値検証し確認した。

上記運動方程式に関連して、予定以上に研究が進み、一般的枠組みとして、異なる力学系を統計力学的記述を保ったまま接続する方法として、coupled Nosé-Hoover lattice法を構築した。今後はこれらの手法のさらなる応用可能性について検討したい。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件) (全て査読有り)

- ① Ikuo Fukuda, "Coupled Nosé-Hoover Lattice: A set of the Nosé-Hoover equations with different temperatures" Physics Letters A (2016) In press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physleta.2016.05.051>

- ② Han Wang, Haruki Nakamura, and Ikuo Fukuda, "A Critical Appraisal of the Zero-Multipole Method: Structural, Thermodynamic, Dielectric, and Dynamical Properties of a Water System", *J. Chem. Phys.* **144**, 114503 (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4943956>
- ③ Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu, "Coupled Nosé-Hoover Equations of Motion to Implement a Fluctuating Heat-Bath Temperature," *Phys. Rev. E* **93**, 033306 (2016). DOI: 10.1103/PhysRevE.93.033306
- ④ Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu, "Double Density Dynamics: Realizing a joint distribution of a physical system and a parameter system" *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical* **48**, 455001 (2015). DOI: 10.1088/1751-8113/48/45/455001
- ⑤ Kota Kasahara, Ikuo Fukuda, and Haruki Nakamura, "A Novel Approach of Dynamic Cross Correlation Analysis on Molecular Dynamics Simulations and its Application to Ets1 dimer-DNA Complex" *PLoS ONE*, 9(11), e112419 (2014). DOI:10.1371/journal.pone.0112419
- ⑥ Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, "The Zero-Multipole Summation Method for Estimating Electrostatic Interactions in Molecular Dynamics: Analysis of the Accuracy and Application to Liquid Systems" *J. Chem. Phys.* **140**, 194307 (2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4875693>
- ⑦ Tadaaki Mashimo, Yoshifumi Fukunishi, Narutoshi Kamiya, Yu Takano, Ikuo Fukuda, and Haruki Nakamura, "Molecular Dynamics Simulations Accelerated by GPU for Biological Macromolecules with a Non-Ewald Scheme for Electrostatic Interactions" *Journal of Chemical Theory and Computation* **9**, 5599-5609 (2013). DOI: 10.1021/ct400342e
- ⑧ Ikuo Fukuda, "Zero-Multipole Summation Method for Efficiently Estimating Electrostatic Interactions in Molecular System," *J. Chem. Phys.* **139**, 174107 (2013). DOI: 10.1063/1.4827055.
- ⑨ Takamasa Arakawa, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura, and Ikuo Fukuda, "Molecular Dynamics Simulations of Double-Stranded DNA in an Explicit Solvent Model with the Zero-Dipole Summation Method" *PLoS ONE* **8** (10), e76606 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0076606
- ⑩ Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, "Novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations" 第53回日本生物物理学会年会, 2015年9月13日, 金沢大学.
- ⑪ Ikuo Fukuda, "Development of a simple and accurate non-Ewald method for calculating electrostatic interactions in molecular simulations," Seminar at Institut de Chimie, Radicale UMR7273-CNRS Université d'Aix-Marseille, France, 30th July 2015.
- ⑫ Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, "Development and application of novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations," 29th Annual Symposium of The Protein Society, 22-25 July 2015, Barcelona, Spain.
- ⑬ 福田育夫, Han Wang, 中村春木, "分子シミュレーションにおける新しい静電相互作用計算法の開発と応用" 日本物理学会第70回年次大会, 2015年3月22日, 早稲田大学.
- ⑭ 笠原浩太, 福田育夫, 中村春木, "分子動力学法に基づいた新しい動的相関解析手法の開発と転写因子Ets1-DNA結合機構解析への応用" 日本蛋白質科学会年会, 2014年6月25日, ワークピア横浜/横浜産貿ホールマリネリア.
- ⑮ Ikuo Fukuda, "Non-Ewald scheme for calculating electrostatic interactions of a charged particle system via a neutralization concept," Institut fuer Mathematik, Freie Universitaet Berlin, April 7th, 2014, Berlin.
- ⑯ 福田育夫, 神谷成敏, 中村春木 "Zero-multipole summation法による効率的静電相互作用計算" 日本物理学会第69回年次大会, 2014年3月30日, 東海大学湘南キャンパス.
- ⑰ Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura, "Zero-dipole summation method for evaluating electrostatic interaction in molecular simulation of biomolecular system" 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10/28-30, 京都国際会館.
- ⑱ Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, "The zero-dipole summation method and its application to molecular simulation with homogenous and inhomogeneous systems" APPC12 The 12th Asia Pacific Physics Conference of AAPPS, ASEPS3 The third Asia-Europe Physics Summit, International Conference Halls, Makuhari Messe Chiba, Japan, July 14-19, 2013.

[学会発表] (計10件)

- ① 福田育夫, 神谷成敏, 笠原浩太, 寺田透, Han Wang, 桜庭俊, 中村春木, "零多重極子法による静電相互作用計算: 理論と

〔図書〕(計2件)

- ① 福田育夫「分子動力学計算における新規非エバルト法の開発と応用」生物物理(日本生物物理学会), **55**(1), 037-039 (2015). DOI: <http://doi.org/10.2142/biophys.55.037>
- ② 真下忠彰, 福西快文, 神谷成敏, 鷹野優, 福田育夫, 中村春木「非エバルト法に基づく GPU で加速された G 蛋白質共役型受容体の分子動力学計算」TSUBAME e-Science J. Vol.10, 8-12 (2013).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 育夫 (FUKUDA, Ikuo)

大阪大学・蛋白質研究所・招へい研究員
(准教授)

研究者番号 : 40643185

(2) 連携研究者

中村 春木 (NAKAMURA, Haruki)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号 : 80134485

(3) 連携研究者

森次 圭 (MORITSUGU, Kei)

横浜市立大学・生命医科学研究科・特任
准教授

研究者番号 : 80599506