

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11854

研究課題名(和文) 深層パラメタ変動ダイナミクスと電荷分布依存ポテンシャル関数を用いた分子動力学法

研究課題名(英文) A molecular dynamics method incorporating deeply interconnected parameter-varied dynamics and charge-distribution-dependent potential functions

研究代表者

福田 育夫 (Fukuda, Ikuo)

大阪公立大学・大学院理学研究科 客員教授

研究者番号：40643185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：分子動力学(MD)計算において状態サンプリング法の深化と相互作用計算の精密化を行なった。環境系の分布に付随するパラメタを動力学にする仕組みを開発し、それを実現するパラメタ変動ダイナミクスを構築した。また、物理系の電荷分布の情報を取り込み、系の特徴を掴んだ静電相互作用計算法を構築した。これらにより、大規模・複雑系での状態サンプリングを頑強にし、また相互作用計算を精密に行いシミュレーション結果の信頼性を上げることができる。この実現において、これ迄に進めてきたMD計算の基盤技術の開発と適用結果の知見を展開し、計算コストの問題を回避した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子動力学シミュレーションは、生体高分子系や機能材料系等さまざまなマクロな系の分子レベルでの解析を可能にし、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。大規模・複雑系での状態サンプリングを頑強にし、かつシミュレーション結果の信頼性を上げることで、物理・化学等の基礎科学分野、さらには材料工学、環境工学、薬学等を対象にする幅広い分野で容易に用いられるための研究基盤の確立を目指すものである。

研究成果の概要(英文)：We have deepened the state sampling method and refined the interaction calculation method in molecular dynamics (MD) calculations. Developing a framework where the parameters associated with the distribution of the environment system are converting to dynamical variables, we constructed a parameter-varied dynamics to realize it. Furthermore, by incorporating information on the charge distribution of the physical system, we constructed an electrostatic interaction calculation method that captures the characteristics of the system, enabling precise interaction calculations. They realize robust state sampling in large and complicated systems and improve the reliability of simulation results. Our prior development of core technologies for MD calculations, along with their application, provided critical insights to control computational costs.

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 サンプリング 数値積分

## 1. 研究開始当初の背景

分子動力学 (MD) 計算の従来法でしばしば発生する軌道のトラップから系のダイナミクスを開放するために、先行研究において開発した状態サンプリング法である合成系密度力学 (DDD) 法では、非常に計算コストのかかるイテレーション作業や、大規模な計算資源を要するレプリカ系が不要だという実用上の大きな利点がある。しかし、この手法が大規模・複雑な系において真の力を発揮するためには、より頑強なサンプリングを実行し、高効率で容易なシミュレーションを実現するための技術開発を行う必要がある。

さらに、生体分子系等のヘテロで複雑な系で、信頼性の高い計算を遂行するためには、相互作用計算の精度をさらに上げる方向の研究が必要である。とくに短距離での相互作用の大きさ及び長距離までの影響を考慮する必要のある静電相互作用の計算精度が重要である。同時に、長距離相互作用計算は MD シミュレーションの計算コスト全体の 9 割程度を占めるため、精密化による計算コストの増大を抑える必要もある。

## 2. 研究の目的

本研究では、MD 計算において状態サンプリング法の深化と相互作用計算の精密化を行うことで、大規模・複雑系での状態サンプリングを頑強にし、かつシミュレーション結果の信頼性を上げる。これにより大きな構造変化や環境変化を伴う系においても計算が加速され、創薬研究や材料研究等に有用な道具を提供できることになる。

## 3. 研究の方法

(1) 状態サンプリング法を高効率化するための方法として、物理系にカップルする環境系のポテンシャル関数を多層にすることで高次元曲面化したパラメタ動力学を構築する。複雑になることも予想されるため、2層から始めてノウハウを得て、一般の多層の場合に進む。加えて、この新しい動力学の具体的な応用に際して必要となる、汎用的で効率的、かつ容易なシステムパラメタ値の割り当て法を開発し、動力学構築中での試行錯誤を回避する。

(2) 従来の経験的関数の使用に捉われない、相互作用計算の精度を上げる方法を開発する。先行研究で明らかになったように、しばしば用いられる周期境界条件を基にした方法については幾つかの問題があるため、カットオフを基にした手法を用いて、その有効性を取り入れる。その際、カットオフ距離外における相互作用を単純に打ち切るのではなく、それらの平均的な情報を取り込むことで計算コストの増大を抑制しつつ計算精度を向上させる。これにより、強力なサンプリングにおいて粒子が通常に比べ大きく動く事で招く計算精度低下の解決にも資する。近接距離と遠方の各々での相互作用関数形及びこれらの接続法について検討し、電荷分布情報の取り込み法と相互作用関数形への反映法を構築する。

## 4. 研究成果

(1) 環境系の分布に付随するパラメタを動力学にする仕組みとして、環境系のポテンシャル関数を曲面化して、分布を任意の層構造で記述する方法を構築し、微分方程式の形で定式化することに成功した。この際、リウビル方程式を満たすように、必要な各関数(各層に存在する相互作用関数、摩擦関数、温度関数)を決めて所望の不変測度を持つようにベクトル場を定めた。これにより、深層のパラメタ変動ダイナミクスを構築でき、軌道の固定点への接近を回避できて、頑強なダイナミクスが実現される。さらに、運動方程式における拡張変数の導入の仕方と摩擦項の形を新たに定式化し、サンプリングの収束高速化の効果及びエルゴード性を阻む要因を回避する効果がある仕方を取り入れることに成功した。また、対応する常微分方程式は、予想よりもシンプルな形として定式化できたため、数値解法の際の計算コストを DDD 法と基本的に同じにすることもできた。

環境系が多次元になると、システムパラメタ数が増え、これらは分布の精度と生成速度に強く関与するため、値を適切に定める必要がある。しかし、一次元の場合に用いてきた従来までの方法を直接使うことはできない。そこで新たな汎用的方法として、環境系のポテンシャル関数のヘシアン近似法を構成し、近似的に定められる平衡点の周りで系をローカルに捉えて振動子の集合として記述し、これを支配するポテンシャル形状から有効振動数を求め、それを物理系の振動と対応させる方法を作った。その際、パラメタセット値の適切性を新たに定式化し、具体的なパラメタ設定が有効になるような、上記の振動子集合への変換を含む、力学系の変換に対して、この適切性が不変であることをまず示した。その上で、

各パラメタ値のシミュレーションにおける効果は互いに関連することからくる、全体として満足しなければならない条件群を定め、それらをバランス良く満たすような具体的方法を作ることによって、システムパラメタ値の容易な割り当て法を実現した。環境系ポテンシャル関数のヘシアン近似法においては、行列パラメタが満たすべき半正定値性等の条件を満たす近似が必要であるため、その方法として、評価を簡潔におこなうための最低近似の方法、および精密化された近似法、の2通りを構築した。なお、予定よりも時間を要したが、研究当初には予想がつかなかった各パラメタ値の関連に気づくことができたため、効率的な割り当て法が実現できた。今後は様々な系に適用し、その有用性を吟味していきたい。

(2) 静電相互作用のペア関数は、遠方の場合には原子間距離  $r$  に関するクーロンポテンシャルに遮蔽関数を乗じた  $V(r)$  とした。この関数にカットオフ距離  $r_c$  にて滑らかに接続する、新たに定めるペア関数には、電荷分布関数形が分かっているとした時に、その関数値の減衰と振動の変化を捉えた情報を取り込む。これを実現するための、電荷の値とその位置に関する近似等式を構築し、その等式を満たす関数形を見出す仕組みを作った。この等式は、全原子に関するペアについての2重和ではなく、原子毎に定められた1重和であり、原子毎に発生する誤差の相殺に頼らない方法となっているため、高精度を実現できる。さらに、和にはカットオフ距離外の遠方の情報も含まれることによる高精度化が可能になる。また、原子毎の設定による物理系の特徴を掴んだテーラーメイドの方法になることで、ヘテロ系での効果を発揮できる。なお、従来我々が開発してきた零多重極子 (ZM) 法が満足する条件式との新たな関連も見出しつつあり、カットオフを基にした手法の新たな観点が得られる可能性もあるので今後も検討していきたい。

電荷分布の情報取り込み法としては、各原子を中心とした球上で平均した電荷に積分因子をかけたものを対象にする連続近似法、及び離散的分布を使う方法の2通りを作り、繰り返し法や統計推測法などの複数の指針を得た。本手法で用いるペア関数は、基本関数と補正関数からなるが、フォースについてもペアに関する対称性の保存と零総和性を確認した。基本関数に関しては、ZM 法で用いてきた関数を使えることを見出したので、使用実績を考慮し候補として用いた。補正関数においては、使用される3つの係数の意味付けを明確にし、種々の条件下で数値的な検証を行った。遠方の情報はこれら係数の一つに含まれる。なお、数値検証の中で、遮蔽パラメタ導入の必要性が明らかになったので、これを取り入れるべく、出発点に立ち戻って定式化し、遮蔽による遠方の効果の補正も行うことにした。遮蔽パラメタ、カットオフ距離、遠方情報打ち切り距離へのエネルギー精度の依存性を調べ、結晶系等において実用的なカットオフ距離の範囲で、ZM 法に比べて精度が2—3 オーダー向上した相互作用エネルギー値を得た。我々が現在までに明らかにしてきた通り、ZM 法が既に高精度な方法であったから、これと計算コストを殆ど変えないまま、精度をこのように上げる事ができたインパクトは大きいと考える。

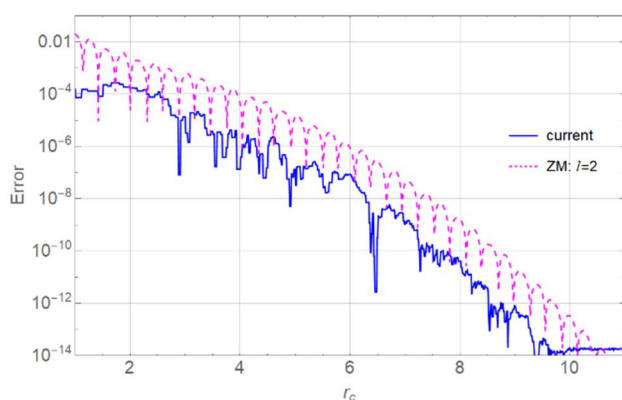


図 1. 本手法及び ZM 法で計算した NaCl 結晶系のマードルング定数の絶対値誤差。横軸は規格化されたカットオフ距離。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikuo Fukuda and Haruki Nakamura	4. 巻 14
2. 論文標題 Non-Ewald Methods for Evaluating the Electrostatic Interactions of Charge Systems: Similarity and Difference	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 1315-1340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12551-022-01029-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu	4. 巻 2
2. 論文標題 Analysis of multiple data sequences with different distributions: defining common principal component axes by ergodic sequence generation and multiple reweighting composition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IOP SciNotes	6. 最初と最後の頁 35201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2633-1357/ac0ac2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ikuo Fukuda, Kei Moritsugu, and Yoshifumi Fukunishi	4. 巻 26
2. 論文標題 On Ergodicity for Multi-Dimensional Harmonic Oscillator Systems with Nose--Hoover Type Thermostat	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regular and Chaotic Dynamics	6. 最初と最後の頁 183-204
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1134/S1560354721020064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kei Moritsugu, Koh Takeuchi, Narutoshi Kamiya, Junichi Higo, Isao Yasumatsu, Yoshifumi Fukunishi and Ikuo Fukuda	4. 巻 61
2. 論文標題 Flexibility and Cell Permeability of Cyclic Ras-inhibitor Peptides Revealed by Coupled Nose--Hoover Equation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Chem. Inf. Model.	6. 最初と最後の頁 1921-1930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jcim.0c01427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu	4. 巻 53
2. 論文標題 Temperature--Energy-Space Sampling Molecular Dynamics: Deterministic and Single-Replica Method Utilizing Continuous Temperature System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Phys. A: Math. Theor.	6. 最初と最後の頁 375004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1751-8121/aba027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Ikuo, Moritsugu Kei, Higo Junichi, Fukunishi Yoshifumi	4. 巻 159
2. 論文標題 A cutoff-based method with charge-distribution-data driven pair potentials for efficiently estimating electrostatic interactions in molecular systems	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 234116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0172270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu
2. 発表標題 Molecular dynamics sampling scheme utilizing dynamically enforced heat-bath temperature
3. 学会等名 11th International Conference on Mathematical Modeling in the Physical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikuo Fukuda and Kei Moritsugu
2. 発表標題 Molecular dynamics scheme coupling a physical system and an environment system: mathematical structure and enhanced sampling
3. 学会等名 10th International Conference on Mathematical Modeling in the Physical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kei Moritsugu, Koh Takeuchi, Yoshifumi Fukunishi, Ikuo Fukuda
2. 発表標題 Enhanced conformational sampling of cyclic peptide cyclorasin by coupled Nose--Hoover equation
3. 学会等名 CBI学会2020大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikuo Fukuda, Kei Moritsugu, Yoshifumi Fukunishi
2. 発表標題 Cutoff-based approach for efficiently calculating electrostatic interactions in molecular simulations: from physical approach to beyond
3. 学会等名 12th International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences ( (国際学会) )
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森次 圭  (Moritsugu Kei)  (80599506)	大阪公立大学・大学院理学研究科 ・教授    (24405)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------