

分子動力学法の基礎

第2版 更訂B

古明地勇人

Fundamentals of Molecular Dynamics Simulation

Edition 2 Revision B

Yuto Komeiji

CBI E-book series No. 6

https://cbi-society.org/home/pub_ebook.html

ISBN 978-4-910628-07-3

更新履歴

- ・ 第 1 版 2023 年 7 月 31 日
- ・ 第 1 版 更訂 A (1A) 2023 年 8 月 10 日
MD の模式図 (図 1.4.1 他) をすべて訂正。第 4 章の記述を改定。
- ・ 第 2 版 2024 年 11 月 5 日
第 14 章追加。1-13 章の誤植を訂正。
- ・ 第 2 版 更訂 A (2A) 2024 年 12 月 12 日
不適切だった図 7.1.1 を描き直し、さらに、全体に渡り、誤植を訂正した。
- ・ 第 2 版 更訂 B (2B) 2025 年 3 月 11 日
誤植を訂正し、一部、参考文献を追加した。

全体の目次

序	i
概要	i
対象読者	i
構成	ii
引用方法	ii
執筆経緯	ii
謝辞	iii
注記 1：図、表、疑似コード、数式の番号	iii
注記 2：文献引用	iv
注記 3：付録	iv
注記 4：数学記号	iv
注記 5：外国語の専門用語と人名	v
注記 6：MD シミュレーションと分子グラフィクスソフト	v
注記 7：疑似コードの形式	v
序の文献	vi
分子動力学法関連の教科書	vii
[1] 分子モデリングとシミュレーション	vii
[2] 量子化学	ix
[3] 物理学	ix
[4] プログラミング言語と数値計算	x
第 1 章 分子動力学法の概要	1
1.1. 分子動力学法の定義	1
1.2. 分子動力学法の分類	2
1.3. 分子動力学法の歴史	5
1.4. 分子動力学法のアルゴリズム	9
第 1 章のまとめ	10
第 1 章の参考文献	10
第 2 章 分子動力学法のための多体系の古典力学	15
2.1. N 体系	15
2.2. ニュートンの法則と重ね合わせの原理	16
2.3. 保存則	18
2.4. 重心運動の分離	22
2.5. ハミルトン形式	23

2.6. 時間反転対称性	26
2.7. シンプレクティック性	27
2.8. 位相空間とリウヴィル方程式	30
2.9. ハミルトン系の力学のまとめ	37
2.10. 非ハミルトン系の力学	38
第2章のまとめ	43
付録 2A1. 作用反作用の弱法則と角運動量	43
付録 2A2. 一般化リウヴィル方程式の変形	46
第2章の参考文献	47
第3章 時間積分	49
3.1. 時間積分の定義	50
3.2. 時間積分アルゴリズムの打ち切り誤差とエネルギー保存	51
3.3. 1次の時間積分法の導出：オイラー法と修正オイラー法	54
3.4. 2次の時間積分法の導出：速度ヴェルレ法	56
3.5. オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法の精度	58
3.6. 時間反転対称性	60
3.7. シンプレクティック性	62
3.8. 指数摂動展開による時間積分法の作成	65
3.9. 指数摂動展開による局所誤差と大域誤差の算出	69
3.10. シンプレクティック法の影のハミルトニアン	70
3.11. 多重時間刻み幅法	72
第3章のまとめ	74
付録 3A1. 速度ヴェルレ法の実装	75
付録 3A2. 演算子の指数関数に関する公式	79
付録 3A3. 2次の対称分解	80
付録 3A4. 多重時間刻み幅法の実際	82
第3章の参考文献	84
第4章 分子動力学計算のためのモデリング	86
4.1. 分子モデル	86
4.2. 初期構造	92
4.3. 欠損原子の発生	93
4.4. 境界条件と溶媒	95
4.5. 系の電荷の中和	102
4.6. 生体分子のモデリングの実際	103
第4章のまとめ	104
付録 4A1. 水球の束縛ポテンシャルの問題点	105

第4章の参考文献	106
第5章 カとポテンシャルの計算（前） 基礎	112
5.1. 分子力場	112
5.2. 共有結合力（分子内相互作用）	115
5.3. 非共有結合力（分子間相互作用）	118
5.4. 電子状態から見た分子力場	121
第5章のまとめ	125
付録 5A1. 結合長の量子力学と古典力学	125
[1] 調和振動子の理論（ミクロカノニカル集合）	126
[2] 調和振動子の理論（カノニカル集合）	132
[3] 分子内共有結合の振動状態の解析	135
[4] 自由 MD と拘束 MD の比較	139
付録 5A2. エルミート多項式	141
第5章の参考文献	141
第6章 カとポテンシャルの計算（後） 分子間相互作用	144
6.1. 基本事項	145
6.2. 分子間相互作用の初歩的な計算方法	149
6.2.1. ポテンシャルの形	149
6.2.2. 最近接粒子選択法（周期境界）	151
6.2.3. カットオフ法（非周期境界、周期境界）	152
6.2.4. 直接和（非周期境界、周期境界）	158
6.3. エワルド法	160
6.3.1. エワルド法の公式	160
6.3.2. エワルド法の表面項	162
6.3.3. エワルド法の精度と計算量	165
6.3.4. エワルド法の排除原子対の扱い方	169
6.3.5. エワルド法のプログラム	170
6.3.5. エワルド法の特徴	171
6.4. PME 法	172
6.5. 多重極展開法	173
第6章のまとめ	183
付録 6A1. 周期系境界条件におけるポテンシャルと力（直接和）	183
付録 6A2. 周期系境界条件での角運動量保存則の不成立	186
付録 6A3. カットオフ法の負荷分散	187
付録 6A4. エワルド法の導出	187
付録 6A5. 3次元フーリエ変換	201

第6章の参考文献	205
第7章 エネルギー極小化計算	212
7.1. エネルギー極小化（構造最適化）の原理	212
7.2. 最急降下法	214
7.3. 共役勾配法	215
7.4. 冷却法	218
7.5. エネルギー極小化法の実例	220
第7章のまとめ	221
第7章の参考文献	221
第8章 拘束と束縛	223
8.1. 自由度	224
8.2. 部分構造の拘束	229
8.3. 部分構造の束縛	230
8.4. 重心の並進運動の拘束	231
8.5. 回転運動の凍結（拘束）	233
8.6. 原子間距離の拘束（分子動力学法）：SHAKE/RATTLE 法	234
8.7. 原子間距離の拘束（エネルギー極小化）	243
8.8. 任意の原子間距離の拘束と束縛	251
第8章のまとめ	251
付録 8A1. 溶質構造の束縛と拘束の溶媒への影響	251
付録 8A2. 定温アルゴリズムでの重心の運動量	255
第8章の参考文献	255
第9章 分子動力学法のための統計熱力学	258
9.1. アンサンブル	258
9.2. 温度	262
9.3. 圧力	263
第9章のまとめ	271
付録 9A1. 温度と運動エネルギーの関係	271
付録 9A2. 圧力とヘルムホルツの自由エネルギーの関係	272
第9章の参考文献	274
第10章 アンサンブル	275
10.1. MD におけるアンサンブル	276
10.2. NVE-MD	278
10.3. NVT-MD	279
10.3.1. 速度スケールリング法	279
10.3.2. ガウスの拘束法	280

10.3.3. Berendsen 法	283
10.3.4. Nosé 法	285
10.3.5. Nosé-Hoover (NH) 法	293
10.3.6. Nosé-Hoover Chains (NHC)法	298
10.3.7. NVT-MD まとめと補足	302
10.4. NPH _e -MD	303
10.5. NPT-MD	309
10.6. 非ハミルトン力学によるアンサンブルの解析	312
10.6.1. 非ハミルトン力学による解析手順	312
10.6.2. NVE-MD	314
10.6.3. NVT-MD (Gauss の拘束法)	315
10.6.4. NVT-MD (Nosé-Hoover 法)	318
10.6.5. NPT-MD (MTK 法)	323
10.6.6. 重心凍結	326
第 10 章のまとめ	327
付録 10A1. ヤコビ座標	327
第 10 章の参考文献	330
第 11 章 分子動力学計算の実行	334
11.1. トラジェクトリーの定義	335
11.2. MD 用ソフトウェアパッケージの構成	335
11.3. トラジェクトリー作成の留意点	336
11.4. トラジェクトリー作成	341
11.5. トラジェクトリーの精度と平衡化の基準	344
11.6. トラジェクトリー作成の Tips	346
第 11 章のまとめ	349
付録 11A1. 物質の三態と MD	349
付録 11A2. マクスウェル=ボルツマン分布の生成	351
第 11 章の参考文献	353
第 12 章 トラジェクトリーの解析	354
12.1. トラジェクトリー解析の基本	355
12.2. トラジェクトリーの可視化と重ね合わせ	357
12.3. 部分系のエネルギー	360
12.4. 根平均自乗変位 - RMSD	361
12.5. 根平均自乗揺らぎ - RMSF	363
12.6. 分子の概形を示す量 - 回転半径、二体分布関数、溶媒露出面積	365
12.7. 分子のドメイン構造 - コンタクトマップ、動的相関図	370

12.8. 生体分子の構造・コンフォーメーション	372
12.9. 溶媒やイオンの拡散 - 拡散係数	375
12.10. 溶媒やイオンの分布 - 動径分布関数、配位数	377
12.11. 集団運動	381
12.11.1. NMA と PCA の条件設定	382
12.11.2. 基準振動解析 (NMA)	383
12.11.3. 主成分分析 (PCA)	391
12.11.4. NMA と PCA の比較	398
12.12. フーリエ解析	399
第 12 章のまとめ	409
付録 12A1. 拡散係数の理論	409
付録 12A2. 実対称行列の対角化	415
第 12 章の参考文献	416
第 13 章 マクスウェル=ボルツマン分布	424
13.1. 序	424
13.2. マクスウェル=ボルツマン分布の速度分布	426
13.3. マクスウェル=ボルツマン分布の速さと運動エネルギー分布	429
13.4. 分子動力学シミュレーションによる確認	431
付録 13A1. 関数方程式の解	434
付録 13A2. 定積分の公式	435
第 13 章の参考文献	435
第 14 章 フラグメント分子軌道法と第一原理分子動力学	437
14.1. 電子状態計算と第一原理分子動力学法	438
14.2. 非経験的分子軌道法	440
14.3. FMO 法の基礎	444
14.4. FMO 法の拡張	452
14.5. FMO 法で得られる情報	454
14.6. FMO-MD 法の概要	457
14.7. フラグメントの再定義：動的フラグメント化	459
14.8. FMO-MD の標準プロトコール	465
14.9. FMO-MD の化学反応シミュレーション	467
14.10. MM-MD と FPMD の融合	469
14.11. 第 14 章のまとめ	474
付録 14A1. ブルームーンアンサンブル法	474
第 14 章の参考文献	483
初版あとがき	496

第2版あとがき

497

著者略歴

497

序

概要

この本は、分子動力学シミュレーション法 (Molecular Dynamics simulation、以下 MD) の方法のうち、基礎的で常識的なものに限り、その原理とアルゴリズムを説明している。主として、古典 MD が中心だが、第 2 版では第一原理 MD に関する記述も追加した。計算対象分子は、生体高分子や有機分子を想定している。MD の入門書と言うよりは、ある程度 MD の経験がある人向けの本である。

本書は、「すでにブラックボックス化した、基本的な方法の原理と中身」の解説が中心である。具体的には、定エネルギー、定温、定圧条件下での分子系の時間発展を記述し、解析するためのアルゴリズムの原理とノウハウを解説する。紹介している論文は、1980-90 年代の古いものが多い。MD の基礎はその頃できたからである。一方、発展的、応用的な技術、たとえば、拡張アンサンブル法、自由エネルギー計算、機械学習と MD の融合、などは、必要に応じて言及するにとどめた。

基礎だから簡単、というわけではない。むしろ、基礎だからこそ難しい。筆者が大学受験準備で利用した物理学の参考書 (坂間ら、1981) の前書きに、こんな記述があったのを今でも思い出す。「“基礎的”とはかならずしも“初歩的”を意味しない。一体、何がもっとも基礎的であるか、それをはっきりさせるのはそんなに簡単なことではない。…」

本書においても、筆者の力が及ばず、完全に基礎を突き詰めることはできなかった。どうしても疑問が残る部分、分からなかった部分は、自信がない旨を記述しておいた。それについて、正しい情報等をくださると幸いである。もしかしたら、改定の時に反映できるかも知れない。

対象読者

読者として、多少の MD 計算の経験があり、また、大学理工系学部レベルの物理学・数学・プログラミング、大学教養レベルの化学と生化学の知識がある人を想定している。

本書が、お役に立てるかも知れない読者は、例えばこんな方々だと思う。

- ・ブラックボックス化しているアルゴリズムの中身を理解したい人。
- ・タンパク質や核酸など生体分子の MD 計算を手掛けている人。
- ・MD プログラムの開発者。
- ・実際に MD で研究しているが、細かい技術的なことで引っかかって困っている人。
- ・計算科学専門のラボではないところで、孤独に MD を用いて研究している人。

一方、あまりお役に立てそうもない方々もいる。

・まったくの MD 初心者 → まずは、何かパッケージソフトのチュートリアルに従って、MD 計算を経験したほうがいい。

・基礎はもう理解していて、最新の方法を学びたい人 → 本書ではなく、最新の総説を読んで欲しい。

・忙しい人 → 本書は暇人向け。

・高校理科と数学の範囲で MD を学びたい方 → ちょっと無理かも。

構成

本書は全部で 14 章から成る。第 1 章で古典 MD の全体像を、第 2-12 章で MD の個々の要素技術を説明している。ここまでが本編で、第 13, 14 章は番外編である。各章の独立性は高く、引用文献リストも章毎に付けてあるから、気になる章だけ読んでもある程度なら理解できるはずである。

引用方法

本書は、CBI 学会のホームページから、どなたでも無料かつ登録不要でダウンロードできる。ただし、著作権は保持しているから、クリエイティブ・コモンズ [表示 4.0 国際] ライセンスの範囲内で利用して欲しい。引用時には、必ず、以下のように著者名と書名を明記して頂きたい。

古明地 勇人、分子動力学法の基礎 第 2 版更訂 B (2025)、CBI 学会

執筆経緯

本書の原型は、筆者が工業技術院・電子技術総合研究所（現・産業技術総合研究所）に入所した 1992 年に、MD のセミナーのために作成したレジメである。このレジメは、分子シミュレーションソフト Program for Energetic Analyses of bioChemical molecules, PEACH (Komeiji et al. 1997) の開発に合わせて拡張していき、総説として出版し（古明地ら, 2000, 2001）、さらに、1999 年の PEACH ver. 3.0 のパッケージ化・公開の際に、インターネット上での配布を開始した（以下、E 本）。E 本は、PEACH のバージョンアップの度に内容を改定して行った。最終版は第 7 版である。

さて、プログラム PEACH 自体はあまり使われなかったが、そのドキュメントの E 本は、割と読まれていたらしい。おかげで、2007 年に要請があり、E 本の内容を改定して書籍の一章として出版することになった（古明地、2010、以下、紙本）。その頃には、PEACH の配布自体を中断していたこともあり、紙本の出版に合わせて、2009 年には E 本の公開を終了した。

そんな経緯でE本のインターネット配布を終了したのではあるが、今回、完全に新しく書き直して、電子書籍としてインターネットで出版することにした。理由はいくつかある。まず、紙面節約のために、紙本から除いてしまった内容が沢山あったが、それを出版したいと思ったこと。また、E本では気楽にいろいろなことを記述していたのだが、紙本はヨソイキの内容になっていて、筆者の本音が伝わりにくくなってしまったこと。さらに、紙本執筆の時点で、筆者の勉強が足りず、あいまいな記述でごまかした部分が多く、のどに刺さった魚の小骨のように気になっていたこと。おまけに、今見直すとミスプリが多いこと。だが、何よりも、「インターネットで、また公開して下さい」という声を何人もの人から頂戴したのが、一番の理由である。

そんなわけで、本書は、直接には、紙本ではなく、E本の第7版を基にしている。だが、文章も図表も刷新し、章立ても変え、さらにE本・紙本とは独立に作成・公開していた文書も付け加えた。だから、本書は、紙本はもちろん、E本とも違う、まったく別の書籍である。必要な人は誰でもすぐ読めるように、また、間違いが見つければ即座に訂正できるように、無料の電子出版にした。だから、間違いを発見された方は、ykome_research@mbr.nifty.comにご連絡くださると幸いである。

謝辞

本書の執筆にあたり、多くの方々にご助力・ご助言をいただきました。特に、有益なご教示をくださった神戸大学・田中成典教授（第5章付録5A1）、産業技術総合研究所・森下徹也博士（第10章）、同・都築誠二博士（第5章）、高度情報科学技術研究機構・中野達也博士（第14章）、画像を提供くださった慶應義塾大学・山本詠士専任講師（第4章）、また、本書の出版をご快諾の上、細かい校正までしてくださったCBI学会の小長谷明彦先生に、あつく感謝します。なお、様々な学会、特にCBI学会と分子シミュレーション学会がそれぞれ主催する研究会や講習会での情報が、大いに役立ったことを特筆しておきます。もちろん、文責はすべて筆者にあります。

注記1:図、表、疑似コード、数式の番号

図、表、疑似コード（プログラム）、数式は、（章番号.節番号.数字）という形で番号を付ける。たとえば、第8章の8.3節の2番目ならば、8.3.2の番号が付く。

図 8.3.1、図 8.3.2、図 8.3.3、....

表 8.3.1、表 8.3.1、表 8.3.3、...

コード 8.3.1、コード 8.3.2、コード 8.3.3、....

数式には、（）を付ける

式(8.3.1)、式(8.3.2)、式(8.3.3)、....

なお、該当の節内ならば図1、表2、コード3、式(4)というように、最後の番号だけで引用する。だが、節外からは、例えば式(8.3.4)のように、全部の番号で引用す

る。

注記 2: 文献引用

文献は、ハーバード方式（名前＋年号）で引用する。例：Morris (2004)、Tanaka & Sato (2022)、Smith et al. (1999)、中村 (2010)、田中・佐藤 (1999)、山田ら (1963)。それぞれの章末に、引用文献を、日本語・外国語の順にリストした。よって、別々の章で、同じ文献を重複してリストすることもある。リスト中には、可能な限り、文献の DOI か、それに代わる URL を併記した。また、リストには、原則、全著者を記載したが、極端に著者数が多い文献は、著者名は数名に絞り、あとは et al. と記述した。

注記 3: 付録

付録は、本文で説明しきれなかった追加情報、例えば、公式の導出方法などを記述した文章を指す。番号は、“章番号 A1, 2, 3...” と表記する。A は Appendix の頭文字。例えば、第 3 章の 2 番目の付録は“3A2”になる。付録内の引用文献は本文の文献リストに含める。

付録内では図表、コード、数式は以下のように、「付録の番号. 数字」という形で番号を付ける。

図表、コード： 図 3A1.1、表 2A2.3、コード 4A2.2

数式： (3A2.3)、(5A2.1)

注記 4: 数学記号

変数や定数の記号は、可能な限り、一般的に使われているものを採用した。だが、紛らわしいものは、注釈を付けたうえで、この原則を破った。例 1: 虚数単位は i や j ではなく I (i や j は、原子のインデックスに充てるから)。例 2: エンタルピーは、 H ではなく H_e (H はハミルトニアンと被るから)。

スカラー量は細字のイタリック（斜体）、ベクトル量・行列・演算子は太字のローマン（立体）で表す。

スカラー： a, x, f, A, D

ベクトル・行列・演算子： $\mathbf{a}, \mathbf{x}, \mathbf{f}, \mathbf{A}, \mathbf{D}$

ベクトル $\mathbf{a}$ の大きさは、注釈なしで、 $|\mathbf{a}|$ または a と表示する。ベクトル $\mathbf{a}$ と $\mathbf{b}$ の内積（スカラー積）は $\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}$ と書く。行列 $\mathbf{A}$ の行列式は、注釈を付けた上で、 $\det(\mathbf{A})$ 、または A と表記する。 $\mathbf{A}$ の転置行列（行と列を入れ替えた行列）は ${}^t\mathbf{A}$ と書く。例：

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 4 & 5 & 6 \end{pmatrix} \text{ の転置行列は } {}^t\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1 & 4 \\ 2 & 5 \\ 3 & 6 \end{pmatrix}$$

3次元座標系は、図のように、右手系を使う。二つのベクトル $\mathbf{a}$ と $\mathbf{b}$ の外積（ベクトル積） $\mathbf{c}=\mathbf{a}\times\mathbf{b}$ は、右ねじの進む方向で定義する。

質点 i , j 間の相対ベクトル $\mathbf{r}_{ij}$ は、「 j から i への」ベクトルとして定義する。

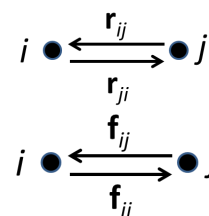
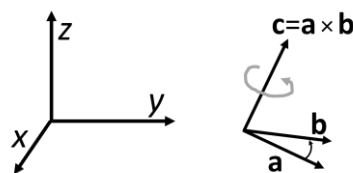
$$\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j = (x_i - x_j, y_i - y_j, z_i - z_j)$$

イタリック表記の r_{ij} は、 i j 間の距離を示す。

$$r_{ij} = |\mathbf{r}_{ij}| = \sqrt{x_{ij}^2 + y_{ij}^2 + z_{ij}^2}$$

力も同様に、 j から i に働く力を $\mathbf{f}_{ij}$ と書く。

物理量の次元は、国際量体系に従い、長さ[L]、質量[M]、時間[T]を使う。一方、単位系は特に統一はせず、必要な場合は、その都度、説明する。



注記 5:外国語の専門用語と人名

外国語の専門用語と人名は、初出時に「原語発音に近いカタカナ表記」と「原語表記」を示し、その後はカタカナ表記する。例1:シンプレクティック

(Symplectic)。例2:ヴェルレ (Verlet) 法。

長い専門用語の略語は、原則として、本書内の初出時にスペルを示し、その後は略語をそのまま用いる。例:Molecular Dynamics (MD)。ただし、使う頻度の低い略語や、他の用語と被る可能性のある略語は、それぞれの章の適切な場所でスペルを再掲する。

注記 6:MD シミュレーションと分子グラフィクスソフト

本書内で例示されている、MD シミュレーションは、PEACH (Komeiji et al., 1997)、AMBER Tools 15 (Case et al., 2015)、および、自作の簡易プログラムを用いて実行した。また、分子グラフィクスは、UCSF Chimera (Pettersen et al., 2004) か、その後継ソフトの ChimeraX (Goddard et al., 2018, Pettersen et al., 2021) を用いて作成した。これら以外のソフトを使った場合は、論文を引用してある。

注記 7:疑似コードの形式

本書には、Fortran-like な疑似コードが度々登場する。これらのコードは、そのままでは動かない。それに、形式もばらばらで、統一されていない。たとえば、本文内の数式と違って、スカラーとベクトル・行列をはっきり書き分けてない。だから、配列を $f(\cdot)$ のように書くこともあれば、 f とか F とかで記述していることもある。ベクトル・行列だけでなく、スカラー変数も、イタリックではなくローマンで表記している。コメント文も、! を文頭に付けた場合と、省略した場合が存在している。変数の定

義もさばったところが多い。

そんなわけで、コードは、単に、アルゴリズムを直観的に理解するためだけのものだと、割り切って欲しい。

序の文献

古明地勇人, 上林正巳, 長嶋雲兵 (2000), J. Chem. Software 6, 1-36.

DOI:10.2477/jchemsoft.6.1. 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, 田島澄恵, 原口誠, 高橋伸幸, 上林正巳, 長嶋雲兵 (2001), J. Chem. Software 7 (2001), 1-28. DOI:10.2477/jchemsoft.7.1. 生体分子の分子動力学シミュレーション(2) 応用.

古明地勇人 (2007), PEACH による生体分子シミュレーション (1)方法 (2)応用. 産業技術総合研究所.

古明地勇人 (2010), 計算科学講座 6 分子システムの計算科学 -電子と原子の織り成す多体系のシミュレーション- (金田行雄、笹井理生編), pp. 123-259, 共立出版. 第2章 分子運動の計算科学.

坂間勇、谷藤祐、山本義隆 (1981), 大学入試 必修物理 (上)、駿台受験叢書.

Case, D., A., Berryman, J. T., Betz, R. M., et al. (2015), AMBER 2015, University of California, San Francisco.

Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Morris, J. H., Ferrin, T. E. (2018), Prot. Sci. 27, 14-25.

DOI:10.1002/pro.3235. UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis.

Komeiji, Y., Uebayasi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M. (1997), J. Comput. Chem. 18, 1546-1563. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1546::AID-JCC11>3.0.CO;2-I. Fast and accurate molecular dynamics simulation of a protein using a special purpose computer.

Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., Ferrin, T. E. (2004), J. Comput. Chem. 25, 1605-162. DOI:10.1002/jcc.20084. UCSF Chimera - a visualization system for exploratory research and analysis.

Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Couch, G. S., Croll, T. I., Morris, J. H., Ferrin, T. E. (2021), Prot. Sci. 30, 70-82. DOI:10.1002/pro.3943. UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers.

分子動力学法関連の教科書

本書と関連のある分野の、重要な教科書類を以下に挙げる。これらのうちいくつかは、本文内で頻繁に引用している。なお、改版を重ねているものは、原則として、最新版を載せた。

[1] 分子モデリングとシミュレーション

上田顯 (2003), 分子シミュレーションー古典系から量子系手法までー、裳華房。

＊ MD の標準的な教科書。通常の古典 MD だけでなく、拡張アンサンブルや第一原理 MD など、様々な情報が盛り込まれている。

岡崎進、吉井範行 (2011), コンピュータシミュレーションの基礎第2版、化学同人。

＊ MD、MC に関する教科書。方法、応用ともに詳しく、しかも内容が新しい。特に、ソフトウェア MODYLAS に興味がある人は必読。

川添良幸、三上益弘、大野かおる (1996), コンピュータシミュレーションによる物質科学、共立。

＊ MD と MC の物質科学への応用を概説している。多重局展開法などのわかりやすい説明がある。

神山新一、佐藤明 (2020), 流体ミクロ・シミュレーション (新装版)、朝倉書店。

＊ 初版は 1997 年。流体の扱いが詳しい。

田中成典 (2018), 計算分子生物学～物質科学からのアプローチ、内田老鶴園。

＊ 生体分子の計算物理化学的な解析法を概観した教科書。量子化学、古典 (全原子) 分子動力学、疎視化分子動力学を、実例を挙げて解説している。物性物理学の視点から見た、分子生物学のレビューでもある。

田中成典、広川貴次、池口満徳 監修 (2025), インシリコ創薬～計算創薬の基礎から実例まで、森北出版。

＊ インフォマティクス、AI、ドッキング、MD、電子状態計算、など、計算科学を用いた創薬に関する総合的な解説書。

田中實、山本良一 編 (1990), 計算物理学と計算化学、海文堂。

＊ 古い解説集ではあるが、今でも示唆に富む内容が多い。特に、第2章「温度・圧力一定条件の分子動力学法」は、定温アルゴリズムの碩学・故能勢修一の遺した、数少ない日本語の解説である。

長岡正隆 (2008), すぐできる分子シミュレーション～ビギナーズマニュアル、講談社。

＊ AMBER ユーザーを対象に、MD のノウハウや原理を解説した入門書。大事なポイントがいくつも挙げてあり、初心者を中心に広く読まれている。

渡邊孝信 (2023), 分子動力学法と原子間ポテンシャル、森北出版。

＊ 原子間ポテンシャルを中心にした、MD の最新の教科書。化学反応シミュ

レーション用力場や機械学習力場に関するわかりやすい解説が特長。

Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd ed., Oxford Univ. Press, Oxford.

＊ 溶液の MD に関する定番の教科書。生体分子シミュレーションは溶液シミュレーションの方法を多く採り入れているため、参考になることが多い。初版は 1987 年だが、30 年を経て第 2 版が出版された。基礎的な部分がしっかりしているのは初版を引き継ぎつつ、最新の成果が盛り込まれている。

Brooks, C. L., Karplus, M., Pettitt, B. M. (1988), Proteins: a theoretical perspective of dynamics, structure, and thermodynamics, John Wiley & Sons, N. Y.

＊ タンパク質の構造機能に関する解説書。古い本ではあるが、タンパク質への MD や EM の応用について、今でも参考になる記述が多い。

Frenkel, D., Smit, B. (2001), Understanding Molecular Simulation: From algorithms to applications. 2nd ed., Academic Press, S. D.

＊ MC と MD について、統計力学の立場から解説。

Haile, J. M. (1992), Molecular dynamics simulation: Elementary Methods, John Wiley & Sons, N. Y.

＊ MD の原理、特に誤差解析やミクロカノニカルアンサンブルが詳しい。

Leach, A. R. (2001), Molecular Modelling – Principles and applications, Second ed. Prentice Hall, UK.

＊ 分子モデリングとシミュレーション一般 (MO, MC, MD など) について、原理と計算方法を解説している。

Pfalzner, S., Gibbon, P. (1996), Many-body tree methods in physics, Cambridge Univ. Press, N. Y.

＊ MD だけでなく、多体問題全般に関する参考書。Tree 法の計算方法が詳しい。

Rapaport, D. C. (1995), The art of molecular dynamics simulation, Cambridge Univ. Press, UK.

＊ MD の教科書。実践的なアルゴリズムが、分かりやすく説明されている。MD では珍しく、Fortran ではなく、C 言語のプログラム例が載っている。

Schlick, T. (2002), Molecular modeling and simulation – an introductory guide, Springer, N. Y.

＊ 生体分子モデリングとシミュレーションに関する教科書。生体分子、アルゴリズム、力場、などについて、詳述されている。

[2] 量子化学

都築誠二 (2015), 有機分子の分子間力、東大出版会.

- * 量子化学的手法により、分子間相互作用を分類し解析したもの。特に、古典分子力場 (MM Force Field) の起源を教えてくれる。

米澤貞次郎、永田親義、加藤博史、今村詮、諸熊けい治 (1983), 三訂量子化学入門 (上下)、化学同人.

- * 量子化学の原理と応用を、網羅的に、詳しく解説したもの。

Szabo, A., Ostlund, N. S. (1996), Modern Quantum Chemistry, Second ed., Dover, NY.

- * 分子軌道法に関する大学院生向けの標準的教科書。初版の和訳あり (大野、阪井、望月訳、1988、新しい量子化学 上下、東大出版会)。

[3] 物理学

小出昭一郎 (2017), 解析力学 (物理入門コース 新装版)、東大出版会.

- * 解析力学を初心者向けにやさしく解説した本。1983年初版のロングセラーである。

小島和夫・越智健二 (2003), 化学系のための統計熱力学、培風館.

- * 化学専攻者向けの統計熱力学の入門書。例として、あちこちで分子が登場するので、対象系のイメージが湧きやすい。

田崎晴明 (2000), 熱力学、培風館.

田崎清明 (2008), 統計力学 I, II、培風館.

- * 田崎の熱力学と統計力学は、新しい視点で書かれた教科書である。高度だが、示唆に富む記述が多い。

並木美喜雄 (1991), 解析力学、丸善.

- * 大学院生向けの解析力学の教科書。

広江克彦、Eman の物理学、<https://eman-physics.net/>.

- * 物理学を掘り下げて記述した、人気のホームページ。

Evans, D. J., Morris, G. P. (2008), Statistical mechanics of nonequilibrium liquids, 2nd Ed., Cambridge Univ. Press, Cambridge.

- * 統計力学の教科書。拘束法による定温アルゴリズムの原理が詳しい。

Goldstein, H., Poole, C. P., Safko, J. L. (2002), Classical Mechanics (3rd ed.), Addison-Wesley, Boston.

- * 古典力学の、上級者向け教科書。和訳あり (矢野、江沢、淵崎訳、2006、古典力学 原著第3版 上下、吉岡書店)。

Tuckerman, M. E. (2010), Statistical mechanics: theory and molecular simulation, Oxford Univ. Press.

＊ 題名の通り、分子シミュレーションを念頭に置いた、統計力学の教科書。非ハミルトン系の力学が詳しく、本書でも、ずいぶん参照した。

[4] プログラミング言語と数値計算

牛島省 (2020), 数値計算のための Fortran90/95 プログラミング入門 第2版、森北出版。

松本敏郎、野老山貴行(2022), みんなの Fortran、名古屋大学出版会。

＊ この二冊は Fortran の最新の教科書。並列計算法も載っている。

森正武 (1987), FORTRAN77 数値計算プログラミング 増補版、岩波。

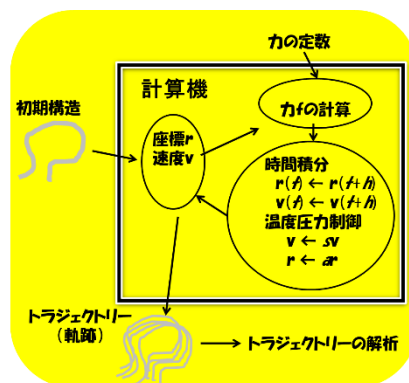
＊ FORTRAN77 による数値計算の古い教科書だが、今でも通用する手法が多い。なお、「スーパーコンピュータ用には、FORTRAN77 のプログラミングスタイルが一番チューニングしやすい」という話を、あちこちで耳にする。

Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., Flannery, B. P. (2007), Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing, Third Edition, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

＊ 数値計算アルゴリズムのバイブル的存在。

第1章 分子動力学法の概要

分子動力学法は、分子を対象とした、計算機シミュレーション法の一つで、すでに半世紀以上の歴史を持っている。ここでは、全体の序として、分子動力学法の定義、分類、歴史、アルゴリズムを、ざっと説明することにする。



内容

第1章 分子動力学法の概要	1
1.1. 分子動力学法の定義	1
1.2. 分子動力学法の分類	2
1.3. 分子動力学法の歴史	5
1.4. 分子動力学法のアルゴリズム	9
第1章のまとめ	10
第1章の参考文献	10

1.1. 分子動力学法の定義

分子動力学法 (Molecular Dynamics simulation, 以下 MD) は、1957 年に初めて論文が発表されて以来 (Alder & Wainwright, 1957)、さまざまに拡張されていったので、一言で定義するのは難しい。だが、さしあたって、次のように、ゆるく定義しておく。

「分子系の動的時間発展を、古典力学か量子力学、または両方に基づいた運動方程式を数値的に解いて、模擬実験 (シミュレーション) する計算手法」

MOLECULAR dynamics だから、当然、分子に関する計算方法である。だが、単に分子と言うよりも、「分子集合体」あるいは「物質」と思えばよい。また、molecular DYNAMICS だから、分子の動きを計算する方法である。さらに、古典力学か量子力学か、あるいはその両方に基づいていることも重要である。最後に、通常、紙と鉛筆では解けない対象相手の計算だから、計算機で数値的に解く、というのも定義に入れておくべきだろう。

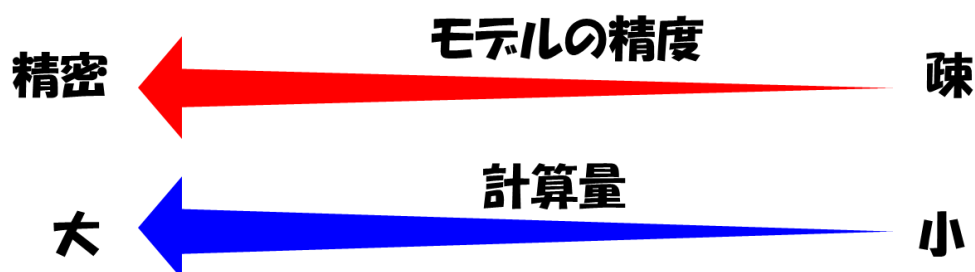
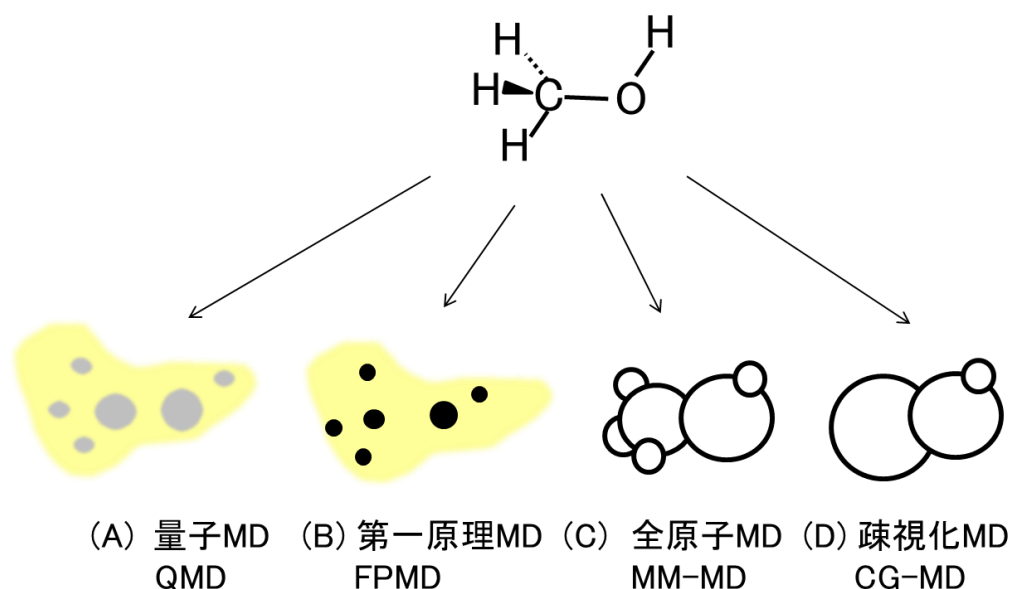
MD 計算を行う目的は？ それはいろいろだが、第一義的には、対象分子系 (物質)

の構造の時間発展をシミュレーションし、その結果から、分子モデリングをしたり物性値を計算したりすることである。

1.2. 分子動力学法の分類

と MD 法を定義したけれども、MD 法はさまざまに分類され、名前もいろいろで、混乱も多い。

図 1.2. 1 分子モデルによる MD 法の分類。メタノール分子(CH_3OH)を例に、MD 法を四つに分類した。(A)と(B)では、電子雲は薄黄色。また、(A)の原子核が薄くぼやけているのは量子論で扱うことを示し、一方、(B)の原子核がはっきり黒いのは古典論で扱うことを示している。(C)は個々の原子すべてを球で表現。一方、(D)は、 CH_3 -はひと塊の大きな球で近似している。



ここでは、ひとつの試みとして、計算対象とする分子モデルに応じて、ざっくり四つに分類しておく。例として、図1のメタノール分子を計算対象とすることにしよう。メタノールは、C原子一つ、O原子一つ、H原子四つの、合計6原子で構成されている。この分子をモデル化してみる。

4

まず、一番詳細なモデルは、原子の原子核とそれを取り巻く電子を、すべて量子力学的に扱うモデルだろう。このモデル(A)を使ったMDは、総称で「量子分子動力学法(Quantum Molecular Dynamics, QMD)」と呼ばれることが多い。また、筆者の造語だが「核量子全電子分子動力学」などと呼んでみたいところだが、残念ながら、一般には通じない。なお、核を量子力学で扱うと言っても、質量が軽い、量子効果が顕著な水素だけ量子論で扱って、他の重い原子は古典論で扱うことが多い。

近似を一段上げると、原子核を量子力学ではなく古典力学で近似し、電子だけを量子論で扱うモデル(B)になる。このモデルに基づいたMD法を、第一原理分子動力学(First Principles Molecular Dynamics, FPMD¹)、あるいは、非経験的分子動力学(Ab Initio Molecular Dynamics, AIMD)と呼ぶ²。またまた、筆者の造語では、「核古典全電子分子動力学」と呼びたいところだ。「全電子分子動力学(All electron MD)」ならば、稀ではあるが、耳にする。ところで、電子を量子論で扱うと言っても、非経験的方法ではなく半経験的な電子状態計算を使う場合、FPMD/AIMDと呼んで良いのか、というような問題もあったりするが、あまり気にしてもしょうがない。名称はともかく、FPMD/AIMDでは、Born-Oppenheimer近似を用いて、原子核と電子の動きを分離して計算する。

ところで、本書では、第一原理分子動力学法に対して、これ以降は、AIMDではなくFPMDの呼称を用いることにする。というのは、AIMDでは、「人工知能AIを使ったMDのことですか?」と誤解されるおそれがあるからである³。

注意点として、(A)の核量子MDと(B)の全電子MDを合わせて、Quantum Mechanics (QM)に基づいたMD法、「量子MD」、「QM-MD」と総称することもある。ともあれ、(A)(B)の名称による区別は限りなくあいまいなので、論文では計算方法を詳述する必要がある。

モデルの精度をさらに下げると、(C)のように、原子核と電子をまとめて、球にしてしまう。いわば、原子を「帯電したゴムまり」として扱うわけだ。分子系の原子すべてを扱うので、全原子分子動力学法(All atom MD)と呼ぶ。2020年代の今日、何の

¹ First principles というように、複数形にする。とある先生によると「第一原理はひとつじゃないから」なんだそう。

² 筆者のおおざっぱな印象では、物理系の方はFPMDを、化学系の方はAIMDを使うことが多いようである。あるいは、電子状態計算に密度汎関数法を使うときはFPMDが、分子軌道法を使うときはAIMDが使われがちな気もする。でも気のせいかも知れない。ところで、ここでは、FPMDとAIMDを総称として挙げたが、どちらの名称も、Car-Parrinello MD (CPMD)の固有名詞として用いることもあるので、注意が必要。

³ もっとも、AIを使った力場は、AI力場ではなくML力場と呼ばれているようだ(第14章参照)。

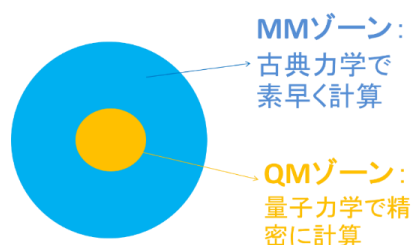
注釈もなく MD と言うときは、この全原子 MD を指すことが普通らしい。また、古典力学に基づいて解くので、古典 MD (Classical MD) とも呼ぶ。ただし、古典 MD という言葉自体は、文脈により様々な意味になるので、注意が必要⁴。より正確には、全原子古典 MD と表現するのがベストかも知れない。なお、分子計算の分野において、「分子を、量子力学的ではなく、力のパラメーターを使って、古典力学で扱う」ことを、Molecular Mechanics (MM)、つまり分子力学と呼ぶ⁵。この文脈に沿えば、図1Cは、MM-MD と呼ばれる。

全原子計算よりもさらにモデルを粗くする、つまり、(D)のようにいくつかの原子をまとめてひと塊に近似するときは、総称として、粗視化分子動力学 (Coarse Grain(ed) MD, CGMD) と呼ぶ。図1の例では、CH₃-をひとまとめにしている。タンパク質ではアミノ酸残基をひとまとめにしたり、溶媒では複数分子を一つにまとめたり、と言った粗視化が使われる。また、以前よく使われていた、融合原子モデル (United atom model、水素と重い原子をひとまとめにして扱う) を用いた計算も、CGMD の一種である。

(A)→(D)の順にモデルの精度が悪くなるのだから、一番精度のいい (A) の核量子 MD だけあればいいじゃん、と言いたいところだが、当然、精度と計算時間はトレードオフの関係にある。精度が上がれば、桁違いに計算時間が掛かるのが常である (図1下部)。だから、対象と目的と使える計算資源を考慮して、どの MD 法を使うか、判断する必要がある。

MD は、電子計算機の能力の向上に応じて発展して行った。だから、大雑把には、図1Dの粗視化 MD から始まって、D→C→B→A と高精度の方法が開発されて来たのである。ただし、高精度の方法に低精度の方法が駆逐されたわけではない。むしろ、それぞれの方法が融合していく方向にある。例えば、分子系の一部に図1ABの量子力学的モデルを適用し、残りは図1CDの古典力学的なモデルを使う方法は Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM)法と呼ばれ (図2)、広く使われている。

図 1.2 2 QM/MM 法の内容



⁴ 大昔、1980 年代、Classical MD は、定温や定圧でない、定エネルギー MD (NVE-MD) のことを指していた。また、21 世紀の現在、図 1A の量子 MD の専門家が、Classical MD と言うときには、大抵、図 1B の、核を古典的に扱った FPMD のことを指すようである。かくして、時代により、立場により、用語は変わる。

⁵ 「量子力学だって力学 Mechanics です！」なのだが、分子計算業界では、量子力学的計算ではなく、力場パラメーターを使った古典力学的計算のことを MM と呼ぶことになっている。

QM/MM 法を使って MD を行う場合は QM/MM-MD 法と呼ぶ⁶。

以上、MD 法を、分子モデルに基づいて、不完全ではあるが分類してみた。一口に「MD」と言っても、様々な精度のモデルに基づいていることがわかるだろう。この分類を頭に入れたうえで、MD 法の歴史を見てみよう。

1.3. 分子動力学法の歴史

MD 法の歴史を表1にまとめてみた。筆者の専門の生体分子とその関連分野に偏っているが、ご勘弁願いたい。ただし、生体分子以外でも、1957 年の世界初の剛体球の MD や 2002 年の氷生成の MD など、生体分子の MD にも大きな影響を与えた研究は挙げてあるし、材料系の手法でも重要なものは列挙した。また、MD 法ではなくても、関係の深い計算科学的手法は載せてある。

表 1.3.1 分子動力学法と関連技術の歴史(生体分子中心)

年	内容	文献
1957	世界初の MD 計算、剛体球の相転移 (Alder 転移)	Alder & Wainwright (1957)
1960 代 後半	分子力場の開発、CFF 力場など	Scott & Sheraga (1966) Lifson & Warshel (1968)
1973	メタン生成の化学反応シミュレーション	Wang & Karplus (1973)
1976	QM/MM 法	Warshel & Levitt (1976)
1977	世界初のタンパク質の MD、トリプシン阻害タンパク質 (BPTI) の真空中の MD	McCammon et al. (1977)
1977	Umbrella sampling	Torrie & Valleau (1977)
1980 頃	生体分子専用プログラムパッケージと力場の公開 (GROMOS, AMBER, CHARMM)	Van Gunsteren & Berendsen (1987)、Weiner & Kollman (1981)、Brooks et al. (1983)
1980 頃	MD 専用計算機 (Delft MD processor)	Bakker (1988)
1980 代 前半	定圧・定温アルゴリズム	Andersen (1980), Parrinello & Rahman (1980), Nosé (1984)

⁶ QM/MM 法のように、様々な時間空間領域に、いろいろな物理学的原理（この場合、量子力学と古典力学）を当てはめて解析する方法を、総称して、Multi-scale physics と呼ぶ。

1983	DNA の真空中の MD	Levitt (1983)
1984	MD/自由エネルギー摂動法の、タンパク質・リガンド設計への応用	Tembe & McCammon (1984)
1985	第一原理 MD (CPMD)	Car & Parrinello (1985)
1986	周期的な Explicit water 中のタンパク質の MD	Wong & McCammon (1986)
1990 代 前半	多重極展開や Particle Mesh Ewald 法などで、静電力を正確に計算したタンパク質・核酸の MD	Saito (1992) Darden et al. (1993)
1994	量子 MD 法 (PIMD)	Cao & Voth (1994)
1990 代 中盤	第2世代の生体分子力場の開発(AMBER94, CHARMM22 など)	Cornell et al. (1995) MacKerell et al. (1998)
1996	水中の DNA の A $\leftrightarrow$ B 構造転移の MD	Yang & Pettit (1996) Cheatham & Kollman (1996)
1990 代 後半	マルチカノニカル法、レプリカ交換法など、拡張アンサンブル法の MD への導入	Nakajima et al. (1997) Sugita & Okamoto (1999)
1999	生体分子の <i>ab initio</i> 全電子状態計算 (FMO 法)	Kitaura et al. (1999) Nakano et al. (2000)
2001	化学反動力場 ReaxFF	Van Duin et al. (2001)
2002	水 $\rightarrow$ 氷 相転移のシミュレーション	Matsumoto et al. (2002)
2007	機械学習力場	Behler & Parrinello (2007)
2008	MD 専用計算機 ANTON	Shaw et al. (2008)
2011	水中のタンパク質のフォールディング MD (ANTON)	L.-Larson et al. (2011)
2015 頃	ウィルス、バクテリア細胞質など、超巨大分子混雑系の MM-MD	Ando et al. (2014) Isseki et al. (2016)
2018	機械学習によるタンパク質の構造予測 (AlphaFold)	Jumper et al. (2021) Abramson et al. (2024)

生体分子関連の最初の動きとして、1960 年代に、生体分子の力場の先祖にあたる、有機分子系の力場パラメーターが開発された。Lifson らの Consistent Force Field (CFF) は、特に有名である。また、この頃、エネルギー極小化や MD 用のパッケージプログラムの原型が作られていた。

それらの下地に立って、1977 年に世界初のタンパク質の MD 計算がなされたわけである。これは、58 アミノ酸残基の牛脾臓トリプシン阻害タンパク質 (Bovine

pancreatic Trypsin inhibitor, BPTI) を真空中で 8.8 ps 間シミュレーションしたもので、計算科学業界にインパクトを与えたそうである。それから、数年以内に、GROMOS、AMBER、CHARMM など、生体分子のモデリングとシミュレーションのための、ソフトウェアパッケージが力場パラメーターと合わせて公開され、広く使われるようになった。これらのパッケージにより、生体分子の計算が普及した。

1980 年代前半は、定圧や定温アルゴリズム、つまり、アンサンブル（統計集合）作成方法の基礎が築かれた。これらの方法は、生体分子に限らず、様々な物質系に適用可能で、改良されつつ、今日でも広く使われている。

1980 年代のタンパク質の MD は、通常、タンパク質は United atom model、つまり図 1.2.1D の疎視化モデルで扱い、静電相互作用をカットオフして行うのが普通だった。溶媒環境は、真空か、不完全な連続体溶媒か、あるいは、部分的に陽な溶媒分子

(Explicit water) で覆うかだけで、表現していた。だが、こういったモデルの問題点が次第に明るみに出るようになり、1990 年代には、全原子モデル（図 1.2.1C）を対象に力場が一新され、溶媒水も全原子を陽に扱った Explicit water で生体分子全体を覆うことが一般化し、静電相互作用の高速で高精度な計算方法も実用化された。関連して、2002 年には、水の凍結の MD も成功した。

一方、フォールディングを初めとする、生体分子の長時間ダイナミクスは、通常のカノニカルアンサンブルで追うことは簡単ではない。DNA の構造転移のシミュレーションは 1990 年代後半に成功したが、タンパク質では、限定的な成功例しかなかった。その問題を克服するために、2000 年前後に、マルチカノニカルアンサンブルやレプリカ交換法などの拡張アンサンブル法が MD に導入された。これらにより、小さなタンパク質のフォールディングなどが、次第に可能になっていった。拡張アンサンブル法は、力場パラメーターセットの評価にも有用である。

だが、通常のカノニカルアンサンブルでも、長時間の計算ができれば、フォールディングや分子認識をシミュレーション可能なはずである。それは、MD 専用計算機 ANTON の登場で実現した。MD のアルゴリズムの全体、または一部を専用ハード化して高速化する、というアイデアは、1980 年頃の、Delft MD processor が嚆矢だろう。その後、MD-GRAPE など、さまざまな MD 専用計算機が開発されたが、2008 年の ANTON のインパクトは強烈だった。それまでは、水和タンパク質の MD の計算時間は最高でも数 100 ns 程度だったのを、一挙にミリ秒以上にまで上げてしまい、カノニカル MD では無理だと思われていたフォールディングのシミュレーションに成功してしまったのである。フォールディングだけでなく、タンパク質のリガンド（基質）結合などの長時間かかる現象の解析にも成功し、「普通のサイズのタンパク質の MM-MD は、ANTON とかち合ったら、おしまい」という状況である。そこで、ANTON を使えない研究者は、FPMD や QM/MM-MD など電子状態計算を含んだ方法に走ったり、あるいは MM-MD の対象をウィルスなど超巨大系に移したり、普通のサイズの分子系を対象にするときは

疎視化 MD や拡張アンサンブル法でサンプリング効率を上げたりして、対処している。ANTON ショックと呼んでもいい、業界の再編が起こったわけである。

ところで、タンパク質の多くは低分子の基質を結合して働く。そのため、特に、薬剤設計やタンパク質工学への応用のため、タンパク質に強く結合する基質の設計や、あるいは特定の基質をより強く結合するタンパク質の変異体の設計に、MD が広く用いられている。そのような計算の祖先は、1970 年代後半にまず Monte Carlo 法 (MC 法) に、次いで MD にも導入された Umbrella sampling 法や、1980 年代半ばに MD に導入された、自由エネルギー摂動法である。これらの方法や類似法は、改良されつつ、今日でも、薬剤設計の現場などで広く使われている。

以上は古典力学に基づいた計算だが、一方、量子力学で電子状態を計算して行う FPMD も、1973 年の化学反応シミュレーションあたりを皮切りに発展している。特に、1985 年の Car-Parrinello MD (CPMD) が代表的な FPMD 法である。QM/MM 法も 1976 年に初めて報告され、QM/MM-MD 法など、さまざまに発展して、今日に至る。一方、FPMD の生体分子への適用はまだ限られているが、1999 年に Kitaura らが開発した Fragment molecular orbital (FMO) 法によりタンパク質+溶媒水系などの巨大系の第一原理電子状態計算が可能になった。FMO 以外にも、類似のフラグメント法による、巨大系に適した、量子化学計算手法がいくつか開発されている。これらの量子化学手法を MD に応用することで、水和タンパク質の FPMD も可能になりつつある。

さらに、原子核まで量子論で扱う量子 MD には、1994 年の経路積分分子動力学法 (Path Integral Molecular Dynamics, PIMD) など、様々な方法が発表されている。生体分子丸ごとの適用はまだ難しいが、今後の発展が期待される。最も軽い原子核であるプロトンの移動は、生体反応の基礎だからだ。

FPMD は計算機資源を多大に消費する。だから、MM-MD の計算速度で、FPMD のように化学反応を扱いたい、という希望は、当然ある。そのために、古典力場を、化学反応が可能な形に拡張する、という試みが古くからなされてきた。そのような化学反応力場の代表として ReaxFF を挙げておく。この力場は、2001 年に発表され、その後、改良を重ねつつ、材料系の反応シミュレーションで広く使われている。

最後に、機械学習 (Machine Learning, ML)、より広くは人工知能 (Artificial Intelligence, AI) と MD の結合についても触れておく。21 世紀に入って、ニューラルネットワーク (Neural network) を超多層化した深層学習 (Deep learning) の出現により、AI は飛躍的に高性能になり、社会のあちこちで情報革命を起こしている。それに伴い、MD、とくに FPMD と AI を組み合わせるという試みが、表に挙げた Behler & Parrinello (2007) などをはじめとして、数多くなされている。また、2018 年の AlphaFold の出現は、深層学習を使ってタンパク質の構造予測の精度を革命的に向上させた。2020 年の AlphaFold2 では、最終的には AMBER 力場を用いたエネルギー極小化計算で構造を精密化している。MD と AI の融合は、MD の方法論の分野では、2020 年

代の現在、最もホットなテーマと呼んで良い。AlphaFold2 では分子複合体の構造は扱えなかったが、その制限は 2024 年の AlphaFold3 で克服され、今はタンパク質・核酸・低分子などの複合体の構造も、高精度で予測できる。

以上、生体分子を中心に、MD と関連技術の歴史を駆け足で紹介した。さらに端折ると、こんな感じだろう：

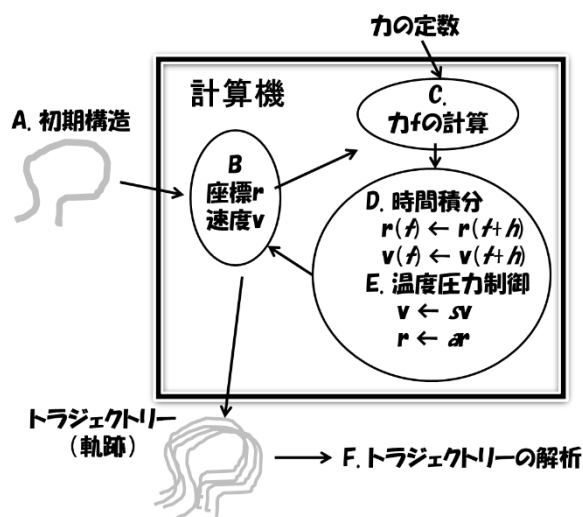
「MD 法の基本的な手法は、20 世紀中にほぼ出揃い、それらを基に、計算機の進歩に応じて、21 世紀に爆発的に応用が広まり、2020 年代の現在は、MD と AI の融合が注目されている」

1.4. 分子動力学法のアルゴリズム

ここでは、古典 MD (MM-MD) のアルゴリズムの概略を説明する (図 1)。このアルゴリズムは、大雑把には、物質の種類には依らない。四角で示した計算機に、(A)初期構造 (分子の構成原子の座標) を作って入力し、(B)個々の原子の速度を発生し、(C)入力しておいた力場定数と座標を用いて原子に掛かる力を計算し、(D)時間刻み (time step) h 後の座標と速度を求め、(E)必要に応じて温度や圧力を制御する。(B)-(E)のステップを設定した回数だけ繰り返すと、構成原子の座標と速度、またそれらの関数のエネルギーなどの時刻毎の値が得られる。この、各原子の三次元座標と速度の時々刻々のデータをトラジェクトリー (trajectory、軌跡⁷⁾) と呼ぶ。(F)では、トラジェクトリーを画像処理・統計処理して、その物質の構造や物性などについて解析を行う。

図 1 に示した MD の手続きを、そのまま、擬似コードに直してみた。このコードは、MD プログラムの基本骨格を示している。つまり、初期座標を入力して、速度を発生させ、時間積分ループをぐるぐる回して、座標 r と速度 v の時々刻々の変化を出力するわけである。なお、(E)の温度圧力制御は省略した。また、(F)の解析は、出力さ

図 1.4. 1 分子動力学法の概要



⁷ トラジェクトリーは、運動する質点が、初等力学では座標空間で、解析力学では位相空間 (座標と運動量) で、描く模様を言う。だが、MD 業界では、MD の一時出力の座標と速度の時々刻々のデータセットをまとめて、トラジェクトリーと呼ぶ。

れた $\mathbf{r}$ や $\mathbf{v}$ を別のプログラムで後処理する作業であるため、この疑似コード I には含まれていない。第3章以降は、図1に示した、MDの計算過程それぞれの原理と方法について、詳しく説明する。

コード I で、`calfor` というサブルーチンを呼んでいるが、本書を通じて、`calfor` は「力とポテンシャルエネルギーを計算する」サブルーチンを指すことにする。

本書では、原則として、系の原子数を N 、個々の原子 i の座標、速度、運動量、質量は、 $\mathbf{r}_i$ 、 $\mathbf{v}_i$ 、 $\mathbf{p}_i$ 、 m_i で表すことにする。また、時刻は t 、時間刻み幅は h と表記する⁸。だが、例外も多い。紛らわしい場合は、その都度、定義を与えることにする。

コード I.4.1: 極めて簡単な MD プログラム

```
CALL calR(r)    ! 原子の初期座標  $\mathbf{r}$  を読み込む
CALL genV(v)    ! 原子の初期速度  $\mathbf{v}$  を発生する
t = 0           ! 時刻  $t$  の初期化
DO istep = 1, nstep ! 時間積分ループ (オイラー法、第3章参照)
    CALL calfor(r, f) ! 座標  $\mathbf{r}$  に対する力  $\mathbf{f}$  を計算する
    t = t + h         ! 時刻の更新
    r = r + v*h       ! 座標の更新
    v = v + f/m*h     ! 速度の更新
    CALL writeRV(r,v) ! 座標と速度を出力する
END DO
```

第1章のまとめ

MD法は、古典力学か量子力学、あるいはその両方に基づいて、分子の時間発展を計算機で数値的にシミュレーションを行う方法である。1950年代に開発され、その後、さまざまに発展して、今日にいたっている。MD法の分類方法はさまざまだが、例えば、使う分子モデルと力学によって分類されることが多い。MD法は、初期構造入力、力の計算、時間積分、トラジェクトリーの解析、からなる。次章以降は、MD法に基づく力学や、アルゴリズムの要素技術の説明を行うことにする。

第1章の参考文献

Abramson, J., Adler, J., Dunger, J. ..., Jaderberg, M., Hassabis, D., Jumper.

⁸ 時間刻みは Δt で表すことも多いのだが、2文字で長いので、本書では、原則 h と表記する。プランク定数 h と混同しないように。

- J. M., et al. (2024), Nature, in press. DOI:10.1038/s41586-024-07487-w. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3.
- Alder, B. J., Wainwright, T. E. (1957), J. Chem. Phys. 27, 1208-1209. DOI:10.1063/1.1743957. Phase transition for a hard sphere system.
- Andersen, H. C. (1980), J. Chem. Phys. 72, 2384-2393. DOI:10.1063/1.439486. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature.
- Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., Kojima, H., Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S. (2014), J. Chem. Phys. 141, 165101. DOI:10.1063/1.4897557. All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.
- Bakker, A. F., C. Bruin (1988), In Special Purpose Computers, pp. 183-232. DOI:10.1016/B978-0-12-049260-2.50010-6. Design and Implementation of the Delft Molecular-Dynamics Processor.
- Behler, J., Parrinello, M. (2007), Phys. Rev. Lett. 98, 146401. DOI:10.1103/PhysRevLett.98.146401. Generalized Neural-Network Representation of High-Dimensional Potential-Energy Surfaces.
- Brooks, B. R., Brucoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., Karplus, M. (1983), J. Comput. Chem. 4, 187-217. DOI:10.1002/jcc.540040211. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations.
- Cao, J., Voth, G. A. (1994). J. Chem. Phys. 100, 5093-5105. DOI:10.1063/1.467175. The formulation of quantum statistical mechanics based on the Feynman path centroid density. I. Equilibrium properties.
- Car, R., Parrinello, M. (1985), Phys. Rev. Lett. 55, 2471-2474. DOI:10.1103/PhysRevLett.55.2471. Unified approach for molecular-dynamics and density functional theory.
- Cheatham, T. E., Kollman, P. A. (1996), J. Mol. Biol. 259, 434-44. DOI:10.1006/jmbi.1996.0330. Observation of the A-DNA to B-DNA transition during unrestrained molecular dynamics in aqueous solution.
- Cornell, W. D., Cieplak, P., Bayly, C. I., Gould, I. R., Merz, K. M. Jr., Ferguson, D. M., Spellmeyer, D. C., Fox, T., Caldwell, J. W., Kollman, P. A. (1995), J. Am. Chem. Soc. 117, 5179-5197.

- DOI:10.1021/ja00124a002. A Second generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules.
- Darden, T. A., York, D. M., Pedersen, L. G. (1993), J. Chem. Phys. 98, 10089-10092. DOI:10.1063/1.464397. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems.
- Isseki, Y., Mori, T., Ando, T., Harada, R., Jung, J., Sugita, Y., Feig, M. (2016), eLife, 5:e19274. DOI:10.7554/eLife.19274. Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A. et al. (2021), Nature 596, 583. DOI:10.1038/s41586-021-03819-2. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold.
- Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., Nakano, T., Uebayasi, M. (1999), Chem. Phys. Lett. 1999, 313, 701-706. DOI:10.1016/S0009-2614(99)00874-X. Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules.
- Levitt, M. (1983), Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 47, 251-262. DOI:10.1101/SQB.1983.047.01.030. Computer simulation of DNA double-helix dynamics.
- Lifson, S., Warshel, A. (1968), J. Chem. Phys. 49, 5116-5129. DOI:10.1063/1.1670007. Consistent Force Field for Calculations of Conformations, Vibrational Spectra, and Enthalpies of Cycloalkane and nAlkane Molecules.
- Lindorff-Larsen, K., Piana, S., Dror, R. O., Shaw, D. E. (2011), Science 334, 517-520. DOI:10.1126/science.1208351. How Fast-Folding Proteins Fold.
- MacKerell, Jr. A. D., Bashford, A., Bellot, M. et al. (1998), J. Phys. Chem. B 102, 3586-3616. DOI:10.1021/jp973084f. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins.
- Matsumoto, M., Saito, S., Ohmine, I. (2002), Nature 416, 409-413. DOI:10.1038/416409a. Molecular dynamics simulation of the ice nucleation and growth process leading to water freezing.
- McCammon, J. A., Gelin, B. R., Karplus, M. (1977), Nature 267, 585-590. DOI:10.1038/347631a0. Dynamics of folded proteins.
- Nakajima, N., Nakamura, H., Kidera, H. (1997), J. Phys. Chem. B 101, 817-827. DOI:10.1021/jp962142e. Multicanonical Ensemble Generated by

- Molecular Dynamics Simulation for Enhanced Conformational Sampling of Peptides.
- Nakano, T., Kaminuma, T., Sato, T., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. (2000), Chem. Phys. Lett. 318, 614-618. DOI:10.1016/S0009-2614(00)00070-1. Fragment molecular orbital method: application to polypeptides.
- Nosé, S. (1984), J. Chem. Phys. 81, 511-519. DOI:10.1063/1.447334. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods.
- Parrinello, M., Rahman, A. (1980), Phys. Rev. Lett. 45, 1196-1199. DOI:10.1103/PhysRevLett.45.1196. Crystal structure and pair potentials: a molecular dynamics study.
- Saito, M. (1992), Mol. Simul. 8, 321-333. DOI:10.1080/08927029208022487. Molecular Dynamics Simulations of Proteins in Water Without the Truncation of Long-range Coulomb Interactions.
- Scott, R. A., Scheraga, H. A. (1966), Biopolymers 4, 237. DOI:10.1002/bip.1966.360040210. Conformational analysis of macromolecules. I. Ethane, propane, n-butane, and n-pentane.
- Shaw, D. E., Deneroff, M. M., Dror, R. O. et al. (2008), Comm. ACM 91-97. DOI:10.1145/1364782.1364802. Anton, a special-purpose machine for molecular dynamics simulation.
- Sugita, Y., Okamoto, Y. (1999), Chem. Phys. Lett. 329, 261-270. DOI:10.1016/S0009-2614(99)01123-9. Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding.
- Tembe, B. L., McCammon, J. A. (1984), Computers & Chemistry 8, 281-283. DOI:10.1016/0097-8485(84)85020-2. Ligand receptor interactions.
- Torrie, G. M., Valleau, J. P. (1977), J. Comput. Phys. 23, 187-199. DOI:10.1016/0021-9991(77)90121-8. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling.
- Van Duin, A. C. T., Dasgupta, S., Lorant, F., Goddard, W. A. (2001), J. Phys. Chem. A 105, 9396-9409. DOI:10.1021/jp004368u. ReaxFF: A Reactive Force Field for Hydrocarbons.
- Van Gunsteren, W. F., Berendsen, H. J. C. (1987), Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual, Biomos, Groningen, The Netherlands, pp. 1-221.
- Warshel, A., Levitt, M. (1976), J. Mol. Biol. 103, 227-49. DOI:10.1016/0022-2836(76)90311-9. Theoretical studies of enzymic reactions:

Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme.

Weiner, P. K., Kollman, P. A. (1981), J. Comput. Chem. 2, 2870301.

DOI:10.1002/jcc.540020311. AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions.

Wang, I. S. Y., Karplus M. (1973), J. Am. Chem. Soc. 95, 8160-8164.

DOI:10.1021/ja00805a033. Dynamics of organic reactions.

Wong, C. F., McCammon, J. A. (1986), Isr. J. Chem. 27, 211-215.

DOI:10.1002/ijch.198600030. Computer simulation and the design of new biological molecules.

Yang, L., Pettitt, B. M. (1996), J. Phys. Chem. 100, 2564.-2566.

DOI:10.1021/jp953080f. B to A Transition of DNA on the Nanosecond Time Scale.

第2章 分子動力学法のための多体系の古典力学

古典分子動力学では、 N 多体系を、古典力学（＝ニュートン力学、ハミルトン力学）に基づき運動方程式を解いてシミュレーションする。そこで、 N 多体系の古典力学のさわりだけまとめておく。厳密な議論ではないし、天下りの的に式を導入したところも多い。なお、最後に少しだけ、ハミルトン力学の枠をはみ出る非ハミルトン力学を紹介する。

本章は、おもに、並木(1991)、Goldstein et al.(2002)、Tuckerman (2010)、小出(2017)の教科書を参考に作成した。

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = \mathbf{f}$$

$$\mathbf{F}(t_0 + t) = \exp(t \mathbf{D}_H) \mathbf{F}(t_0)$$

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{M} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}}$$

内容

第2章 分子動力学法のための多体系の古典力学 15

2.1. N 体系	15
2.2. ニュートンの法則と重ね合わせの原理	16
2.3. 保存則	18
2.4. 重心運動の分離	22
2.5. ハミルトン形式	23
2.6. 時間反転対称性	26
2.7. シンプレクティック性	27
2.8. 位相空間とリウヴィル方程式	30
2.9. ハミルトン系の力学のまとめ	37
2.10. 非ハミルトン系の力学	38
第2章のまとめ	43
付録 2A1. 作用反作用の弱法則と角運動量	43
付録 2A2. 一般化リウヴィル方程式の変形	46
第2章の参考文献	47

2.1. N 体系

まず、MD 計算の対象となる N 体系 (N -body system) を定義しておく。 N 体系は、

$i=1, \dots, N$ の区別できる質点の集まりである(図1)¹。 N 多体系と呼ぶこともある。個々の質点 i に関する物理量は、質量 m_i 、3次元座標 $\mathbf{r}_i$ 、速度 $\mathbf{v}_i$ 、運動量 $\mathbf{p}_i$ と記述する。時間は t と表記する。 $\mathbf{v}_i$ 、 $\mathbf{p}_i$ は次の式で定義する。

$$\mathbf{v}_i \equiv \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \quad (2.1.1)$$

$$\mathbf{p}_i \equiv m_i \mathbf{v}_i \quad (2.1.2)$$

また、 N 体系の全質量 m_G は以下で定義する。

$$m_G \equiv \sum_{i=1}^N m_i \quad (2.1.3)$$

これらを使って、系の重心の座標 $\mathbf{r}_G$ 、速度 $\mathbf{v}_G$ 、運動量 $\mathbf{p}_G$ を定義する。

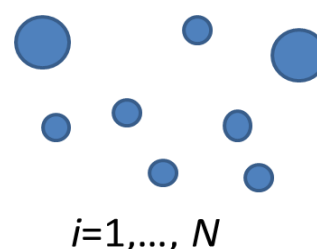
$$\mathbf{r}_G \equiv \frac{1}{m_G} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \quad (2.1.4)$$

$$\mathbf{v}_G \equiv \frac{1}{m_G} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{v}_i \quad (2.1.5)$$

$$\mathbf{p}_G \equiv m_G \mathbf{v}_G \quad (2.1.6)$$

以降では、ここで定義した系の古典力学的扱いを述べる。

図 2.1.1 N 体系。質点だから、本来大きさはない。だが、区別できる別の粒子、ということを示すため、大きさを変えて表示。



2.2. ニュートンの法則と重ね合わせの原理

まずは、おなじみの、ニュートン (Newton) の三法則と重ね合わせの原理を復習しておく。

[1] 第1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。

この法則は、数学的には第2法則に含有されてしまうが、むしろ、慣性座標系の存在を主張していると解釈するのが良い。つまり「外力がないと、物体が等速直線運動するような座標系があります。で、その座標系を舞台に、話を展開します」という宣言であると解すべき。

¹ 統計力学で通常扱うのは、区別できない同種粒子の集合である。だが、MD 計算では、原子にすべてインデックスが振ってあり、区別がつく。例えば、タンパク質などの構成原子は、「何番目のアミノ酸の側鎖の酸素にくっついた水素原子」というようににしっかり区別されている。対象とする原子や分子も別種である。というわけで、ここでは、取りあえず、区別できる質点の集合について、議論することにする。

[2] 第2法則 (運動方程式)

質量 m の質点の座標 $\mathbf{r}$ の時間変化は、質点に働く力 $\mathbf{f}$ を用いて、次の、時間に関する2階の微分方程式で記述される。

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = \mathbf{f} \quad (2.2.1)$$

この形の運動方程式をニュートン形式と呼ぶ。

右辺の $\mathbf{f}$ が 0 ならば、

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = 0$$

つまり、

$$m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = 0 \quad (2.2.2)$$

となって、力 $\mathbf{f}$ が掛らない場合は、質点は等速運動（速度 $\mathbf{v}$ が時間変化しない）を続けることになる。先に、第2法則は、数学的には第1法則を包含する、と述べた所以である。

[3] 第3法則 (作用反作用の法則)

質点 j が別の質点 i に対し力 $\mathbf{f}_{ij}$ を及ぼすとき、質点 i が j に及ぼす力 $\mathbf{f}_{ji}$ の間には式(3)の関係が成り立つ。つまり大きさが同じで向きが反対になる。これを「作用反作用の弱法則」と呼ぶ。

$$\mathbf{f}_{ij} = -\mathbf{f}_{ji} \quad (2.2.3)$$

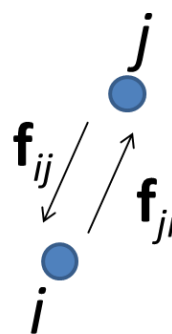
さらに、通常は、力が、質点 ij の相対位置ベクトル $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ に平行である。つまり、 a_{ij} を $a_{ij} = a_{ji}$ を満たすスカラーとすると、式(4)の関係が成り立つ。この関係を「作用反作用の強法則」と呼ぶ。式(3)と(4)を見比べれば自明のように、強法則は弱法則を含む。

$$\mathbf{f}_{ij} = -\mathbf{f}_{ji} = a_{ij} \mathbf{r}_{ij} \quad (2.2.4)$$

われわれが古典 MD の対象とする系では、通常、強法則が成り立つと思ってよい。なお、強法則が成り立たない場合の議論は、付録 2A1 を読んで欲しい。

ニュートンの三法則には入っていないが、次の原理も重要である。

図 2.2.1 作用反作用の法則



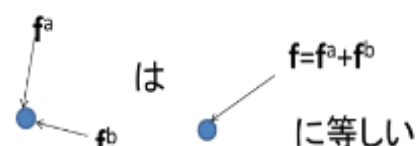
[4] 力の重ね合わせの原理

質点に二つ以上の力 $\mathbf{f}^a$, $\mathbf{f}^b$, $\mathbf{f}^c$, ... が働くとき、質点はその和が働いたときと同様に振舞う。つまり、質点に働く力 $\mathbf{f}$ は、以下である。

$$\mathbf{f} = \mathbf{f}^a + \mathbf{f}^b + \mathbf{f}^c + \dots \quad (2.2.5)$$

この原理を使えば、ある質点に掛る力は、様々な力のベクトルを足し合わせば計算できることになる。実際、MD ではこの原理で力を計算している。

図 2.2. 2 重ね合わせの原理



以上の基本原理を使えば、次節で紹介するように、保存則を導くことができる。保存則は、MD のプログラム開発のデバッグの指標である。

2.3. 保存則

前節で紹介した力の法則を使えば、外力が掛らない質点系での運動量保存則、角運動量保存則、加えて力が保存力の場合のエネルギー保存則の、三つの保存則を導くことができる。一般的に、保存則とは、ある物理量 A の時間 t による変化がないことを言う。 A はスカラーでもベクトルでも構わない。数学的には、以下の形に書ける。

$$\frac{dA}{dt} = 0 \quad (2.3.1)$$

よって、物理量 A が保存するかどうかは、時間 t で微分して 0 になるかどうか確かめればよい。

[1] 運動量保存則

系の全運動量 $\mathbf{p}$ は、外力が掛らない場合は保存する。 $\mathbf{p}$ は、個々の質点の $\mathbf{p}_i$ (2.1.2) の合計で定義するが、これは、以下で示すように、重心の運動量 $\mathbf{p}_G$ (2.1.6) と同じである。(式(2.1.5), (2.1.6)を使って変形)。

$$\mathbf{p} \equiv \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i = \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{v}_i = m_G \frac{1}{m_G} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{v}_i = m_G \mathbf{v}_G \equiv \mathbf{p}_G$$

とりあえず、式 (2.1.1) の運動方程式を N 体系の連立方程式に拡張し、重心運動の方程式を作る。

$$m_1 \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{r}_1 = \mathbf{f}_1$$

...

$$\begin{aligned}
 m_i \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{r}_i &= \mathbf{f}_i \\
 &\dots \\
 m_N \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{r}_N &= \mathbf{f}_N
 \end{aligned} \tag{2.3.2}$$

さて、(2)式の右辺の力を、内力 (N 体系の内部からの力) $\mathbf{f}_i^{in}$ と、外力 (それ以外の力) $\mathbf{f}_i^{ex}$ とに分解する。

$$\mathbf{f}_i = \mathbf{f}_i^{in} + \mathbf{f}_i^{ex} \tag{2.3.3}$$

内力が2体力だけだとすれば、

$$\mathbf{f}_i = \sum_{j \neq i}^N \mathbf{f}_{ij}^{in} + \mathbf{f}_i^{ex} \tag{2.3.4}$$

そして、(2)の左辺 LHS と右辺 RHS をそれぞれ足し合わせると、

$$LHS = \sum_{i=1}^N m_i \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{r}_i = \frac{d^2}{dt^2} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i = \frac{d^2}{dt^2} m_G \mathbf{r}_G = m_G \frac{d^2 \mathbf{r}_G}{dt^2} \quad (\because (2.1.3)(2.1.4))$$

$$RHS = \sum_{i=1}^N (\mathbf{f}_i^{in} + \mathbf{f}_i^{ex}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \mathbf{f}_{ij}^{in} + \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i^{ex} \quad (\because (2.3.4))$$

ここで、右辺の二重和は、すべての ij の組を足し合わせるわけだから、作用反作用の弱法則(2.2.3)により、0 になるので、外力だけが残る。よって、重心の運動方程式は以下の通り。

$$m_G \frac{d^2 \mathbf{r}_G}{dt^2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i^{ex} \tag{2.3.5}$$

これは、式(2.1.5)(2.1.6)を使って、次のように書いてもよい。

$$\frac{d\mathbf{p}_G}{dt} = \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i^{ex} \tag{2.3.5}'$$

以下、外力がない孤立系を考える。つまり、(5)' の右辺が0 の場合である。この時

$$\frac{d\mathbf{p}_G}{dt} = 0 \tag{2.3.6}$$

である。つまり、重心の運動量 $\mathbf{p}_G$ が保存する。これが運動量保存則である。なお、ここでは力が2体力の和で書ける場合のみについて証明したが、運動量保存則は3体力、4体力等の場合でも成り立つ。つまり、内力だけが作用していて、外力が掛らない系では一般に成り立つ。

NVE-MD (定エネルギーMD、第10章参照) では外力が掛らない系を扱うので、重心速度は変化しないはず。よって、MD プログラムのデバッグでは、重心速度が保存するかどうかを調べる²。運動量は、孤立境界条件だけでなく、周期境界条件でも保存する。

² 重心速度の保存は、デバッグ時にチェックするが、実際の MD 計算では、ステップ毎に強制的に重心速度を0 にしてしまうことが多い。詳細は第8章参照。

[2] 角運動量保存則

空間のある固定された原点 0 の周りの、質点 i の角運動量 L_i を、以下の式で定義する。ただし、 $\times$ は外積（ベクトル積）。

$$\mathbf{L}_i = \mathbf{r}_i \times \mathbf{p}_i \quad (2.3.7)$$

この系の全角運動量 $\mathbf{L}$ は、 $\mathbf{L}_i$ の和として、次式で定義される。

$$\mathbf{L} = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \mathbf{p}_i = \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \times \mathbf{v}_i \quad (2.3.8)$$

(8) の時間微分を求める。

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \mathbf{p}_i = \sum_{i=1}^N m_i \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \times \mathbf{v}_i + \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \times \frac{d\mathbf{v}_i}{dt}$$

右辺第1項は、 $d\mathbf{r}_i/dt = \mathbf{v}_i$ なので、平行なベクトル同士の外積となって0。さらに、運動方程式(2.1.1)を代入したあと、外力と内力に分けると、

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{L}}{dt} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_i = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times (\mathbf{f}_i^{ex} + \sum_{j \neq i}^N \mathbf{f}_{ij}^{in}) \quad (\because (2.3.4)) \\ &= \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_i^{ex} + \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \sum_{j \neq i}^N \mathbf{f}_{ij}^{in} \end{aligned} \quad (2.3.9)$$

以下、外力が全く掛っていない系での角運動量保存則を証明する。この場合、すべての i について $\mathbf{f}_i^{ex} = 0$ が成り立つから、第1項は消えて、

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \times \sum_{j \neq i}^N \mathbf{f}_{ij}^{in} = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_{ij}^{in}$$

になる。ここで、作用反作用の強法則(2.2.4)を使うと、

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \mathbf{r}_i \times a_{ij} \mathbf{r}_{ij}$$

となるが、もちろん、 $a_{ij} = a_{ji}$ である。さらに変形し、 $\mathbf{r}_i \times \mathbf{r}_i = 0$ を使うと、

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N a_{ij} \mathbf{r}_i \times (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) = - \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N a_{ij} \mathbf{r}_i \times \mathbf{r}_j$$

この二重和は、 i, j のすべての組についての和であるので、

$$a_{ij} \mathbf{r}_i \times \mathbf{r}_j = -a_{ij} \mathbf{r}_j \times \mathbf{r}_i$$

を満たす項が一組つつ存在して、互いに打ち消しあう。よって、二重和は0になる。つまり、

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = 0 \quad (2.3.10)$$

まとめると、外力が掛らず、作用反作用の強法則が成り立つ系では、角運動量保存則が成立する（弱法則しか成り立たない場合は不成立→章末の付録 2A2 参照）。なお、NVE-MD では、角運動量保存則は、孤立(非周期)境界条件では成り立つが、周期境界条件では成り立たない（第6章の付録 6A2 を参照）。

[3] エネルギー保存則

エネルギー保存則は、物理学のあらゆる局面に現れる重要な法則だが、NVE-MD の場合は、「力学的エネルギー保存則」が成り立つことになる。つまり、外力が掛らない孤立系では、運動エネルギー K とポテンシャルエネルギー U の合計の力学的エネルギー E が保存する。

運動エネルギー K は、以下のように定義する。 K は、座標 $\mathbf{r}$ に陽に依存しない、速度 $\mathbf{v}_i$ (あるいは運動量 $\mathbf{p}_i$, $i=1, \dots, N$) の関数である。

$$K \equiv \sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2}{2} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} \quad (2.3.10)$$

一方、ポテンシャルエネルギー U は、本来は、力 $\mathbf{f}$ の線積分が経路に依存しないことの数学的要請として定義する。が、面倒なので、ここでは、天下り的にポテンシャル $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ を与えて、その座標微分として保存力 $\mathbf{f}$ を定義することにする。

$$\mathbf{f}_i \equiv -\nabla_i U = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} = \left(-\frac{\partial U}{\partial x_i}, -\frac{\partial U}{\partial y_i}, -\frac{\partial U}{\partial z_i} \right) \quad (2.3.11)$$

MD で使う力は、通常は、式(11)の形の保存力である。なお、定温 MD などでは摩擦力に似た、速度依存の力を使う場合があるが、その場合は、当然、全力学的エネルギー E は保存しない（ただし、別の仮想的な保存エネルギーを持つアルゴリズムもある、詳しくは第10章）。

さて、全エネルギー E は

$$E = K + U \quad (2.3.12)$$

で定義するわけだが、 E が保存することを時間 t で微分して確かめておく。運動エネルギー K を時間で微分すれば、

$$\frac{dK}{dt} = \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2}{2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{v}_i \cdot m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \sum_{i=1}^N \mathbf{v}_i \cdot \mathbf{f}_i \quad (\because (2.2.1))$$

一方、ポテンシャル U を時間微分すると

$$\frac{dU}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = -\sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i \cdot \mathbf{v}_i \quad (\because (11), (2.1.1))$$

両方を足し合わせれば、

$$\frac{dE}{dt} = 0 \quad (2.3.13)$$

となって、力学的エネルギー保存則が証明された。この関係は、NVE-MD では、孤立境界条件はもちろん、周期境界条件でも成立する。よって、MD プログラムのデバッグや精度検証の基本になる。

以上、外力が掛らない孤立系における、運動量保存則、角運動量保存則、エネルギー保存則の三つを紹介した。なお、ネーターの定理によると、系に一つ対称性があればそれに対応する保存量が一つ存在する (Noether, 1915)。運動量は「空間の並進対

称性」、角運動量は「空間の回転対称性」、エネルギーは「時間反転対称性」に対応する保存量である。

2.4. 重心運動の分離

2.1 節の終りで、系の重心に関する量をいくつか定義した。

$$m_G \equiv \sum_{i=1}^N m_i \quad (\text{再 2.1.3})$$

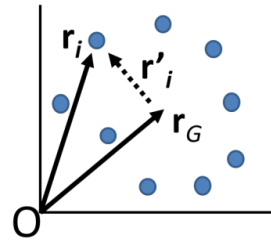
$$\mathbf{r}_G \equiv \frac{1}{m_G} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \quad (\text{再 2.1.4})$$

$$\mathbf{v}_G \equiv \frac{1}{m_G} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{v}_i \quad (\text{再 2.1.5})$$

$$\mathbf{p}_G \equiv m_G \mathbf{v}_G \quad (\text{再 2.1.6})$$

これらを使って、多体系の運動を重心運動と重心回りの運動に分離する。第8章で詳しく説明するが、MD では通常、重心運動を0にする、つまり、 $\mathbf{p}_G=0$ ($\mathbf{v}_G=0$ でも同じ) にして計算することが多い。その準備である。

図 2.4.1 重心系



今まで扱ってきた N 体系は、任意の慣性系の任意の固定点 O を原点に取った座標で記述してきた (図 1)。これを、重心座標 $\mathbf{r}_G$ からの相対座標に変換し、そこで、運動量やエネルギーがどうなるか調べる。まず、前節の議論のように、質点 i に掛かる力 $\mathbf{f}_i$ を、質点間相互作用と外力に分けると ($\mathbf{f}_i = \mathbf{f}_i^{\text{int}} + \mathbf{f}_i^{\text{ext}}$)、重心に掛かる力は外力の和で表されるので、

$$\mathbf{f}_G \equiv \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i^{\text{ext}} \quad (2.4.1)$$

重心の運動方程式は、(2.3.5)の力の表記だけ変えて、

$$m_G \frac{d^2 \mathbf{r}_G}{dt^2} = \mathbf{f}_G \quad (2.4.2)$$

と書ける。次に、質点 i の重心からの相対座標 (図 1 の $\mathbf{r}'_i$) を

$$\mathbf{r}'_i \equiv \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_G \quad (2.4.3)$$

と定義する。その相対速度と運動量を、それぞれ

$$\mathbf{v}'_i \equiv \frac{d\mathbf{r}'_i}{dt}$$

$$\mathbf{p}'_i \equiv m_i \mathbf{v}'_i \quad (2.4.4)$$

と定義すれば、簡単な計算から、

$$\mathbf{v}'_i = \mathbf{v}_i - \mathbf{v}_G \quad (2.4.5)$$

$$\mathbf{p}'_i = \mathbf{p}_i - \frac{m_i}{m_G} \mathbf{p}_G \quad (2.4.6)$$

$$0 = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}'_i \quad (2.4.7)$$

が導ける。重心系での質点 i の運動方程式は、

$$\mathbf{f}_i' \equiv \mathbf{f}_i - \frac{m_i}{m_G} \mathbf{f}_G \quad (2.4.8)$$

と定義すれば、

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i'}{dt^2} = \mathbf{f}_i' \quad (2.4.9)$$

と書ける。さらに、運動エネルギー K (2.3.10)は、

$$K = \sum_{i=1}^N \frac{p_i'^2}{2m_i} + \frac{p_G^2}{2m_G} \quad (2.4.10)$$

になることも、簡単な計算で導ける。つまり、運動エネルギーは、重心系で運動と重心運動によるものの二つに、分離できる。

前述のように、MD では重心運動を止める、つまり $\mathbf{p}_G=0$ という条件で計算することが多いので、そのときは運動エネルギーは式(4)右辺の第1項、つまり重心系での速度によるものだけを計算することになる。また、その時は、式(8)は、 $\mathbf{f}_i' = \mathbf{f}_i$ になる。

なお、重心運動を分離する変換方法として、別にヤコビ変換という方法があり、これは第10章でのアンサンブルの議論のときに使われる。詳細は、付録10A1を参照のこと。

2.5. ハミルトン形式

ここでは2.2節で導入したニュートン形式の運動方程式をハミルトン (Hamilton) 形式に書き直し、古典力学系の重要な性質である、時間反転対称性とシンプレクティック性を紹介する。通常は、ニュートン形式 → 一般化座標の導入 → ラグランジェ形式 → ハミルトン形式 の順で論を進めていくのだが、ここでは思いっきり議論を端折り、天下り式にハミルトン形式を導入することにする。

[1] ハミルトニアンと正準方程式

ハミルトニアン (Hamiltonian、以下 H) とは、要するに系の全エネルギー E (2.3.12)を、一般化座標 $\mathbf{r}_1, \dots$ 、一般化運動量 $\mathbf{p}_1, \dots$ の関数として表現したものである³。ここで、2.1節で定義した N 体系について、 x, y, z 成分をばらして、番号をつけなおしておく。

$$3N \rightarrow n$$

³一般化座標は $\mathbf{r}$ ではなく $\mathbf{q}$ と表記するのが普通。だが、MD では、通常、三次元直交座標 (デカルト座標) $\mathbf{r}$ を扱うので、本書では、一般化座標も $\mathbf{r}$ と記述することにする。そして、 $\mathbf{q}$ は座標ではなく、電荷を表記するのに使う。

$$x_1, y_1, z_1, \dots, x_N, y_N, z_N \rightarrow r_1, r_2, r_3, \dots, r_{n-2}, r_{n-1}, r_n$$

$$p_{x_1}, p_{y_1}, p_{z_1}, \dots, p_{x_N}, p_{y_N}, p_{z_N} \rightarrow p_1, p_2, p_3, \dots, p_{n-2}, p_{n-1}, p_n$$

$$m_1, m_1, m_1, \dots, m_N, m_N, m_N \rightarrow m_1, m_2, m_3, \dots, m_{n-2}, m_{n-1}, m_n$$

すると、 H は次の形に書ける。

$$H(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n) = \sum_{i=1}^n \frac{p_i^2}{2m_i} + U(r_1, \dots, r_n) \quad (2.5.1)$$

このハミルトニアン H を用いて、ニュートンの運動方程式(2.1)を書き直すと以下になる。これをハミルトンの正準方程式 (Canonical equation) と呼ぶ。

$$\frac{dr_i}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p_i}, \frac{dp_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial r_i} \quad (i = 1, \dots, n) \quad (2.5.2)$$

この方程式がニュートンの運動方程式と等価なのは、右辺を書き下せばわかる。つまり、

$$\frac{dr_i}{dt} = \frac{p_i}{m_i}, \frac{dp_i}{dt} = -\frac{\partial U}{\partial r_i} \quad (i = 1, \dots, n) \quad (2.5.3)$$

で、式(3)は、運動量と速度の関係、およびニュートンの運動方程式そのものである。

では、ニュートン形式とハミルトン形式の何が違うかという、前者は座標 (n 個の変数) に関する2階の微分方程式なのに対し、後者は座標と運動量 ($2n$ 個の変数) に関する1階の微分方程式になっていることである。MD は、座標と運動量 (速度) を時間積分して求めるので、後者の形のほうが、アルゴリズムが導出しやすい。それだけでなく、理論的な扱いは、ハミルトン形式のほうが楽である。

次に、ハミルトンの正準方程式(2)が成り立つ場合、式(1)のハミルトニアン H が保存量になることを証明しておく。ここでは、 H が t に陽に依存しない場合を扱うので、その時間微分は p, r の微分のみの関数である。よって、

$$\begin{aligned} \frac{dH(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n)}{dt} &= \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial H}{\partial r_i} \frac{dr_i}{dt} + \frac{\partial H}{\partial p_i} \frac{dp_i}{dt} \right) \\ &= \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial H}{\partial r_i} \frac{\partial H}{\partial p_i} - \frac{\partial H}{\partial p_i} \frac{\partial H}{\partial r_i} \right) \quad (\because (2)) = 0 \end{aligned} \quad (2.5.4)$$

である。つまり、 H は時間変化しない、保存量であることが示された。

[2] ポアソンのカッコ式

正準方程式(2)から派生して、ポアソンのカッコ式の定義と、それを使った重要な関係を紹介しておく。この関係は、あとで、MD のシンプレクティック積分法を導出するときなどに使う。 p, r, t の関数である、二つの力学変数 $u(p, r, t)$ と $v(p, r, t)$ について、次式で定義される量をポアソンのカッコ式と呼ぶ。

$$\{u, v\} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial u}{\partial r_i} \frac{\partial v}{\partial p_i} - \frac{\partial u}{\partial p_i} \frac{\partial v}{\partial r_i} \right) \quad (2.5.5)$$

このカッコ式を使うと、ある物理量 F が p, r, t の関数であるとき、その時間微分は以下の式で計算できる。

$$\frac{dF}{dt} = \frac{\partial F}{\partial t} + \{F, H\} \quad (2.5.6)$$

特に、 F が t に陽に依存しない場合は、

$$\frac{dF}{dt} = \{F, H\} \quad (2.5.7)$$

関係(6)(7)は、正準方程式(2)を用いれば簡単に導ける。また、関係(4)、つまりエネルギー保存則は、式(7)で $F=H$ と置いた特殊例にあたる。

[3] リウヴィル演算子と時間発展演算子

ここでは、MD の時間積分アルゴリズム導出で必要になる、リウヴィル演算子 (Liouville operator、Liouvillian) とそれから派生する時間発展演算子 (Propagator) を説明する。以下の式でリウヴィル演算子 $\mathbf{D}_H$ を定義する⁴。

$$\mathbf{D}_H \equiv \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial H}{\partial p_i} \frac{\partial}{\partial r_i} - \frac{\partial H}{\partial r_i} \frac{\partial}{\partial p_i} \right) \quad (2.5.8)$$

リウヴィル演算子の定義から、

$$\mathbf{D}_H F = \{F, H\}$$

だから、(7)は

$$\frac{dF}{dt} = \mathbf{D}_H F \quad (2.5.9)$$

と書き直せる。 $\mathbf{D}_H$ が時間に陽に依存しないときは、これは形式的に解けて、

$$F(t_0 + t) = \exp(t\mathbf{D}_H) F(t_0) \quad (2.5.10)$$

と書ける。あるいは、時間発展演算子、つまり時刻を t だけ進める演算子 $\mathbf{G}(t)$ を以下のように定義すれば、

⁴ リウヴィル演算子は、本書では $\mathbf{D}_H$ と記述するが、一般的には、虚数単位 i を用いて、 iL と書かれることも多い。というのは、Tuckerman (2010) の 3.10 節によると、「演算子 $\exp(iLt)$ が、量子力学に頻出する時間発展演算子 $\exp(-iHt/\hbar)$ に良く似た振る舞いをするから」なのだそう。しかし、古典力学で MD のアルゴリズムを導出する場合は、虚数単位 i が関わってくることはないし、誤解を生みやすい。並木(1991)は、 i は使わず、 $\hat{L}$ としているので、これに合わせようかとも思ったが、 $\hat{}$ を書くのが煩雑。だが、単に L にしてしまうと、ラグランジアンや角運動量と紛らわしい。そこで、本書では、能勢(2006)に従い、 $\mathbf{D}_H$ と表記することにしたわけ。添え字の H は、ここではハミルトニアンを示している。だが、文脈により、別の記号を使って別の物理量を示すこともある。

$$F(t_0 + t) = \mathbf{G}(t)F(t_0) \quad (2.5.11)$$

$\mathbf{G}(t)$ は、(10)の右辺の演算子部分にあたる。つまり、時間発展演算子は、リウヴィル演算子を使って、

$$\mathbf{G}(t) = \exp(t\mathbf{D}_H) \quad (2.5.12)$$

と書くことができる。

時間発展演算子(12)は、いずれ、MDの時間積分アルゴリズムを導出する際に、大いに利用することになる(第3章)。

2.6. 時間反転対称性

古典力学系(ハミルトン系)の重要な性質の一つに、時間反転対称性(time reversibility, time reverse symmetry)がある。単に時間対称性と呼ぶこともある。

時間反転対称性とは、ポテンシャルエネルギーによる保存力に従って運動している質点に対し、ある時刻にその速度(運動量)を反転させると($p \rightarrow -p$)、今まで通ってきた軌跡を、まったくそのままに通って元に戻ることを言う。言わば、映画の逆回しのような軌跡をたどる、という性質である。たとえば、弾むボールを地面に落とすと、空気抵抗がなく完全弾性衝突ならば、跳ね返ったあと、同じ軌跡を描くだろう(図1)⁵。この例では地面に衝突したときに、速度が反転するわけである。

以下、時間反転対称性を、まず、ニュートン形式で示しておく。ここで、扱う保存力 $\mathbf{f}$ は、時間 t には陽に依存せず、座標 $\mathbf{r}$ のみの関数である。ニュートンの運動方程式(2.2.1)が

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}(t)}{dt^2} = \mathbf{f}(\mathbf{r}(t)) \quad (\text{再 } 2.2.1)$$

$\mathbf{r}_a(t)$ を一つの解として持つとき、つまり、

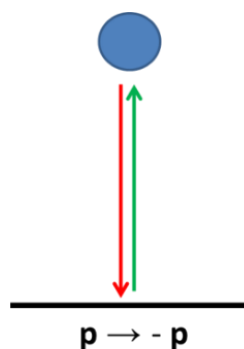
$$m \frac{d^2 \mathbf{r}_a(t)}{dt^2} = \mathbf{f}(\mathbf{r}_a(t)) \quad (2.6.2)$$

であるとき、時間反転した

$$\mathbf{r}_b(t) = \mathbf{r}_a(-t) \quad (2.6.3)$$

も(2.2.1)の解になることを示せばよい。そこで、 $\mathbf{r}_b(t)$ を(2.2.1)の左辺に代入してみる。

図 2.6.1 時間反転対称性



⁵ 保存力以外の力(例えば摩擦力など)では、時間反転対称性は成り立たない。

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}_b(t)}{dt^2} = m \frac{d^2 \mathbf{r}_a(-t)}{dt^2} (\because (3)) = m \frac{d}{dt} \frac{d \mathbf{r}_a(-t)}{dt}$$

ここで、 $t = -\tau$ とおくと、

$$= m \frac{d}{dt} \frac{d \mathbf{r}_a(\tau)}{dt} = m \frac{d}{dt} \frac{d \tau}{dt} \frac{d \mathbf{r}_a(\tau)}{d \tau} = -m \frac{d}{dt} \frac{d \mathbf{r}_a(\tau)}{d \tau}$$

$$= -m \frac{d \tau}{dt} \frac{d}{d \tau} \frac{d \mathbf{r}_a(\tau)}{d \tau} = m \frac{d^2 \mathbf{r}_a(\tau)}{d \tau^2} = \mathbf{f}(\mathbf{r}_a(\tau)) (\because (2))$$

$$= \mathbf{f}(\mathbf{r}_a(-t)) = \mathbf{f}(\mathbf{r}_b(t))$$

つまり、 $\mathbf{r}_b(t)$ も、運動方程式(2.2.1)の解であることが、まずは、ニュートン形式で証明された。

ついでに、ハミルトン形式でも証明しておこう。ハミルトン形式で議論する場合は、変換の前後でハミルトニアンが変わらない場合は、この変換に対称性があるという(並木、1991)。時間反転による変換 $\mathbf{r}_a \rightarrow \mathbf{r}_b$ 、 $\mathbf{p}_a \rightarrow \mathbf{p}_b$ は、

$$\mathbf{r}_b = \mathbf{r}_a$$

$$\mathbf{p}_b = -\mathbf{p}_a$$

であり、変換前のハミルトニアンは

$$H_a(\mathbf{r}_a, \mathbf{p}_a) = \frac{\mathbf{p}_a^2}{2m} + U(\mathbf{r}_a)$$

であるが、変換後のハミルトニアン $H_b(\mathbf{r}_b, \mathbf{p}_b)$ は、

$$H_b(\mathbf{r}_b, \mathbf{p}_b) = \frac{\mathbf{p}_b^2}{2m} + U(\mathbf{r}_b) = \frac{(-\mathbf{p}_a)^2}{2m} + U(\mathbf{r}_a) = \frac{\mathbf{p}_a^2}{2m} + U(\mathbf{r}_a) = H_a(\mathbf{r}_a, \mathbf{p}_a)$$

であるから、変換前のハミルトニアン $H_a(\mathbf{r}_a, \mathbf{p}_a)$ と一致する。よって、時間反転変換は対称性がある。

というわけで、保存力場では、運動方程式の一つの解が得られた場合、それを時間反転した運動も、運動方程式の解になることが、ニュートン形式でもハミルトン形式でも示された。これを時間反転対称性と呼ぶ。MDの時間積分は、通常、この時間反転対称性を満たすアルゴリズムを用いる。

2.7. シンプレクティック性

時間反転対称性と並ぶ、古典力学系のもうひとつの重要な性質、シンプレクティック性(symplecticness、symplecticity)⁶を説明する。MDにおいては、この性質を満

⁶ symplecticness を無理に訳せば、「斜交性」とでもなるのだろうけれど、少なくともMDや物理学の文献で使われているのを見たことがない。どの文献でも「シンプレクティック性」を使っている。

たす時間積分アルゴリズムは、そうでないアルゴリズムに比べて、長時間に渡ってエネルギーが安定に保存することが知られている。なお、本節は、特に Goldstein et al. (2002) に依っている。

以下では、ハミルトンの運動方程式(2.5.2)の帰結として、「シンプレクティック条件」を導く。シンプレクティック条件とは、正準変数 $\mathbf{x}$ を別の正準変数 $\mathbf{X}$ に変換した場合、変換後もハミルトン形式の運動方程式を満たすための条件である。式を追うのが面倒ならば、式(12)のシンプレクティック条件だけを確認するだけで構わない。

まず、ハミルトンの運動方程式の解 $(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n)$ をまとめて位相と呼び、 $\mathbf{x}$ と書く。また、 $\mathbf{x}$ の張る空間を位相空間と呼ぶ（詳細は、2.8 節）。この $\mathbf{x}$ は一般化座標と運動量の組であるが、本節の文脈では「正準変数」と呼ぶ。

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_n \\ p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{pmatrix} \quad (2.7.1)$$

これを用いて、ハミルトンの運動方程式(2.5.2)を書き直すと、

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dr_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dr_n}{dt} \\ \frac{dp_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dp_n}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial H}{\partial p_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial H}{\partial p_n} \\ -\frac{\partial H}{\partial r_1} \\ \vdots \\ -\frac{\partial H}{\partial r_n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \cdot & 0 & 1 & \cdot & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & \cdot & 0 & 0 & \cdot & 1 \\ -1 & \cdot & 0 & 0 & \cdot & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & \cdot & -1 & 0 & \cdot & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial H}{\partial r_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial H}{\partial r_n} \\ \frac{\partial H}{\partial p_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial H}{\partial p_n} \end{pmatrix}$$

略記して、

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{M} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}} \quad (2.7.2)$$

ただし、

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ -\mathbf{I} & \mathbf{0} \end{pmatrix} \quad (2.7.3)$$

ここで、 $\mathbf{x}$ を、 $R_1, \dots, R_n, P_1, \dots, P_n$ を成分とする $\mathbf{X}$ に変数変換する。つまり、

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_n \\ p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{pmatrix} \mapsto \mathbf{X} = \begin{pmatrix} R_1 \\ \vdots \\ R_n \\ P_1 \\ \vdots \\ P_n \end{pmatrix} \quad (2.7.4)$$

という変換をする。以下、 $p_1, \dots, p_n$ などは p とまとめて表記する。つまり

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} \mapsto \mathbf{X} = \begin{pmatrix} R \\ P \end{pmatrix} \quad (2.7.4')$$

それでは、シンプレクティック条件を導いてみる。まず、 $\mathbf{X}$ の時間微分から始める。

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dR}{dt} \\ \frac{dP}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial R}{\partial r} \frac{dr}{dt} + \frac{\partial R}{\partial p} \frac{dp}{dt} \\ \frac{\partial P}{\partial r} \frac{dr}{dt} + \frac{\partial P}{\partial p} \frac{dp}{dt} \end{pmatrix} \quad (2.7.5)$$

$\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{X}$ の変換のヤコビ行列 (Jacobian matrix) $\mathbf{J}$ を以下で定義すると、

$$\mathbf{J} \equiv \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \mathbf{x}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial R}{\partial r} & \frac{\partial R}{\partial p} \\ \frac{\partial P}{\partial r} & \frac{\partial P}{\partial p} \end{pmatrix} \quad (2.7.6)$$

(5)は、以下のようにすっきり書ける。

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{J} \frac{d\mathbf{x}}{dt} \quad (2.7.7)$$

(7)の右辺に (2)を代入すると、

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{J} \mathbf{M} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}} \quad (2.7.8)$$

ここで、 H を、 R と P の関数とみなすと、

$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial H(R,P)}{\partial r} \\ \frac{\partial H(R,P)}{\partial p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial H}{\partial R} \frac{\partial R}{\partial r} + \frac{\partial H}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial r} \\ \frac{\partial H}{\partial R} \frac{\partial R}{\partial p} + \frac{\partial H}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial R}{\partial r} & \frac{\partial P}{\partial r} \\ \frac{\partial R}{\partial p} & \frac{\partial P}{\partial p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial H}{\partial R} \\ \frac{\partial H}{\partial P} \end{pmatrix} = {}^t\mathbf{J} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{X}} \quad (2.7.9)$$

と書ける。ただし、 ${}^t\mathbf{J}$ は、 $\mathbf{J}$ の転置行列。(9)を使えば、(8)は、

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{J} \mathbf{M} {}^t\mathbf{J} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{X}} \quad (2.7.10)$$

と変形できる。さて、正準変換の場合は、(10)が(2)と同じ形、つまり、

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{M} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{X}} \quad (2.7.11)$$

にならなければいけない。よって、(10)と(11)を見比べれば、

$$\mathbf{J} \mathbf{M} {}^t\mathbf{J} = \mathbf{M}$$

が成り立つ。あるいは、

$${}^t\mathbf{J} \mathbf{M} \mathbf{J} = \mathbf{M} \quad (2.7.12)$$

と変形しても同値。これをシンプレクティック条件と呼ぶ。

なお、 $\mathbf{J}$ の行列式 $\det(\mathbf{J}) \equiv \mathcal{J}$ すなわちヤコビアン (Jacobian) の絶対値は、

$$|\mathcal{J}| = 1 \quad (2.7.13)$$

になることも簡単な計算で確かめられる。式(13)は、位相空間内での任意の閉空間の

体積がこの変換によって保存されることを示す（体積保存、詳しくは次節のリウヴィルの定理の項参照）。ただし、シンプレクティック性(12)は体積保存(13)よりも強い条件である。

また、二つのシンプレクティック変換のヤコビ行列を J_1, J_2 とすれば、それぞれ(12)を満たすから、その積の $J_1 J_2$ に関しては、

$${}^T(J_1 J_2) M (J_1 J_2) = {}^T J_2 {}^T J_1 M J_1 J_2 = {}^T J_2 M J_2 = M \quad (2.7.14)$$

となるので、やはり、シンプレクティックである。つまり、シンプレクティック変換を繰り返してもシンプレクティック変換になる。

以上まとめると、 $x \rightarrow X$ が正準変換ならば、式(12)が成り立つ。これを「シンプレクティック条件」と呼ぶ。シンプレクティックな変換を繰り返しても、やはりシンプレクティックになる。シンプレクティック変換は、次章での、MD の時間積分アルゴリズムの導出時に活躍することになる。

（ここまでで、次章「時間積分」のための力学の解説は終わったので、以下は飛ばして、次章に行っても構わない）。

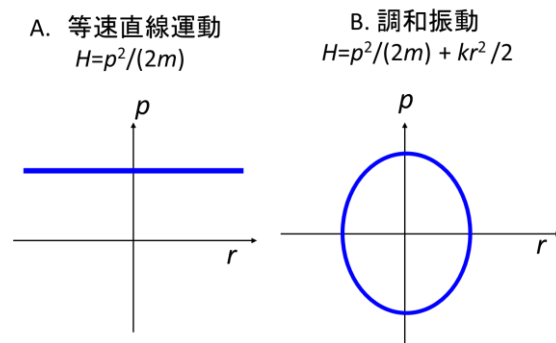
2.8. 位相空間とリウヴィル方程式

これ以降は、統計力学の基礎的内容なので、第9章「分子動力学法のための統計熱力学」と第10章「アンサンブル」の準備になる。具体的には、リウヴィルの定理、圧縮性、位相空間分布関数、リウヴィル方程式の説明をする。一方、これらのハミルトン系の性質は、2.10節の非ハミルトン系ではそのままでは成り立たず、変更を加える必要が出てくる。だが、非ハミルトン系を構築するためには、前提としてハミルトン系を理解する必要がある。

[1] 位相空間

2.5-2.7節のハミルトン形式の説明では、 N 体系の一般化座標と運動量をまとめて $2n$ ($n=3N$) 個の独立変数として扱った。この $2n$ 次元の空間を、位相空間 (Phase space) と呼ぶ。座標と運動量がかかっている空間だから、実在しない、観念的な空間である。なお、座標だけの空間は座標空間または配位空間 (Configurational space) と呼び、運動量だけの空間は運動量空間 (Momentum space) と呼ぶ。

図 2.8.1 位相空間内の流線の例



ある時刻におけるハミルトンの正準方程式 (2.5.2) の解 $\mathbf{x}=(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n)$ (2.7.1) は、この位相空間の中の一点として表すことができる。この点のことを「代表点」と呼ぶ。この代表点は、系の N 個の質点の運動全てを表現していることになる。 $\mathbf{x}$ は正準方程式 (運動方程式) に従って、時々刻々移動するが、その流線 (軌跡)⁷ は、系のハミルトニアンを $H(\mathbf{x})$ 、エネルギーを E_0 (初期条件 $\mathbf{x}_0$ で決まる一定値) と置けば、

$$H(\mathbf{x}) = E_0 \quad (2.8.1)$$

の超平面 (等エネルギー面) 上に制限される。 $2n$ 次元の空間の図示は難しいので、1 個の質点の 1 次元運動に関して、位相空間を例示してみよう (図 1)。 $\mathbf{x}$ の流線を青の線で示すと、等速直線運動ならば r によらず p が一定値だから直線 (図 1A)、調和振動ならば楕円になる (図 1B)。

古典力学では、初期条件 (初期速度と座標) により、その後の運動は一意的に決まる、という大前提がある。この条件の帰結として、位相空間では、例えば図 2A のように、複数の流線が交わることはない。なぜか? 仮に、図 2B のように、複数の流線が交わったとしよう。その交点 (黒丸) では、 p も r も同じ値である。そこから、左右に二つの流線が出ていくという

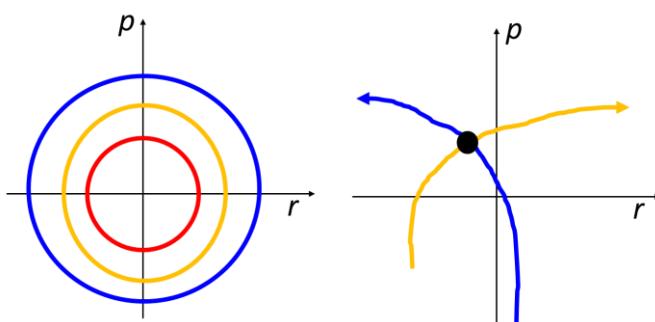
ことは、同じ初期条件から、

別々の運動が始まることになってしまう。これはあり得ない。よって、位相空間で、別々の流線が交わることは決してないのである。

なお、座標 r だけの座標空間や運動量 p だけの運動量空間では、別々の運動の流線が交わったり重なったりすることがあるので、混同しないこと。

図 2.8.2 位相空間での複数の流線

A. 流線は交わらない B. あり得ない流線の例



[2] 位相空間の非圧縮性

ハミルトン系については、「位相空間の非圧縮性 (Phase space incompressibility)」という性質がある (以下、特に、Tuckerman, 2010 に依っている)。ハミルトンの正準方程式 (2.5.2) を使うと

$$\dot{\mathbf{x}} = (\dot{r}_1, \dots, \dot{r}_n, \dot{p}_1, \dots, \dot{p}_n) = \left(\frac{\partial H}{\partial p_1}, \dots, \frac{\partial H}{\partial p_n}, -\frac{\partial H}{\partial r_1}, \dots, -\frac{\partial H}{\partial r_n} \right) \quad (2.8.2)$$

⁷ 流線=軌跡=トラジェクトリーである。だが、ここでは、第 1.1 節で定義した MD の出力のトラジェクトリーと区別するため、流線という語を使う。

である。 H は $\mathbf{x}$ の関数で、それを $\mathbf{x}$ の要素で微分したものも $\mathbf{x}$ の関数であるから、式(2)は、位相空間の「速度」 $\dot{\mathbf{x}}$ が「位置」 $\mathbf{x}$ の関数であることを示しており

$$\dot{\mathbf{x}} = \dot{\mathbf{x}}(\mathbf{x}) \quad (2.8.3)$$

この式(3)は、(2)式による運動が、流体力学でいう「流れ場」に相当することを示唆する。つまり、位置により、その流体の速度が決まっている、ということ。位相空間を流体とみなしたときの圧縮性 κ (Compressibility)は、 $\mathbf{x}$ を時間微分したベクトルを $\dot{\mathbf{x}}$ を使って、 $\nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}}$ と定義される。この κ は、(2)のハミルトンの運動方程式を使えば、

$$\kappa \equiv \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial^2 H}{\partial r_i \partial p_i} - \frac{\partial^2 H}{\partial p_i \partial r_i} \right) = 0 \quad (2.8.4)$$

で0になる。このようにハミルトン系では位相空間は圧縮されない、つまり、非圧縮性を持つ。一方、第2.10節の非ハミルトン系では、圧縮される、つまり、(4)が0にならない例が出てくる。

[3] リウヴィルの定理

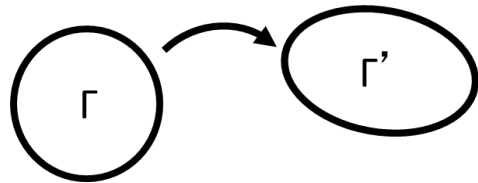
位相空間の体積保存、すなわちリウヴィルの定理については2.7節で簡単に触れたが、ここで詳細に説明する。リウヴィルの定理（位相空間の体積保存）とは、

「 $\mathbf{x}$ で張られる位相空間内の任意の閉領域 Γ の体積を Ω 、 $\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{X}$ の正準変換後の領域 Γ' の体積を Ω' と置くと、

$$\Omega = \Omega' \quad (2.8.5)$$

になること」

図 2.8.3 位相空間の体積保存



と定義できる。ただし、 Ω と Ω' は、積分の形で書けば、次式で定義される。

$$\Omega = \int_{\mathbf{x} \in \Gamma} d\mathbf{x}, \quad \Omega' = \int_{\mathbf{X} \in \Gamma'} d\mathbf{X} \quad (2.8.6)$$

あるいは、この定理は、(6)式の体積素片が保存されるという条件でも表される。

$$d\mathbf{X} = d\mathbf{x} \quad (2.8.7)$$

この式(7)を、2.7節の延長で簡単に証明してみよう。変数変換前後の積分の体積素片の関係は、変換のヤコビアン $J = \det(\mathbf{J})$ の絶対値 $|J|$ を使えば、

$$d\mathbf{X} = |J| d\mathbf{x} \quad (2.8.8)$$

である（多変数積分の変数変換の数学公式をそのまま使う）。念のため、(8)を書き下せば

$$dX_1 dX_2 \dots dX_{2n} = \left| \frac{\partial(X_1, X_2, \dots, X_{2n})}{\partial(x_1, x_2, \dots, x_{2n})} \right| dx_1 dx_2 \dots dx_{2n} \quad (2.8.9)$$

である。一方、シンプレクティック条件(2.7.12)において、行列 $\mathbf{M}$ の行列式を M と書いて、両辺の行列式を取れば、これも数学の公式より、

$$J^2 M = M$$

よって、

$$|J| = 1$$

であるから、(8)に代入すれば

$$d\mathbf{X} = d\mathbf{x} \quad (\text{再 } 2.8.7)$$

が導かれる。つまり、正準変換前後で体積素片に変化はなく、よって、任意の閉空間の体積は保存される。以上、リウヴィルの定理を簡単に証明できたのは、2.7節でシンプレクティック条件(2.7.12)という、体積保存よりも強い条件を導いておいて、それを使って証明したからである。

だが、圧縮性 κ (4)とリウヴィルの定理の関係を示しておきたいので、以下では、Tuckerman (2010)に倣って、(2.7.12)を直接には使わずに、もう一度(7)を導き、その過程で、圧縮性 κ との関係を示しておくことにする。

今までは、一般化座標と運動量を合わせた、位相空間座標の代表点を $\mathbf{x}$ 、 $\mathbf{X}$ と書いて、 $\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{X}$ の正準変換を議論してきた。だが、今後扱う変換は、要するに運動方程式を解いて $\mathbf{x}$ から時刻 t 後の $\mathbf{X}$ を求める、ということであるので、従来の $\mathbf{x}$ を $\mathbf{x}_0$ 、 $\mathbf{X}$ を $\mathbf{x}_t$ と記述することにする。もちろん、この変換が「時間変化」だとすぐわかるように表示し直ただけである。

あらためて、正準変換 $\mathbf{x}_0 \rightarrow \mathbf{x}_t$ のヤコビ行列 $\mathbf{J}$ は、行列式は $J = \det(\mathbf{J})$ 、また要素は $J_{ij} = \partial x_t^i / \partial x_0^j$ である。以下では、 J の時間変化を調べてみる。行列式に関する公式により

$$\frac{dJ}{dt} = \frac{d}{dt} \det(\mathbf{J}) = \frac{d}{dt} \exp(\text{Tr}(\ln(\mathbf{J})))$$

が成り立つ。ただし、 Tr はトレース (対角項の和) を示す。

これをさらに変形すると、

$$= \exp(\text{Tr}(\ln(\mathbf{J}))) \text{Tr} \left(\frac{d\mathbf{J}}{dt} \mathbf{J}^{-1} \right) = J \sum_{i,j} \left(\frac{dJ_{ij}}{dt} J^{-1}_{ji} \right) = \#$$

になる。ここで、

$$\frac{dJ_{ij}}{dt} = \frac{d}{dt} \frac{\partial x_t^i}{\partial x_0^j} = \frac{\partial \dot{x}_t^i}{\partial x_0^j}$$

一方、 $\mathbf{J}^{-1}$ は $\mathbf{J}$ の逆行列である。これは逆変換、つまり $\mathbf{x}_t \rightarrow \mathbf{x}_0$ のヤコビ行列だから、

$$J_{ji}^{-1} = \frac{\partial x_0^j}{\partial x_t^i}$$

これらを#に代入して、微分の連鎖律を適用すると

$$\# = J \sum_{i,j} \left(\frac{\partial \dot{x}_t^i}{\partial x_0^j} \frac{\partial x_0^j}{\partial x_t^i} \right) = J \sum_i \frac{\partial \dot{x}_t^i}{\partial x_t^i} = J \nabla_{\mathbf{x}_t} \cdot \dot{\mathbf{x}}_t$$

結局、以下の関係が得られる。

$$\frac{dJ}{dt} = J \nabla_{\mathbf{x}_t} \cdot \dot{\mathbf{x}}_t \quad (2.8.10)$$

この(10)の右辺の $\nabla_{\mathbf{x}_t} \cdot \dot{\mathbf{x}}_t$ 、どっかで見たような、と思えば、式(4)の圧縮性 κ なのである。そして、ハミルトン系では κ は 0 だから、結局

$$\frac{dJ}{dt} = 0 \quad (2.8.11)$$

で正準変換のヤコビアンは時間変化しない一定値であることがわかる。さらに、 $t=0$ では、 $\mathbf{x}_t = \mathbf{x}_0$ で恒等変換だから、ヤコビアンは 1。そして、時間変化しないので、永遠に

$$J = 1 \quad (2.8.12)$$

である。かくして、体積保存が、

$$d\mathbf{x}_t = d\mathbf{x}_0 \quad (2.8.13, \text{ただし } 2.8.7 \text{ の記法を変えただけ})$$

この方法でも証明されたわけである。加えて、圧縮性 κ が 0 であるので、体積が保存されることも明らかになった。それはそうだ「圧縮されなきゃ、体積は同じでしょ」ということ。流体力学と対応してるわけ。

[4] 位相空間分布関数とリウヴィル方程式

ハミルトン系の力学の説明の最後に、統計力学の予習をする。

すでに説明したように、初期条件（座標と速度） $\mathbf{x}_0$ を与えれば、運動状態の代表点 $\mathbf{x}$ は、 $2n$ 次元の位相空間の中を正準方程式に従って移動していく。代表点の一つの流線は一つの初期状態に対応し、二つの流線が交わることはない。だから、位相空間の領域は、異なる初期条件から出発した、様々な代表点の集合（アンサンブル）と考えられる。そこで、位相空間に確率の概念を導入する。つまり、位相空間のある領域に代表点が存在する確率を設定する。

初期条件を与えれば、その後の運動は一意に決定されるのに、なぜ、確率を導入する必要があるのだろうか。その理由は、対象の質点系として、1 個や 2 個ではなく、例えばアヴォガドロ数 6×10^{23} 個ぐらいからなる巨大系を考えているからである。この様な系では、初期条件を知ることができない。わかるのは、平均と揺らぎだけである。そういった状況なので、確率的な記述が必要になる。

代表点の位相空間内の存在確率を記述する確率密度分布関数、こと、「位相空間分布関数 (Phase space distribution function、あるいは、Ensemble distribution function)」は以下のように定義される。時刻 t で、代表点が位相空間の領域 Γ に存

在する確率を $P_t(\Gamma)$ とする。位相空間内のある一点 $\mathbf{x}=(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n)$ を含む微小領域 $d\mathbf{x}=dr_1 \dots dr_n dp_1 \dots dp_n$ に着目する。そのときその微小領域に代表点が存在する確率 $P_t(d\mathbf{x})$ は、微小体積に比例するだろう。つまり、

$$P_t(d\mathbf{x}) = \phi(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} \quad (2.8.14)$$

であるが、この比例係数 $\phi(\mathbf{x}, t)$ を位相空間分布関数と呼ぶ。

$\phi(\mathbf{x}, t)$ には、次のような性質がある。まず、 $\phi(\mathbf{x}, t)$ は確率密度分布関数なので、一般の確率密度分布関数が持つ以下の性質を持つ。

$$\phi(\mathbf{x}, t) \geq 0 \quad (2.8.15)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \phi(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} = 1 \quad (2.8.16)$$

(16) は、正規化（規格化）条件と呼ばれる。さらに、座標と運動量、つまり位相 $\mathbf{x}$ の関数である任意の物理量 $F(\mathbf{x})$ の、時刻 t における平均値は

$$\langle F \rangle_t = \int_{-\infty}^{\infty} F(\mathbf{x}) \phi(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} \quad (2.8.17)$$

で計算できる。式(17)において、 $\mathbf{x}$ 、つまり $r_1, \dots, p_1, \dots$ は単なる積分変数であって、時刻 t で変化する力学変数ではない。力学系の時間変化は、 $F(\mathbf{x})$ ではなく、 $\phi(\mathbf{x}, t)$ で記述されることに注意（並木、1991）。

ここで、ハミルトン系における $\phi(\mathbf{x}, t)$ が満たすべき方程式、「リウヴィル方程式」を求めてみる⁸。以下では、微小空間内の各点が時間 t に沿って移動すると考えるので、代表点は $\mathbf{x}_t$ と書く。すると、この微小空間内で質点の生成も消滅も起こらないから、確率保存則により、

$$P_t(d\mathbf{x}) = \phi(\mathbf{x}_t, t) d\mathbf{x}_t = \text{constant} \quad (2.8.18)$$

になるはずである。ところが、リウヴィルの定理(13)により、微小空間の体積 $d\mathbf{x}_t$ は一定だから、 ϕ も一定でなければならない。

$$\phi(\mathbf{x}_t, t) = \phi(\mathbf{x}_0, 0) \quad (2.8.19)$$

⁸ この方程式の導き方には、位相空間の局所系とともに移動する運動座標系を使う「ラグランジェ流」と、位相空間内に固定された小領域への物質の流入を調べる「オイラー流」の二つの見方がある。結果は最終的には同じになるが、本書では、並木(1990)や Tuckerman (2010)に倣って、ラグランジェ流を紹介した。この方法なら、リウヴィルの定理（体積保存）を直接使える、という利点がある。

よって、(18)は、次のように書ける。

$$\phi(\mathbf{x}_t, t) d\mathbf{x}_t = \phi(\mathbf{x}_0, 0) d\mathbf{x}_0 \quad (2.8.20)$$

また、 ϕ が一定だから、その時間微分は0である。

$$\frac{d}{dt} \phi(\mathbf{x}_t, t) = \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{d\mathbf{x}_t}{dt} \cdot \frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{x}_t} = \frac{\partial \phi}{\partial t} + \dot{\mathbf{x}}_t \cdot \nabla_{\mathbf{x}_t} \phi = 0 \quad (2.8.21)$$

この式(21)が、 $\phi(\mathbf{x}_t, t)$ が満たすべき方程式（リウヴィル方程式）である。方程式(21)を別の形で表現してみよう。

$$\dot{\mathbf{x}}_t \cdot \nabla_{\mathbf{x}_t} \phi = \sum_{i=1}^n \left(\dot{r}_i \frac{\partial \phi}{\partial r_i} + \dot{p}_i \frac{\partial \phi}{\partial p_i} \right)$$

ハミルトンの正準方程式(2.5.2)を代入し、
ポアソン括弧(2.5.5)を使うと

$$= \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial \phi}{\partial r_i} \frac{\partial H}{\partial p_i} - \frac{\partial \phi}{\partial p_i} \frac{\partial H}{\partial r_i} \right) = \{ \phi, H \}$$

なので、(21)に戻せば、リウヴィル方程式は次のように表記できる。

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \{ \phi, H \} = 0 \quad (2.8.22)$$

あるいは、リウヴィル演算子 $\mathbf{D}_H$ (2.5.8)を使って、

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \mathbf{D}_H \phi = 0 \quad (2.8.23)$$

と書くこともできる。式(21)、(22)、(23)は、表記方法が違うだけで、等価だから、目的に応じてわかりやすいものを使えばよい。

以上の議論は、ハミルトン系であれば、熱平衡かどうかにかかわらず成り立つ。以下では、熱平衡状態に限定して、リウヴィル方程式を解いて、 ϕ がどういう関数になるか調べてみる。物理量 $F(\mathbf{x})$ の時刻 t での位相平均 $\langle F \rangle_t$ は式(17)で表される。熱平衡下では、物理量の期待値は時刻 t によらず一定になるので、式(17)は

$$\langle F \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} F(\mathbf{x}) \phi(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} = \text{constant} \quad (2.8.24)$$

よって、その時間微分は0。

$$\frac{d}{dt} \langle F \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} F(\mathbf{x}) \left(\frac{\partial \phi(\mathbf{x}, t)}{\partial t} \right) d\mathbf{x} = 0 \quad (2.8.25)$$

式(25)が任意の物理量 $F(\mathbf{x})$ に対して成立するには、

$$\left(\frac{\partial \phi(\mathbf{x}, t)}{\partial t} \right)_{\mathbf{x}} = 0 \quad (2.8.26)$$

であれば必要十分、つまり、 ϕ が時刻 t に陽には依存しなければよい。その場合、リウヴィル方程式(22)は、

$$\{\phi, H\} = 0 \quad (2.8.27)$$

という形になる。方程式(27)の一般解は、 $\phi(\mathbf{x})$ が、ハミルトニアン $H(\mathbf{x})$ の任意の関数 $f(H(\mathbf{x}))$ に比例する形になる。さらに、式(16)を満たすべく、正規化すれば、

$$\phi(\mathbf{x}) = \frac{1}{Z} f(H(\mathbf{x})) \quad (2.8.28)$$

ただし、

$$Z = \int f(H(\mathbf{x})) d\mathbf{x} \quad (2.8.29)$$

この正規化定数 Z は、分配関数(partition function) または状態和 (state sum) と呼ばれる。

別の面から $\phi(\mathbf{x})$ を考えると、 $\mathbf{x}$ の時間発展を与える運動方程式 (正準方程式 2.5.2) に、時間に依存しない保存量 (拘束条件) が n_c 個ある場合は、その保存量 (例えばハミルトニアン=全エネルギー) を $\Lambda_k(\mathbf{x})$ 、その値を λ_k とすれば、デルタ関数 $\delta(\cdot)$ を使って、

$$\phi(\mathbf{x}) = \prod_{k=1}^{n_c} \delta(\Lambda_k(\mathbf{x}) - \lambda_k) \quad (2.8.30)$$

となる (規格化定数は省いた形)。つまり、 $\mathbf{x}$ は拘束を満たす範囲の超平面上のみに存在する。この関係は MD の定温・定圧アルゴリズム導出で重要になる。

2.9. ハミルトン系の力学のまとめ

以上、本書で紹介する MD のアルゴリズム導出に必要なハミルトン系の性質を説明した。ここで、次節の非ハミルトン系の前段階として、2.5-7 で説明したハミルトン系の力学を、省略してしまった部分も含めて、Tuckerman et al. (1999) に倣って、もう一度、駆け足でまとめてみる。

質点系の位相 (一般化座標と運動量) の代表点 $\mathbf{x}$ の時間発展は、ハミルトニアン $H(\mathbf{x})$ から導かれる正準方程式(2.5.2)で記述されるが、この運動方程式は

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{x}) \quad (2.9.1)$$

という形に書ける。ただし、 $\mathbf{A}(\mathbf{x}) = \mathbf{A}(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \{\partial H / \partial \mathbf{p}, -\partial H / \partial \mathbf{r}\}$ 。また、 $\mathbf{A}(\mathbf{x})$ に t は陽に入っていないのに注意。位相空間の圧縮性 κ は 0、つまり、位相空間を流体だと考えると、伸縮しない。

$$\kappa \equiv \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = 0 \quad (\text{再 } 2.8.4)$$

関連して、リウヴィルの定理により、時刻 0 に位相空間 $\mathbf{x}_0$ に $d\mathbf{x}_0$ の微小体積を占めている代表点が、(1)に従って時刻 t に $\mathbf{x}_t$ に移っても占める体積 $d\mathbf{x}_t$ は不変である。

$$d\mathbf{x}_t = d\mathbf{x}_0 \quad (\text{再 } 2.8.13)$$

この関係が成り立つとき、 $d\mathbf{x}$ は位相空間の「不変測度 (invariant measure)」である

と言う。体積不変が成り立つとき、位相空間分布関数 $\phi(\mathbf{x}, t)$ は保存され、時間変化しない。よって、

$$\phi(\mathbf{x}_t, t) d\mathbf{x}_t = \phi(\mathbf{x}_0, 0) d\mathbf{x}_0 \quad (\text{再 } 2.8.20)$$

が成り立つ。また、 ϕ は以下のリウヴィル方程式を満たす。

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{\partial \phi}{\partial t} + \dot{\mathbf{x}}_t \cdot \nabla_{\mathbf{x}_t} \phi = 0 \quad (\text{再 } 2.8.21)$$

運動方程式(1)が、 n_c 個の保存量（拘束条件）を持つ場合は、

$$\phi(\mathbf{x}) = \prod_{k=1}^{n_c} \delta(\Lambda_k(\mathbf{x}) - \lambda_k) \quad (\text{再 } 2.8.30)$$

と表すことができる。

熱平衡条件下では、系の分配関数は

$$Z = \int \phi(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (2.9.2)$$

で表され、任意の物理量 $F(\mathbf{x})$ の位相平均は

$$\langle F \rangle = \frac{1}{Z} \int F(\mathbf{x}) \phi(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (2.9.3)$$

で計算できる。MD で得られるのは、時間平均 $\bar{F}$ だが、

$$\bar{F} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_t^{\tau} F(\mathbf{x}(t)) dt \quad (2.9.4)$$

エルゴード仮説が成り立つ場合は、両者は一致する。

$$\bar{F} = \langle F \rangle \quad (2.9.5)$$

以上を確認した上で、次節の非ハミルトン系に移ることにする。

2.10. 非ハミルトン系の力学

前節までは、通常の古典力学＝ハミルトン系を扱った。だが、第10章「アンサンブル」で紹介するMDのアルゴリズムは、ハミルトン系ではなく、非ハミルトン系（non-Hamiltonian system）を仮定して作られるものが多い。というのは定温や定圧条件は、“架空の”熱浴やピストンを使って表現するため、ハミルトン系の力学では記述できないことが多いからである。非ハミルトン系では、2.1-2.8で説明した公式は、通常、そのままでは適用できない。そこで、非ハミルトン系の扱いを知っておく必要がある。

前節までのハミルトン系に関する理論は、解析力学の教科書ならば、表現方法や論の組み立ては違っても、どれにでも載っている。だが、本節で紹介する非ハミルトン系の理論は、Mark E. Tuckerman、Glenn Martyna、およびその共同研究者たちが整理・体系化したものなので、彼らの論文や教科書を読まないとその全貌がつかめない

(Tuckerman et al, 1999, 2001, 2006, 2010, 他)⁹。果たして筆者が正しく理解しているかどうか、いささか心許ないが、彼らの非ハミルトン系の理論を、できる範囲で説明することにする¹⁰。基礎となるハミルトン系の性質は2.9にまとめておいたから、以下の説明では、それが非ハミルトン系で、どう変更、拡張されるか、に重点を置いて記述する。

[1] 運動方程式と圧縮性

非ハミルトン系では、ハミルトニアンは存在しないから、「ハミルトニアンから正準方程式＝運動方程式を導く」というわけにはいかない。「はじめに運動方程式ありき」なのである。

まずは、ハミルトン系の(2.9.1)に対応して、非ハミルトン系の運動方程式を次のように書く。 ξ は、(2.9.1)の $A(x)$ と違い、 x だけでなく t にも陽に依存しているのに注意。 ξ は、少なくとも1階は微分可能な連続ベクトル関数、という以外には何の条件や制約は入れずに議論する。

$$\dot{x} = \xi(x, t) \quad (2.10.1)$$

式(1)の運動方程式を解いて実現される位相空間の圧縮性 κ は、 x と t の両方に依存する。また、(2.8.4)とは違って、非ハミルトン系では、一般的には、0にならない(ただし、例外的に、0になる場合もある。)

$$\kappa(x, t) \equiv \nabla_x \cdot \dot{x} = \nabla_x \cdot \xi(x, t) \quad (2.10.2)$$

かくして、非ハミルトン系の位相空間は膨れたり縮んだりする。つまり、「歪んで」いる。ハミルトン系の位相空間が一様なとは違う。これが以降の議論の基礎になる。

[2] 一般化されたリウヴィルの定理

非ハミルトン系で $x_0 \rightarrow x_t$ へと変換するときのヤコビ行列を J 、その行列式を J とすれば、ハミルトン系と同様に次式(2.8.10改)が成り立つ。

$$\frac{dJ}{dt} = J \nabla_{x_t} \cdot \dot{x}_t = \kappa(x, t) J \quad (2.10.3)$$

⁹ 非ハミルトン系の研究は、もっと前からいろいろあるそうなのだが、筆者にはとても先行研究を紹介する力はない。Tuckerman たちの論文の引用文献を参照して欲しい。

¹⁰ 実のところ、非ハミルトン系の力学は、愚鈍な筆者にとっては難しすぎるので、本書に入れるつもりはなかった。Tuckerman たちの論文や教科書を斜め読みすると、見慣れない数式の羅列に加えて、「Lee algebra (リー代数)」だの「Riemannian manifold (リーマン多様体)」などというオソロシイ用語まで出てくる。しかし、第10章の定温定圧アルゴリズムの解説を書いているうちに、避けて通れないことを悟ったので、腹をくくって解説を試みることにした。

だが、非ハミルトン系では、(2)式の説明の通り、圧縮性 κ は0ではないので、 $J \neq 1$ にはならない。よって、リウヴィルの定理（体積保存） $dx_0 = dx_t$ (2.8.13) は成り立たない。

しかし、リウヴィルの定理は、以下のように一般化することができる。位相空間 $\mathbf{x}$ と変換のヤコビアン J に、時刻 t の関数だとわかるように t の添え字を付ける。式(3)は

$$\frac{dJ_t}{J_t} = \kappa(\mathbf{x}_t, t) dt$$

だから、これを積分すると、

$$\ln(J_t) - \ln(J_0) = \int_0^t \kappa(\mathbf{x}_\tau, \tau) d\tau$$

J_0 は、時刻 $0 \rightarrow 0$ のヤコビアンだから1である。また、関数 $w(\mathbf{x}_t, t)$ を

$$w(\mathbf{x}_t, t) \equiv \int_0^t \kappa(\mathbf{x}_\tau, \tau) d\tau \quad (2.10.4)$$

と定義すれば、

$$\ln(J_t) = w(\mathbf{x}_t, t) - w(\mathbf{x}_0, 0)$$

よって、変換のヤコビアンは

$$J_t = \exp[w(\mathbf{x}_t, t) - w(\mathbf{x}_0, 0)] \quad (2.10.5)$$

になる。この式より $J_t > 0$ がわかる。さて、2.8節で示した通り、位相空間の体積は以下の式で時間発展するので、

$$d\mathbf{x}_t = J_t d\mathbf{x}_0 \quad (2.8.8 \text{ 改})$$

である。ここに、(5)式を代入して整理すれば、次の「一般化されたりウヴィルの定理」が得られる。

$$\exp(-w(\mathbf{x}_t, t)) d\mathbf{x}_t = \exp(-w(\mathbf{x}_0, 0)) d\mathbf{x}_0 \quad (2.10.6)$$

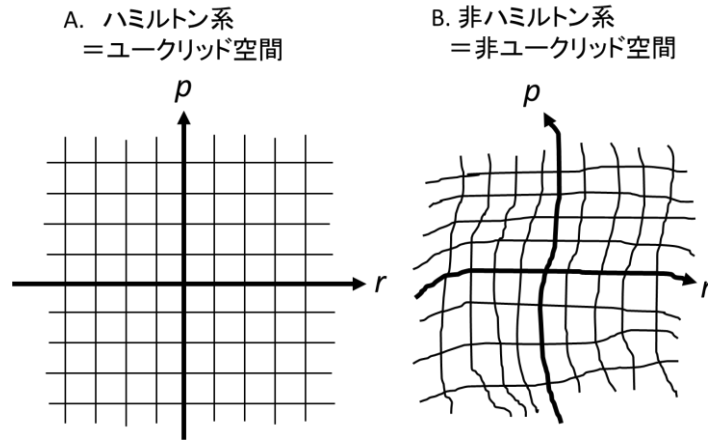
この定理は、非ハミルトン系では、単純な体積 $d\mathbf{x}$ ではなく、「重み付けされた体積」 $\exp(-w(\mathbf{x}, t)) d\mathbf{x}$ が不変測度であることを示している。式(6)の w が0のとき、つまり、圧縮性 κ が0のときには、(6)は、「リウヴィルの定理 $dx_0 = dx_t$ 」に戻る。というわけで、(6)は、ハミルトン系の体積保存則を、非ハミルトン系で位相空間が歪んでいる場合に、拡張した形になっている。

[3] 一般化されたりウヴィル方程式

さて、ここまでも、うんざりするほど抽象的で難しいのに、これ以降はリーマン幾何学が出てきて、さらにややこしくなる。が、できるだけさらりと済ますことにする。

ハミルトン系で体積が保存される、ということは、ハミルトン系の位相は「まっすぐで一様で平坦な空間＝ユークリッド空間（図 1A）」¹¹を移動していることを示す。翻って、非ハミルトン系の式(6)は、位相 $\mathbf{x}$ が、「歪んだ空間＝非ユークリッド空間」を動き回っていることを示している。そこで、歪んだ空間（図 1B）の記述に、リーマン幾何学を使う¹²。

図 2.10. 1 位相空間。A のユークリッド空間は平坦だが、B の非ユークリッド空間は歪んでる。



式(6)の重み $\exp(-w(\mathbf{x}_t, t))$ は、リーマン幾何学で“metric determinant factor 位相空間計量 ($\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}$)”¹³と呼ばれる量とみなせる。

$$\exp(-w(\mathbf{x}_t, t)) = \sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)} \quad (2.10.7)$$

ただし、 $g(\mathbf{x}_t, t)$ は、計量テンソル (metric tensor) $\mathbf{g}(\mathbf{x}_t, t)$ の行列式である。テンソル $\mathbf{g}(\mathbf{x}_0, 0)$ がこの位相空間の幾何を決める計量テンソルとすると、テンソル $\mathbf{g}(\mathbf{x}_t, t)$ は、 $\mathbf{g}(\mathbf{x}_0, 0)$ から $\mathbf{x}_0 \rightarrow \mathbf{x}_t$ の変換により得られる。変換のヤコビアン(5)は、

$$J_t = \frac{\sqrt{g(\mathbf{x}_0, 0)}}{\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}} \quad (2.10.8)$$

と表せる。また、一般化されたリウヴィルの定理(6)は、

$$\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)} d\mathbf{x}_t = \sqrt{g(\mathbf{x}_0, 0)} d\mathbf{x}_0 \quad (2.10.9)$$

とも書ける。

この位相空間において、リウヴィル方程式

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \dot{\mathbf{x}}_t \cdot \nabla_{\mathbf{x}_t} \phi = 0 \quad (\text{再 } 2.8.21)$$

は、結論だけ書くと

¹¹ 感覚的な表現で申し訳ないが、言わんとすることはわかっていただけたらと思う。

¹² という、解釈が正確なのかどうかあんまり自信がないけれど...

¹³ 少なくとも本書では、 $g(\mathbf{x}_t, t)$ という量の自乗根だからどうのこうの、などと深く考えずに、単に $\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}$ で一つの関数を表す記号だと思っておけば十分である。 $\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}$ は、空間の歪み具合を示す量であり、1 から遠い値を取るほどユークリッド空間から離れる、と説明しておけば、当たらずといえども遠からず、かな、多分。

$$\frac{\partial(\phi\sqrt{g})}{\partial t} + \nabla_{\mathbf{x}} \cdot (\phi\sqrt{g}\dot{\mathbf{x}}) = 0 \quad (2.10.10)$$

という形に拡張できる（導出は複雑なので、Tuckerman et al., 1999 の原著を参照）。式(10)を「一般化されたリウヴィル方程式」と呼ぶ。この式は、平衡、非平衡に関わらず成立する。ハミルトン系の場合は、 $\sqrt{g}=1$ かつ $\nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = 0$ なので、これらを代入すれば (10)は(2.8.21)に戻る。つまり(10)はハミルトン系のリウヴィル方程式を包含している。

式(10)から式(1)(3)(7)(8)を使って、 $\sqrt{g}$ を消すと、次の関係が得られる（証明は、付録 2A2）。

$$\frac{d\phi(\mathbf{x},t)}{dt} = \frac{\partial\phi(\mathbf{x},t)}{\partial t} + \xi(\mathbf{x},t) \cdot \nabla_{\mathbf{x}}\phi(\mathbf{x},t) = 0 \quad (2.10.11)$$

式(11)は、ハミルトン系と同様に、非ハミルトン系でも $\phi(\mathbf{x}, t)$ が保存される、つまり時間変化しないという、重要な結論を示す。式(11)と (9)から、以下の関係が得られるが、

$$\phi(\mathbf{x}_0, 0)\sqrt{g(\mathbf{x}_0, 0)}d\mathbf{x}_0 = \phi(\mathbf{x}_t, t)\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}d\mathbf{x}_t \quad (2.10.12)$$

これは、ハミルトン系の $\phi(\mathbf{x}_t, t)d\mathbf{x}_t = \phi(\mathbf{x}_0, 0)d\mathbf{x}_0$ (2.8.20)を拡張したものである。

[4] 熱平衡での位相空間分布関数

以上は、平衡、非平衡に関わらず成り立つ議論だった。これ以降は、熱平衡条件下での議論を行う。

熱平衡下では、 ϕ も $\sqrt{g}$ も時刻 t に陽に依存しないから、(12)は、

$$\phi(\mathbf{x}_t)\sqrt{g(\mathbf{x}_t)}d\mathbf{x}_t = \phi(\mathbf{x}_0)\sqrt{g(\mathbf{x}_0)}d\mathbf{x}_0 \quad (2.10.13)$$

と書ける。時刻に陽には依存しないため、非ハミルトン系でも、ハミルトン系と同様に、任意の時刻に、物理量の位相平均を求めることができる。非ハミルトン系の出発点になった運動方程式(2.10.1)も、熱平衡下では、陽な時刻依存性がなくなるので、

$$\dot{\mathbf{x}} = \xi(\mathbf{x}) \quad (2.10.14)$$

そして、一般化リウヴィル方程式(11)は、

$$\xi(\mathbf{x}) \cdot \nabla_{\mathbf{x}}\phi(\mathbf{x}) = 0 \quad (2.10.15)$$

と簡単になる。だが、これだけでは、位相空間分布関数 $\phi(\mathbf{x})$ を求めることはできない。ハミルトン系では、(2.8.22)みたいにポアソンのカッコ式を使い、(2.8.28)の形で ϕ を求めることができるけれど、非ハミルトン系では、一般的にはできない。というのは、そもそもハミルトニアン H がないのだから。

では、どうやって ϕ を求めるか？ と言うと、ハミルトン系と同様に保存量を使って ϕ を表すことが可能である。つまり、運動方程式(14)により、次の n_c 個の量が保存（拘束）されるとする。

$$\Lambda_k(\mathbf{x}) = \lambda_k \quad (k = 1, \dots, n_c) \quad (2.10.16)$$

熱平衡下において、位相 $\mathbf{x}$ は、条件(16)の範囲に等確率で出現する。つまり、

$$\phi(\mathbf{x}) = \prod_{k=1}^{n_c} \delta(\Lambda_k(\mathbf{x}) - \lambda_k) \quad (2.10.17)$$

と表すことができる（正規化していない表現）。このとき、分配関数は

$$Z = \int \phi(\mathbf{x}) \sqrt{g(\mathbf{x})} d\mathbf{x} = \int \prod_{k=1}^{n_c} \delta(\Lambda_k(\mathbf{x}) - \lambda_k) \sqrt{g(\mathbf{x})} d\mathbf{x} \quad (2.10.18)$$

で計算する。ハミルトン系 (2.9.2) の $d\mathbf{x}$ ではなく、非ハミルトン系の不変測度 $\sqrt{g(\mathbf{x})} d\mathbf{x}$ で積分している。第10章では、式(18)を使って、様々な方法のアンサンブルの種類を導くことになる。

以上、非ハミルトン系の概略を示した。MD への応用については、第10章で紹介する。

第2章のまとめ

MD の基礎となる古典力学を、駆け足で復習した。運動方程式は、ニュートン形式、ラグランジュ形式、ハミルトン形式があるが、MD のアルゴリズム導出には、ハミルトン形式が便利である。外力が掛らない力学系では、運動量、角運動量、エネルギーが保存するが、これらの保存則は MD プログラムの精度検証に用いられる。古典力学系の持つ特質のうち、特に時間反転対称性とシンプレクティック性の二つは、MD の時間積分アルゴリズム導出の際に重要視される。さらに、古典力学のハミルトン系を拡張した非ハミルトン系は、定温や定圧 MD の理論的基礎となる。本章の内容は、第3章「時間積分」、第9章「分子動力学法のための統計熱力学」、第10章「アンサンブル」で頻繁に再訪することになる。

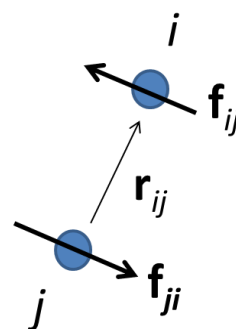
付録 2A1. 作用反作用の弱法則と角運動量

この付録は、MD とは関係ないから、暇つぶしに読んでいただければ結構である。

本文 2.3 節で、外力が掛らない孤立系で、作用反作用の「強」法則が成り立つ場合は、角運動量が保存することを紹介した。では、作用反作用の「弱」法則しか成り立たない場合は、どうなるか？ 以下では、例を上げて、弱法則の場合は、一般には角運動量が保存しないことを示す。

具体的には、 xy 平面に拘束された、質量 m の質点 ij の間に、ベクトル $\mathbf{r}_{ij}$ に平行ではなく、直角に力が働く場合を例に

図 2A1.1 作用反作用の弱法則しかかなりたない例



取る。自然界にこのようなへそ曲がりの力があるかどうかは、ここでは問わない。話を簡単にするため、物理量は無次元化しておく。質点の座標を

$$\mathbf{r}_i = (x_i, y_i), \mathbf{r}_j = (x_j, y_j)$$

とおく。運動量 $\mathbf{p}_i, \mathbf{p}_j$ は、速度と一致する。

この系のポテンシャルエネルギー U を以下で定義する。

$$U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) = (x_i - x_j)(y_i - y_j) (= x_{ij}y_{ij}) \quad (2A.1)$$

このとき、質点に掛る力は、

$$\mathbf{f}_i = \left(-\frac{\partial U}{\partial x_i}, -\frac{\partial U}{\partial y_i} \right) = (-y_{ij}, -x_{ij})$$

$$\mathbf{f}_j = \left(-\frac{\partial U}{\partial x_j}, -\frac{\partial U}{\partial y_j} \right) = (y_{ij}, x_{ij}) \quad (2A1.2)$$

となるが、外力が掛っていないから、それぞれの力は、相互に及ぼす内力である。つまり、

$$\mathbf{f}_i = \mathbf{f}_{ij}, \mathbf{f}_j = \mathbf{f}_{ji} \quad (2A1.3)$$

よって、

$$\mathbf{f}_{ij} = -\mathbf{f}_{ji} = (-y_{ij}, -x_{ij}) \quad (2A1.4)$$

を満たすので、作用反作用の弱法則を満たすのは明らか。だが、 $\mathbf{r}_{ij}$ に平行ではないので、強法則は満たさない。この例では、平行ではなく直角になっている。

さて、二つの質点の運動方程式は以下の通り。

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} &= \mathbf{v}_i, m \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \mathbf{f}_i \\ \frac{d\mathbf{r}_j}{dt} &= \mathbf{v}_j, m \frac{d\mathbf{v}_j}{dt} = \mathbf{f}_j \end{aligned} \quad (2A1.5)$$

これをもとに、角運動量を時間微分してみる。2.3 節の通り途中まで変形すれば

$$\frac{dL}{dt} = \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_{ij} + \mathbf{r}_j \times \mathbf{f}_{ji} = \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_{ij} - \mathbf{r}_j \times \mathbf{f}_{ij} = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) \times \mathbf{f}_{ij} = -\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{f}_{ij} \quad (2A1.6)$$

2.3 節では、この時点で、強法則の $\mathbf{f}_{ij} = \alpha \mathbf{r}_{ij}$ を使って 0 にしたわけである。だが、今回の例では、弱法則しか成り立たないので、(6)は 0 にならない。つまり、角運動量は保存しない。

せっかくだから、(1)の形のポテンシャル下の運動はどうなるかを、調べてみる。2 体系なので、重心運動と相対運動に分けることができ、相対座標 $\mathbf{r}_{ij}$ の方程式は以下（重心は、等速直線運動なので略）。計算を簡単にするために、 $m=2$ にすれば、換算質量は $\mu=1$ になるから、相対座標 $\mathbf{r}_{ij}$ の運動方程式は、。

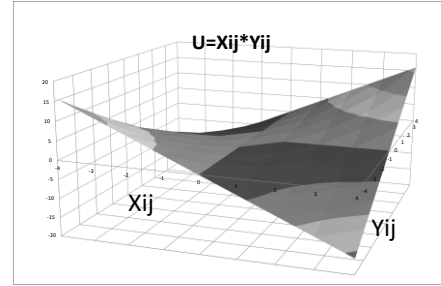
$$\frac{d^2 \mathbf{r}_{ij}}{dt^2} = \mathbf{f}_{ij}$$

これを書き下せば

$$\frac{d^2 x_{ij}}{dt^2} = -y_{ij} \quad (2A1.7)$$

$$\frac{d^2 y_{ij}}{dt^2} = -x_{ij} \quad (2A1.8)$$

この相対座標で式(1)のポテンシャル U を図示すると、図2のような、双曲放物面になる。これを見ただけでわかるように、このポテンシャル面の運動は、初期条件に大きく依存する、不安定な挙動を示すはず。

 図 2A1.2 $U = x_{ij}y_{ij}$


さて、(7)をさらに時間で2回微分して、さらに(8)を使えば、

$$\frac{d^4 x_{ij}}{dt^4} = x_{ij} \quad (2A1.9)$$

式(9)の一般解は、 a, b, c, d を初期値依存の任意定数として、

$$x_{ij}(t) = ae^t + be^{-t} + c \sin t + d \cos t \quad (2A1.10)$$

一方、 y_{ij} は、(2A.10)を(2A.7)に代入して解けば、

$$y_{ij}(t) = -ae^t - be^{-t} + c \sin t + d \cos t \quad (2A1.11)$$

速度は(10,11)を微分して

$$v^x_{ij}(t) = ae^t - be^{-t} + c \cos t - d \sin t \quad (2A1.12)$$

$$v^y_{ij}(t) = -ae^t + be^{-t} + c \cos t - d \sin t \quad (2A1.13)$$

a, b, c, d の任意定数は、(10)-(13)の4つの初期値によって決まる。

念のため、エネルギー保存則が成り立つことをチェックしておく。換算質量 $\mu=1$ なので、運動エネルギーは、 $K=1/2(v^x_{ij}{}^2 + v^y_{ij}{}^2)$ だから、全エネルギー E は、 K と U を足して、

$$E = K + U = \frac{1}{2}(v^x_{ij}{}^2 + v^y_{ij}{}^2) + x_{ij}y_{ij} =$$

$$\dots = -4ab + c^2 + d^2$$

となることがわかり、これは、時間 t によらない定数だから、エネルギー保存則が成り立っている。

さて、問題の発端の角運動量 L を調べる。重心を原点に取った角運動量を計算してみる。

$$\mathbf{L} = \mathbf{r}_i \times \mathbf{p}_i + \mathbf{r}_j \times \mathbf{p}_j = \frac{1}{2}\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{p}_i - \frac{1}{2}\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{p}_j = \frac{1}{2}\mathbf{r}_{ij} \times (\mathbf{p}_i - \mathbf{p}_j) = \frac{m}{2}\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{v}_{ij}$$

ここでは xy 平面に限定した運動なので、 L の z 成分のみが値を持つ。それは、

$$\begin{aligned} L_z &= \frac{m}{2}(y_{ij}v^x_{ij} - x_{ij}v^y_{ij}) = \dots \\ &= 2\sqrt{2}\left(ae^t\left(c\sin\left(t - \frac{\pi}{4}\right) + d\sin\left(t + \frac{\pi}{4}\right)\right) + be^{-t}\left(-c\sin\left(t + \frac{\pi}{4}\right) + d\sin\left(t - \frac{\pi}{4}\right)\right)\right) \end{aligned}$$

という形になる。これは、当然時間変化をする。というわけで、この力に関する限りは、角運動量は保存しない。

以上、作用反作用の弱法則しか成り立たない、たとえば保存力(1)のような場合、角運動量が保存しないことを示した。

この例は、数学的な遊びで、多分、こんな運動はないのだろう。というのは、有馬・大槻(1991)「角運動量保存則」によれば、角運動量保存則は、マクロでもミクロでも成り立つ、きわめて基本的で普遍的な保存則なのだそう。

現実には、作用反作用の法則や角運動量の保存が、一見、成り立たなくなるのは、電磁気学の分野である。Goldstein et al. (2002)の教科書によると、ビオ＝サヴァールの法則に従って相互作用する電荷の間では、作用反作用の法則は強弱とも成り立たず、運動量も各運動量もそのままの形では、保存しない。だが、場の運動量や各運動量まで考慮すれば保存するという。

ともあれ、MDとは直接関係ないが、お遊び的に調べてみたわけ。

付録 2A2. 一般化リウヴィル方程式の変形

この付録では、本文の一般化リウヴィル方程式

$$\frac{\partial(\phi(\mathbf{x},t)\sqrt{g(\mathbf{x},t)})}{\partial t} + \nabla_{\mathbf{x}} \cdot (\phi(\mathbf{x},t)\sqrt{g(\mathbf{x},t)}\dot{\mathbf{x}}) = 0 \quad (\text{再 2.10.10})$$

から、 $\sqrt{g}$ を消して、以下の関係を導く。

$$\frac{d\phi(\mathbf{x},t)}{dt} = \frac{\partial\phi(\mathbf{x},t)}{\partial t} + \xi(\mathbf{x},t) \cdot \nabla_{\mathbf{x}}\phi(\mathbf{x},t) = 0 \quad (\text{再 2.10.11})$$

その際に、

$$\dot{\mathbf{x}} = \xi(\mathbf{x},t) \quad (\text{再 2.10.1})$$

$$\kappa(\mathbf{x},t) \equiv \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \xi(\mathbf{x},t) \quad (\text{再 2.10.2})$$

$$\frac{dJ}{dt} = J \nabla_{\mathbf{x}_t} \cdot \dot{\mathbf{x}}_t = \kappa(\mathbf{x},t)J \quad (\text{再 2.10.3})$$

$$J_t = \frac{\sqrt{g(\mathbf{x}_0,0)}}{\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)}} \quad (\text{再 2.10.8})$$

を使う。

まず、式(2.10.8)を時間微分すると、

$$\frac{dJ_t}{dt} = -\frac{\sqrt{g(\mathbf{x}_0,0)}}{(\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)})^2} \frac{d\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)}}{dt} = -\frac{\sqrt{g(\mathbf{x}_0,0)}}{(\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)})^2} \left(\frac{\partial\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)}}{\partial t} + (\nabla_{\mathbf{x}}\sqrt{g(\mathbf{x}_t,t)}) \cdot \frac{d\mathbf{x}_t}{dt} \right)$$

であるが、これを、式(2.10.3)と見比べ、(2.10.8)を使って $\sqrt{g(\mathbf{x}_0,0)}$ を消して整理すると、

$$\frac{d\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}}{dt} = -\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}\kappa(\mathbf{x}_t, t) \quad (2A2.1)$$

という単純な関係が得られる。

これ以降、初期位相 $\mathbf{x}_0$ と時刻 0 は表舞台から消えるので、煩雑さを避けるため、 $\nabla_{\mathbf{x}}$ は ∇ と書き、添え字の $\mathbf{x}$ ($=\mathbf{x}_t$) と t は必要なとき以外は略す。

以下、式(1)を使って、(2.10.10)から $\sqrt{g}$ を消す。式(2.10.10)の第1項は、

$$\frac{\partial(\phi\sqrt{g})}{\partial t} = \phi \frac{\partial\sqrt{g}}{\partial t} + \sqrt{g} \frac{\partial\phi}{\partial t}$$

第2項は

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\phi\sqrt{g}\dot{\mathbf{x}}) &= (\phi\sqrt{g}\nabla + \phi\nabla\sqrt{g} + \sqrt{g}\nabla\phi) \cdot \dot{\mathbf{x}} \\ &= \phi\sqrt{g}\nabla \cdot \dot{\mathbf{x}} + \phi(\nabla\sqrt{g}) \cdot \dot{\mathbf{x}} + \sqrt{g}(\nabla\phi) \cdot \dot{\mathbf{x}} = \phi\sqrt{g}\kappa + \phi(\nabla\sqrt{g}) \cdot \dot{\mathbf{x}} + \sqrt{g}(\nabla\phi) \cdot \dot{\mathbf{x}} \end{aligned}$$

ただし、(2.10.2)を使った。第1項と第2項を足して、式(2.10.10)は(2)を使って変形すると、

$$\begin{aligned} 0 &= \phi \frac{\partial\sqrt{g}}{\partial t} + \sqrt{g} \frac{\partial\phi}{\partial t} + \phi\sqrt{g}\kappa + \phi(\nabla\sqrt{g}) \cdot \dot{\mathbf{x}} + \sqrt{g}(\nabla\phi) \cdot \dot{\mathbf{x}} \\ &= \sqrt{g} \left[\frac{\partial\phi}{\partial t} + (\nabla\phi) \cdot \dot{\mathbf{x}} \right] + \sqrt{g}\phi\kappa + \phi \left[\frac{\partial\sqrt{g}}{\partial t} + (\nabla\sqrt{g}) \cdot \dot{\mathbf{x}} \right] \\ &= \sqrt{g} \frac{d\phi}{dt} + \sqrt{g}\phi\kappa + \phi \frac{d\sqrt{g}}{dt} = \sqrt{g} \frac{d\phi}{dt} + \sqrt{g}\phi\kappa + \phi(-\sqrt{g}\kappa) = \sqrt{g} \frac{d\phi}{dt} \end{aligned}$$

となる。ここで、 $\sqrt{g}$ は0でないので、 $d\phi/dt=0$ である。よって、目的の関係

$$0 = \frac{d\phi(\mathbf{x}, t)}{dt} \left(= \frac{\partial\phi(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \xi(\mathbf{x}, t) \cdot \nabla_{\mathbf{x}}\phi(\mathbf{x}, t) \right) \quad (2.10.11)$$

が得られる。

第2章の参考文献

有馬朗人、大槻義彦 (1991), 角運動量保存則、東大出版会。

小出昭一郎 (2017), 解析力学、岩波書店。

並木美喜雄 (1991), 解析力学、丸善出版。

能勢修一 (日向裕幸編) (2006), 分子動力学シミュレーション・数値積分法、慶應義塾大学理工学部。

<http://www.phys.keio.ac.jp/guidance/labs/riron/pdf/nosenotel.pdf>

Goldstein, H., Poole, C. P., Safko, J. L. (2002), Classical Mechanics (3rd ed.), Addison-Wesley, Boston.

Noether, E. (1918), Nachr. v. d. Ges. d. Wiss. zu Göttingen, pp. 235-257.

DOI:10.1080/00411457108231446. Invariante Variationsprobleme

(Invariant variation problems).

- Tuckerman, M. E. (2010), *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*, Oxford Univ. Press., Oxford.
- Tuckerman, M. E., Alejandre, J., López-Rendón, R., L Jochim, A. L., Martyna, G. J. (2006), *J. Phys. A: Math. Gen.* 39, 5629–5651.
DOI:10.1063/1.463940. A Liouville-operator derived measure-preserving integrator for molecular dynamics simulations in the isothermal–isobaric ensemble.
- Tuckerman, M. E., Berne, B. J., Martyna, G. J. (1992), *J. Chem. Phys.* 97, 1990–2001. DOI:10.1063/1.463137. Reversible multiple time scale molecular dynamics.
- Tuckerman, M. E., Liu, Y., Ciccotti, G., Martyna, G. J. (2001), *J. Chem. Phys.* 115, 1678–1702. DOI:10.1063/1.1378321. Non-Hamiltonian molecular dynamics: Generalizing Hamiltonian phase space principles to non-Hamiltonian systems.
- Tuckerman, M. E., Mundy, C. J., Martyna, G. J. (1999), *Europhys. Lett.* 45, 149–155. DOI:10.1209/epl/1999-00139-0. On the classical statistical mechanics of non-Hamiltonian systems.

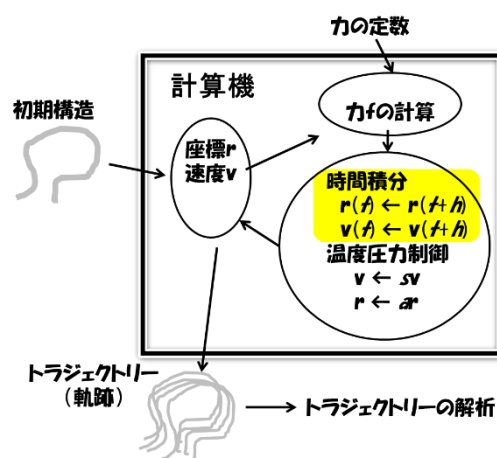
第3章 時間積分

第1章ではMD法の概略と分類をし、第2章ではMD法の基礎となる古典力学の理論的枠組みを紹介した。これ以降は、MD法の個々の要素について解説していく。

この第3章では、時間積分のアルゴリズムに関して解析する。時間積分とは、第2章で説明した運動方程式を解いて、系の時間発展をシミュレーションすることを言う。

時間積分アルゴリズムの導出には、いくつかの方法があるが、まず、単純なテイラー展開でオイラー法と速度ヴェルレ法を導出する。速度ヴェルレ法は、ハミルトン系の満たすべき「時間反転対称性」と「シンプレクティック性」（第2章）の二つの性質を兼ねた時間積分アルゴリズムの中で、一番簡単なものである。さらに、テイラー展開ではなく、指数摂動展開を用いて、時間反転対象性とシンプレクティック性を同時に満たす時間積分法の導出方法を紹介する。速度ヴェルレ法も、指数摂動展開で導出できることを示し、それをさらに、多重時間刻み法に拡張する。

本章では、MDの基本である、定エネルギーMD（ミクロカノニカルMD、NVE-MD）での時間積分アルゴリズムを取り扱う。基礎となるのは第2章の2.1-2.7節のニュートン（ハミルトン）力学である。定温・定圧条件の時間積分については、本章ではなく、第10章で解説する。



内容

第3章 時間積分	49
3.1. 時間積分の定義	50
3.2. 時間積分アルゴリズムの打ち切り誤差とエネルギー保存	51
3.3. 1次の時間積分法の導出：オイラー法と修正オイラー法	54
3.4. 2次の時間積分法の導出：速度ヴェルレ法	56
3.5. オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法の精度	58
3.6. 時間反転対称性	60
3.7. シンプレクティック性	62
3.8. 指数摂動展開による時間積分法の作成	65
3.9. 指数摂動展開による局所誤差と大域誤差の算出	69

3.10. シンプレクティック法の影のハミルトニアン	70
3.11. 多重時間刻み幅法	72
第3章のまとめ	74
付録 3A1. 速度ヴェルレ法の実装.....	75
付録 3A2. 演算子の指数関数に関する公式.....	79
付録 3A3. 2次の対称分解	80
付録 3A4. 多重時間刻み幅法の実際.....	82
第3章の参考文献	84

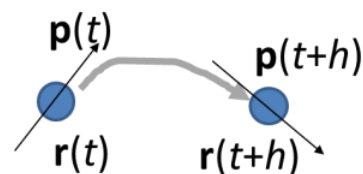
3.1. 時間積分の定義

時間積分 (time integration) は、第1章で定義したように、MD 中の、運動方程式を解く部分である。つまり、ある時刻 t で座標 $\mathbf{r}(t)$ 、運動量 $\mathbf{p}(t)$ の質点が、時間刻み h だけ移動した後に、 $\mathbf{r}(t+h)$ 、 $\mathbf{p}(t+h)$ の値を計算するためのアルゴリズムのことを言う(図 1)。時間積分アルゴリズムが満たすべき性質として、古典力学の要請を満たすこと (エネルギーなどの保存則、時間反転対称性、シンプレクティック性、第2章参照)、長時間に渡り安定であること、実装が容易であること、などが挙げられる。これらを考慮しながら、議論を進めることにする。

本章の議論は、1次元1質点系について行う。時間積分に関する理論的考察は、3次元 N 体系でなくても充分だからである。よって、ここでは、座標 r 、運動量¹ p 、力 f のように、1次元スカラー表示して議論する。議論の出発点は、ハミルトンの運動方程式、式 (2.5.2) をさらに簡略化した式である。

$$\frac{dr}{dt} = \frac{p}{m} \quad (3.1.1)$$

図 3.1.1 時間積分



¹ 運動量 p の代わりに速度 $v=p/m$ で議論しても良いのだが、やはり、理論的な扱いは p のほうがやりやすいので、この章でも p を使うことにする。だが、実用的な MD プログラムでは、変数として、速度 v が使われるので、本書を通じて、原則として、疑似コードは速度で示すことにする。

$$\frac{dp}{dt} = f \quad (3.1.2)$$

この章でのベンチマーク計算は、次のポテンシャル U で定義される、質量 $m=1$ の一次元調和振動子を使うことにする。

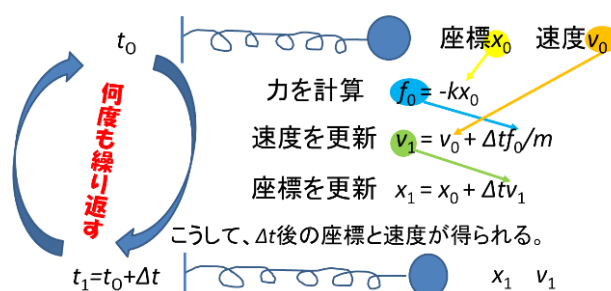
$$U = \frac{1}{2}r^2 \quad (3.1.3)$$

なお、本章で扱う力 f は、座標 r の関数で、運動量 p には直接は依存しないこととする。だから、時刻 t の力 $f(t)$ は、 $f(r(t))$ である。力が直接 p に依存する場合は、第 8 章などで、その例を示すことにする。

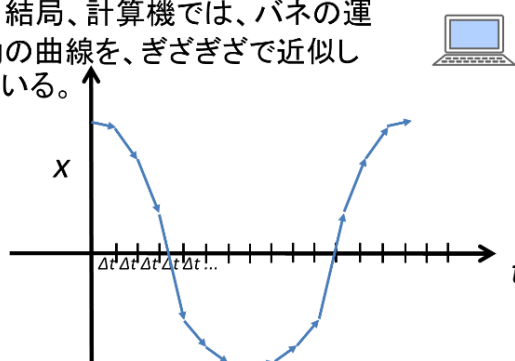
おまけとして、筆者が高校生向けに作った MD の資料から、運動方程式の解き方のスライドを挙げておく (図 2)。ばね振り子を対象に、長い時間 t を短い時間 Δt (本書の他の部分では h) に分けて、運動方程式を解いて、それを繰り返す、というように説明している。細かいことはともかく、少なくとも、概念的には、これが MD の時間積分である。

図 3.1.2 時間積分。筆者の高校生向け資料より。

A. 時間 t を、短い時間ステップ Δt に分けて、運動方程式を解く。



B. 結局、計算機では、バネの運動の曲線を、ぎざぎざで近似している。↑



3.2. 時間積分アルゴリズムの打ち切り誤差とエネルギー保存

MD 計算ではさまざまな誤差が生ずる。MD の誤差は、計算機の精度に依存するもの（丸め誤差）、力の計算アルゴリズムに依存するもの、そして、時間積分アルゴリズムに依存するもの、の三つに大別できる。本節では、三つ目の「時間積分による誤差」について、Haile (1992) に倣って説明する。まず、打切り誤差を定義し、次にエネルギー保存性の指標を示し、最後に両者の関係を論ずる。

〔1〕 打切り誤差

MDでは、 r と p を有限の時間ステップ h で積分していくわけだから、 h に依存する数値誤差が発生する。テイラー展開で書くなら、 $r(t+h)$ と $p(t+h)$ を $r(t)$ と $p(t)$ か

ら計算する場合、式(1)(2)のようにすべての項を足し合わせれば、少なくともアルゴリズムに起因する誤差はないはずである。

$$r(t+h) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{h^m}{m!} \frac{d^m r(t)}{dt^m} \quad (3.2.1)$$

$$p(t+h) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{h^m}{m!} \frac{d^m p(t)}{dt^m} \quad (3.2.2)$$

だが、MDを行う場合は、有限の数の項しか計算できないので、高次項は無視することになる。その結果生ずる誤差を、打ち切り誤差(truncation error)と呼ぶ。座標と速度の打ち切り誤差が $O(h^{n+1})$ の時間積分アルゴリズムを、「 n 次の(精度の)アルゴリズム」と呼ぶ。たとえば、後で紹介する、オイラー法と修正オイラー法は1次、速度ヴェルレ法は2次のアルゴリズムである。座標と速度で、打ち切り誤差のオーダーが違う方法も存在するが、本書では省略する。いずれにせよ、最終的なエネルギーの誤差は、誤差のオーダーが小さい方に足を引っ張られる。

[2] エネルギーのずれ

定エネルギー条件での時間積分アルゴリズムは、基本的にはエネルギー保存則をどの程度満たすかで、その性能を評価する。つまり、運動エネルギーとポテンシャルエネルギーの和の全エネルギー E が保存されるかどうか、アルゴリズムの判断基準になる。そのために、エネルギーの値のずれの指標として、以下で定義するエネルギーの根平均二乗変位(root mean square deviation)、 $RMSD(E)$ を計算する。

$$RMSD(E) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (E_i - E_0)^2} \quad (3.2.3)$$

ただし、 M は MD の時間ステップ数、 E_0 は第0ステップのエネルギー、 E_i は第 i ステップのエネルギーである。つまり、 $RMSD(E)$ は、初期エネルギーからの平均的なずれを表している。なお、 E_0 の代わりに、全ステップの平均 E_A から揺らぎの、root mean square fluctuation ($RMSF(E)$) を使うこともある。つまり

$$RMSF(E) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (E_i - E_A)^2} \quad (3.2.4)$$

ここで、 E_A は全ステップの平均エネルギー、

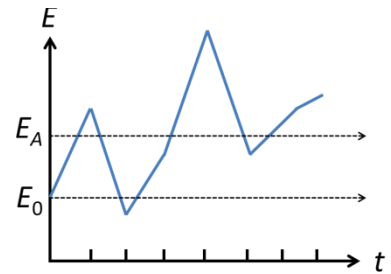
$$E_A = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M E_i \quad (3.2.5)$$

である(図1)。両者の関係は、簡単な計算から

$$\{RMSD(E)\}^2 - \{RMSF(E)\}^2 = (E_0 - E_A)^2 \quad (3.2.6)$$

であるとわかる。当然、 $RMSD(E) \geq RMSF(E)$ である。

図 3.2.1 エネルギーの時間変化とゆらぎの概念



$RMSD(E)$ と $RMSF(E)$ のどちらを使っても、積分アルゴリズムの評価に関しては本質的な差はない。だが、議論をする場合は、どちらかに統一することが必要なので、本章では、 $RMSD(E)$ を使うことにする。

[3] 打ち切り誤差とエネルギーのずれの関係

n 次の精度、つまり $O(h^{n+1})$ の誤差を持つ時間積分アルゴリズムでMDを行うと、 $RMSD(E)$ は、高々 $O(h^n)$ である。この関係を、以下で証明する。

MDの全時間を τ 、全ステップ数を M と置けば、

$$M = \frac{\tau}{h} \quad (3.2.7)$$

である。MDのエネルギー E は r と p の関数だから、1ステップ間の座標と速度の微小変化を用いて、

$$\Delta E \approx \frac{\partial E}{\partial r} \Delta r + \frac{\partial E}{\partial p} \Delta p$$

と近似できる。さて、この微小変化を、MDのステップ j から $j+1$ での変化とする。 n 次のアルゴリズムならば、

$$\Delta r_j \propto h^{n+1}, \Delta p_j \propto h^{n+1}$$

だから、適当な定数 A_j を使って、

$$\Delta E_j \leq A_j h^{n+1} \quad (3.2.8)$$

となる。なお、座標と速度が別々の次数を持つ場合は、小さい方を n とすればよい。(8)は1ステップあたりの誤差だが、これを、局所誤差 (Local Error) と呼ぶ。ここで見たように、エネルギーの局所誤差は、積分のアルゴリズムの誤差のオーダーと一致する。

さて、第 i ステップと第0ステップの差の自乗は、(8)を使って、

$$\begin{aligned} (E_i - E_0)^2 &= (\Delta E_i + \Delta E_{i-1} + \dots + \Delta E_1)^2 \leq \left(\sum_{j=1}^i A_j h^{n+1} \right)^2 = \left(h^{n+1} \sum_{j=1}^i A_j \right)^2 \\ &= h^{2n+2} \left(\sum_{j=1}^i A_j \right)^2 \end{aligned}$$

ここで、全ての A_j の絶対値の最大値を A とすれば、

$$\left(\sum_{j=1}^i A_j \right)^2 = \sum_{j=1}^i \sum_{k=1}^i A_j A_k \leq \sum_{j=1}^i \sum_{k=1}^i A A = i^2 A^2$$

だから、結局は

$$(E_i - E_0)^2 \leq i^2 h^{2n+2} A^2$$

である。よって、これを $i=1, M$ について足し合わせ、二乗和の公式

$$\sum_{i=1}^M i^2 = \frac{M(M+1)(2M+1)}{6}$$

を使い、さらに M の低次項を無視すれば、

$$\sum_{i=1}^M (E_i - E_0)^2 \leq h^{2n+2} A^2 \sum_{i=1}^M i^2 \approx h^{2n+2} A^2 \frac{M^3}{3}$$

になる。これを、 $RMSD(E)$ の定義式(3)に代入し、さらに(7)を代入すれば、

$$\begin{aligned} RMSD(E) &= \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (E_i - E_0)^2} \leq \sqrt{h^{2n+2} A^2 \frac{M^3}{3}} = \frac{AMh^{n+1}}{\sqrt{3}} \\ &= \frac{A}{\sqrt{3}} \frac{\tau}{h} h^{n+1} = \frac{A\tau}{\sqrt{3}} h^n \end{aligned}$$

となる。つまり、

$$RMSD(E) = O(h^n) \quad (3.2.9)$$

が証明できた。

式(3)の $RMSD(E)$ を大域誤差 (Global error) と呼ぶ。このように、エネルギーの大域誤差は、局所誤差に比べてオーダーが一つ下がる。

式(9)の関係は、この後に続く節で説明するように、時間積分をはじめ MD のアルゴリズムの精度の評価に有用である。なお、局所誤差と大域誤差は、別の方法でも導出できる (3.9 節参照)。

3.3.1 次の時間積分法の導出: オイラー法と修正オイラー法

準備が整ったところで、まずは、テイラー展開を使ってオイラー法と修正オイラー法という1次の時間積分アルゴリズムを導出することにする。

[1] オイラー法

まずはオイラー法から。式(3.2.1)(3.2.2)を n の1次まで展開する。

$$r(t+h) = r(t) + \frac{dr(t)}{dt} h + O(h^2) \quad (3.3.1)$$

$$p(t+h) = p(t) + \frac{dp(t)}{dt} h + O(h^2) \quad (3.3.2)$$

(1)に運動方程式 (3.1.1) を、(2)に (3.1.2)を代入すれば

$$r(t+h) = r(t) + \frac{p(t)}{m} h + O(h^2) \quad (3.3.3a)$$

$$p(t+h) = p(t) + f(t)h + O(h^2) \quad (3.3.3b)$$

になる。式(3ab)から、 $O(h^2)$ の部分を削ってしまったものが、オイラー法である。式から、これが1次の精度を持つことは自明。

[2] 修正オイラー法

次にオイラー法を少し変更した修正オイラー法 (modified Euler method) を導出す

る。修正オイラー法では、座標部分は、オイラー法の式(3a)と同じである。速度部分は、まず $f(t+h)$ もテイラー展開すると、

$$f(t+h) = f(t) + O(h)$$

になるが、これは当然

$$f(t) = f(t+h) + O(h)$$

と同じである。これを式(3b)に代入すれば、

$$p(t+h) = p(t) + \{f(t+h) + O(h)\}h + O(h^2) = p(t) + f(t+h)h + O(h^2)$$

である。まとめて、修正オイラー法の式は、

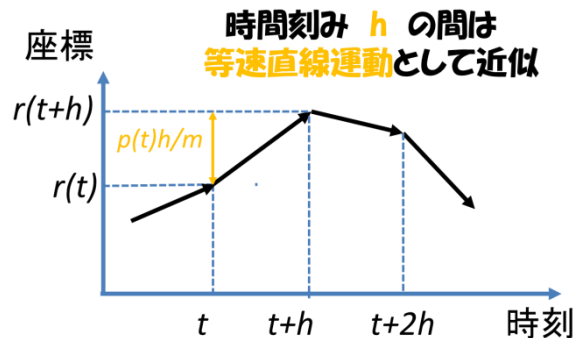
$$r(t+h) = r(t) + \frac{p(t)}{m}h + O(h^2) \quad (3.3.4a)$$

$$p(t+h) = p(t) + f(t+h)h + O(h^2) \quad (3.3.4b)$$

になる。オイラー法との違いは、速度の更新に使う力が $f(t)$ ではなく $f(t+h)$ であるだけで、精度も1次のままである。では、これがなぜ修正になるのか、という答はシンプレクティック性の議論まで待つ欲しい。

オイラー法と修正オイラー法を理解するための図1を載せてみた。式(3a)と(4a)のどちらの座標 r でも、時間刻み h の間を等速直線運動として近似しているのがわかる。これでは、精度が悪いだろうことは想像がつく。次節で紹介する2次の方法は、等速運動ではなく、等加速度運動として近似することによって、精度を上げている。

図 3. 3.1 オイラー法の時間積分



[3] オイラー法と修正オイラー法の疑似コード

最後に、オイラー法と修正オイラー法の疑似コード例を挙げる。 r_0 と p_0 は初期座標と初期運動量で、計算に先立って設定される。冒頭で述べたように、力 f は座標 r の関数だから、 r を更新したら、すぐサブルーチン `calfor` を使って f とポテンシャル U を計算しなおす必要がある。ステップの終わりに、サブルーチン `wrene` を使って、運動量 p とポテンシャル U から全エネルギー E を計算し、出力する。

オイラー法や修正オイラー法などの1次の方法は、現在、実用的に使われることはない。だが、直観的に理解しやすいことと、時間積分の理論の説明に便利であるため紹介した。次節では、実用性の高い2次の方法を紹介する。

コード 3.3.1 オイラー法

```

r = r0; p = p0
DO i = 1, M
    CALL calfor(r, f, U)
    r = r + p/m * h
    p = p + f * h
END DO

```

コード 3.3.2 修正オイラー法

```

r = r0; p = p0
DO i = 1, M
    r = r + p/m * h
    CALL calfor(r, f, U)
    p = p + f * h
END DO

```

3.4. 2 次の時間積分法の導出:速度ヴェルレ法

この節では、またテイラー展開を使って、今度は2次の時間積分法の代表的な方法の、速度ヴェルレ法 (Velocity Verlet method、Swope et al., 1982)²を導出してみる。

オイラー法と違い、 r と p を n の2次まで展開し、さらに力 f を1次まで展開すると、

$$r(t+h) = r(t) + \frac{dr(t)}{dt}h + \frac{1}{2}\frac{d^2r(t)}{dt^2}h^2 + O(h^3) \quad (3.4.1)$$

$$p(t+h) = p(t) + \frac{dp(t)}{dt}h + \frac{1}{2}\frac{d^2p(t)}{dt^2}h^2 + O(h^3) \quad (3.4.2)$$

$$f(t+h) = f(t) + \frac{df(t)}{dt}h + O(h^2) \quad (3.4.3)$$

となる。まず座標(1)に運動方程式 (3.1.1)(3.1.2)を代入すれば

$$r(t+h) = r(t) + \frac{p(t)}{m}h + \frac{1}{2}\frac{f(t)}{m}h^2 + O(h^3)$$

である。これは3次以上の高次項を無視すれば、等加速度運動の式そのものである。

次に、式(2)の運動量だが、 $d^2p(t)/dt^2$ は、式(5)を $df(t)/dt$ について解けば

$$\frac{df(t)}{dt} = \frac{f(t+h)-f(t)}{h} + O(h)$$

だから、式 (3.1.2)の $dp/dt=f$ を使えば

$$\frac{d^2p(t)}{dt^2} = \frac{d}{dt}\left(\frac{dp(t)}{dt}\right) = \frac{df(t)}{dt} = \frac{f(t+h)-f(t)}{h} + O(h)$$

である。これと、 $dp/dt=f$ を (2)に代入すれば、運動量は

² 実は、速度ヴェルレ法と等価な方法に、何もつかない「ヴェルレ法 (Verlet, 1967)」や「蛙飛び法 (Leap frog method, Hockney, 1970)」もあるが、ここでは、省略する。

$$\begin{aligned}
 p(t+h) &= p(t) + f(t)h + \frac{1}{2} \left(\frac{f(t+h)-f(t)}{h} + O(h) \right) h^2 + O(h^3) \\
 &= p(t) + \frac{f(t+h)+f(t)}{2} h + O(h^3)
 \end{aligned}$$

と変形できる。誤差は $O(h^3)$ なので、速度ヴェルレ法では、座標も速度も2次の精度を持つ³。

座標と運動量をまとめて、速度ヴェルレ法の更新公式は以下になる。オイラー法、修正オイラー法と比較すると、速度ヴェルレ法では、座標部分は等速運動ではなく「等加速度運動」で近似して精度を上げ、運動量部分では力（加速度）は時刻 t と $t+h$ の値の平均値を用いて精度を上げていることになる。

$$r(t+h) = r(t) + \frac{p(t)}{m}h + \frac{1}{2} \frac{f(t)}{m} h^2 + O(h^3) \quad (3.4.4a)$$

$$p(t+h) = p(t) + \frac{f(t+h)+f(t)}{2} h + O(h^3) \quad (3.4.4b)$$

式(4)の速度ヴェルレ法の実装アルゴリズムには、いくつかの変形が知られているが、以下のアルゴリズムが、プログラムが読みやすく、しかも精度も良い（付録3A1を参照）。まず中間点の $t+h/2$ での運動量を以下のように定義する。

$$p\left(t+\frac{h}{2}\right) = p(t) + \frac{f(t)}{2} h \quad (3.4.5a)$$

すると、式(4)は、 $O(h^3)$ の誤差を省くと、次のように書ける。

$$r(t+h) = r(t) + \frac{p\left(t+\frac{h}{2}\right)}{m} h \quad (3.4.5b)$$

$$p(t+h) = p\left(t+\frac{h}{2}\right) + \frac{f(t+h)}{2} h \quad (3.4.5c)$$

式(5abc)を使うと速度ヴェルレ法のコードは、以下のようなシンプルなものになる。

コード 3.4.1 速度ヴェルレ法

```

r = r0; p = p0
DO i = 1, M
    P = p + f*h/2
    r = r + p/m *h
    CALL calfor(r, f, U)

```

³ 式(3.4.4b)の誤差を無視すると h の項までしかないので、「座標は1次の精度」だと勘違いしがちだが、2次の精度なので、注意。誤差が h の3乗だから、精度は誤差よりもひとつ低い2次になるわけである。

$$p = p + f * h / 2$$

END DO

3.5. オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法の精度

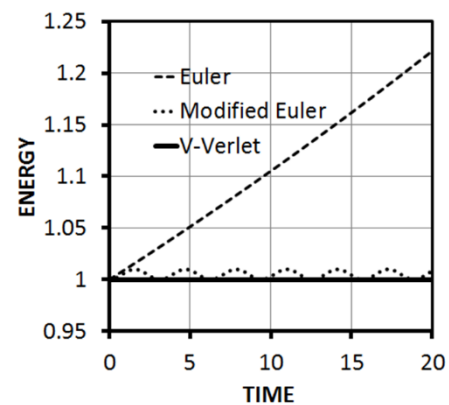
以上、3.3 節で 1 次の方法のオイラー法と修正オイラー法、3.4 節で 2 次の方法の速度ヴェルレ法を紹介した。ここでは、3.2 節の大局誤差 $RMSD(E)$ (式 3.2.3) を指標に、それぞれの方法の精度を議論することにする。

[1] エネルギー保存

まず、それぞれの方法でのエネルギーの時間変化を見てみよう。対象は、式(3.1.3)の質量 1 の 1 次元調和振動子で、すべて倍精度計算である (64 bit、10 進法で約 14 桁)。初期運動量と座標をそれぞれ 1 (つまり全エネルギー E は 1)、時間は 20 に設定した。この調和振動の周期は 2π だから、ほぼ 3 周期分の長さになる。時間刻みは $h=0.01$ なので、1 周期の約 1/600 の設定である。

さて、MD 計算を実行すると、オイラー法はエネルギーが一方向的に単調増加、修正オイラー法は振動するが概ね一定、速度ヴェルレ法は、このグラフのスケールでは完全に保存されるという結果になった (図 1)。2 次の速度ヴェルレ法が他の二つより高精度なのは当然に思える。だが、同じ 1 次の方法のオイラー法と修正オイラー法のふるまいが、なぜこんなに違うのかは、3.7 節で議論する。

図 3.5.1 時間積分アルゴリズムによるエネルギーの時間変化



[2] エネルギーの大局誤差と時間刻みの関係

次に、大局誤差 $RMSD(E)$ と時間刻み幅 h との関係を見てみる (図 2)。計算方法は、先と同じだが、 $h=10^{-7} - 10^0$ の間で、1 桁ずつ変えて計算している。また、先と同様に、すべて、倍精度で計算を行ったが、速度ヴェルレ法は、力だけ、倍精度 (64 bit、10 進法で約 14 桁) と単精度 (32 bit、10 進法で約 7 桁) の両方で計算し、結果を比較した。

式(3.12)の関係は、両辺の対数を取れば、

$$\log(RMSD(E)) \propto n \log h \quad (3.5.1)$$

と書けるので、 h と $RMSD(E)$ の両対数プロットは直線になり、その傾きは時間積分アルゴリズムの次数 n に一致するはずである。関係式(1)の視点からグラフを見てみると、ほぼ理論通りになっている。つまり、1次のオイラー法と修正オイラー法は傾き1に、2次の速度ヴェルレ法は2になっている。だが、 h が小さいところと大きいところで、この関係が崩れている。それは次のように説明できる。

まず、オイラー法の値が、 $h=1$ で直線を大きく外れる点だが、これは、時間積分が破綻していることを示している。関係(1)は、あくまで時間積分が正しく行われていることが前提になっているわけで、シミュレーションが明後日の方向を向くぐらい精度が悪化すると、成り立たなくなる。周期6.3の運動を $h=1$ でシミュレーションするには、オイラー法は精度や安定性が悪すぎるということである。一方、修正オイラー法と速度ヴェルレ法は、 $h=1$ でも直線に乗っていて、オイラー法よりも安定である。

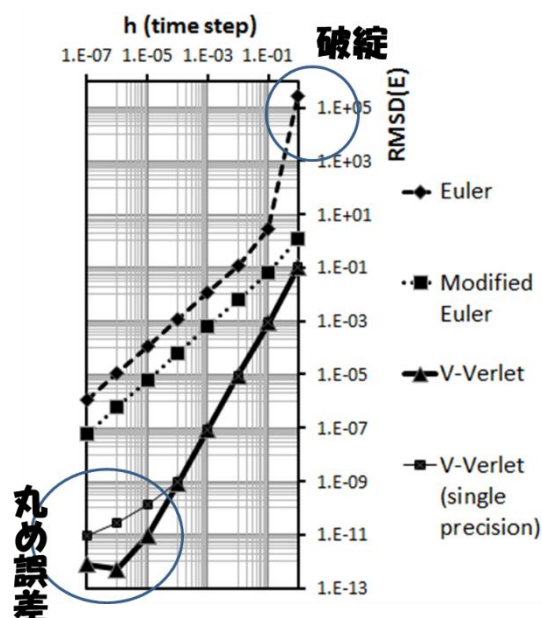
翻って、速度ヴェルレ法は、倍精度では $h=10^{-6}$ 以下、単精度では 10^{-5} 以下では直線から外れる。これは、計算機の精度の限界による丸め誤差に起因している。当然、倍精度よりも単精度計算のほうが悪くなるわけである。また、このテスト計算では、丸め誤差だけが原因だが、MD一般では力の計算のアルゴリズムに起因する誤差で生ずることもある。要するに、時間ステップが小さくて直線に乗らない部分は、時間積分アルゴリズム自体の問題ではなく、計算機の精度や力の計算アルゴリズムなど、さまざまな外部要因による誤差が見えた結果、ということになる。

[3] まとめと補足

以上、三つのアルゴリズムを例に、精度や安定性の議論を行った。この中では、やはり、2次の速度ヴェルレ法が精度も安定性も桁違いによい。1次のオイラー法と修正オイラー法はどちらも精度は落ちるが、前者は安定性が悪いのに対し、後者は良い。なお、時間刻みを大きくしすぎると、積分アルゴリズムが破綻する。また小さくし過ぎると、積分アルゴリズム起因の打ち切り誤差だけでなく、丸め誤差など別の誤差が入ってくる。

ひとつ大事な補足をしておく。それは、「精度や安定性が悪い MD アルゴリズムで

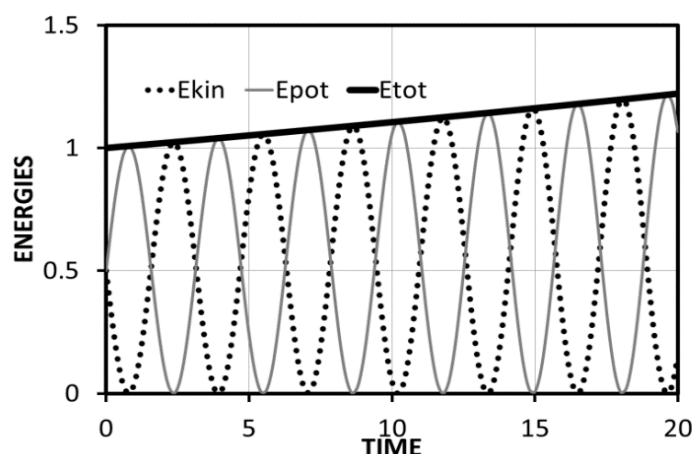
図 3.5.2 h - $RMSD(E)$ 両対数プロット



も、全てが悪いわけではない」ということである。たとえば、オイラー法の MD 計算で、運動エネルギーとポテンシャルエネルギーもプロットしてみる（図3）。これを見ると、少なくとも、

「運動エネルギーとポテンシャルエネルギーが、周期 $\pi/2$ で交互に変化する」ことは、再現できている。このように、精度が悪いアルゴリズムでも、正しく再現できる現象もあるのだ。結局、シミュレーションの結果が正しいかどうかは、研究者の判断に掛っている。アルゴリズムの優劣だけで白黒つけることはできない⁴。

図 3.5.3 オイラー法の運動(E_{kin})、ポテンシャル(E_{pot})、全(E_{tot})エネルギー変化



と書いておいて、矛盾はするけれど、どうせなら、精度や安定性の良いアルゴリズムを使うに越したことはない。次節以降では、特に安定性に重要な、時間反転対称性とシンプレクティック性を満たす時間積分アルゴリズムについて、詳しく議論する。

時間積分についての表面的な議論は、ここまでで充分で、「要するに、速度ヴェルレ法が良い方法なのですね」とだけ理解して次章に行っても構わない。次節からの時間反転対称性やシンプレクティック性、さらに指数摂動展開の話は、MD ユーザー全員が知る必要はない気がする。けれども、MD プログラムの開発者は、たぶん、知っておいたほうがいいと思う。

3.6. 時間反転対称性

時間反転対称性（時間対称性、time reversibility、time reverse symmetry）は、すでに第2章の2.6節で説明した通り、古典力学系（ハミルトン系）の重要な性質の一つで、保存力での質点運動は、ある時点で速度を反転すると、同じ軌跡を通して、

⁴ MD の時間積分の場合には、理論的な背景もわかっていて、保存量という指標もあるから、アルゴリズムの優劣を付けることができる。だが、他の分野を見渡せば、優劣のつけにくいシミュレーションや統計の方法は多い。そのような場合は、慎重な研究者は、さまざまな方法を試して、それらが一致して出す結果がもっともらしい、と推測するようだ。

元に戻ることを言う。MD の時間積分アルゴリズムは、通常は時間対称性を満たすものを使う。以下では、先に示した三つのアルゴリズムのうち、オイラー法と修正オイラー法は時間対称性を満たさないが、速度ヴェルレ法は満たすことを示す。

議論をわかりやすくするために、第2章で導入した、時間発展演算子 $\mathbf{G}(h)$ を使うことにする (式 2.5.12)。これは、座標 $r(t)$ を時間 h だけ進めて $r(t+h)$ にする演算子である (図 1)。つまり、

$$r(t+h) \equiv \mathbf{G}(h)r(t) \quad (3.6.1)$$

で定義されるわけだが、アルゴリズムに時間対称性があれば、 $r(t)\mathbf{G}(h)$ で時間を h だけ進めて $\mathbf{G}(-h)$ で h 戻せば $r(t)$ に戻るはずだし、一方、対称性がない場合は $r(t)$ からずれてしまう (図 1)。だから、

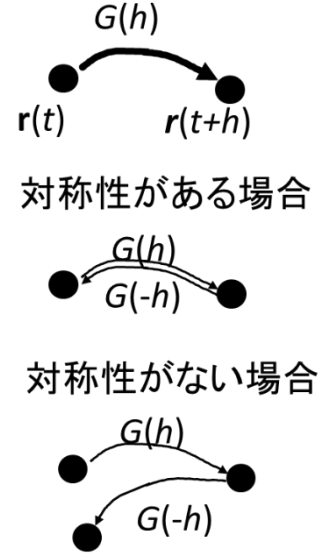
$$\mathbf{G}(-h)\mathbf{G}(h)r(t) = r(t)$$

ならば積分アルゴリズムに時間対称性があるし、

$$\mathbf{G}(-h)\mathbf{G}(h)r(t) \neq r(t)$$

ならば非対称である。

図 3.6.1 時間発展演算子と時間反転対称性



[1] オイラー法

上に述べた判断基準で、まずはオイラー法の時間対称性を調べてみよう。オイラー法の時間発展演算は

$$\mathbf{G}(h)r(t) = r(t) + \frac{p(t)}{m}h$$

であるので、

$$\mathbf{G}(-h)\mathbf{G}(h)r(t) = \mathbf{G}(-h)r(t+h) = r(t+h) - \frac{p(t+h)}{m}h$$

ここで、 $r(t+h)$ に式 (3.3.3a)、 $p(t+h)$ に式 (3.3.3b) から $O(h^2)$ を抜いた部分を代入すれば、

$$= r(t) + \frac{p(t)}{m}h - \frac{(p(t)+f(t)h)}{m}h = r(t) - \frac{f(t)}{m}h^2 \neq r(t)$$

つまり、もとの座標 $r(t)$ には戻らないので、非対称である。

[2] 修正オイラー法

同様に、修正オイラー法は、式 (3.3.4ab) を使うと

$$\mathbf{G}(-h)\mathbf{G}(h)r(t) = r(t) - \frac{f(t+h)}{m}h^2 \neq r(t)$$

となるから、やはり非対称である。

[3] 速度ヴェルレ法

最後に、速度ヴェルレ法は、式(3.4.4ab)を使って、

$$\begin{aligned} \mathbf{G}(-h)\mathbf{G}(h)r(t) &= \mathbf{G}(-h)r(t+h) = r(t+h) - \frac{p(t+h)}{m}h - \frac{f(t+h)}{2m}h^2 \\ &= r(t) + \frac{p(t)}{m}h + \frac{f(t)}{2m}h^2 - \frac{\left(p(t) + \frac{f(t+h)+f(t)}{2}h\right)}{m}h - \frac{f(t+h)}{2m}h^2 = r(t) \end{aligned}$$

となって、これは元の座標に戻るから、対称である。

以上、オイラー法と修正オイラー法は非対称、速度ヴェルレ法は対称だとわかったわけである。速度ヴェルレ法が時間対称性を満たすのは良いとして、両方とも非対称なオイラー法と修正オイラー法に、なぜ、図3.5.1,2のような差があるのかは、まだわからない。次節以降のシンプレクティック性の議論が必要になる。

3.7. シンプレクティック性

古典力学系で成り立つシンプレクティック性 (symplecticness, symplecticity、第2章2.7節) は、時間積分アルゴリズムの安定性に重要な性質である。本節では、シンプレクティック性を満たすアルゴリズムがなぜ安定なのか議論する。

今まで、積分アルゴリズムの安定性という言葉を漠然と使ってきたが、これから「エネルギーが揺らいでも元に戻る性質」のことを安定性と呼ぶことにする。図3.5.1のオイラー法と修正オイラー法のグラフを比べるとわかりやすい。どちらのアルゴリズムも精度は1次で同じだが、オイラー法はエネルギーの値が徐々にずれて行くのに対し、修正オイラー法は初期値の周りを揺らぐだけである。つまり、修正オイラー法のほうが安定性が高い。実は、この安定性の違いは、修正オイラー法はシンプレクティックだが、オイラー法はそうでないことに起因している。

まず、2.7節のシンプレクティック性を復習し、オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法がシンプレクティックか否かを確認することにしよう。シンプレクティック性は、ハミルトン方程式の解

$$x = \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} \quad (\text{再 2.5.3})$$

を

$$X = \begin{pmatrix} R \\ P \end{pmatrix}$$

に正準変換するとき、

$${}^T\mathbf{J}\mathbf{M}\mathbf{J} = \mathbf{M} \quad (3.7.1) \quad (= \text{再 2.5.14})$$

が成立することを言う。ただし、 $\mathbf{J}$ は $\mathbf{x}$ から $\mathbf{X}$ への変換のヤコビ行列で、

$$\mathbf{J} \equiv \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \mathbf{x}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial R}{\partial r} & \frac{\partial R}{\partial p} \\ \frac{\partial P}{\partial r} & \frac{\partial P}{\partial p} \end{pmatrix} \quad (3.7.2) \quad (=再 2.5.8)$$

$\mathbf{M}$ は

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.7.3) \quad (=再 2.5.5)$$

で定義される正方行列である (p, r, P, R が1次元の場合)。

さて、定エネルギーの NVE-MD の t から $t+h$ への時間積分過程は、ハミルトン系であるから、正準変換、つまりシンプレクティックであるはず。だが、時間積分アルゴリズムによっては、それを満たさない。そこで、例によって、オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法それぞれについて、シンプレクティック性を調べてみる。

[1] オイラー法

式(3.3.3ab)は、以下の関係になる。ただし、 $f(t)$ は、時刻 t の座標 r の関数だから、 $f(r)$ であることに注意。

$$R = r + \frac{p}{m}h, \quad P = p + f(r)h$$

それぞれを、 p と r で偏微分すると、ヤコビ行列 $\mathbf{J}$ は、

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 & h/m \\ f'(r)h & 1 \end{pmatrix} \quad (3.7.4)$$

になるので、

$$\begin{aligned} {}^t\mathbf{J}\mathbf{M}\mathbf{J} &= \begin{pmatrix} 1 & f'(r)h \\ h/m & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & h/m \\ f'(r)h & 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & 1 - f'(r)h^2/m \\ -1 + f'(r)h^2/m & 0 \end{pmatrix} \neq \mathbf{M} \end{aligned}$$

というわけで、関係(1)を満たさない。よって、オイラー法はシンプレクティックではない。

[2] 修正オイラー法

式 (3.3.3ab)より、以下の関係になる。 $f(t+h)$ は $f(R)$ であることに注意。

$$R = r + \frac{p}{m}h$$

$$P = p + f(R)h$$

すると、ヤコビ行列 $\mathbf{J}$ は、

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 & h/m \\ f'(R)h & 1 + f'(R)h^2/m \end{pmatrix} \quad (3.7.5)$$

になる。

$$\begin{aligned} {}^T\mathbf{J}\mathbf{M}\mathbf{J} &= \begin{pmatrix} 1 & f'(R)h \\ h/m & 1 + f'(R)h^2/m \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & h/m \\ f'(R)h & 1 + f'(R)h^2/m \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} = \mathbf{M} \end{aligned}$$

となって、関係(1)を満たすので、修正オイラー法はシンプレクティックである。

[3] 速度ヴェルレ法

速度ヴェルレ法のシンプレクティック性は、ちょっと計算が面倒だが、修正オイラー法と全く同じように証明できる。式(3.4.4ab)から $O(h^3)$ の誤差の部分を書いて書き変えと、以下の関係になる。

$$R = r + \frac{p}{m}h + \frac{f(r)}{2m}h^2$$

$$P = p + \frac{f(r)+f(R)}{2}h$$

これを p, r で偏微分すると、ヤコビ行列 $\mathbf{J}$ は、

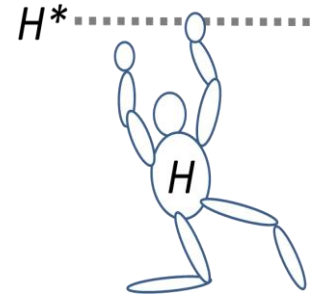
$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 + \frac{h^2 f'(r)}{2m} & \frac{h}{m} \\ \frac{h}{2} \left\{ f'(r) + f'(R) \left(1 + \frac{h^2 f'(r)}{2m} \right) \right\} & 1 + \frac{h^2 f'(R)}{2m} \end{pmatrix} \quad (3.7.6)$$

である。これも、ちまちま計算すれば、関係(1)を満たすことがわかるので（暇つぶしにお試しあれ）、速度ヴェルレ法はシンプレクティックである。

以上、オイラー法はシンプレクティックではなく、修正オイラー法と速度ヴェルレ法はシンプレクティックであることを示した。シンプレクティックな時間積分法を、総称として、シンプレクティック積分法 (Symplectic integrator) と呼ぶ。

なぜ、シンプレクティック積分法は安定なのか？ 最初に、答を書いてしまおう。シンプレクティック積分法には、「影のハミルトニアン (Shadow Hamiltonian、以下 H^* と表記)」と呼ばれる量が存在し、それは、打ち切り誤差があっても 100% 保存する。影のハミルトニアン H^* と本物のハミルトニアン H 、つまりエネルギーとの間には、 h のべき乗の差しかない。よって、全エネルギーは、揺らいでも影のハミルトニアンから大きくずれないため、安定なのである (図 1)。詳しくは、3.10 節で扱う。

図 3.7.1 シンプレクティック法では、 H は、 H^* という「見えない鉄棒」につかまって移動しているようなものである。



3.8. 指数摂動展開による時間積分法の作成

前節までは、テイラー展開に基づいて、オイラー法、修正オイラー法、速度ヴェルレ法の三つの時間積分法を導出し、それらの誤差と物理学的性質（時間反転対称性とシンプレクティック性）を議論した。だが、時間反転対象性とシンプレクティック性の両方を満たす積分法を、行き当たりばったりではなく、狙って作成するにはどうしたらいいのか。これは、テイラー展開を基礎に置いた方法ではできないが、本節で説明する指数摂動展開（トロッター展開）を使えば可能になる。さらに、指数摂動展開で、多重時間刻み幅法も導出できるし（3.11節）、また、様々なアンサンブルの導出も可能になる（第10章）。

本節では、指数摂動展開を用いて、前節までの議論を組み立てなおす。議論の基礎は、第2章の古典力学、特に2.5-2.7節の解析力学に置く。

以下、式(2.5.3)のハミルトン方程式を1次元にして議論する。

$$\mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} p(t) \\ q(t) \end{pmatrix} \quad (3.8.1)$$

$\mathbf{x}$ の時間発展は、式(2.5.11) で $\mathbf{F}=\mathbf{x}$ とおき、また、時間発展演算子は $\mathbf{G}(h)=\exp(h\mathbf{D}_H)$ だから、

$$\mathbf{x}(t+h) = \exp(h\mathbf{D}_H)\mathbf{x}(t) \quad (3.8.2)$$

と表記できる。本節では、この式(2)を積分するが主題である。だが、式(2)はそのままでは積分できないので、演算子 $\exp(h\mathbf{D}_H)$ を、積分できる演算子の積に分解したい。そのための準備を行う。

まずは、指数摂動展開と、関連する数学的な定義や公式を並べておく。式(2)では特に説明なく、 $\exp(h\mathbf{D}_H)$ と書いたが、演算子の指数関数をきちんと定義しよう。 $\mathbf{A}$ を演算子とすると、その指数関数を、

$$\exp(\mathbf{A}) \equiv \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\mathbf{A}^n}{n!} \quad (3.8.3)$$

と定義する。この演算子について、以下(4a-e)の公式が成り立つ。ただし、 y は任意の変数、 a と b は定数、 $c(y)$ と $f(y)$ は y の任意の関数である（証明は付録3A2）。この公式集は、具体的にMDの時間積分アルゴリズムを作るときにも必要である。

$$\exp\left(b\frac{\partial}{\partial y}\right)a = a \quad (3.8.4a)$$

$$\exp\left(b\frac{\partial}{\partial y}\right)c(y) = c(y+b) \quad (3.8.4b)$$

$$\exp\left(b\frac{\partial}{\partial c(y)}\right)y = c^{-1}(c(y)+b) \quad (3.8.4c)$$

$$\exp\left(b\frac{\partial}{\partial c(y)}\right)f(y) = f(c^{-1}(c(y) + b)) \quad (3.8.4d)$$

$$\exp\left(ay\frac{\partial}{\partial y}\right)y = y\exp(a) \quad (3.8.4e)$$

さて、 $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ を一般的には非可換な演算子とし、 x を変数とすると、以下の公式が成り立つ。これを、指数摂動展開と呼ぶ。

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \prod_{i=1}^k (\exp(c_i x \mathbf{A}) \exp(d_i x \mathbf{B})) + O(x^{n+1}) \quad (3.8.5)$$

公式(5)は、誤差が $n+1$ 次だから、 n 次の精度の展開である。 c_i と d_i は展開係数。 k と n の関係は自明ではない。(5)から、1次の精度の公式(6)や、2次の精度の公式(7)を導くことができる。導き方は、付録 3A3 を参照。特に (7) は、「2 次の対称分解」と呼ばれる。

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \exp(x\mathbf{A})\exp(x\mathbf{B}) + O(x^2) \quad (3.8.6)$$

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right)\exp(x\mathbf{B})\exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right) + O(x^3) \quad (3.8.7)$$

式 (2) の $\mathbf{D}_H$ は、前章で定義されたリウヴィル演算子であるが、

$$\mathbf{D}_H \equiv \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial H}{\partial p_i} \frac{\partial}{\partial r_i} - \frac{\partial H}{\partial r_i} \frac{\partial}{\partial p_i} \right) \quad (\text{再 } 2.5.8)$$

これを、運動エネルギー部分 $\mathbf{D}_K$ とポテンシャルエネルギー部分 $\mathbf{D}_U$ に分解する。 $\mathbf{D}_H$ を、本章で扱っている、時間に依存しないポテンシャル下での 1 次元運動のハミルトニアン

$$H(p, q) = \frac{p^2}{2m} + U(r) \quad (3.8.8)$$

について書き下すと以下、

$$\mathbf{D}_H = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + f(r) \frac{\partial}{\partial p} \quad (3.8.9)$$

ただし、 $f(r) = -\partial U / \partial r$ 、つまり力である。(9) の右辺の第 1 項、第 2 項を別々に定義する。

$$\mathbf{D}_K = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} \quad (3.8.10)$$

$$\mathbf{D}_U = f(r) \frac{\partial}{\partial p} \quad (3.8.11)$$

$\mathbf{D}_K$, $\mathbf{D}_U$ による時間発展演算子 $\mathbf{G}_K(h)$, $\mathbf{G}_U(h)$ は、ともにシンプレクティックであることを示す。3.7 節と同様の議論で、公式(4)(5)を使うと、 $\mathbf{G}_K(h)$ による時間発展は、

$$\begin{pmatrix} R \\ p \end{pmatrix} = \mathbf{G}_K(h) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \exp(h\mathbf{D}_K) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \exp\left(h\frac{p}{m}\frac{\partial}{\partial r}\right) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r + hp/m \\ p \end{pmatrix}$$

であるが、この変換のヤコビ行列 $\mathbf{J}$ (3.7.5) は

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 & t/m \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

で、これは、(3.7.2)を満たすので、シンプレクティックである。同様に、 $\mathbf{G}_U(h)$ による時間発展は、

$$\begin{pmatrix} R \\ p \end{pmatrix} = G_U(h) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \exp(h\mathbf{D}_U) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \exp\left(h(r)\frac{\partial}{\partial p}\right) \begin{pmatrix} r \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r \\ p + hf(r) \end{pmatrix}$$

なので、

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ hf'(r) & 1 \end{pmatrix}$$

で、これもシンプレクティック条件を満たす。なお、前章の式(2.7.13)の通り、一般に、シンプレクティックな変換を繰り返してもシンプレクティックになる。だから、 $\mathbf{D}_K$ と $\mathbf{D}_U$ を組み合わせて使った時間発展演算もシンプレクティックになる。これが以下の議論の肝である。式(5)に $x=h$, $\mathbf{A}=\mathbf{D}_K$, $\mathbf{B}=\mathbf{D}_U$ を入れると、時間発展演算子は、

$$\mathbf{G}(h) = \exp(h\mathbf{D}_H) = \prod_{i=1}^k (\exp(c_i h \mathbf{D}_U) \exp(d_i h \mathbf{D}_K)) + O(h^{n+1}) \quad (3.8.12)$$

と書くことができる。左辺第1項を $\mathbf{G}^*(h)$ と置くと

$$\mathbf{G}^*(h) = \prod_{i=1}^k (\exp(c_i h \mathbf{D}_U) \exp(d_i h \mathbf{D}_K)) \quad (3.8.13)$$

これが、 n 次のシンプレクティック積分法の一般式になる。

と、準備が終わったところで、

$$\mathbf{x}(t+h) = \exp(h\mathbf{D}_H)\mathbf{x}(t) \quad (\text{再 } 3.8.2)$$

を解いて MD のシンプレクティックな時間積分アルゴリズムを導出する。まずは、公式(7)を使い、時間反転対称性は後回して、シンプレクティック性だけを議論する。式(2)の時間発展演算子を、式(7)を使って分解すると、

$$\mathbf{G}(h) \equiv \exp(h\mathbf{D}_H) = \exp(h(\mathbf{D}_U + \mathbf{D}_K)) = \exp(h\mathbf{D}_U)\exp(h\mathbf{D}_K) + O(h^2) \quad (3.8.14)$$

この式の $O(h^2)$ を無視した演算子

$$\mathbf{G}^*(h) \equiv \exp(h\mathbf{D}_U)\exp(h\mathbf{D}_K) \quad (3.8.15)$$

は、 $\mathbf{D}_U$ と $\mathbf{D}_H$ による時間発展を組み合わせたものだからシンプレクティックで、1 次の精度を持つ。時間発展演算子(15)を使えば、時刻 $t \rightarrow t+h$ への時間発展は

$$\exp(h\mathbf{D}_K) \text{ で座標を更新: } r + hp/m \rightarrow r$$

$$\text{新しい } r \text{ に対して力 } f(r) \text{ を計算}$$

$$\exp(h\mathbf{D}_U) \text{ で運動量を更新: } p + hf(r) \rightarrow p$$

というアルゴリズムで計算される。これは、コード 3.3.2 の修正オイラー法そのものである。一方、 $\mathbf{D}_U$ と $\mathbf{D}_H$ を逆にした演算子

$$\mathbf{G}^*(h) \equiv \exp(h\mathbf{D}_K)\exp(h\mathbf{D}_U)$$

を使ったアルゴリズム

$\exp(h\mathbf{D}_U)$ で運動量を更新: $p + hf(r) \rightarrow p$

$\exp(h\mathbf{D}_K)$ で座標を更新: $r + hp/m \rightarrow r$

新しい r に対して力 $f(r)$ を計算

も、シンプレクティックで、修正オイラー法と同様に安定である。ちょっと考えれば、どっちもやってることは全く同じだと、わかるだろう。

さて、このようにシンプレクティック性を満たす積分法は式(6)を使えば作れるのであるが、シンプレクティック性に加えて、時間対称性も満たす積分法は式(7)を使って作成する。式(2)の時間発展演算子を式(7)で分解すれば、

$$\begin{aligned} \mathbf{G}(h) &\equiv \exp(h\mathbf{D}_H) = \exp(h(\mathbf{D}_U + \mathbf{D}_K)) \\ &= \exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right)\exp(h\mathbf{D}_K)\exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) + O(h^3) \end{aligned} \quad (3.8.16)$$

であるので、高次の誤差 $O(h^3)$ を無視した $\mathbf{G}^*(h)$ は、

$$\mathbf{G}^*(h) \equiv \exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right)\exp(h\mathbf{D}_K)\exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) \quad (3.8.17)$$

h の2次の精度を持ち、シンプレクティックで、かつ、演算子が左右対称に並んでいるので、時間対称性も満たしている。演算子(17)を使った積分アルゴリズムは、

$\exp(h/2 \mathbf{D}_U)$ で運動量を更新: $p + h/2 f(r) \rightarrow p$

$\exp(h\mathbf{D}_K)$ で座標を更新: $r + hp/m \rightarrow r$

新しい r に対して力 $f(r)$ を計算

$\exp(h/2 \mathbf{D}_U)$ で運動量を更新: $p + h/2 f(r) \rightarrow p$

になり、これは、コード3.4.1の速度ヴェルレ法そのものである。

以上、指数摂動展開を用いれば、シンプレクティック性と時間対称性を満たす時間積分法を、系統的に作成できることを示した。修正オイラー法は1次のシンプレクティック法（時間対称ではない）、速度ヴェルレ法は2次のシンプレクティックかつ時間対称な積分法であることが、前節までのテイラー展開を用いた方法と違って、見通し良く議論できることが分かった。指数摂動展開を使えば、4次以上のシンプレクティックかつ時間対称な積分法を作成することも可能である（McLachlan & Atena, 1992; 吉田, 1995; 鈴木, 2000、など）。

次節以降では、さらに指数摂動展開を用いて、MDの時間積分の様々な面について、議論を進める。

3.9. 指数摂動展開による局所誤差と大域誤差の算出

少し立ち止まって、指数摂動展開を用いて、MD の時間積分の全体像を復習しておく。具体的には、3.2 節で議論した、局所誤差と大域誤差を求め直してみる。

復習すると、MD 法、より正確には定エネルギー（ミクロカノニカル）MD 法とは、時刻 0 の位相を、 τ まで積分すること、つまり、式(1)を積分することである。

$$\mathbf{x}(t) = \exp(t\mathbf{D}_H)\mathbf{x}(0) \quad (3.9.1)$$

MD では、長時間 τ の積分を行うために、時間を短い時間刻み h 毎に分割して積分する。分割数 M は $M = \tau/h$ である（図 1）。MD は式(1)の時間発展演算子を

$$\exp(t\mathbf{D}_H) = \left(\exp\left(\frac{\tau}{M}\mathbf{D}_H\right) \right)^M \quad (3.9.2)$$

と変換することに対応する（式(2)は恒等式）。右辺の評価には、式(3.8.6)と(3.8.7)の発展形

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \left(\exp\left(\frac{x}{M}\mathbf{A}\right) \exp\left(\frac{x}{M}\mathbf{B}\right) \right)^M + O\left(\frac{x^2}{M}\right) \quad (3.9.3)$$

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \left(\exp\left(\frac{x}{2M}\mathbf{A}\right) \exp\left(\frac{x}{M}\mathbf{B}\right) \exp\left(\frac{x}{2M}\mathbf{A}\right) \right)^M + O\left(\frac{x^3}{M^2}\right) \quad (3.9.4)$$

を使う（(2)を使えば簡単に導ける）。

式(3)(4)に、 $\mathbf{A}=\mathbf{D}_U$, $\mathbf{B}=\mathbf{D}_K$, $x=\tau$, $x/M=h$ を代入すると、

$$\exp(\tau(\mathbf{D}_K + \mathbf{D}_U)) = \left(\exp(h\mathbf{D}_U) \exp(h\mathbf{D}_K) \right)^M + O(\tau h) \quad (3.9.5)$$

$$\exp(\tau(\mathbf{D}_K + \mathbf{D}_U)) = \left(\exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) \exp(h\mathbf{D}_K) \exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) \right)^M + O(\tau h^2) \quad (3.9.6)$$

式(5)の右辺を読み下すと、 $\exp(h\mathbf{D}_U) \exp(h\mathbf{D}_K)$ は、修正オイラー法(3.8.14)の時間発展演算子だから、MD のシミュレーション時間 τ が一定の場合は、

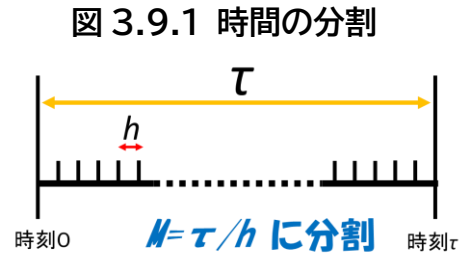
「修正オイラー法でステップを M 回重ねてシミュレーションすると、座標と速度の誤差は $O(h)$ 」

になる。同様に、式(4)は、 $\exp(h/2\mathbf{D}_U) \exp(h\mathbf{D}_K) \exp(h/2\mathbf{D}_U)$ は速度ヴェルレ法(3.8.15)だから、

「速度ヴェルレ法でステップを M 回重ねてシミュレーションすると、座標と速度の誤差は $O(h^2)$ 」

である。

この結果は、1 ステップあたりの局所誤差が、それぞれ $O(h^2)$ と $O(h^3)$ で、一方、MD



のステップを重ねた結果の大域誤差は、オーダーが1つ落ちて $O(h)$ と $O(h^2)$ になることを示している。つまり、3.2 節の結果と一致する。3.2 節の面倒な議論に比べると、指数摂動展開を使えば、見通しがよくなることがわかるだろう⁵。

3.10. シンプレクティック法の影のハミルトニアン

3.7 節で、シンプレクティック積分法が安定な理由は、影のハミルトニアンというのが存在するからだ、ということにちょっとだけ触れておいた。本節では、指数摂動展開を使って、この件を掘り下げる。いくつかの資料を参考にしたが、中でも、陰山 (2014) が分かりやすかったので、本節の記述は、これに倣っている。

3.7 節では、影のハミルトニアン H^* は、打ち切り誤差があっても 100% 保存する、と書いた。これを式で表してみる。式 (3.8.14) の、 n 次のシンプレクティック積分法の時間発展演算子 $G^*(h)$ は、本物の $G(h)$ に対して、次式のように、 $O(h^{n+1})$ の誤差を持つ。

$$G(h) = G^*(h) + O(h^{n+1})$$

だから、 $G^*(h)$ を使って MD 計算をしても、ハミルトニアン H は 100% 保存するわけではない。しかし、シンプレクティック積分法については、次の式 (1) を満たす、影のハミルトニアン H^* の存在があることがわかっている。ここで、 D_{H^*} は、 H^* に対応するリウヴィル演算子である。

$$G^*(h) \equiv \exp(hD_{H^*}) = \prod_{i=1}^k (\exp(c_i h D_U) \exp(d_i h D_K)) \quad (3.10.1)$$

式 (1) は、近似式ではなく、厳密な式であるのに注意。 $G^*(h)$ を使って MD を行えば、 H^* は、 H と違って 100% 保存するはずである。

H^* の存在が保証されている、まではいいのだが、 H^* はどんな形をしているのか、 H^* と H の関係は？ 一般論は原著論文に任せて (McLachlan & Atela, 1992)、本節では、1 次の修正オイラー法についてのみ、 H^* を求めて、感じをつかむだけで逃げることにする。

以下では、Baker-Campbell-Hausdorff、通称 BCH 公式を使う。一般的には交換不可能な演算子 X, Y について、次の式 (2) を満たす演算子 Z は、

$$\exp(X)\exp(Y) = \exp(Z) \quad (3.10.2)$$

式 (3) で与えられる⁶。

⁵ なんて、本当は指数摂動展開に慣れてないと言えないんだけど。筆者など、この方法の数学に慣れてないもので、どこかで落とし穴に落ちそうでひやひやしている。

⁶ BCH 公式自体はあちこちに採録されているので、証明略。原著は 1900 年前後に出版されたようだ。Wikipedia 英語版も参照。微分演算子にも正方行列にも、同様に成り立つ。

$$Z = X + Y + \frac{1}{2}[X, Y] + \frac{1}{12}[X - Y, [X, Y]] - \frac{1}{24}[Y, [X, [X, Y]]] + \dots \quad (3.10.3)$$

ただし、

$$[X, Y] \equiv XY - YX$$

1 次のシンプレクティック法である修正オイラー法の時間発展演算子は、

$$G^*(h) \equiv \exp(hD_U)\exp(hD_K) = \exp(hD_{H^*}) \quad (\text{再 } 3.8.14)$$

このとき、BCH 公式で、 $A=hD_K$, $Y=hD_U$, $Z=hD_{H^*}$ と置けば、

$$\begin{aligned} hD_{H^*} &= hD_K + hD_U + \frac{1}{2}[hD_K, hD_U] + \frac{1}{12}[hD_K - hD_U, [hD_K, hD_U]] \\ &\quad - \frac{h^3}{24}[hD_U, [hD_K, [hD_K, hD_U]]] + \dots \end{aligned}$$

h を外に出し、 $D_K + D_U = D_H$ を使って、整理すると、

$$= hD_H + \frac{h^2}{2}[D_K, D_U] + \frac{h^3}{12}[D_K - D_U, [D_K, D_U]] - \frac{h^4}{24}[D_U, [D_K, [D_K, D_U]]] + \dots$$

である。つまり、影のハミルトニアン H^* のリウヴィル演算子は、

$$\begin{aligned} D_{H^*} &= D_H + \frac{h}{2}[D_K, D_U] + \frac{h^2}{12}[D_K - D_U, [D_K, D_U]] - \frac{h^3}{24}[D_U, [D_K, [D_K, D_U]]] + \dots \\ &\quad (3.10.4) \end{aligned}$$

の形をしている。この D_{H^*} から、 H^* を以下のようにして、求める。

今までは、リウヴィル演算子を D_H (H はハミルトニアンを示す添え字) と記述してきたが、この節でだけ、次のように、少し記法を変えることにする (数学的、直観的にわかりやすくするためだけ)。位相 (p , r) の関数 f と g について、ポアソンカッコ式 $\{ \}$ を使って、演算子 D を定義する。

$$D(f)g \equiv \{g, f\} = \frac{\partial g}{\partial r} \frac{\partial f}{\partial p} - \frac{\partial f}{\partial r} \frac{\partial g}{\partial p} \quad (3.10.5)$$

(5) は、もちろん、 $f=H$ にすれば、今までの定義 (2.5.8) と一致する。次の二つの公式が成り立つ (導出は省略、(6) は簡単、(7) はちょっとめんどい)。

$$D(f+g)y = D(f)y + D(g)y \quad (3.10.6)$$

$$\{D(f), D(g)\} = D(\{g, f\}) \quad (3.10.7)$$

さらに、簡便にするために、次の表記を使う。

$$\alpha \equiv \{U, K\} \quad (3.10.8)$$

さて、(4) を (5) の記法に直し、

$$\begin{aligned} D(H^*) &= D(H) + \frac{h}{2}[D(K), D(U)] + \frac{h^2}{12}[D(K) - D(U), [D(K), D(U)]] - \\ &\quad - \frac{h^3}{24}[D(U), [D(K), [D(K), D(U)]]] + \dots \end{aligned}$$

以下、(8)を適宜代入し、(6)(7)を使って変形すると

$$\begin{aligned}
 &= \mathbf{D}(H) + \frac{h}{2} \mathbf{D}(\alpha) + \frac{h^2}{12} [\mathbf{D}(K - U), \mathbf{D}(\alpha)] - \frac{h^3}{24} [\mathbf{D}(U), [\mathbf{D}(K), \mathbf{D}(\alpha)]] + \dots \\
 &= \mathbf{D}(H) + \frac{h}{2} \mathbf{D}(\alpha) + \frac{h^2}{12} \mathbf{D}(\{\alpha, K - U\}) - \frac{h^3}{24} \mathbf{D}(\{\{\alpha, K\}, U\}) + \dots \\
 &= \mathbf{D}\left(H + \frac{h}{2}\alpha + \frac{h^2}{12}\{\alpha, K - U\} - \frac{h^3}{24}\{\{\alpha, K\}, U\} + \dots\right) \quad (3.10.9)
 \end{aligned}$$

というわけで、式(9)の()内が影のハミルトニアン H^* であること、

$$H^* = H + \frac{h}{2}\alpha + \frac{h^2}{12}\{\alpha, U - K\} + O(h^3) \quad (3.10.10)$$

が導けたわけ。 H^* は、MDを行っても、打ち切り誤差の影響を全く受けず、100%保存される。一方、本物のハミルトニアン H は、打ち切り誤差の影響を受けるものの、 H^* とは h のオーダーの誤差しかない。この誤差は蓄積しないので、MDのステップが進んでも、 H は一定の値 (H^*) の周りを揺らぐだけで、大きくずれはしないのである。

以上、1次のシンプレクティック法の修正オイラー法について、影のハミルトニアンを求めてみた。 n 次の場合も H^* は存在し、 H と H^* の差は、高々、 h^n のオーダーであることがわかっている⁷。指数摂動法を使えば、こんな議論もできるわけだ。

3.11. 多重時間刻み幅法

最後に、多重時間刻み幅法 (Multiple time step/scale method、総称して MTS) という、重要な方法を紹介して、この章を締めくくりにする。ここでも指数摂動展開を使う。MTS法とは、力の種類に応じて、時間の刻み幅 h を変えて、高速化する方法である。

本書で扱っている生体分子や有機分子系では、何種類もの力を計算する必要がある (第5章)。その場合、 h は、最速の運動に合わせなければいけない。具体的には、最速の運動は水素原子の伸縮振動で、その周期は 10-20 fs ぐらいである。だから、 h は2桁下の 0.1-0.5 fs にする必要がある。一方、静電力や Lennard-Jones 力などの非共有結合力はもっとゆっくり変化するから、1-2 fs 程度の時間刻み幅でも十分。さらに長距離の静電力 (エワルド法の波数空間や、多重極子展開の遠方の寄与など) は、4 fs 程度でも問題はない。おまけに、非共有結合力は、MDで最も計算時間が掛かるホットスポットだったりする。つまるところ、一律に、 $h=0.1-0.5$ fs を使うのは不経済で、別々の種類の力には、それに合った h を使いたい。こうして、複数の時間刻み h を使う MTS法が考え出された。しかし、1980年代までに提案された MTS法は、時間反

⁷ 申し訳ないが、筆者自身で確かめたわけではない。悪しからず。

転対称性が満たされないなどの問題があり、不安定だった⁸。

だが、幸いなことに、1990年頃、Tuckermanらによって提唱された、Reference System Propagator Algorithm (RESPA)により、時間反転対称でシンプレクティックな、安定性の高いMTSアルゴリズムを作ることができるようになった。Tuckermanたちは、RESPAに関する論文を、アルゴリズムや計算対象を変えて、何本も出しているが、以下では、一番実用性が高い、reversible RESPA (rRESPA, Tuckerman et al., 1992)⁹に絞って紹介する。

rRESPAによるMTS法の導出は、まず力 f を f_f , f_s (fast, slow) の二種類に分けることから始める(理論上は何種類に分けても構わないが、実用上は、二種類か三種類が多い)。力が速い、遅い、というのは、要するに力の変化が速いか遅いかを示している。力が、硬い、柔らかい、と言い換えてもいいだろう。

$$f = f_f + f_s$$

それぞれに対して、 h_f , h_s の時間刻みを与える。ただし、 L を整数として、

$$h_s = Lh_f$$

つまり、遅い力 f_s については、 h_s の長い時間刻み幅を使うが、早い力 f_f には、その $1/L$ の短い刻み幅 h_f と使う、ということ。これらを使うと、MTS用のリウヴィル演算子は

$$\mathbf{D}_H = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + (f_f + f_s) \frac{\partial}{\partial p} \equiv \mathbf{D}_K + \mathbf{D}_f + \mathbf{D}_s \quad (3.11.1)$$

となる。今までの $\mathbf{D}_H$ を $\mathbf{D}_f + \mathbf{D}_s$ に置き換えたわけ。この $\mathbf{D}_H$ のもとに、対象分子系を h_s (つまり長いほうの時間刻み幅) 時間発展させる演算子は、

$$\mathbf{G}(h_s) = \exp(h_s \mathbf{D}_H) = \exp(h_s (\mathbf{D}_K + \mathbf{D}_f + \mathbf{D}_s)) = \exp(h_s \mathbf{D}_s + h_s (\mathbf{D}_f + \mathbf{D}_K))$$

式(3.8.7)を使えば、

$$= \exp\left(\frac{h_s}{2} \mathbf{D}_s\right) \exp(h_s (\mathbf{D}_f + \mathbf{D}_K)) \exp\left(\frac{h_s}{2} \mathbf{D}_s\right) + O(h_s^3)$$

真ん中の演算子 $\exp(h_s (\mathbf{D}_f + \mathbf{D}_K))$ に、式(3.9.4)を適用し、

$h_f = Lh_s$ を使うと

$$= \exp\left(\frac{h_s}{2} \mathbf{D}_s\right) \left\{ \left(\exp\left(\frac{h_f}{2} \mathbf{D}_f\right) \exp(h_f \mathbf{D}_K) \exp\left(\frac{h_f}{2} \mathbf{D}_f\right) \right)^L + O\left(\frac{h_s^3}{L^2}\right) \right\} \exp\left(\frac{h_s}{2} \mathbf{D}_s\right) + O(h_s^3)$$

⁸ 実は、筆者自身も、きわめて原始的なMTSアルゴリズムを論文にしたことがある(Komeiji et al., 1991)。今となっては、あんまり価値はないけど。

⁹ 最近ではVerlet-I/rRESPAと呼ばれることが多い。それは、Grubmüllerら(1991)が開発したVerlet-I/IIも、速度verlet法をMTS用に拡張した方法だから等価、という判断らしい。ただし、指数摂動公式を使って、系統的にアルゴリズムを作成できるのはrRESPAの方式である。

$$= \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right)\left(\exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right)\exp(h_f\mathbf{D}_K)\exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right)\right)^L \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right) + O(h_s^3)$$

というわけで、rRESPA による MTS アルゴリズムの時間発展演算子 $\mathbf{G}^*(h_s)$ は、

$$\mathbf{G}^*(h_s)$$

$$= \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right)\left(\exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right)\exp(h_f\mathbf{D}_K)\exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right)\right)^L \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right) \quad (3.11.2)$$

になる。このアルゴリズムを MD プログラムにすると以下になる。なお、 h_s を M ステップだけ行っている。

コード 3.10.1 rRESPA

```
DO i = 1, M
  p = p + h_s/2 * f_s
  DO j = 1, L
    p = p + h_f/2 * f_f
    r = r + h_f * p
    CALL calfor (f_f)      ! 速い力の計算
    p = p + h_f/2 * f_f
  END DO
  CALL calfor (f_s)      ! 遅い力の計算
  p = p + h_s/2 * f_s
END DO
```

このコードの DO ループを見ればわかるように、遅い力 f_s は 1 ステップに 1 回だけ、速い力 f_f は L 回更新している。この方法により、一律 h_h を与える場合に比べて、計算精度をさほど犠牲にせずに、計算速度を数倍にできる。また、これもコードから明らかなように、 $L=1$ (つまり $h_f = h_s$) とおけば、普通の方法ヴェルレ法になる。rRESPA が速度ヴェルレ法の拡張と言われる所以である。

時間刻み幅 h_h と h_s は、計算対象や力場パラメーターにより変わり得るので、テスト計算をして設定する。なお、付録 3A4 に、そのような、MTS の条件設定の一例を挙げておいた。

第3章のまとめ

MD において、分子の時間発展をシミュレーションするための時間積分アルゴリズムについて解説した。

前半では、ハミルトン形式の運動方程式に、テイラー展開を用いて、時間積分アル

ゴリズムをいくつか導出し、誤差や物理的性質に関して議論した。そして、2次の精度の時間積分アルゴリズムである、速度ヴェルレ法が、時間反転対称性とシンプレクティック性を満たす、安定な方法であることを示した。

後半では指数摂動展開を導入して、時間積分の誤差や物理的性質について、より見通し良く議論を行い、特に、時間反転対称性とシンプレクティック性の両方を満たす積分アルゴリズムの系統的作成方法を紹介した。速度ヴェルレ法も、指数摂動展開で導出可能である。最後に、速度ヴェルレ法を多重時間刻み幅法に拡張する方法、rRESPAを紹介した。

本章では、孤立系のミクロカノニカル（定エネルギー）MDにおける、時間積分法を論じた。ここでの議論は、定温や定圧MDの方法作成の基礎となる（第10章）。

付録 3A1. 速度ヴェルレ法の実装

速度ヴェルレ法はMD法で広く使われている時間積分法で、実装アルゴリズムにはいくつか変法が知られている。だが、結局、3.4節で紹介したシンプルなアルゴリズムが、ベストの選択であることを示す。

以下、今回調べた3種類のアルゴリズムを紹介する。アルゴリズム1→2→3と、プログラムがだんだん複雑になっていく。だが、どれも数学的に等価であり、数値誤差さえなければ全く同じ結果を与えるはずである。

[1] アルゴリズム1

このアルゴリズムは、プログラムが最もシンプルで分かりやすい。ステップ $N-1$ とステップ N の間に、ステップ $N-1/2$ の速度 $v_{N-1/2}$ を計算するのがみそ。これは、実は、RESPAの方法で、すんなり導けるアルゴリズムでもある。

以下、 i を任意のステップ数のインデックスとして、 r_i , v_i , f_i は、それぞれ第 i ステップの座標、速度、力を示す。

$$\begin{aligned} v_{N-\frac{1}{2}} &= v_{N-1} + \frac{h}{2m} f_{N-1} \\ r_N &= r_{N-1} + h v_{N-\frac{1}{2}} \\ v_N &= v_{N-\frac{1}{2}} + \frac{h}{2m} f_N \end{aligned} \quad (3A1.1)$$

擬似コードは以下。ただし、`calfor(r, f)` は、座標 r を入力して力 f を返すサブルーチン。

コード 3A1.1 速度ヴェルレ法アルゴリズム 1

```

r=r0
v=v0
CALL calfor(r,f)
DO i = 1, Nstep
    v= v + f/(2m)*h
    r = r + v*h
    CALL calfor(r,f)
    v= v + f/(2m)*h
END DO

```

[2] アルゴリズム 2

Swope & Andersen (1982) の速度ヴェルレ法の実報のアルゴリズム。テイラー展開を自然に用いると、このアルゴリズムになる。

$$\begin{aligned}
 r_N &= r_N + hv_{N-1} + \frac{h^2}{2m}f_{N-1} \\
 v_N &= v_{N-1} + \frac{h}{2m}(f_{N-1} + f_N)
 \end{aligned}
 \tag{3A1.2}$$

コードは以下。変数に f_old （前ステップの力）が加わる。

コード 3A1.2 速度ヴェルレ法アルゴリズム 2

```

r=r0
v=v0
CALL calfor(r,f)
DO i = 1, Nstep
    r = r + h*v + f/(2m)*h**2
    f_old = f
    CALL calfor(r,f)
    v= v + (f+f_old)/(2m)*h
END DO

```

[3] アルゴリズム 3

このアルゴリズムは、いくつかの教科書に採録されているが（神谷ら、2009、岡崎・吉井、2011）、誰が始めたのかは、残念ながら、今回調べた限りでは判明しなかった。

式(2)では、 h と h^2 が掛る項の値の大きさが違い過ぎるため、桁落ちが起こりやす

い。そこで、力 f と速度 v を別々に足し合わせている。このとき、第 N ステップの速度と座標は以下の式で計算できる。

$$\begin{aligned} r_N &= r_0 + h \sum_{i=1}^N v_{i-1} + \frac{h^2}{2m} \sum_{i=1}^N f_{i-1} \\ v_N &= v_0 + \frac{h}{2m} \sum_{i=1}^N (f_{i-1} + f_i) = v_0 + \frac{h}{m} \left(\frac{f_i - f_0}{2} + \sum_{i=1}^N f_{i-1} \right) \end{aligned} \quad (3A1.3)$$

この式で積分するプログラムでは、各ステップの v と f を足し合わせた変数 v_sum と f_sum が必要になる。

コード 3A1.3 速度ヴェルレ法アルゴリズム 3

```

r=r0
v=v0
CALL calfor(r,f)
v_sum = v0
f_sum = f0
DO i = 1, Nstep
    r = r0 + h*v_sum + f_sum/(2m)*h**2
    CALL calfor(r,f)
    v= v0 + h/m*((f-f0)/2 + f_sum)
    v_sum = v_sum + v
    f_sum = f_sum + f
END DO

```

上記のアルゴリズム 1-3 を、以下の周期 $T=1$ の単振動に対して適用し、精度を試験した。

$$U = \omega^2 \frac{r^2}{2}, \omega = \sqrt{2\pi} \quad (3A1.4)$$

シミュレーション時間 $100T$ を、時間刻みを $h=10^{-5}T$ から $0.1T$ に振って MD を行い、全エネルギーの初期値からのずれ $RMSD(E_{tot})$ (3.5.1) と h の関係を調べた。Fortran のプログラムを用いたが、実数を、倍精度 (15 桁) および単精度 (7 桁) とで計算し比較した。

その結果、倍精度計算では、三つのアルゴリズムは、全く同じに、式(3)を満たす結果を与えた (図 1)。つまり、この系を倍精度で計算する限り、どのアルゴリズムでも、全く同じ精度ということ。

今日、MD などの数値計算は、倍精度かそれ以上で行うのが標準なので、「どれ使っても同じ」という結論で終わりにしてしまっても構わないのではある。だが、アルゴリズム自身の欠点をより厳しい条件で洗い出しておくことも必要である。

そこで、倍精度のときと全く同じプログラムを、実数変数を全て単精度に変えて、同じ試験を試してみた。その結果、単精度計算では、どのアルゴリズム

でも精度は倍精度に比べて悪化し、また、三つの間で差が出た(図2)。

三つとも、 $h=0.01$ 以上の場合は理論通りの精度を示している。だが、それ以下では、数値誤差が見えて

くる。もっとも、実際の MD では、最短でも共有結合周期の $1/100$ 程度の時間刻みを使い、それ以下ということは減多にないわけで、実用的にはさして問題にはならない。とは言え、ともかくも、単精度計算では、数値誤差が見えてくる。三つを比較すれば、アルゴリズム1と3はほぼ同じ振る舞いで、アルゴリ

ズム2が有意に精度が悪い、という結果であった。アルゴリズム3は、アルゴリズム2の精度が悪いのを改良するための工夫であるから、当然ではある。では、アルゴリズム2をちょっと変えただけのアルゴリズム1が、アルゴリズム3と同等の精度を持

図 3A1. 1 h -RMSD(E_{tot})プロット 倍精度

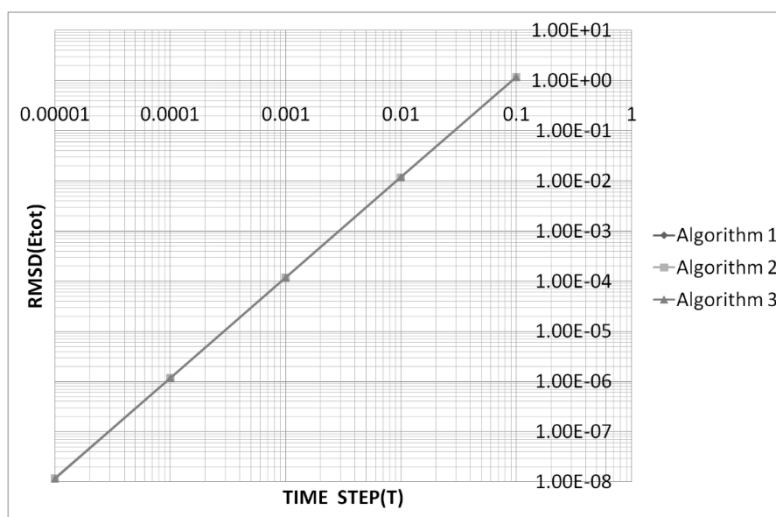
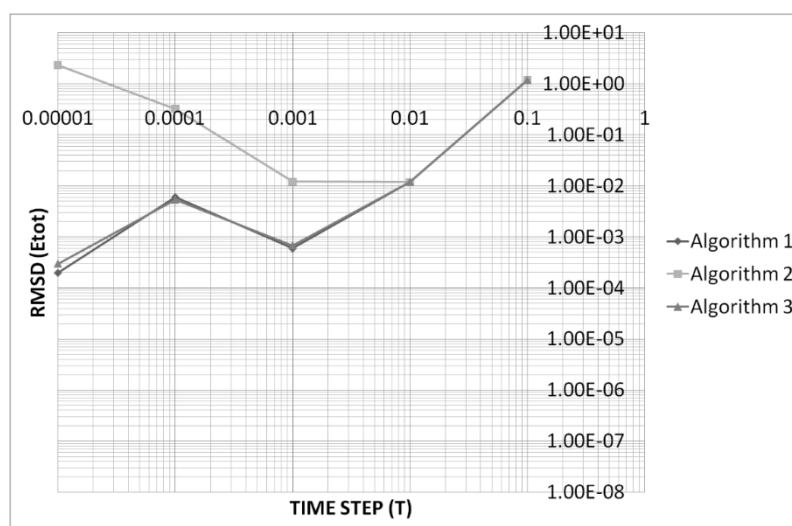


図 3A1. 2 h -RMSD(E_{tot})プロット 単精度



つのは、おそらく、式(1)の中に、 h^2 に比例する項がないためだろう。

単精度計算の結果から判断すると、アルゴリズム2は有意に悪いが、アルゴリズム1と3は、同等である。アルゴリズム1と3の間の優劣は、精度からは決められない。だが、プログラムの単純さ、わかりやすさから言えば、アルゴリズム1がベストの選択である。Simple is bestということらしい。

付録 3A2. 演算子の指数関数に関する公式

次式で定義される演算子の指数関数に関して、

$$\exp(\mathbf{A}) \equiv \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\mathbf{A}^n}{n!} \quad (\text{再 3.8.3})$$

以下の5つの公式を証明する。

$$\exp\left(b \frac{\partial}{\partial y}\right) a = a \quad (\text{再 3.8.4a})$$

$$\exp\left(b \frac{\partial}{\partial y}\right) c(y) = c(y+b) \quad (\text{再 3.8.4b})$$

$$\exp\left(b \frac{\partial}{\partial c(y)}\right) y = c^{-1}(c(y)+b) \quad (\text{再 3.8.4c})$$

$$\exp\left(b \frac{\partial}{\partial c(y)}\right) f(y) = f(c^{-1}(c(y)+b)) \quad (\text{再 3.8.4d})$$

$$\exp\left(ay \frac{\partial}{\partial y}\right) y = y \exp(a) \quad (\text{再 3.8.4e})$$

公式(3.8.4a)は公式(3.8.4b)で $c(x)=a$ とおけば導けるので省略して、式(3.8.4b)を証明する。右辺を y の周りにテイラー展開すると

$$\begin{aligned} c(y+b) &= c(y) + \frac{b}{1!} \frac{\partial c(y)}{\partial y} + \frac{b^2}{2!} \frac{\partial^2 c(y)}{\partial y^2} + \frac{b^3}{3!} \frac{\partial^3 c(y)}{\partial y^3} + \dots \\ &= \left(1 + \frac{b}{1!} \frac{\partial}{\partial y} + \frac{b^2}{2!} \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{b^3}{3!} \frac{\partial^3}{\partial y^3} + \dots\right) c(y) = \exp\left(b \frac{\partial}{\partial y}\right) c(y) \end{aligned} \quad (3.8.4b)$$

となって、左辺になるので、証明終わり。

公式 (c)は(d)で $f(y)=y$ とおいた特殊例なので、(d)を証明する。 $c(y)=z$ と置くと、 $y=c^{-1}(z)$ になるので、

$$\begin{aligned} \exp\left(b \frac{\partial}{\partial c(y)}\right) f(y) &= \exp\left(b \frac{\partial}{\partial z}\right) f(c^{-1}(z)) = * \\ &\quad \text{公式(b)の } y \text{ に } z, \ c(y) \text{ に } f(c^{-1}(z)) \text{ を代入すると} \\ &= f(c^{-1}(z+b)) = f(c^{-1}(c(y)+b)) \end{aligned} \quad (3.8.4c)$$

が証明された。

最後に、公式(e)。

$$\exp\left(ay \frac{\partial}{\partial y}\right)y = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(ay \frac{\partial}{\partial y}\right)^n y \equiv f_0(y) + f_1(y) + f_2(y) + \dots + f_n(y) + \dots$$

と置くと、 $n=0$ では

$$f_0(y) = \frac{1}{0!} \left(ay \frac{\partial}{\partial y}\right)^0 y = y$$

であり、また、 $n \geq 1$ では

$$f_n(y) = \frac{1}{n!} \left[ay \frac{\partial}{\partial y}\right]^n y = \frac{1}{n \times (n-1)!} \left[ay \frac{\partial}{\partial y}\right] \left[ay \frac{\partial}{\partial y}\right]^{n-1} y = \frac{1}{n} \left[ay \frac{\partial}{\partial y}\right] \frac{1}{(n-1)!} \left[ay \frac{\partial}{\partial y}\right]^{n-1} y = \frac{ay}{n} \frac{\partial}{\partial y} f_{n-1}(y)$$

の漸化式が成り立つので、

$$f_1(y) = \frac{ay}{1} \frac{\partial}{\partial y} (f_0(y)) = ay \frac{\partial}{\partial y} (y) = ay$$

$$f_2(y) = \frac{ay}{2} \frac{\partial}{\partial y} (f_1(y)) = \frac{ay}{2} \frac{\partial}{\partial y} (ay) = \frac{a^2}{2 \cdot 1} y$$

$$f_3(y) = \frac{ay}{3} \frac{\partial}{\partial y} (f_2(y)) = \frac{ay}{3} \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{a^2}{2 \cdot 1} y\right) = \frac{a^3}{3 \cdot 2 \cdot 1} y$$

...

$$f_n(y) = \dots = \frac{a^n}{n!} y$$

よって、

$$\exp\left(ay \frac{\partial}{\partial y}\right)y = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^n}{n!} y = y \exp(a) \quad (3.8.4e)$$

が証明された。

付録 3A3. 2 次対称分解

ここでは、指数摂動展開のうち、速度ヴェルレ法を導くための、2 次対称分解公式(3.8.7)を導出する。

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right) \exp(x\mathbf{B}) \exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right) + O(x^3) \quad (\text{再 } 3.8.7)$$

理論物理や計算科学で Trotter 展開とか指数摂動展開とか呼ばれる公式は、いろいろな形があり、名前もいろいろで、どれが基礎でそれをどう変形すればどうなる、とか、判断が難しい。ここでは、特に Tuckerman (2010)、上田(2003)、吉田(1995)、鈴木 (2000)などを参考に、筆者自身が一番わかりやすいと思える方法で議論

を展開してみた。

まず、本文の式(3.8.5)は、鈴木(2000)で指数摂動展開と呼んでいるので、それに従った。

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \prod_{i=1}^k (\exp(c_i x \mathbf{A}) \exp(d_i x \mathbf{B})) + O(x^{n+1}) \quad (\text{再 3.8.5})$$

この式の両辺をテイラー展開して、同類項を比較して、右辺の c_i , d_i の係数を求める。

まずは、 $n=1$ の、1 次の展開式を作成する。(3.8.5) の左辺を定義通りに2次まで展開すると、

$$\begin{aligned} \exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) &= 1 + x(\mathbf{A} + \mathbf{B}) + \frac{x^2}{2} (\mathbf{A} + \mathbf{B})^2 + O(x^3) \\ &= 1 + x(\mathbf{A} + \mathbf{B}) + \frac{x^2}{2} (\mathbf{A}^2 + \mathbf{AB} + \mathbf{BA} + \mathbf{B}^2) + O(x^3) \quad (3A3.1) \end{aligned}$$

である。また、右辺を $k=1$ で書き下すと、

$$\begin{aligned} \prod_{i=1}^k (\exp(c_i x \mathbf{A}) \exp(d_i x \mathbf{B})) &= \exp(c_1 x \mathbf{A}) \exp(d_1 x \mathbf{B}) \\ &= (1 + c_1 x \mathbf{A} + O(x^2)) (1 + d_1 x \mathbf{B} + O(x^2)) \\ &= 1 + x(c_1 \mathbf{A} + d_1 \mathbf{B}) + O(x^2) \quad (3A3.2) \end{aligned}$$

式(1)と(2)で、 $x\mathbf{A}$ と $x\mathbf{B}$ の係数を見比べれば、

$$c_1=1, \quad d_1=1 \quad (3A3.3)$$

の組が求まる。つまり、 n の1 次の展開は、

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \exp(x\mathbf{A}) \exp(x\mathbf{B}) + O(x^2) \quad (\text{再 3.8.6})$$

で、式(3.8.6)が得られた。なお、 $\mathbf{A}, \mathbf{B}$ は別の演算子で、かつ、一般には交換不可能だから、 $\mathbf{A}$ と $\mathbf{B}$ を逆にした、

$$\exp(x(\mathbf{A} + \mathbf{B})) = \exp(x\mathbf{B}) \exp(x\mathbf{A}) + O(x^2)$$

は、(3.8.6)とは別の、1 次の展開になる。

次に、 n の2 次の展開を求めるため、右辺を $k=2$ で書き下すと、

$$\begin{aligned} \prod_{i=1}^k (\exp(c_i x \mathbf{A}) \exp(d_i x \mathbf{B})) &= (\exp(c_1 x \mathbf{A}) \exp(d_1 x \mathbf{B})) (\exp(c_2 x \mathbf{A}) \exp(d_2 x \mathbf{B})) \\ &= \left(1 + c_1 x \mathbf{A} + \frac{x^2}{2} (c_1 x \mathbf{A})^2 + O(x^3)\right) \left(1 + d_1 x \mathbf{B} + \frac{x^2}{2} (d_1 x \mathbf{B})^2 + O(x^3)\right) \\ &\times \left(1 + c_2 x \mathbf{A} + \frac{x^2}{2} (c_2 x \mathbf{A})^2 + O(x^3)\right) \left(1 + d_2 x \mathbf{B} + \frac{x^2}{2} (d_2 x \mathbf{B})^2 + O(x^3)\right) \\ &= \left(1 + x(c_1 \mathbf{A} + d_1 \mathbf{B}) + \frac{x^2}{2} (c_1^2 \mathbf{A}^2 + 2c_1 d_1 \mathbf{AB} + d_1^2 \mathbf{B}^2) + O(x^3)\right) \\ &\times \left(1 + x(c_2 \mathbf{A} + d_2 \mathbf{B}) + \frac{x^2}{2} (c_2^2 \mathbf{A}^2 + 2c_2 d_2 \mathbf{AB} + d_2^2 \mathbf{B}^2) + O(x^3)\right) \\ &= 1 + x((c_1 + c_2)\mathbf{A} + (d_1 + d_2)\mathbf{B}) \end{aligned}$$

$$+\frac{x^2}{2}((c_1+c_2)^2\mathbf{A}^2+2(c_1d_1+c_1d_2+c_2d_2)\mathbf{AB}+2c_2d_1\mathbf{BA}+(d_1+d_2)^2\mathbf{B}^2)+O(x^3)$$

(3A3.4)

(1)と(4)の係数を見比べて、重複を除くと、次の四つの式が得られる。

$$c_1+c_2=1$$

$$d_1+d_2=1$$

$$c_1d_1+c_1d_2+c_2d_2=\frac{1}{2}$$

$$c_2d_1=\frac{1}{2} \quad (3A3.5)$$

(5)は、未知数が4つ、式が4つなのだが、独立でない式が一つあるので、解は一意的には決まらない。一例を挙げると、 $(c_1, c_2, d_1, d_2) = (1/3, 2/3, 3/4, 1/4)$ も n の2次の精度を持つ。だが、時間発展演算子のための公式を作る、という目的があるので、時間対称性を満たすために、左右対称にしたい。そこで、 $d_2=0$ にしてしまえば、 $\exp(d_2\mathbf{B})=1$ で恒等演算子になる。残りは、 $c_1=c_2=1/2$ 、 $d_1=1$ になるから、

$$\exp(x(\mathbf{A}+\mathbf{B}))=\exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right)\exp(x\mathbf{B})\exp\left(\frac{x}{2}\mathbf{A}\right)+O(x^3) \quad (\text{再 } 3.8.7)$$

となり、「2次の対称分解」が得られる。

より高次の n についての公式も得られているが、ここでは省略する。詳しくは、吉田(1995)などを参照。

なお、上記の議論でわかるように、 n の1次、2次、… の展開は、一意には定まらない。係数に関する方程式には、複数の解が存在するからだ。よって、指数摂動展開を使って「 n 次のシンプレクティック積分法」を作る場合、特定の n に限っても、複数のアルゴリズムが存在することになる。

付録 3A4. 多重時間刻み幅法の実例

ここでは、参考までに、多重時間刻み幅法の実例を一つ挙げることにする。対象は、図1のDNA:タンパク質を箱型の水に入れたものである。また、MTS アルゴリズムとして、double reversible RESPA (drRESPA)を使った。本文のrRESPAでは力を2種類に分けたが、drRESPAでは3種類に分ける。具体的には、力を、本文の f_f と f_s に加えて、さらにその中間の力 f_m に分類し、別々の時間ステップを与える。

図 3A4. 1 計算対象

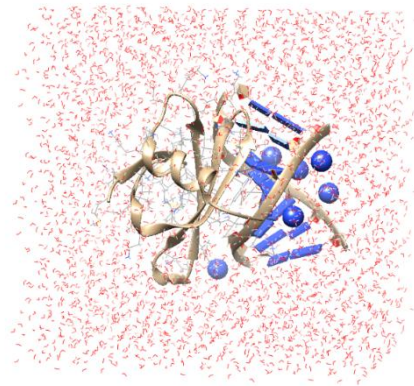


図1の分子モデルは、染色体 SS07D/SAC7D タンパク質と DNA 複合体。PDB ID 1C8C (Su et al., 2000) の結晶構造を基に、PEACH_8.5 でモデリングし、Chimera_1.1 で描画したものである。6 つある Na⁺イオンは、球で表示。一辺 53 Å の箱型の水モデルを使い、全原子数 13,666 個である。

表 3A4.1 力の分類

力の速さ	力の種類	時間刻み
f_f	共有結合、結合角、ねじれ角	h_f
f_m	LJ、エワルド実空間	h_m
f_s	エワルド波数空間	h_s

この系に働く力を、表1のように分類した（力の定義は第5章参照）。時間刻みのうち、 h_f は一番速い水素の伸縮に合わせて、今回は 0.25 fs に固定した。 h_m と h_s は値を適宜振り、平衡化させた構造に対して、合計6種類の MD 計算（MD1-MD6）を 1 ps 流して、エネルギーのずれ $RMSD(E)$ と 1 fs あたりの計算時間を計測した。その結果が、表2である。

表 3A4.2 RESPA の試験結果

ジョブ名	時間刻み(fs)			$RMSD(E)$ kcal/mol	計算時間* s/fs
	h_f	h_m	h_s		
MD1 (基準値)	0.25	0.25	0.25	0.83	7.1
MD2	0.25	0.50	0.50	0.36	3.6
MD3	0.25	1.00	1.00	12	1.8
MD4	0.25	2.00	2.00	9.5	0.94
MD5	0.25	2.00	4.00	10	0.89
MD6	0.25	2.00	10.0	1.4×10^3	0.84

* 並列計算ではなく、逐次計算。ソフトは PEACH ver. 8.5 を使用。

MD1 はすべて一律に 0.25 fs で時間積分した結果で、これが基準値 (reference) である。MD2-4 は、 f_m と f_s を同じにして、時間刻みを少しずつ上げた結果だが、おもしろいことに 0.5 fs のときは、基準値より少し精度がよくなっている。こういうのは、力の種類による丸め誤差が違うなどの影響などで、しばしば起こる。1 fs になるとさすがに、精度は 1 桁下がるが、2 fs にしても大して変わらない。MD5 と MD6 は、 $h_m=2$

fs に固定して、 h_s を変えて計測したもの。4 fs なら精度は不変だが、10 fs にすると、計算が破綻してしまう。

この付録に挙げたのはほんの一例で、計算精度も計算時間も、力場パラメータや対象分子や系の大きさや計算アルゴリズムにより結果は変わる。特に、計算時間は、ここでは逐次計算のデータを出したが、並列計算ではまた違ったくる。だが、生体分子や有機分子系を対象にする場合、普通は MD5 に挙げた程度の条件を使って、計算速度を数倍上げることが多い。

第3章の参考文献

上田顕 (2003)、分子シミュレーション、裳華房。

岡崎進、吉井範行 (2011)、コンピュータ・シミュレーションの基礎第2版、化学同人。

陰山聡 (2014)、シンプレクティック積分法について ver. 140110a、神戸大学。

<http://www.research.kobe-u.ac.jp/csi-viz/members/kageyama/docs/index.ja.html>

神谷成敏、肥後順一、福西快文、中村春木 (2009)、タンパク質計算科学、共立出版。

鈴木増夫 (2000)、統計力学、岩波書店。

吉田春夫 (1995)、数理科学 384, 37-46. シンプレクティック数値積分法。

Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd Ed., Clarendon Press, Oxford.

Grubmüller, H., Heller, H., Windemuth, A., Schulten, K. (1991), Mol. Simul. 6, 121-142. DOI:10.1080/08927029108022142. Generalized Verlet Algorithm for Efficient Molecular Dynamics Simulations with Long-range Interactions.

Haile, J. M. (1992), Molecular Dynamics Simulation - Elementary methods. Wiley & Sons, Inc. NY.

Hockney, R. W. (1970), Methods Comput. Phys. 9, 136-210. The potential calculation and some applications.

Komeiji, Y., Uebayasi, M., Someya, J., Yamato, I. (1991), Prot. Engng. 4, 871-875, DOI:10.1093/protein/4.8.871. Molecular dynamics simulation of trp-aporepressor in a solvent.

McLachlan, R. I., Atela, P. (1992), Nonlinearity 5, 541-562. DOI:10.1088/0951-7715/5/2/011. The accuracy of symplectic integrators.

Su, S., Gao, Y. G., Robinson, H., Liaw, Y. C., Edmondson, S. P., Shriver, J.

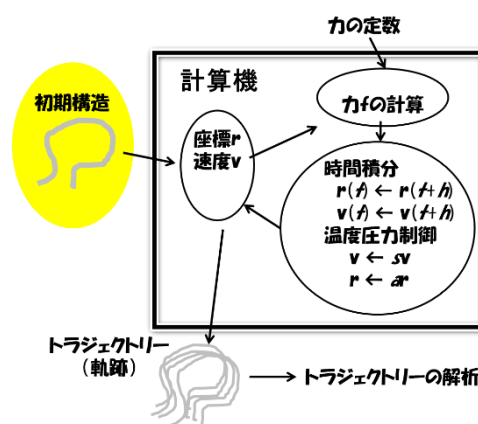
- W., Wang, A. H. (2000), J. Mol. Biol. 303, 395-403.
DOI:10.1006/jmbi.2000.4112. Crystal structures of the chromosomal proteins Sso7d/Sac7d bound to DNA containing T-G mismatched base-pairs.
- Swope, W. C., Andersen, H. C., Berens, P. H., Wilson, K. R. (1982), J. Chem. Phys. 76, 637-649. DOI:10.1063/1.442716. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules.
- Tuckerman, M. E. (2010), Statistical mechanics: theory and molecular simulation. Oxford Univ. Press.
- Tuckerman, M. E., Berne, B. J., Martyna, G. J. (1992), J. Chem. Phys. 97, 1990-2001. DOI:10.1063/1.463137. Reversible multiple time scale molecular dynamics.
- Trotter, H. F. (1959), Proc. Am. Math. Soc. 10, 545-511. DOI:10.1090/S0002-9939-1959-0108732-6. On the product of semi-groups of operators.
- Verlet, L. (1967), Phys. Rev. 159, 98-103. DOI:10.1103/PhysRev.159.98. Computer experiments on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones Molecules.

第4章 分子動力学計算のためのモデリング

本章では、MD の計算対象分子のモデリング法を説明する。つまり、MD 計算で扱う分子モデル、溶媒、境界条件などを扱う。具体的には、初期構造の作り方を説明することになる。

ここでは、全原子古典 MD (MM-MD) のためのモデリング法を説明する。だが、かなりの部分は、FPMD や量子 MD にも応用が利くはずである。なお、一口に「構造」と言っているが、ここで言う構造とは、「計算対象分子の全構成原子の三次元座標のデータ」を指す。

第2, 3章は理論的な話に終始したが、この第4章は、現実の分子に対応した、泥臭い話題が多い。実際、MD を始めるときに一番敷居が高いのは、おそらく初期構造のモデリングだろう。



内容

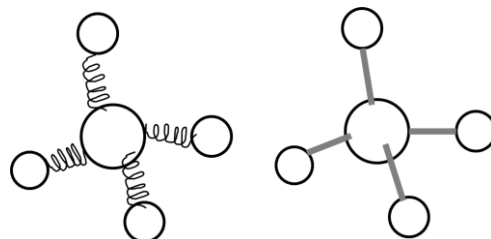
第4章 分子動力学計算のためのモデリング	86
4.1. 分子モデル	86
4.2. 初期構造	92
4.3. 欠損原子の発生	93
4.4. 境界条件と溶媒	95
4.5. 系の電荷の中和	102
4.6. 生体分子のモデリングの実際	103
第4章のまとめ	104
付録 4A1. 水球の束縛ポテンシャルの問題点	105
第4章の参考文献	106

4.1. 分子モデル

本節では、生体分子の MD で用いる分子モデルの概要を説明する。第1章で述べたように、古典 MD (全原子 MD も疎視化 MD も) では、分子を「部分電荷を持った球、すなわち原子が、バネでつながった」ものである、というようにモデル化して計算する

(図1左)。一方、原子間の結合長を拘束¹してMDを行えば(図1右)、原子が、固い棒でつながったものとして、計算することもできる。バネがいいのか棒がいいのか、簡単に白黒はつけられない(第5章の付録5A1を参照)。

図4.1.1 分子モデル:バネ vs 棒



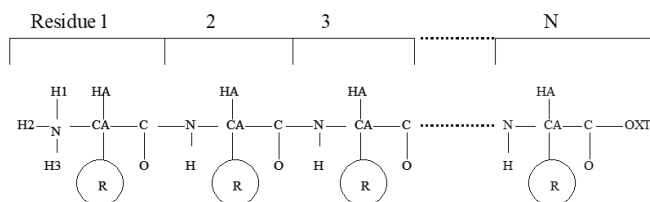
以下では、分子モデルを、ソフトウェアAMBERで標準的に使われている力場(force field, FF)を例にとって説明する。具体的には、ポリペプチド(タンパク質)と核酸はFF14SB (Maier et al., 2015)、糖質はGlycam06 (Kirschner et al., 2008)、脂質はLipid14 (Dickson et al., 2014)の各力場を紹介し、それに加えて水やイオンについてもFF14SBで使われているものを中心にいくつか紹介する。なお、「分子モデル」と「力の計算方法」とは表裏一体なので、第5章「力とポテンシャルの計算(前)基礎」も参照してほしい。

[1] ポリペプチド(タンパク質)

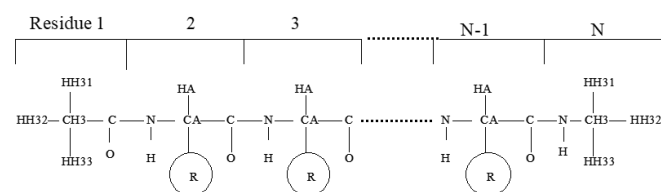
ポリペプチド(polypeptide)とは、アミノ酸がペプチド結合により重合してできた有機化合物の総称である。ポリペプチドの中で、生物由来のものをタンパク質(蛋白質、protein)と呼ぶ。AMBERのFF14SB力場での、タンパク質と核酸の分子モ

図4.1.2 タンパク質のモデル

A. Charged terminals (N末とC末が解離している)



B. Capped terminals (N末とC末がキャップされて中性になっている)



デルは、現行AMBER力場の原型のFF94 (Cornell et al., 1995)で採用されたもので

¹ 本書では、拘束(constraint)と束縛(restraint)の二つの用語を、Leach (2001)に倣って、次のように使い分ける。「拘束」は、完全に長さを固定してしまうことを言う。一方、「束縛」は、例えばバネのように、平均的にはある長さになるようにするが、固定はせず揺らぎの余地を残すことを言う。拘束の数だけ系の自由度が減るが、束縛しても自由度は減らない(詳細は、第9章 拘束と束縛を参照)。

ある。AMBER 力場の力のパラメーター自体はその後改良が加えられているが、モデルの骨格自体は、大きくは変更されずに残っている。

ポリペプチドは、図2のようなモデルで扱われる。棒は原子間の共有結合を示す。なお、一重、二重、三重結合は、表記上は区別していない。C, CA, CH3などは炭素原子、H, HH33などは水素原子である。これは、分子上の位置によって同じ原子でも名前を変えて区別している、ということである。また、○で囲んだRは、アミノ酸残基 (amino acid residue) の側鎖であるので、Gly, Ala, Ser, Glu など、種類に応じて変わる。さらに、側鎖の荷電状態に応じて、それぞれ別のモデルが用意されている。たとえば、AMBER 力場の場合、グルタミン酸では、側鎖解離型モデルは”GLU”、非解離型モデルは”GLH”という、二つが利用できる。

アミノ末端(N末)とカルボキシ末端(C末)も、二種類選ぶことができる。ひとつは、解離した両性イオン型(図2A)、もうひとつはキャップして中性にしてしまった型(図2B)である。AMBER 力場では、図2Bのように、N末はアセチル基、C末はNメチル基でキャップしている。他の方法でキャップしたい場合は、自分で分子モデルと力場パラメーターを作成することが必要になる。

解離型モデルは、溶媒分子をあらわに取り入れてポリペプチドのMD計算を行う場合に使うことが多い。一方、キャップ型モデルは、真空中での計算に使うことが多いが、溶媒と一緒に用いることもできる。

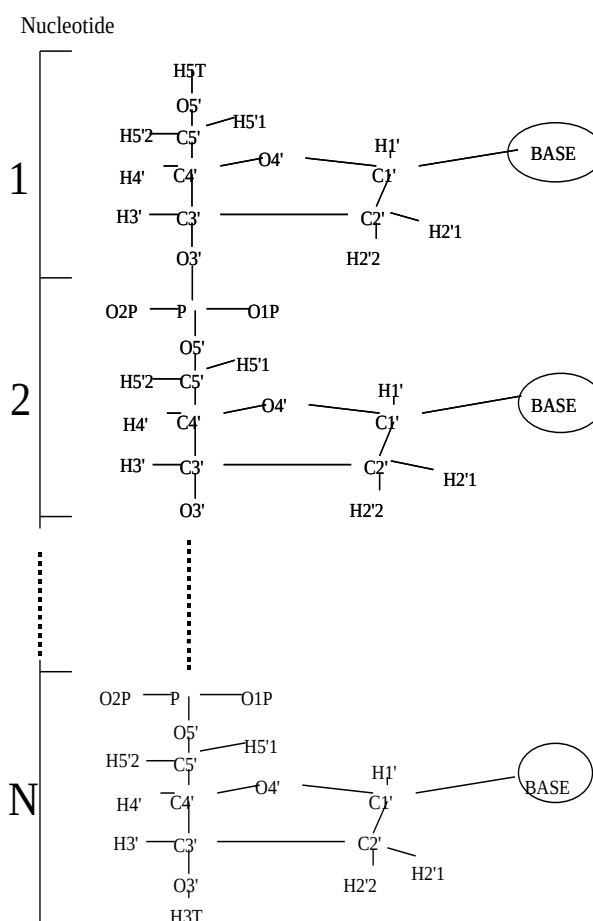
[2] ポリヌクレオチド (核酸)

ポリヌクレオチド

(polynucleotide) とは、ヌクレオチドが重合してできた有機化合物である。ヌクレオチドは、リン酸、ペントース、塩基からなる。核酸

(nucleic acid)は、ポリヌクレオチドの一種で、遺伝物質のデオキシリボ核酸(DNA)とリボ核酸(RNA)の総称である。これ以降は、ポリヌクレオチドではなく、核酸と呼ぶこ

図 4. 1.3 核酸のモデル。ここでは、DNA のモデルを挙げている。RNA の場合、H2' 2 の代わりに、-O2' -HO' 2 が入る。



とにする。タンパク質と同様、AMBER FF14SB のモデルを紹介する。

核酸は図3のようなモデルで表わされる。ポリペプチドのアミノ酸残基に対応するのが、ヌクレオチド単位になる。○で囲んだ Base には、ATGC (RNA なら AUGC) の塩基のどれかが入る。核酸は負の電荷を帯びているが、それを中和したモデルは、少なくとも現在の AMBER FF14SB にはない。全原子モデルなら、Explicit water で囲み、中和するだけの量のイオンを入れて MD を行うのが妥当である。

核酸を安定に MD シミュレーションするのは、一般的には、タンパク質より難しいと言われている。上述のように強く負に帯電しているためだろう。AMBER 力場では FF14SB 以外に、DNA 用に OL15 (Galindo-Murillo et al., 2016)、RNA 用に OL3 力場 (Zgarbova et al., 2011, Bergonzo et al., 2015) などが利用できる。これらの利用も視野に入れると良いだろう。

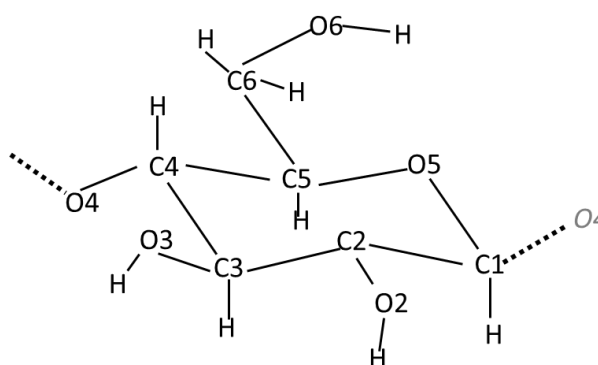
[3] 糖

糖には、糖質 (sugar)、糖鎖 (glycan)、炭水化物 (carbohydrate)、多糖類 (poly-saccharide, oligo-saccharide) など、いろいろな呼び名があり、それぞれニュアンスが違うようだ。ここでは、単糖 (mono-saccharide) がグリコシド結合で重合してできた化合物の総称を「糖鎖」、あるいは単純に「糖」と呼ぶことにする。

糖は、歴史的には、タンパク質や核酸ほどは、MD の対象になって来なかった。理由は、糖はエネルギー貯蔵物質としての役割が大きく、あまりその機能に興味を持たれなかったことがある。また、糖鎖は不定形なので、どんな構造を再現できれば MD が成功したと言えるのか、判断が難しいこともあるかも知れない²。

だが、エネルギー貯蔵以外にも糖の様々な生物学的機能が明らかになってきた。実際、真核生物のタンパク質のほとんどは、糖鎖による修飾を受けており、また、それがタンパク質の機能に重要な役割を果たしている。それに伴い、糖の MD 計算への需要も高まってきている。代表劇な糖鎖の力場、Glycam06 の論文の序では、糖の役割を次のように紹介している

図 4.1.4 糖の例(グルコースのβグルコピラノース単位)



² 2023 年に、日本の分子シミュレーション学会の若手何人かに「糖の MD とかどう？」と聞いてみたら、異口同音に「いやあ、糖はモデリングのハードルが高くて、なかなか手が出せません」みたいな答が返って来た。確かに、糖のモデリングは面倒そうである。

(Kirschner, 2008) : 「炭水化物は軸索の成長や経路発探索における認識、血液凝固の阻害、細胞間認識、抗原抗体反応、細胞外マトリックスの構造因子、ポリペプチドの翻訳後または翻訳中の修飾、など、数多くの生物学的役割を負っている。」

Glycam06 力場では、例えば、セルロースならば、図4のような分子モデルをつなげて使っている (Maurer and Sax, 2012、で計算されたもの)。これを見ただけでわかるように、一つの単位にも、多くの二面角 (ねじれ角) が存在する。Glycam06 では、数多くの糖のモデル化合物に対して、量子化学計算を行い、その結果にフィットして、力場パラメーターを作っている。

糖鎖の力場は他にもいくつか出ている。糖鎖の力場とトポロジー作成の GUI は Park et al. (2019) に紹介されているので、参照のこと。

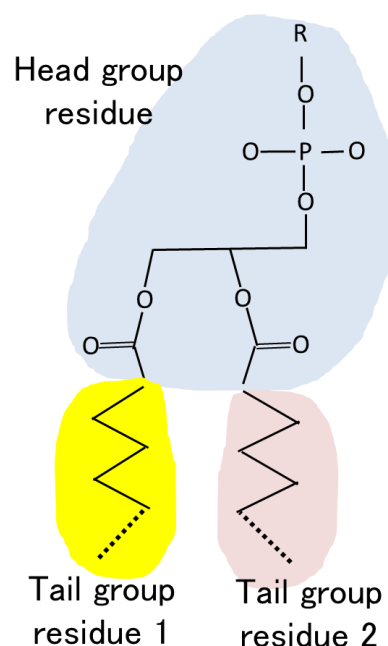
[4] 脂質

生体分子の MD の業界で「脂質」と言えば、大抵は、リン脂質を指す。リン脂質は、細胞膜を形作る、脂質二重膜の主要構成分子であり、タンパク質と核酸に次いで、古くから MD による研究対象になってきた。20 世紀の間は、脂質二重膜だけの MD 計算が多かったものの、21 世紀になってから、脂質二重膜に埋め込まれた膜タンパク質の機能・構造解析の計算も増え、それに応じて脂質の力場の重要性も高まっている。

ここでは、AMBER Lipid14 力場を紹介する (Dickson et al., 2014)。Lipid14 は、Lipid11 力場 (Skjevik et al., 2011) の改良版である。このシリーズの力場は、リン脂質を部分部分でモジュール (部品) 化して組み合わせることで、多様な分子種に対応している。より具体的には、リン脂質分子は、二つのテール (tail group) と一つのヘッド (head group) の三つの残基 (residue)³からなる (図5)。この三つを部品として、組みあわせて様々な脂質分子を作るわけである。

リン脂質を並べて生体膜の3次元座標を作るには、いくつかモデリングソフトや Web site があるが、その中で最も使われているのは CHARMM GUI membrane builder であろう。

図 4.1.5 リン脂質の部品化



³ ここでリン脂質分子を分けたものを「残基 (residue)」と呼ぶのは、生化学的には正しくはないと思う。おそらく、アミノ酸残基を「残基」と呼ぶのに合わせただけなのだろう。

<http://charmm-gui.org>

このサイトでは、脂質膜を生成するだけでなく、膜タンパク質を埋め込んだり、水やイオンを発生したりできる。これにより、リアリスティックな、生体膜の初期構造を生成できる。また、ソフト CHARMM だけでなく、NAMD、AMBER、GROMACS など、他のソフトウェアの入力ファイルも作成できる。

[5] 水

生体分子シミュレーションでは、通常、溶媒として水分子を用いることが多い。現在使われている分子シミュレーションパッケージでは、いくつかの水分子のモデルから、ユーザーが選んで使うようになっている。また、ユーザー自身が分子モデルを組んで利用することも可能である。

図 4.1.6 水の 3 点モデル。

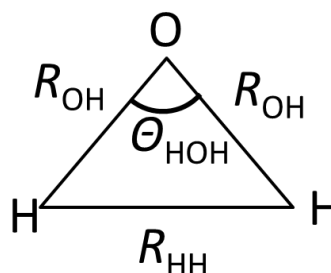


表 4.1.1. 代表的な3点モデルの水分子のパラメーター

	SPC	TIP3P *	Flex SPC	Flex TIPS
R_{OH} (Å)	1.000	0.9572	1.000	0.96
R_{HH} (Å)	1.633	1.5136	1.633	1.518
θ_{HOH} (degree)	109.47	104.52	109.5	104.5
K_{HH} (kcal/mol/Å ²)	–	–	39.90	38.25
K_{OH} (kcal/mol/Å ²)	–	–	527.1	529.6
K_{θ} (kcal/mol/radian ²)	–	–	37.95	34.05
Q_O (e)	-0.820	-0.834	-0.820	-0.800
Q_H (e)	0.410	0.417	0.410	0.400
R_0 (Å)	1.7766	1.7683	1.7766	1.7825
ε_O (kcal/mol)	0.1554	0.1570	0.1554	0.1521
R_H (Å)	0	0	0	0
ε_H (kcal/mol)	0	0	0	0

* Jorgensen et al. (1987) のオリジナルのパラメーターではなく、AMBER 力場に入っているパラメーターを載せた。

生体分子の溶媒としての水分子のモデルには、水素原子 2 つと酸素原子 1 つの上に部分電荷を置く 3 点モデル (図 6) が使われることが多い。表 1 に、3 点モデルの例として、SPC (Berendsen et al., 1981)、TIP3P (Jorgensen et al., 1987)、Flex

TIPS, Flex SPC (Dang & Pettitt, 1987)のパラメーターをまとめておいた。

図6で定義していないパラメーターを定義しておく、 K_{OH} と K_{HH} は結合長の力のパラメーター、 K_θ は結合角のパラメーター、 Q_o と Q_H は部分電荷、 R_o と R_H はLennard-Jones (LJ) 半径、 ε_o と ε_H はLJ力の井戸の深さである。SPCとTIP3Pには、 k^* のパラメーターがないが、理由はこれらの二つのモデルは結合長を拘束して使うことが前提になっているからである。一方、Flex SPCとFlex TIPSは、名前の通り柔らかいモデルだから、結合長がバネのように伸縮する。そして、トリッキーだが、共有結合がないH-H間にも結合を設定している。また、ここで使ったすべてのモデルで、水素原子はLJ半径が0であるのにも、注意して欲しい。

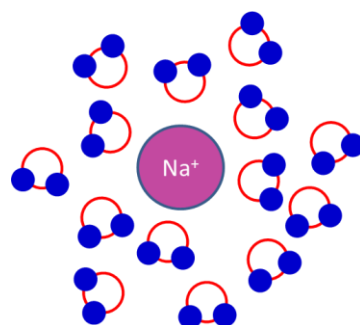
水分子モデルは、まずは、その力場のデフォルトを使えばいい。AMBERやCHARMM力場は、TIP3Pである（ただし、CHARMM力場のTIP3Pは、原著とは違い、水素原子はLJ半径を持っている）。

[6] イオン

溶媒中の生体分子のMDでは、電荷を中和し、加えてモデルにリアリティをもたせるため、金属イオンを含めることが多い。このようなイオンとしては、正電荷なら Na^+ 、負電荷なら Cl^- がよく利用される。目的によっては、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} なども利用される。

通常、古典MM-MDでは、単原子イオンは、図7のように、+1とか-1とかの整数電荷を帯びた球として扱われる。このイオンモデルは、周囲の分子との間の電荷移動を無視しているのが問題であるが、古典MDで電荷移動を扱うのは難しい。だから、古典MDでのイオンは、電荷を中和するために入れるだけで、イオンと溶質や溶媒分子との相互作用や微視的構造の詳細な解析には向かない。イオンと他の分子との相互作用は、21世紀の今日では、古典MM-MDではなく、量子化学的なFPMDの守備範囲である。

図 4.1.7 水に浮かんだ Na^+ イオン



[7] それ以外の分子

以上で紹介した分子は、モデルと力場が用意されているので、ルーチ的にMDの計算対象になる。だが、これらに含まれない分子を扱いたければ、たとえば、General AMBER Force Field (GAFF, Wang et al., 2004)を使うことが多い。

4.2. 初期構造

生体分子のMD用の初期構造としては、X線結晶回折、多次元NMR、中性子回折、ク

ライオ電子顕微鏡などの実験的方法により求められた、タンパク質や核酸の三次元座標を用いることが多い。これらの座標データは、Protein Data Bank (PDB) に登録されていて、インターネット上の次のアドレスより入手することができる。

<http://www.rcsb.org/> オリジナルサイト (言語: 英)

<http://pd bj.org/> 日本のミラーサイト (言語: 日韓中台英)

PDB から得た座標をそのまま MD の入力とすることはあまりなく、通常はモデリングを行ってから MD をはじめる。というのは、PDB の構造データは、結構な数の原子の座標データが欠けていることが多く、なんらかの方法により、これらの座標を補う必要があるからである。たとえば、X 線構造解析のデータには通常水素原子の座標は含まれていないし、それ以外の原子でも座標が決定できなかった場合はファイルから座標が抜けている。分解能が低いデータでは、アミノ酸残基単位で座標データが欠けていることが多い。また、最近増えて来たクライオ電顕による構造データは、現時点では X 線に比べて分解能が低いことが多く、そのため欠損している座標が多い。よって、次節で説明するように欠損原子の座標のモデリング機能は不可欠である。

ところで、PDB に登録されていない、つまり実験的な 3 次元構造が求められていない分子の MD 計算をしたければ、初期構造をどうすべきか。従来は、ホモロジーモデリングなどを使っていたが、その場合、どうしても、「モデリングだけで作った初期構造って、どの程度信頼できるの?」というケチが付いてしまう。だが、第 1 章で紹介した、機械学習を使った、高精度モデリングソフト AlphaFold2 (Jumper et al., 2021) の登場で、急速に事態が変わりつつある。実際、AlphaFold2 で発生させたタンパク質の初期構造を基にした MD の論文も登場している (Okamoto & Ando, 2024 など)。

4.3. 欠損原子の発生

たいていの MD のパッケージソフトは、水素原子などの、実験的に得られていない原子の座標を発生する機能を持っている。その場合、通常、あらかじめデータベース化しておいた鋳型の構造と、入力された周囲の既知の原子座標を用いて、補っている。だが、連続するアミノ酸残基がごっそり抜けている場合などは、類縁のタンパク質の座標を使ってホモロジーモデリングしたりすることも必要になる。

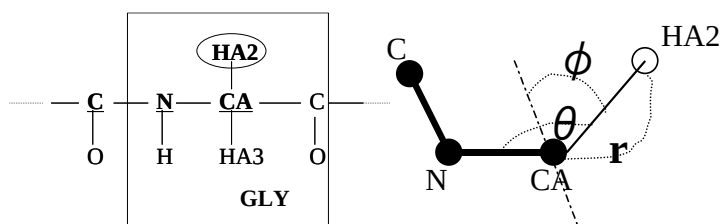
もちろん、ソフトが自動発生させた座標データは全面的に信用できるわけではない。補った原子が多ければ多いほど、原子同士が重なったり、不自然なコンフォメーションを取る確率が高くなる。したがって、MD の本計算に先立って、補った原子の部分のエネルギー極小化計算 (第 7 章) を行って、歪みを除いたほうがよい。

ここでは、PEACHの自動発生機能を、グリシン残基を例にして、説明する。仮に、グリシン残基のHA2原子の座標を発生させたいとしよう(図1)。原子の名前は、AMBER力場に従った(Cornell et al., 1995)。この場合、HA2原子の前に並んでいる三つの原子C, N, CAの既知の座標を使う。図1右のよ

図 4.3.1 グリシンのモデル(AMBER 力場)

と足りない原子の発生

うに、座標データベースには、HA2原子についてあらかじめ以下のデータが入っている。距離CA-HAが r 、角度N-CA-HA2が θ 、ねじれ角C-N-CA-HA2が ϕ 。この(r 、 θ 、 ϕ)の組



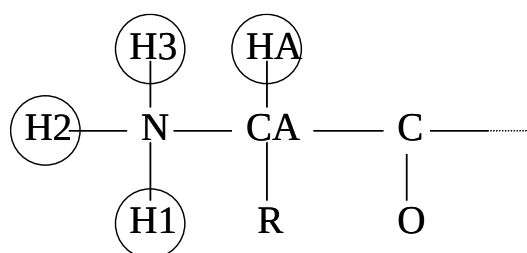
を「内部座標」と呼ぶ。図1で直観的にわかるように、内部座標があれば、C、N、CAの三原子の座標を用いて、HA2の座標を一意的に決定できる。具体的な数式は、煩雑になるので省略する。

以上の方法だけでは、先頭付近の原子を発生させることができない、という問題点がある。前方に最低三つは座標既知の原子がなければ、新たに原子を発生させることができないからである。例えば、タンパク質やペプチドの場合は、図2の○で囲んだ、N末端付近の四つの水素は発生させることができない。もちろん、N末端のアミノ酸残基が欠けていた場合は、その残基の原子座標を発生させることも不可能である。しかも、厄介なことに、先頭付近の残基は揺らぎが大きく位置決定が難しいため、結晶構造データから抜けていることが多い。

しかし、以下のアルゴリズムを用いれば、先頭付近の原子でも自動発生できる。まず、前述のように先頭から順番に後ろまで

図 4.3.2 先頭付近の原子

(タンパク質ならN末からC末まで、核酸なら5'末端から3'末端まで)、足りない原子を補っていく。次に、今度は後ろから先頭に向かって、残った原子を発生させていく。この場合は、先頭から発生させるときと違って、データベース中には結合している三原子と内部座標(r 、 θ 、 ϕ)のデータが



ない。そこで、あらかじめ作ってある分子データを参照して、発生させたい原子とねじれ角を形成している、座標既知の原子を三つ選ぶ。さらに、その三原子との内部座標は、「完全に伸びきった場合」の分子構造に対して、その場で計算して求める。最後に、三原子の三次元座標と求めた内部座標を利用して、通常の方法で、座標を求める。この「前から後ろまで」と「後ろから前まで」のサイクルを、繰り返すことによ

り、ほとんどの不足原子の座標を生成することができる。しかし、例えば三原子からなる水分子で、酸素原子の座標が既知でも、二つの水素原子の座標を発生させることができない。その場合は、あらかじめデータベースに入れておいた水素原子の座標を、酸素原子に合わせて平行移動することで、発生させる。以上の手続きにより、足りない原子は、かなり自動発生できる。

だが、途中のアミノ酸残基がすっぽり抜けているような場合は、上記程度の機能では対処できない。その場合は、高度なモデリングソフトを使って、例えばホモロジーモデリングなどを行って補う必要がある。今後は、前述のように、機械学習を使った座標生成が主流になるだろう。

4.4. 境界条件と溶媒

ここでは、MD で利用される、境界条件 (boundary condition) と溶媒 (solvent) について、説明する。

境界条件には、大別すると、非周期境界と周期境界の二つがある。非周期境界 (孤立境界、Non-periodic/Free boundary) とは、対象分子系が真空中に孤立しているか、または連続体の中に浮いているような条件である。一方、周期境界 (Periodic boundary) は、対象分子系の虚像 (レプリカ、replica/image) が無限に広がっている条件である。

生体分子の MD では、普通、溶媒としては水が利用される。本節で言う「溶媒モデル」とは、4.1 節で扱った分子モデルではなく、水などの溶媒分子を、どういう形で配置するか、ということをする。溶媒モデルは、境界条件によってさまざまなものが使われる。

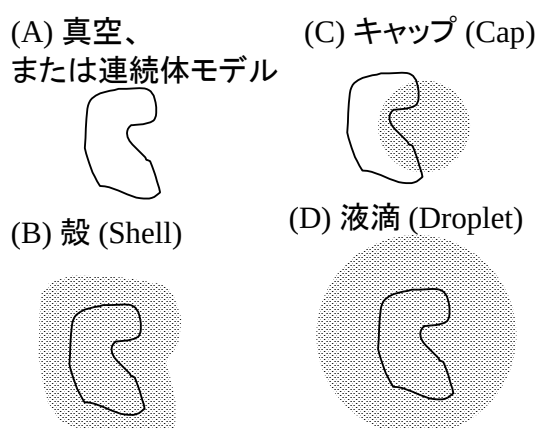
以下では、非周期境界と周期境界それぞれについて、どのような溶媒モデルが利用されているか説明し、最後に、それぞれの比較を行う。

[1] 非周期 (孤立) 境界条件

非周期境界条件では、対象分子系は、真空または連続体の中に孤立して浮かんた状態で計算される。図 1 に、四つほど溶媒モデルの例を挙げた。これ以外に、箱型のモデルも使うことも可能ではあるが、こちらは通常、周期境界条件で使う (次節参照)。

簡単なのは、図 1A のように、溶媒分子を陽に採り入れず、溶質分子 (タンパク質な

図 4.4.1 孤立境界での溶媒モデルの例



ど)を孤立させて扱うことである。この場合、溶媒を連続体近似することが多い。このような溶媒モデルを Implicit solvent と呼ぶ。

これ以外の溶媒モデルは、4.1[5]のように、水分子を陽に配置する。これを、Explicit solvent と呼ぶ。

図 1B は、Shell (シェル、殻) と呼ばれていて、溶質分子を溶媒分子の殻で包み込むモデルである。シェルは、溶媒の分子数が少ない割には、悪くはない結果が得られる (Guenot & Kollman, 1992 など)。だが、今日使われることは少ない。

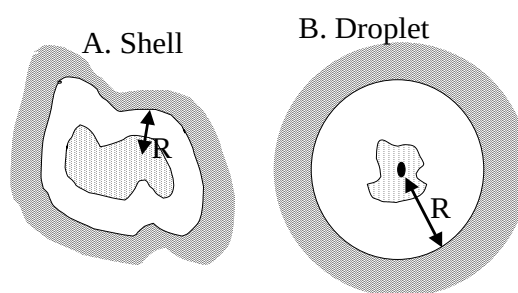
図 1C は、Cap water (キャップ、野球帽のこと) と呼ばれる。指定した原子 (または溶質の重心など) を中心にして球状に溶媒を発生させる。溶媒分子は、軽い束縛力 (通常は調和ポテンシャル) にて球の内部に束縛される。キャップは、1990 年代前半ぐらいまでは、酵素の反応部位だけを MD シミュレーションしたら、基質と結合部位の自由エネルギー計算を行ったりする場合に、よく使われた。だが、より大きい溶媒モデルが可能となった現在では、ほとんど使用されない。

図 1D は、液滴 (Droplet) と呼ばれ、このモデルでは、生体分子は、球でスッポリとおおわれる。液滴とキャップの違いは、溶質分子の全体を覆うか、一部だけ覆うかである。溶媒分子は、キャップと同様に、なんらかの束縛力で、球内に閉じ込められる。溶媒の液滴モデルは、今日でも、何かの理由で周期境界が使えないときには用いられる。

Shell や Droplet 型の溶媒モデルで、溶媒分子の蒸発を避けるために、MD や EM を行う際に、束縛力を掛けることが必要になる。喩えるならば、「ゴムでできた壁」を作って、水が出て行かないようにしているわけだ。束縛の方法を図 2 に示す。Shell の場合は溶質分子の表面⁴からの距離が、液滴(キャップ)の場合は球の中心⁵からの距離が R の位置に、壁を置くことにする。ここで、溶媒分子が壁の外、つまり図 2 のグレーゾーンに入った場合、束縛力を掛けて、溶媒を柔らかく押し戻すようにしておく。こうすれば、溶媒が蒸発することはない。

ここで利用される溶媒分子の束縛力として、例えば、調和型ポテンシャル(Harmonic

図 4.4.2 溶媒分子の束縛



⁴ Shell 型溶媒の場合、溶質分子の表面からの距離とは、「問題の溶媒分子と、それに最も近い溶質分子内原子の間の距離」として定義する。

⁵ Cap 型 (Droplet 型) の溶媒の中心の選び方は、たとえば、(1) 溶質分子の中の特定の原子の位置、(2) 空間に固定された特定の xyz 座標、そして、(3) 溶質分子の重心、などがある。Droplet の場合は、(3) 溶質分子の重心を中心を選ぶのが、一番問題がない。

restraint、図 3A) や、Lennard-Jones (LJ) 型ポテンシャル(Lennard-Jones restraint、図 3B) を利用する。まず、調和型ポテンシャルだが、溶媒分子の構成原子 i に以下のポテンシャルを掛ける。ただし、 K は力の定数、 r_{ic} は、原子 i と束縛中心 (Droplet の中心や最近接原子) の距離、 R は上述の壁と束縛中心間の距離、 $\max[x, y]$ は x と y のうち大きい方の値を取る関数である。

$$U = K(\max[0, r_{ic} - R])^2 \quad (4.4.1)$$

一方、LJ 型ポテンシャルは、次式の形である。

$$U = c\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{s} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sigma}{s} \right)^6 \right] \quad (4.4.2)$$

ただし、

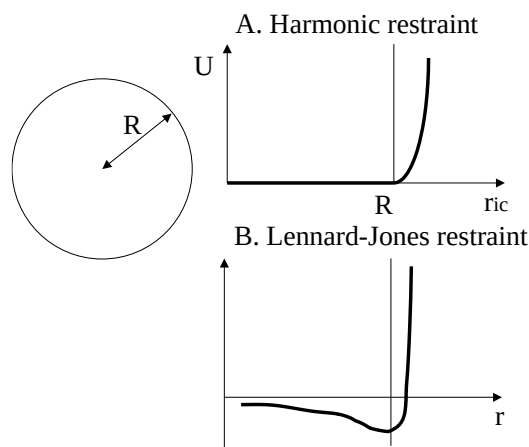
$$s = R - r_{ic} + \sigma \quad (4.4.3)$$

ε と σ は対象溶媒粒子の力場パラメーター (LJ ポテンシャルの井戸の深さと半径、第 5 章 5.3 節) をそのまま用いる。 c は力の強さを決める任意定数。このポテンシャルは、粒子が球の外に出ようとする急激に押し戻すのに対し、中にある場合は、ゆるく外側に向けて引っ張られるようになっている。なお、以上の二つと違って、球外の水の影響をポテンシャルに繰り込んでいるポテンシャルもある。有名なものは、Beglov & Roux (1994) によって提

案された Spherical solvent boundary potential (SSBP) であろう。詳細は、原報を参照して欲しい。このポテンシャルは、MD ソフトウェア CHARMM に導入されている。

さて、液滴を使うと、溶媒分子 (水) が中心付近に凝集してしまう、という問題点がある。図 4 に模式的に示すように、初期構造で水を球内に万遍なく配置しておいても、MD を行くと、凝集して、偏りができてしまう。時間平均を取ると、水が、中心は高密度に、端は低密度に分布する、という結果になる。この現象については、系統立てて解析した論文は筆者が調べた範囲では見当たらなかったが、MD の専門家の間では、液滴のアーチファクトとして、ささやかれていた。原因は、「水を外から引っ張る力がないから」と言われている。特に、式 1 のバネ型の束縛ポテンシャルの場合に顕著である。実は、式(2)の LJ 型ポテンシャルはこの問題を回避するために導入した。LJ 型ならば、内部の水全てに外向きの力が掛かるからである。調和型と LJ 型による水分子の分布の比較だが、筆者自身の内部データとして、調べたことがある (付録 4A1)。結論を書くと、「LJ 型の場合、式(2)の係数 c を 16 ぐらいにすれば、内部

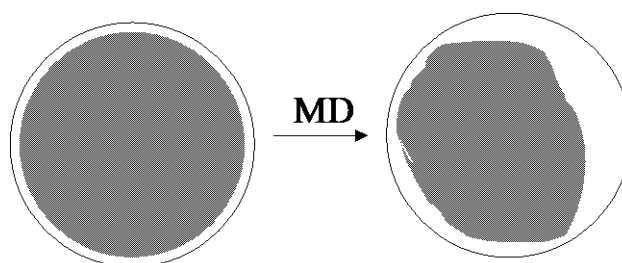
図 4.4.3 束縛ポテンシャルの例



への凝集は緩和される。だが、この場合、球の外壁に高い水分子の壁ができるという、別のアーチファクトが生ずる」。つまり、一難去ってまた一難、もぐら叩きである。

というわけで、特別な理由がない限り、非周期境界ではなく、次の周期境界を利用したほうがよい。

図 4.4.4 水の凝集と偏り

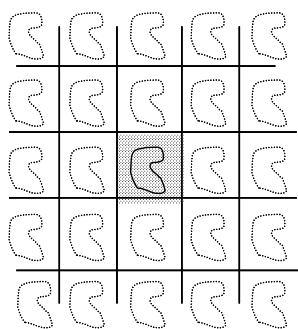


[2] 周期境界条件

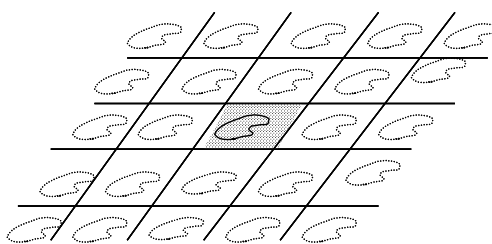
周期境界条件では、対象分子系（物質）を基本ボックス（実像）の中に入れ、その基本ボックスの複製（虚像 image）を、実像の周囲に、周期的に発生させる。そして、実像内の物質に対して、実像内だけでなく、虚像からの力の寄与も計算する。

図 4.4.5 周期境界条件

(A) 直方体



(B) 斜方体



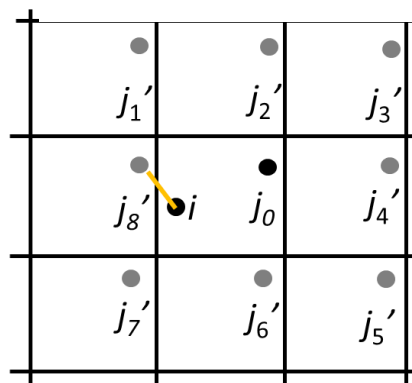
る。この方法では、表面が真空に露出しないため、Bulk の溶液の効果を再現できる。今日の MD 計算は、標準的には、周期境界で行われている。

図 5 に周期境界における溶媒モデルを示した（図は 2 次元だが、実際は 3 次元である）。どれも、中央の基本ボックスに溶質と溶媒分子を入れて、その周囲の無限個の虚像からの力の寄与を計算する。溶液中の MD の場合は、(A) の直方体が最も頻繁に用いられる。(B) の斜方体（平行 6 面体）は、固体結晶の MD には必要だが、溶液では不要（ただし、用いて悪いわけではない）。これら以外に、基本セルの形状として、14 面体（truncated octahedron, Yang et al., 2001 など）や六角柱（hexagonal prism, Harte et al., 1992 など）が、溶媒分子の数を節約できるため、時々用いられる。また、3 次元系に対する 2 次元周期境界条件での MD も開発されている（Kawata et al., 2002, Yoshii et al., 2020、など）。

このように、周期境界条件と言ってもいろいろあるのだが、通常は直方体を用いるので、以下では、「直方体の溶媒モデルを用いた場合の 3 次元周期境界条件」を示すことにする。

周期境界条件での相互作用計算は、最近接粒子法 (minimum/minimal image method/convention, Metropolis et al., 1953) と呼ばれる方法で行うことが多い。図6のように、基本ボックス (実像) 内の原子 i に対して、別の原子 j が及ぼす力を計算するとしよう。最近接粒子選択法では、粒子 j の実像と26個の虚像 j' (図は2次元だが、実際は3次元) の計27個の中から、距離が i に一番近いものを選び (図6では、 j_8')、その”最近接粒子”と i との相互作用だけを計算する。この方法の実装はいくつもの方式が考えられる (Allen & Tildesley, 2017) が、以下に一例を挙げておく。

図4.4.6 最近接粒子の選択。ここでは j_8' が最近接。



コード4.4.1: 周期境界条件での最近接粒子選択法

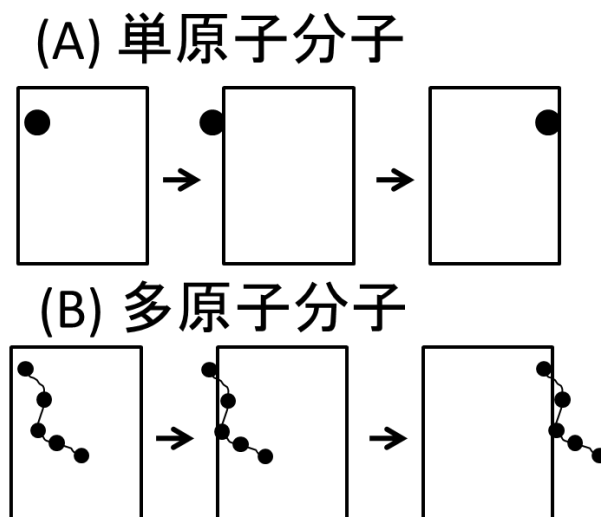
```
xij = xi - xj
xij = xij - xbox * ANINT(xij/xbox)
```

変数 xbox は、基本ボックスの x 方向の辺の長さである。ANINT(w) は Fortran の組み込み関数で、引数 w の小数部分を四捨五入した整数を返す。コード1では x 成分のみを扱っているが、 y 成分、 z 成分についても同様の操作を行う。

なお、最近接粒子選択は、近距離力の計算方法である。周期境界での遠距離力の計算方法は、第6章で詳しく説明する。

周期境界で MD を走らせている間に、「分子が箱の外側に出てしまった」場合は、「分子の先頭原子が、箱をはみ出したら、分子全体を箱の逆に移動させる」という方法で対処する (図7)。この操作を imaging (イメージング) または

図4.4.7 周期境界での分子の移動 (イメージング)



wrapping (ラッピング) と呼ぶ⁶。そのような場合でも、原子毎に最近接粒子を選択して力を計算すれば、連続的に MD を走らせることができる。ただし、長距離力（特に静電相互作用）の場合は、力が不連続になる、という問題が生ずる。この件についての詳しい議論と対処法については、第6章で扱う。また、トラジェクトリーの解析の際に、ちょっとした工夫が必要になることもある。こちらは、第11、12章を参照。

なお、イメージングしても運動量（線運動量）は保存するが、角運動量は、保存しない。もっとも、イメージングしないときでも、そもそも周期境界では角運動量は保存しない。詳細は、第6章の付録 6A2 参照のこと。

[3] 境界条件と溶媒モデルの MD に及ぼす影響

以上、境界条件と溶媒モデルについて、概説した。ここでは、これらの方法の特徴を比較する。

境界条件に関わらず、溶媒分子を陽に採り入れない場合は、計算結果に問題が多い (Komeiji et al., 1991, Saito, 1992 など)。よって、「生体分子の安定構造付近のリアルな挙動を解析する」ための all atom MD では、今では、行われない。ただし、フォールディングの MD を長時間行う場合は、計算時間の節約のため、溶媒の連続体近似が行われることもある。たとえば、Bursulaya & Karplus (2000) は、陽に水分子を採り入れた場合と、水分子なしで Generalized Born 近似という連続体近似を使った場合での、Betanova タンパク質の自由エネルギー空間を比較し、ほぼ同様の結果を得たことを報告している。一方、Zhou & Berne (2002), Zhou (2003) は、似たような計算を β ヘアピンで行って、まったく違う結果を報告している。また、Nymeyer & Garcia (2003) は、Generalized Born 近似と溶媒分子を陽に採り入れた場合は、 α -ヘリックスのコンフォメーション分布に差がでることを報告している。溶媒の連続体近似については、Simonson (2001)、Król (2003)、Feig & Brooks (2004) などに、論文が多く紹介されている。なお、All atom MD ではなく、疎視化 MD では溶媒の連続体近似が良く使われる。溶媒の連続体近似の方法については、田中 (2018) の第3章に、系統的でわかりやすい解説が載っている。

非周期境界で、溶媒分子を直接採り入れる場合は、筆者が知る限り、三つほど問題点がある。その1：溶媒の表面が真空中に露出してしまう (Rapaport, 1995; Frenkel & Smit, 1996)。この表面露出が、水や溶質の構造や運動に及ぼす影響については、筆者の知る限り、系統的な報告はないようである。だが、経験的には、周期境界に較べて、溶質分子の揺らぎが小さくなる傾向にある。その2：すでに述べたように溶媒分子が凝縮してしまう (付録 4A1 参照)。その3：FPMD で電子状態を計算する場合、表

⁶ AMBER のマニュアルでは wrapping を使っている。こぼれ落ちた分子を包む、みたいな意味だろう。

面と内部で水の電子状態、たとえば電気双極子などが変わってしまう (Komeiji et al., 2007)。

そんなわけで、非周期境界にはいろいろ問題があるので、周期境界のほうが、“一般的には” 良い方法であると言える。

その一方、そもそも周期的に並んでいない分子を周期的に扱うことによる問題点もあるはずである。つまり、周期境界は、溶媒分子が表面に露出するのを避けるためのみに存在意義がある。結晶中ならともかく、溶媒中の分子のふるまいを調べる場合、周期性は不要な存在である。

その周期性の問題点に関しては、以前は論文が数多く発表された。Smith & Pettitt (1996), Smith et al. (1997)、De Souza & Ornstein (1997), Villarreal & Montich (2005)などは、問題なさそうだとしている。一方、Hünenberger & McCammon (1999)は、周期境界の問題点を、溶媒の連続体近似を用いて理論的に解析し、「溶媒の誘電率が低い場合」「溶質の大きさが基本セルに対して無視できない場合」「溶質の電荷が0でない場合」は、周期境界の問題が出てくる、と結論した。同じグループからの続報では(Weber et al., 2000)、溶媒分子を陽わに考慮して α -ヘリックスの安定性を箱の大きさを変えて調べており、「箱が小さすぎるときは、人工的な周期性のせいで α -ヘリックスの安定性が増してしまう」ことを示した。彼らは、さらにKastenholtz & Hünenberger (2004)で、様々な系について、周期境界の影響を詳細に解析している。Higo et al. (1999)は、陽わに溶媒分子を取り入れて、溶媒の壁とタンパク質との最小距離を様々に変えて周期境界条件でタンパク質のMDを行い、結果を比較した。彼らは、タンパク質部分に注目するならば、最小距離が6 Å程度でも問題がないが、溶媒分子の並進拡散を調べるなら10-12 Åが必要、さらにタンパク質の溶媒分子への長距離の影響を調べるにはより大きな箱が必要、と結論した。また、Mark & Nilsson (2002)は、水分子の動径分布関数と拡散係数への箱の大きさの影響を調べた結果、前者はあまり左右されないのに対し、後者は依存性があることを示した。なお、箱の“形”による結果の変化を調べた論文もある(Wassenaar & Mark, 2005)。

このように、周期境界条件によるアーチファクトは、どの分子のどういう物理量を計算するかに左右される。本来は、「基本セルの大きさを変えて何通りかMD計算を行い」「対象とする物理量が変わらないこと確かめて」結論を出すべきである（もっとも、現実には、そこまで計算する余裕がないことが多く、筆者もあまり真面目に検討したことがない）。

まとめると、溶媒モデルと境界条件は、MDと目的と対象により、それぞれ問題点を抱えており、どれがよいと白黒つけることはできない。しかし、一般論を言うと、上記の検討の結果、今日では、溶媒分子 (Explicit water) を配置して周期境界を使うのが標準的な選択になっている。

4.5. 系の電荷の中和

MDの対象の物質系は、通常は、電荷を中和するために、0に設定する。特に、第6章で詳しく説明するように、周期境界条件で静電相互作用をエwald法で計算する場合は、電荷中和は必須である（第6章）。一方、非周期境界条件の場合は、絶対必要というわけではないが、やはり中和することが多い。以下に中和方法をいくつか紹介する。

[1] イオンの発生

通常使われる中和方法は、計算対象の溶質分子の電荷をイオンを発生させることである。例えば、溶質のタンパク質が+10の電荷を帯びているなら、10個の Cl^- イオン、例えば Cl^- を発生させる、ということ。

イオンの発生方法は、プログラムにより違う。例えば、溶質と発生させるイオン間の静電相互作用が最小になるような位置の溶媒分子を選んで、それとイオンを置換して発生させたりする（PEACHはこの方式）。結果として、荷電アミノ酸残基やヌクレオチドの近くに発生することが多い。あるいは、乱数を使って全くランダムに配置する、デバイ=ヒュッケル理論に沿って配置する、などの方法もある。

なお、どのように初期配置を置いても、実際にMDを行うと、イオンは一か所にはとどまらない。たとえば、タンパク質の周囲では、荷電残基の近くにイオンが留まることは稀で、平均的には溶質を遠巻きに取り巻くような配置になることが多い。結局、MDを充分長い時間走らせれば、イオンの初期配置に左右されない結果が得られるはずである。

発生方法はいろいろあるが、ともあれ、イオンを使うのが、一般的な中和方法である。

[2] 溶質分子の電荷の調節

仮に、あるタンパク質が、全体で+2の電荷を帯びていたとする。その時は、合計-2の電荷をタンパク質のそれぞれの部分電荷に均等に加えれば、電荷を0にすることができる。タンパク質の分子量1万につき、電荷の絶対値が1-2程度までなら、この方法も使えなくはない（Komeiji et al., 1994）。だが、電荷がこれよりも大きくなると構造が崩れたりするし、そもそも恣意的な方法だから、推奨しない。単に、便法の一つとして紹介しただけで、今日では、この方法を使うことは稀である。

[3] アミノ酸の荷電状態の加減

アミノ酸の中には、側鎖の荷電状態がpHや環境によって変化するものがある（Glu, Asp, His, Argなど）。それを適当にいじって、中和することもできる。もちろん、

この方法も恣意的だから、あまり薦めないが、ときには便利なこともある。なお、アミノ酸側鎖のプロトン化状態を大真面目に扱う場合は、側鎖の pKa、周囲の静電状態、溶液の pH を考慮することが必要になる。この件については、田中（2018）の第3章などを参照のこと。

4.6. 生体分子のモデリングの実際

以上のテクを駆使して、MD の入力構造を作るわけだが、ここでは、all atom の MM-MD のための、タンパク質や核酸など生体分子のモデリングの例を挙げておく。

図1は、生体分子を真空中、または連続体の中に置いただけのものである。1980年代はこのモデルが主流だったが、今日では、特別な目的以外では、All atom MM-MD の対象になることは、ほとんどない。

やがて、Wong & McCammon (1986)などを皮切りに、図2のように、生体分子を explicit solvent に浸すことが普通になっていった。溶質の生体分子は、当初は図2Aのような単量体が多かったが、次第に図2Bのような分子複合体が計算対象になっていった。これらは、大体、数千から数万原子ぐらいの大きさである。

世紀が移り変わる頃には、膜タンパク質も計算対象になっていった。例として、アクアポリン I (Aquaporin I, Sui et al., 2001) を、1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (POPE) の脂質二重膜に埋め込み、さらに溶媒水とイオンを加えて作成したモデル構造を挙げておく

(図3)。このように、膜タンパク質のモデリングは、水溶性タンパク質に比べて格段に複雑だが、モデリング手法や計算機の発達のおかげで、イオンチャネル (Suenaga

図 4.6.1 真空中のタンパク質(BPTI)。PDB ID: 6PTI をそのまま、Chimera 1.1 で表示。

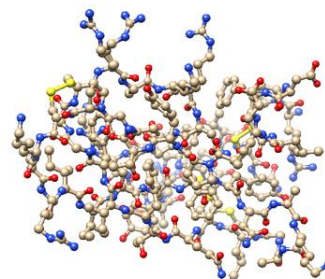
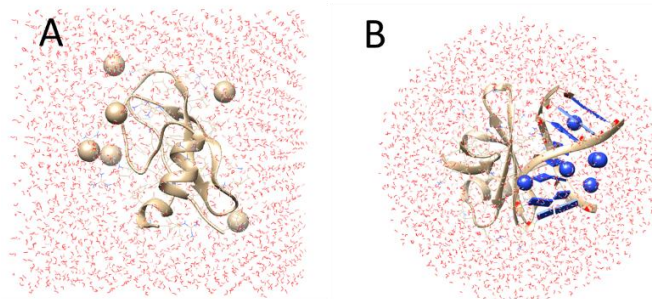


図 4.6. 2 溶媒中の生体分子。A. 箱型溶媒中の BPTI(PDB ID: 6PTI)。B. 球形溶媒中の DNA/タンパク質複合体(同:1C8C)。イオンは球で表示。PDB ファイルを元に、PEACH_8.5 でモデリングし、Chimera 1.1 で表示。

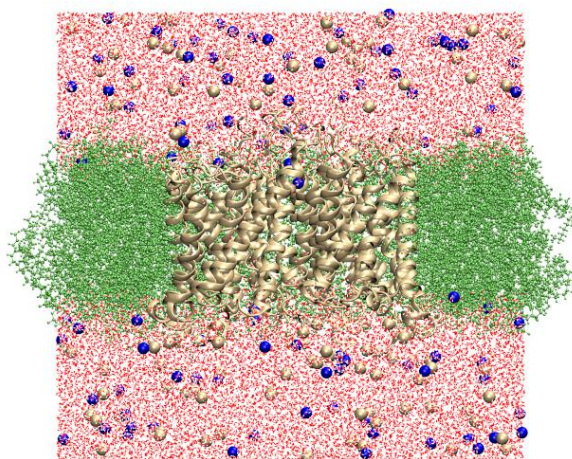


et al., 1998、Jensen et al., 2010)、トランスポーター (Watanabe et al., 2010) などの、生体膜を通じて重要な生物機能を担うタンパク質も、MD の解析対象になった。また、SARS-CoV-2 ウィルスが2019から世間を騒がせているが、そのスパイクタンパク質のMD では、エンヴェロープ (脂質二重膜) に、糖鎖で修飾されたタンパク質を差し込んで、水とイオンで取り囲む、という、複雑なモデリングが必要になる (Barros et al., 2020、など)。

さらに、2010 年以降は、ウィルスや細胞質などの、巨大な分子混雑系の MD 計算もなされるようになった。Andoh et al. (2014) は、水溶液中のポリオウィルスのカプシド (殻) の 700 万体系の MD を行ったし、Isseki et al. (2016) は、細胞質の中に、タンパク質やら基質分子やら、様々な分子が溶けた、1 千万体系を対象としている。

このように、MD の対象が大きく複雑になるにつれ、ソフトのモデリング機能も高度化しつつ、今日に至る。これは、生体分子の MD が、単に個々の分子の物性や構造を調べるツールから、分子集合体が織りなす、「生物学的現象」の解析ツールへと、進化して来たことを反映している。

図 4.6.3 溶媒中の膜タンパク質。アクアポリン 1/生体膜/イオン/溶媒水。PDB 1J4N を基に VMD でモデリング (画像提供: 慶應義塾大学・山本詠士専任講師)。



第4章のまとめ

以上、第4章では、MD 計算に始めるための準備段階について説明した。古典 MD では、分子を、電荷を持った球 (原子) がバネか棒で繋がったものとして、モデル化し計算する。まず、初期構造を PDB などから入手するが、大抵、そのままでは MD 計算を始めることができない。そのため、水素原子など足りない原子や残基をモデリングして発生させる。さらに、溶媒やイオンを加えることも多い。

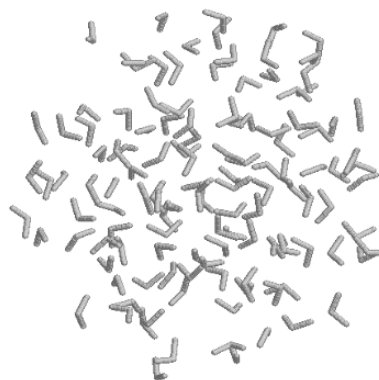
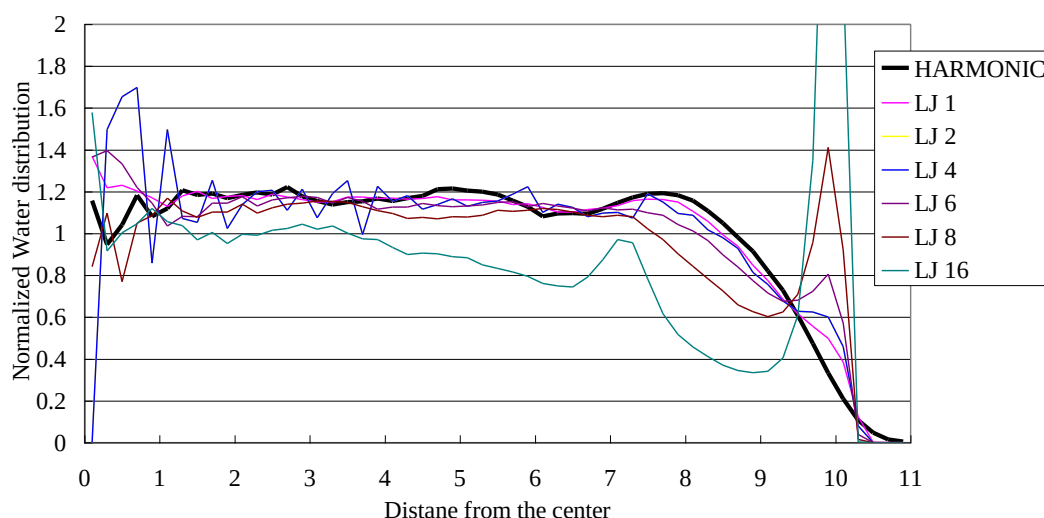
以上で説明した、入力構造のモデリングは、MD の一連の作業の中でも、特にハードルが高い。逆に、ここをクリアできれば、あとの作業は、比較的スムーズに進むことが多い。

付録 4A1. 水球の束縛ポテンシャルの問題点

孤立系の水球を用いて MD を行くと、球内に水が平均的に分布せず、片寄ってしまうことが多い。それがどの程度か、確かめてみた。具体的には、水を Harmonic な束縛ポテンシャル (4.4.1) と LJ 様のもの (4.4.2) の二つで束縛して、その密度分布を調べた。

Harmonic ポテンシャルの力の定数 K は任意パラメーターであるが、ここでは、 $0.75 \text{ kcal/mol/\AA}^2$ に固定している。一方、LJ 様ポテンシャルで、 ε と σ は対象粒子の力場パラメーター (LJ の井戸の深さと半径) をそのまま用い

図 4A1. 1 計算対象の水球

図 4A1. 2 水の酸素原子の密度分布。球の中心から距離 $\text{\AA}$ の関数として表示。

る。 c は力の強さを決める任意定数。今回は、この c の値をいろいろに変えて、粒子の分布を調べてみた。TIP3P 水の水球 (図 1) を対象に、古典 MD を行い、水の分布を調べた。TIP3P モデルでは、水素は LJ 力を受けない (ε 、 σ ともに 0) ため、LJ 様束縛は、酸素原子のみに掛かる。

MD は、PEACH7.8 を用い、125 個の水を半径 $R_c 10 \text{ \AA}$ 内に閉じ込め、50 ps の昇温のあと、300K で 1 ns になるまで行った。定温アルゴリズムは Nose-Hoover chains (粒子 5 個)、分子形状の拘束は RATTLE、時間刻み幅は 1 fs を用いた。得られたトラジェクトリーのうち、50-1000 ps 間の 0.1 ps 置きの構造を用いて (計 9500 サンプル)、水分子の球内の分布を計算した。

結果の、Harmonic ポテンシャルならびに LJ ポテンシャル ($c=1, 2, 4, 6, 8, 16$) を

用いたときに、球の中心からの水の密度分布を示す（図2）。このグラフは平均密度で正規化してあるので、1以上は高密度、1以下は低密度と判断される。

Harmonic ポテンシャルの結果は黒の太線だが、これから、球の端から 2 Å までは、有意に密度が低いのがわかる。逆にそれより内側は、わずかに密度が高くなっている。図 4.10 で模式的に示した水の片寄りが、定量的に示されたわけである。ただし、少なくともこの例では、8 Å 以内の水分布はほぼ一定で、端の影響は少ない。

一方、LJ 様ポテンシャルであるが、グラフからわかるように、 c の値が大きくなるにつれ、壁の 10 Å にピークが出るのが分かる。 $c=1-6$ までは、9 Å 以下の分布に影響がなく、Harmonic の場合とほとんど同じである。だが、 c が 8 以上になると、ピークが高くなり、結果、9 Å 付近に谷ができる。 $c=16$ では、境界付近の構造がさらに内側に影響を及ぼし、7 Å 付近にピークができています。

このように、LJ 様ポテンシャルを使っても、Harmonic ポテンシャルの場合と水分布が大きく変わらないこと、また、 c を大きくして LJ ポテンシャルを強くすると、逆に境界付近に水の壁ができて、それが内側に影響を及ぼしてしまうことが分かった。球形の溶媒モデルを使う場合は、考慮されたし。

第4章の参考文献

- 田中成典 (2018), 計算分子生物学～物質科学からのアプローチ、内田老鶴園。
- Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), *Computer Simulation of Liquids*, 2nd ed., Oxford Univ. Press, Oxford.
- Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., Kojima, H., Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S. (2014), *J. Chem. Phys.* 141, 165101. DOI:10.1063/1.4897557. All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.
- Barros, E. P., Casalino, L., Gaieb, Z., Dommer, A. C., Wang, Y., Fallon, L., Raguet, L., Belfon, K., Simmerling, C., Amaro, R. E. (2020), *Biophys. J.* 120, 1072–1084. DOI:10.1016/j.bpj.2020.10.036, The flexibility of ACE2 in the context of SARS-CoV-2 infection.
- Beglov, D., Roux, B. (1994), *J. Chem. Phys.* 100, 9050–9063. DOI:10.1063/1.466711. Finite representation of an infinite bulk system: Solvent boundary potential for computer simulations.
- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., Hermans, J. (1981), In *Intermolecular Forces* (Pullman, B., ed.) pp. 331–342. Interaction models for water in relation to protein hydration.
- Bergonzo, C., Cheatham III, T. E. (2015), *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 3969–

3972. DOI:10.1021/acs.jctc.5b00444. Improved force field parameters lead to a better description of RNA structure.
- Bursulaya, B. D., Brooks III, C. L. (2000), J. Phys. Chem. B 104, 12378–12383. DOI:10.1021/jp0027602. Comparative study of the folding free energy landscape of a three-stranded β -sheet protein with explicit and implicit solvent models.
- Cornell, W. D., Cieplak, P., Layly, C. I., Gould, I. R., Merz, K. M., Ferguson, D. M., Spellmeyer, D. C., Fox, T., Caldwell, J. W., Kollman, P. A. (1995), J. Am. Chem. Soc. 117, 5179–5197. DOI:10.1021/ja00124a002. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules.
- Dang, L. X., Pettitt, B. M. (1987), J. Phys. Chem. 91, 3349–3354. DOI:10.1021/j100296a048. Simple intramolecular model potentials for water.
- De Souza, O. N., Ornstein, R. L. (1997), Biophys. J. 72, 2395–2397. DOI:10.1016/S0006-3495(97)78884-2. Effect of periodic box size on aqueous molecular dynamics simulation of a DNA dodecamer with particle-mesh Ewald method.
- Dickson, C. J., Madej, B. D., Skjevik, A. A., Betz, R. M., Teigen, K., Gould, I. R. Walker, R. C. (2014), J. Chem. Theor. Comput. 10, 865–879. DOI:10.1021/ct4010307. Lipid14: The Amber Lipid Force Field.
- Feig, M., Brooks, C. L., III (2004), Curr. Opin. Struct. Biol. 14, 217–224. DOI:10.1016/j.sbi.2004.03.009. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations.
- Frenkel, D., Smit, B. (1996), Understanding Molecular Simulation, Academic Press, S. D.
- Galindo-Murillo, R., Robertson, J. C., Zgarbovic, M., Sponer, J. Otyepka, M. Jureska, P., Cheatham, T. E. (2016), J. Chem. Theory Comput. 12, 4114–4127. DOI:10.1021/acs.jctc.6b00186. Assessing the Current State of Amber Force Field Modifications for DNA.
- Guenot, J., Kollman, P. A. (1992), Prot. Sci. 1, 1185–1205. DOI:10.1002/pro.5560010912. Molecular dynamics studies of a DNA-binding protein: 2. An evaluation of implicit and explicit solvent models for the molecular dynamics simulation of the Escherichia coli trp repressor.

- Harte, W. E. Jr., Swaminathan, S., Beveridge, D. L. (1992), *Proteins* 13, 175-194. DOI:10.1093/protein/7.11.1353. Molecular Dynamics of HIV Protease.
- Higo, J., Kono, H., Nakajima, N., Shirai, H., Nakamura, H., Sarai, A. (1999), *Chem. Phys. Lett.* 306, 395-401. DOI:10.1016/S0009-2614(99)00400-5. Molecular dynamics study on mobility and dipole ordering of solvent around proteins: effect of periodic-box size and protein charge.
- Hünenberger P. H., McCammon, J. A. (1999), *Biophys. Chem.* 78, 69-88. DOI:10.1016/s0301-4622(99)00007-1. Effect of artificial periodicity of biomolecules under Ewald boundary conditions: a continuum electrostatics study.
- Isseki, Y., Mori, T., Ando, T., Harada, R., Jung, J., Sugita, Y., Feig, M. (2016), *eLife* 5:e19274. DOI:10.7554/eLife.19274. Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm.
- Jensen, M. Ø., Borhani, D. W., Lindorff-Larsen, K., Shaw, D. E., et al. (2010), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 5833-5838. DOI:10.1073/pnas.0911691107. Principles of conduction and hydrophobic gating in K⁺ channels.
- Jorgensen, W. L, Chandrasekhar, J., Madura, J. D. (1983), *J. Chem. Phys.* 79, 926-935. DOI:10.1063/1.445869. Comparison of simple potential functions for simulation liquid water.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A. et al. (2021), *Nature* 596, 583. DOI:10.1038/s41586-021-03819-2. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold.
- Kastenholz, M. A., Hünenberger, P. H. (2004), *J. Phys. Chem. B* 108, 774-788. DOI:10.1021/jp0350924. Influence of artificial periodicity and ionic strength in molecular dynamics simulations of charged biomolecules employing lattice-sum methods.
- Kawata, M., Mikami, M., Nagashima, U. (2002), *J. Chem. Phys.* 116, 3430-3448. DOI:10.1063/1.1445103. Computationally efficient method to calculate the Coulomb interactions in three-dimensional systems with two-dimensional periodicity.
- Kirschner, K. N., Yongye, A. B., Tschampel, S. M., González-Outeiriño, J., Daniels, C. R., Foley, B. L., Woods, R. J. (2008), *J Comput Chem.* 29, 622-655. DOI:10.1002/jcc.20820. GLYCAM06: a generalizable

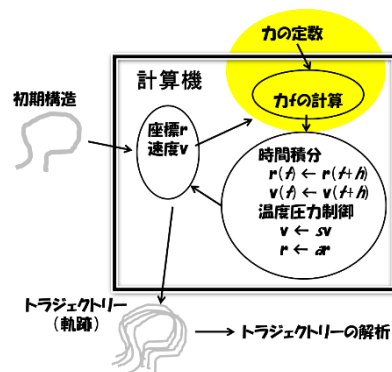
- biomolecular force field. Carbohydrates.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Someya, J., Yamato, I. (1991), Prot. Engng. 4, 871-875. DOI:10.1093/protein/4.8.871. Molecular dynamics simulation of trp-aporepressor in a solvent.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Yamato, I. (1994) Proteins 30, 248-258. Molecular dynamics simulations of the trp apo- and holo-repressors: domain structure and ligand-protein interaction.
- Komeiji, Y., Ishida, T., Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2007) J. Comput. Chem. 28, 1750. DOI:10.1002/jcc.20686. Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin.
- Król, M. (2003), J. Comput. Chem. 24, 531-546. DOI:10.1002/jcc.10186. Comparison of various implicit solvent models in molecular dynamics simulations of Immunoglobulin G light chain dimer.
- Maier, J. A., Martinez, C., Kasavajhala, C., Wickstrom, L., Hauser, K. E., Simmerling, K. (2015), J. Comput. Theor. Chem. 11, 3696-3713. DOI:10.1021/acs.jctc.5b00255. FF14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from FF99SB.
- Mark, P., Nilsson, L. (2002), J. Comput. Chem. 23, 1211-1219. DOI:10.1002/jcc.10117. Structure and dynamics of liquid water with different long-range interaction truncation and temperature control methods in molecular dynamics simulations.
- Maurer, R. J., Sax, A. E. (2012), Proc. Comput. Sci. 1, 1149-1154. DOI:10.1016/j.procs.2010.04.128. Molecular dynamics of cellulose crystal surfaces with ChemShell.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H. (1953), J. Chem. Phys. 21, 1087-1092. DOI:10.1063/1.1699114. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines.
- Nymeyer, H., Garcia, A. E. (2003), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 13934-13939. DOI:10.1073/pnas.223286810. Simulation of the folding equilibrium of α -helical peptides: a comparison of the generalized Born approximation with explicit solvent.
- Okamoto, C., Ando, K. (2024), Biophys. Physicobiol. 21, e210007. DOI:10.2142/biophysico.bppb-v21.0007. Molecular dynamics simulation analysis of structural dynamic cross correlation induced by odorant hydrogen-bonding in mouse eugenol olfactory receptor.

- Park, S.-J. et al. (2019), *Glycobiology* 29, 320-331.
DOI:10.1093/glycob/cwz003. CHARMM-GUI: Glycan Modeler for modeling and simulation of carbohydrates and glycoconjugates.
- Rapaport, D. C. (1995), *The art of molecular dynamics simulation*, Cambridge Univ. Press, UK.
- Saito, M. (1992), *Mol. Simul.* 8, 321-333. DOI:10.1080/08927029208022487.
Molecular dynamics simulations of proteins in water without the truncation of long-range Coulomb interactions.
- Simonson, T. (2001), *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11, 243-252.
DOI:10.1016/s0959-440x(00)00197-4. Macromolecular electrostatics: continuum models and their growing pains.
- Skjevik, Å. A., Madej, B. D., Walker, R. C., Teigen, K. (2012), *J. Phys. Chem. B* 2012, 116, 11124-11136. DOI:10.1021/jp3059992. LIPIDII: A Modular Framework for Lipid Simulations Using Amber.
- Smith, P. E., Blatt, H. D., Pettitt, M. (1997), *J. Phys. Chem. B* 101, 3886-3890. DOI:10.1021/jp9637643. On the presence of rotational Ewald artifacts in the equilibrium and dynamics properties of a zwitterionic tetrapeptide in aqueous solution.
- Smith, P. E., Pettitt, M. (1996), *J. Chem. Phys.* 105, 4289-4293.
DOI:10.1063/1.472246. Ewald artifacts in liquid state molecular dynamics simulations.
- Suenaga, A., Komeiji, Y., Uebayasi, M., Meguro, T., Saito, M., Yamato, I. (1998), *Biosci. Rep.* 18, 39-48. DOI:10.1023/A:1022292801256.
Computational Observation of an Ion Permeation Through a Channel Protein.
- Sui, H., Han, B. G., Lee, J. K., Walian, P., Jap, B. K. (2001), *Nature* 414: 872-878. DOI:10.1038/414872a. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel.
- Villarreal, M. A., Monitich, G. G. (2005), *J. Biomol. Struct. Dyn.* 23, 135-142. DOI:10.1080/07391102.2005.10507054. On the Ewald artifacts in computer simulations. The test-case of the octaalanine peptide with charged termini.
- Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., Case, D. A. (2004), *J. Comput. Chem.* 15, 1157-1174. DOI:10.1002/jcc.20035. Development and testing of a general amber force field.
- Wassenaar, T. A., Mark, A. E. (2005), *J. Comput. Chem.* 27, 316-325.

- DOI:10.1002/jcc.20341. The effect of box shape on the dynamics properties of proteins simulated under periodic boundary conditions.
- Watanabe, A., Choe, S., Chaptal, V., Rosenberg, J. M., Wright, E. M., Grabe, M. Abramson, J. (2010), *Nature* 468, 988-10162.
DOI:10.1038/nature09580. The mechanism of sodium and substrate release from the binding pocket of vSGLT.
- Weber, W., Hünenberger, P. H., McCammon, J. A. (2000), *J. Phys. Chem. B* 104, 3668-3675. DOI:10.1021/jp9937757. Molecular dynamics simulations of a polyalanine octapeptide under Ewald boundary conditions: influence of artificial periodicity on peptide conformation.
- Wong, C. F., McCammon, J. A. (1986), *Isr. J. Chem.* 27, 211-215.
DOI:10.1002/ijch.198600030. Computer simulation and the design of new biological molecules.
- Yang, C., Jas, C. S., Kuczera, K. (2001), *J. Biomol. Struct. Dyn.* 19, 247-271. DOI:10.1080/07391102.2001.10506736. Structure and dynamics of calcium-activated Calmodulin in solution.
- Yoshii, N., Andoh, Y., Okazaki, S. (2019), *J. Comput. Chem.* 41, 940-948.
DOI:10.1002/jcc.26141. Fast multipole method for three-dimensional systems with periodic boundary condition in two directions.
- Zgarbova, M., Otyepka, M., Sponer, J., Mladek, A., Banas, P., Cheatham, T. E., Jurecka, P. (2011), *J. Chem. Theory Comput.* 7, 2886-2902.
DOI:10.1021/ct200162x. Refinement of the Cornell et al. Nucleic Acids Force Field Based on Reference Quantum Chemical Calculations of Glycosidic Torsion Profiles.
- Zhou, R. (2003), *Proteins* 53, 148-161. DOI:10.1002/prot.10483. Free energy landscape of protein folding in water: explicit vs. implicit solvent.
- Zhou, R., Berne, B. J. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 12777-12782.
DOI:10.1073/pnas.14243009. Can a continuum solvent model produce the free energy landscape of a β -hairpin folding in water?

第5章 力とポテンシャルの計算(前) 基礎

第5章と第6章では、全原子 MD（古典 MD、MM-MD）に使用される力とポテンシャルの計算方法を説明する。以下、力とポテンシャルを総称して、「相互作用」または単に「力」と呼ぶことにする。この第5章では、分子内・分子間相互作用の力場パラメーターの概要を説明する。次の第6章では、計算方法の実装を、特に非共有結合力（分子間相互作用）を中心に紹介することにする。



内容

第5章 力とポテンシャルの計算（前）基礎	112
5.1. 分子力場	112
5.2. 共有結合力（分子内相互作用）	115
5.3. 非共有結合力（分子間相互作用）	118
5.4. 電子状態から見た分子力場	121
第5章のまとめ	125
付録 5A1 結合長の量子力学と古典力学	125
[1] 調和振動子の理論（ミクロカノニカル集合）	126
[2] 調和振動子の理論（カノニカル集合）	132
[3] 分子内共有結合の振動状態の解析	135
[4] 自由 MD と拘束 MD の比較	139
付録 5A2 エルミート多項式	141
第5章の参考文献	141

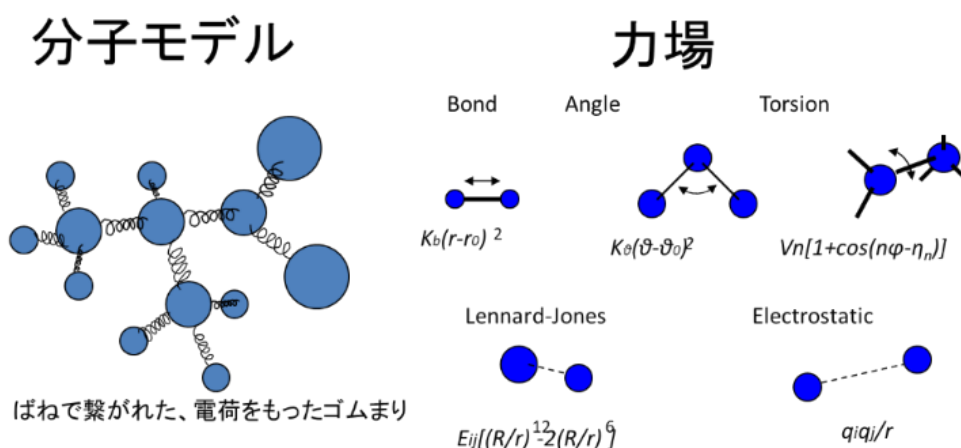
5.1. 分子力場

すでに何度も述べたように、MD や EM においては、時間ステップ毎に、物質の構成原子に掛かる力を計算しなければならない。特に、MM-MD では、力を、分子構造（原子座標）の関数として、力の定数（力場パラメーター）を用いて計算する。そのため、毎回電子状態を解いて力を計算する FPMD や QMD に比べて、桁違いに高速である。利用される力の関数形とパラメーターは、計算対象等により違いがある。特に、タンパク質や核酸などの生体分子用には、古くから何種類ものパラメーターのセット（分

子力場, Molecular mechanics force field、MM-FF、あるいは単に力場、FF)が開発、改良され続けている。「力場」についての総説は、Ponder & Case (2005)、Mackerell (2004)、Cieplak et al. (2009)などを参照。力場パラメーターは、第4章で説明した分子モデルに対してあてはめられる。つまり、例えば、「タンパク質の、あるアミノ酸の主鎖のN原子の部分電荷は-0.2とする」みたいに、決まっている。

力場の関数形とパラメーターの値は、種類によって異なるが、本書では、第4章と同様に、AMBER 力場の中の、2019年時点での最新版 FF14SB (Maier et al., 2015) を例に挙げて説明する。

図 5.1.1 MM 用の分子モデルと力場



AMBER 力場では、 N 個の原子からなる物質のポテンシャル $U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ を、式(1)で表わす¹。この式と次節以降の説明を、漫画的に表現したので(図1)、合わせて参照のこと。ただし、式(1)も図1も、式中の和の範囲や添え字はかなり省略しているので、正確なものは次節以降を見てほしい。また、式(1)の力場では、原子の電荷は変化しない、「固定電荷」を使っている。一方、分子の構造変化に応じた電荷分布変化や分極を取り入れた力場は、総称で、「分極力場 (Polarizable FF)」と呼ばれるが、それについては5.4節で軽く触れるにとどめる。

$$\begin{aligned}
 & U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \\
 &= \sum K_b (r_{ij} - r_{eq})^2 && \text{分子内：結合長 bond} \\
 &+ \sum K_\theta (\theta_{ijk} - \theta_{eq})^2 && \text{分子内：結合角 angle} \\
 &+ \sum \sum_{n=1}^4 V_n (1 + \cos(n\phi - \gamma_n)) && \text{分子内：ねじれ角 torsion} \\
 & && \text{(二面角 dihedral)}
 \end{aligned}$$

¹ この関数形は、基本的には AMBER FF94 (Cornell et al., 1995) を踏襲している。この AMBER FF94 は、その後の AMBER 力場の鋳型となった、重要な力場である。

$$+ \sum_{i>j} \varepsilon_{ij} \left(\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad \text{分子間：レナード＝ジョーンズ (LJ)}$$

$$+ \sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad \text{分子間：静電力 electrostatic}$$

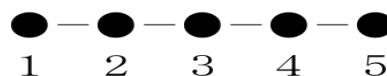
(5.1.1)

式(1)に出てくる、 K_b , r_{eq} , K_a , θ_{eq} , q_i などは、相互作用（力とポテンシャル）の計算時の必要な定数（パラメーター）であるが、この定数の組（パラメーターセット）を「力場」と呼びならわしている。原子に掛かる力は、式(1)のポテンシャルエネルギーを距離微分して求める。

$$\mathbf{f}_i = -\nabla_i U \quad (5.1.2)$$

本章の残りでは、力場(1)のそれぞれについて、数式を用いて説明する。その際に原子の結合位置（結合距離）を図2で定義する。基準とする原子の位置を1と定義する。1と共有結合している原子は2の位置、その隣は3の位置、...というように番号を振る。結合位置を使って、共有結合原子対（ペア）は1-2 原子対、間に別の原子が入っているペアは1-3 原子対、二つ入っているペアは1-4 原子対、以遠ならば1-5 原子対、と分類することができる。

図 5.1.2. 原子の結合位置



分子のポテンシャルエネルギー（式1）の各項のうち、結合長、結合角、ねじれ角は、共有結合関連の相互作用で、1-2-3-4 の結合位置の原子間のみに適用される。総称で、「共有結合力（bonded interactions）」または「分子内相互作用（intramolecular interactions）」と呼ぶ²。共有結合力の計算コストは、 N 体系の場合は $O(N)$ である。

一方、LJ や静電相互作用は、共有結合とは直接関係ないので、「非共有結合力（nonbonded interactions）」または「分子間相互作用（intermolecular interactions）」と呼ばれる。共有結合していない分子の原子間はもちろん、同じ分子内でも1-5以上の距離の原子間に適用される。また、1-4の位置にある原子間についても、値を小さくした上で、計算される（1-4 非共有結合力、1-4 nonbonded interaction）。非共有結合力は、特に工夫しないで計算すると（naïve implementation）、 $O(N^2)$ の時間が掛かる。

以下で、ポテンシャルと力に関する数式を説明するにあたり、序の注記4から、相

² ここでの言葉の使い分けには、文脈により注意が必要。共有結合力というと、単に「結合長」の伸縮ポテンシャル(5.2.1)を示すこともある。一方、分子内力というと、共有結合力だけでなく、分子内のLJや静電力まで含んでしまうこともある。

対ベクトルと力に関する部分を再掲しておく。質点（この場合は原子） i 、 j 間の相対ベクトル $\mathbf{r}_{ij}$ は、図3のように「 j から i への」ベクトルとして定義する。

$$\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j = (x_i - x_j, y_i - y_j, z_i - z_j)$$

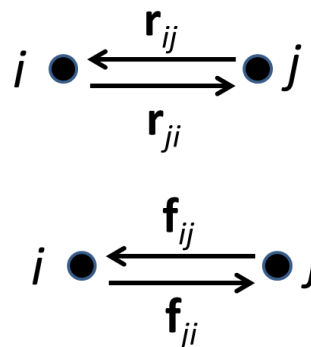
イタリック表記の r_{ij} は、 i 、 j 間の距離を示す。

$$r_{ij} = |\mathbf{r}_{ij}| = \sqrt{x_{ij}^2 + y_{ij}^2 + z_{ij}^2}$$

力も同様に、 j から i に働く力を $\mathbf{f}_{ij}$ と書く³。

以下、それぞれの相互作用について、表式や理論的背景などを説明する。

図 5.1.3 相対ベクトルと相互作用の方向の定義

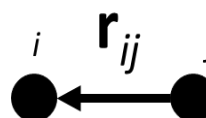


5.2. 共有結合力(分子内相互作用)

[1] 結合長 (bond)

1-2 の位置にある共有結合原子対 i 、 j 間のポテンシャルは、調和近似をして、結合長をだいたい一定値に保つ。配位結合は、共有結合に近い性質を持つため、同様に計算することが多い。力場パラメーターは平衡核間距離 r_{eq} と力のバネ定数 K_b である。これらのパラメーターは、実験で得られた分子や振動数から求めるか、または量子化学計算にフィットして求める。

図 5.2.1 共有結合



$$U = K_b (r_{ij} - r_{eq})^2 \quad (5.2.1)$$

$$\mathbf{f}_i = -\mathbf{f}_j = -2K_b (r_{ij} - r_{eq}) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (5.2.2)$$

とあっさり書いてしまったが、常温付近の生体分子や有機分子の共有結合長はバネのように変化するものではなく、ほとんどは、基底状態である。そのせいもあって、結合長は、式(1)のポテンシャルで計算するのではなく、8章で紹介するアルゴリズムを使って、一定値 r_{eq} に拘束するほうが普通である。ただし、それで本当にいいのか、と言い出すとなかなか難しい。詳細は、付録 5A1 を参照。

³ 実は、筆者の前著「分子システムの計算科学第2章」では、二つの定義 $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i$ と $\mathbf{r}_{ji} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i$ を、力の種類によってごちゃまぜにしてしまったことを、本書を書いていて、初めて気が付いた。我ながら、不注意だった。そんなわけで、本書の力の表式のいくつかは、前著と符号が変わっているの、注意して欲しい。

[2] 結合角 (angle bending)

1-2-3 の位置にある三つの原子 i, j, k の作る角 θ に関しては、以下のように調和近似の相互作用を割り当てて、角度を大体一定に保つ。まず、問題の結合角 θ (ラジアン) は、

$$\cos\theta = \frac{\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{r}_{kj}}{r_{ij} r_{kj}}$$

図 5.2.2 結合角

を計算してから、逆余弦関数を使って (Fortran では ACOS 関数)、

$$\theta = \text{Arccos}(\cos\theta)$$

以下の範囲の主値として求める。

$$0 \leq \theta \leq \pi$$

ポテンシャルと力は、以下で求める。

$$U = K_a(\theta - \theta_{eq})^2 \quad (5.2.3)$$

$$\mathbf{f}_i = 2K_a(\theta - \theta_{eq}) \frac{1}{r_{ij} \sin\theta} \left(\frac{\mathbf{r}_{kj}}{r_{kj}} - \cos\theta \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \right) \quad (5.2.4a)$$

$$\mathbf{f}_k = 2K_a(\theta - \theta_{eq}) \frac{1}{r_{kj} \sin\theta} \left(\frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} - \cos\theta \frac{\mathbf{r}_{kj}}{r_{kj}} \right) \quad (5.2.4b)$$

$$\mathbf{f}_j = -\mathbf{f}_i - \mathbf{f}_k \quad (5.2.4c)$$

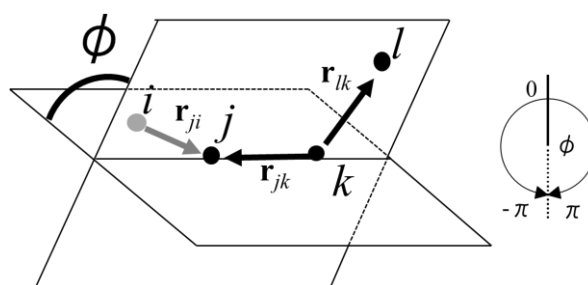
式(4ab)を見ると、 $\sin\theta$ が 0 付近、つまり、 θ が 0 か π (180°) 付近は、力の計算が数値的に不安定になることがわかる。それを回避するために、プログラムに例外処理を設ける必要がある。ただし、この特異点の問題を回避するための公式が開発されている (Swope & Ferguson, 1992)。筆者は実装したことはないが、今からプログラム開発する方はこちらを試して欲しい。

[3] ねじれ角 (二面角)

1-2-3-4 の位置にある四つの原子 i, j, k, l は「ねじれ角 (torsion angle)」または「二面角 (dihedral angle)」を形成する、これによる相互作用は、次のように計算する。

図 3 に、原子 i, j, k, l によって作られるねじれ角 ϕ の定義を示す (このように、二つの平面の為す角なので、二面角とも呼ばれるわけ)。ただし、 $-\pi < \phi \leq \pi$ ($-180^\circ < \phi \leq 180^\circ$) とする。この図に従い、原子座標 $\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k, \mathbf{r}_l$ から、 ϕ を計算する。まず、 $\mathbf{r}_{ji}$ と $\mathbf{r}_{jk}$ とに垂直なベクトル $\mathbf{a}_1$ と、 $\mathbf{r}_{jk}$ と $\mathbf{r}_{kl}$ とに垂直なベクトル $\mathbf{a}_2$

図 5.2.3 ねじれ角



を、外積（ベクトル積×）を使って求める。

$$\mathbf{a}_1 = \mathbf{r}_{ji} \times \mathbf{r}_{jk}$$

$$\mathbf{a}_2 = \mathbf{r}_{jk} \times \mathbf{r}_{lk}$$

$\mathbf{a}_1$ と $\mathbf{a}_2$ は、それぞれ、二つの平面の、規格化していない法線ベクトルである。よって、 ϕ は $\mathbf{a}_1$ と $\mathbf{a}_2$ のなす角だから、

$$\cos\phi = \frac{\mathbf{a}_1 \cdot \mathbf{a}_2}{a_1 a_2}$$

であるが、 $-\pi < \phi \leq \pi$ の条件で ϕ を求めると、

$$\phi = -\text{sign}(\text{Arccos}(\cos\phi), \mathbf{r}_{kj} \cdot (\mathbf{a}_1 \times \mathbf{a}_2))$$

ただし、 $\text{sign}(x, y) = (y \text{ の符号}) |x|$ 。Fortran の組み込み関数 SIGN をそのまま使える。ねじれ角 ϕ が求めれば、ポテンシャルは次式で計算する。

$$U = \sum_{n=1}^4 V_n (1 + \cos(n\phi - \gamma_n)) \quad (5.2.5)$$

式を見ると、このポテンシャルは $n=1, 2, 3, 4$ の4項のフーリエ級数で表されている。ただし、FF14 では4項が使われている、というだけで、絶対4項でなければならない、ということではない。AMBER 力場で言えば、ff94, ff96, ff99 は1項か2項で表されていて、4項になったのはそれ以降である。今後増減する可能性もある。 γ_n は位相 (phase、0 か π) で、 V_n は振幅 (amplitude、エネルギー範囲の 1/2) である。

ポテンシャル(5)を距離微分すれば、原子 i, j, k, l に掛かる力が得られる。

$$\mathbf{f}_i = f_a (\mathbf{f}_b \times \mathbf{r}_{jk}) \quad (5.2.6a)$$

$$\mathbf{f}_j = f_a (-\mathbf{f}_c \times \mathbf{r}_{lk} + \mathbf{f}_b \times \mathbf{r}_{ki}) \quad (5.2.6b)$$

$$\mathbf{f}_j = f_a (-\mathbf{f}_b \times \mathbf{r}_{ji} + \mathbf{f}_c \times \mathbf{r}_{lj}) \quad (5.2.6c)$$

$$\mathbf{f}_l = f_a (\mathbf{f}_c \times \mathbf{r}_{jk}) \quad (5.2.6d)$$

ただし、

$$f_a = -nV_n \frac{\sin(n\phi - \gamma_n)}{\sin\phi} \quad (5.2.7a)$$

$$\mathbf{f}_b = \left(\frac{\mathbf{a}_2}{a_2} - \cos\phi \frac{\mathbf{a}_1}{a_1} \right) \frac{1}{a_1} \quad (5.2.7b)$$

$$\mathbf{f}_c = \left(\frac{\mathbf{a}_1}{a_1} - \cos\phi \frac{\mathbf{a}_2}{a_2} \right) \frac{1}{a_2} \quad (5.2.7c)$$

さて、式(7a)を見ると、 $\sin\phi \neq 0$ 付近が特異点になって計算できない。この問題は、筆者が PEACH を作成したときには、以下のように回避した。AMBER および OPLS 力場に関しては、すべて $\gamma_n = 0$ or π なので、 $\sin\gamma_n = 0$ である。それを利用して、(6)の f_a は、 $n=1, 2, 3, 4$ の場合、

$$\frac{\sin(n\phi - \gamma_n)}{\sin\phi} = \cos\gamma_n \quad (n=1)$$

$$= 2\cos\phi \cos\gamma_n \quad (n=2)$$

$$\begin{aligned}
 &= (-4\sin^2\varphi + 3)\cos\gamma_n & (n=3) \\
 &= 4\cos\varphi(2\cos^2\varphi - 1)\cos\gamma_n & (n=4) \quad (5.2.8)
 \end{aligned}$$

を使って計算できる。すべてに出てくる $\cos\gamma_n$ は、 $\gamma_n = 0$ なら 1、 π なら -1 である。

とりあえず、これで問題なくプログラムは動いている。だが、あまりエレガントではないし、何よりも、 $\gamma_n = 0, \pi$ 以外の場合は計算できない。幸いなことに、 $\sin\phi \doteq 0$ 付近の特異点を避ける方法が提案されている (Swope & Ferguson, 1992; Blondel & Karplus, 1996)。筆者自身は実装した経験はないが、これらを使うほうが良いかも知れない。

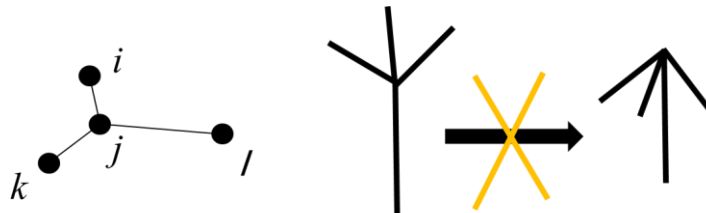
ところで、たとえば図4左のように、 $ijk/$ がこの順序に並んでいないときでも、同様の力を掛けることがある。これは面外角 (improper torsion) と呼ばれているが、通常のねじれ角と同様に、式(6-8)を使って計算する。面外角は、図4右のように、ひっくり返った傘が元に戻る、みたいな現象を防ぐために使う。

ねじれ角のパラメーターや関数形は、特にタンパク質のフォールディングの MD において、直接結果を左右する。詳細は、Sakae & Okamoto (2010, 2013) および引用文献を参照。

図 5.2.4 面外角(Improper torsion)

以上、共有結合に起因する分子内力をざっと説明した。

これらの力は、計算量は、 $O(N)$ なので、次の分子間相互作用に比べて少ない。だが、プログラムは複雑である。特



に、並列化をする際にいろいろ考えなければいけなくなるようだ⁴。

5.3. 非共有結合力(分子間相互作用)

MD では、共有結合していない原子の間に働く分子間相互作用として、

⁴ 並列化というと、どの論文も成書も、分子間力に関する記述ばかりで、分子内力をどう扱うか、という話をほとんど見かけない。でも、並列化しやすい分子間力だけでなく、分子内力も並列化しないと、空間分割による超並列化は達成できないはず。世のプログラムがどうやっているのか知りたいものだ。ちなみに、筆者自身が作成した PEACH は、分子内力の並列化は行っておらず、その結果、並列化効率が悪くて、超並列機では実用にならない、残念。

Lennard-Jones 相互作用 (LJ interaction)⁵と静電相互作用 (Electrostatic interaction) を計算することが多い。これらは、MD では一番計算時間が掛かるため、実装では様々な工夫がなされる。だが、実装については次の第6章で詳しく説明することにして、以下では基本的な関数形と、その理論的背景だけを紹介することにする。

[1] Lennard-Jones 相互作用 (LJ)

LJ は、次の形のポテンシャルと力を指す。

$$U = \varepsilon_{ij} \left(\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad (5.3.1)$$

$$\mathbf{f}_i = -\mathbf{f}_j = 12 \frac{\varepsilon_{ij}}{R_{ij}} \left(\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{13} - \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^7 \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (5.3.2)$$

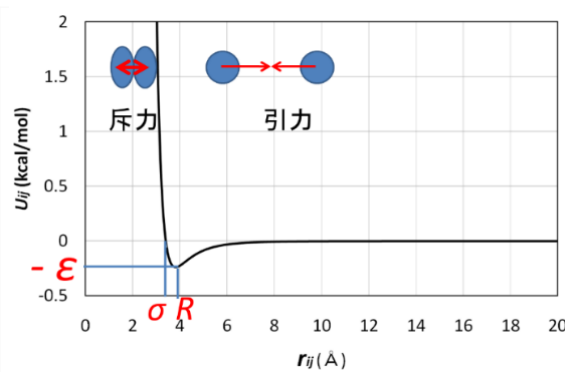
R_{ij} と ε_{ij} が力のパラメーターで、図1のように、それぞれ、LJ 半径と井戸の深さを示す。このポテンシャルの下では、二つの原子は、距離が R_{ij} 以内に近づくと強い斥力で反発しあうが、それより離れると、弱い引力が働く。パラメーター ε_{ij} と R_{ij} は、原子 i と j それぞれのパラメーターから、以下のローレンツ=ベルテロ則 (Lorentz-Berthelot combining rules) で作られる⁶。

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad (5.3.3)$$

$$R_{ij} = R_i + R_j \quad (5.3.4)$$

パラメーター R_i は原子 i の VDW 半径と呼ばれ、これ以上近づくと、急激に斥力が働

図 5.3.1 LJポテンシャルの例 (Ar-Ar)



⁵ 古典力場業界では、LJ 力のことを、Van der Waals (VDW) 力と呼ぶことが多いが、本書では、一貫して LJ と呼ぶことにした。というのは、MD 業界と量子化学業界では、VDW という言葉の使い方が違うからである。現在、量子化学で VDW 力というと、5.4 節で説明するように、 r^{-6} の依存性を持つ、配向力、誘起力、分散力の三つの引力を合わせて指すのが一般的である（米澤ら、1983、第 10 章）。その一方で、VDW 力は、そもそも、静電力も含めた、分子間に働く力を指す言葉だという（都築、2015、第 1 章）。いずれにしても、古典力場での VDW とは違う。よって、混乱を避けるため、本書では LJ と呼ぶことにした。

⁶ AMBER 力場をはじめ、多くの力場で、この法則で作っている。他のやり方もあるが、ここでは省略する。

く。

LJ は、図 5.1.2 の 1-5 以上の結合位置にある原子間についてだけでなく、1-4 の結合位置にある原子間にも適用する。ただし、特定の係数（AMBER では scnb という名前）で割って、少し弱めるので、以下のようなポテンシャルを計算することになる。係数 scnb のデフォルト値は、FF14 の場合は、2.0。この値は、AMBER 力場でも、バージョンにより違う。

$$U_{14} = \frac{\varepsilon_{ij}}{scnb} \left(\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad (5.3.5)$$

注記：LJ ポテンシャルは、式(1)ではなく、次の式(6)を使って表すこともある。

$$U = 4\varepsilon_{ij} \left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad (5.3.6)$$

パラメーター σ_{ij} は、 $U=0$ となる距離で（図 1）、 R_{ij} とは、

$$\sigma_{ij} = \frac{R_{ij}}{\sqrt[6]{2}} \quad (5.3.7)$$

の関係にある。LJ を(1)と(6)のどちらで示すかは、単に流儀の問題だから、物理学の本質は変わらない。だが、論文やプログラムのマニュアルを読むときには、どちらを使っているのか、注意したほうがいい。

実は、LJ の本来の姿は、式(1)ではなく、式(6)である。そもそも、LJ の一般式は、

$$U = 4\varepsilon_{ij} \left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^p - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^q \right)$$

の形である。式(6)は、 $(p, q)=(6, 12)$ の特殊例である。それを強調するときには、Lennard-Jones の 6-12 ポテンシャル、と呼ぶ。ただし、本書では、LJ と呼ぶときは、自動的に、6-12 ポテンシャルを指すことにする。

[2] 静電相互作用

LJ に加えて、電荷 q_i と q_j を帯びた原子 ij 間では、静電相互作用（Electrostatic interaction）を計算する。クーロン相互作用（Coulombic interaction）と呼んでも差し支えはないが、本書では、クーロン相互作用の様々な形のうち、特に、固定電荷の間の相互作用を静電相互作用と呼ぶことにする（詳細は 5.4 節）。静電相互作用は、図 2 に示すように、正負の電荷間では引力だが、正正や負負の電荷間では、斥力となる。静電相互作用のポテンシャルと力は次式の通りである（単位系による係数は省略）。

$$U = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (5.3.8)$$

$$\mathbf{f}_i = -\mathbf{f}_j = \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (5.3.9)$$

この静電相互作用は、MD の計算量と精度にとって、最重要である。図 3 に概形を描いたが、距離依存性が r^{-1} なので、電荷同士の距離が離れても、収束が遅い。というより、収束しない。そのため、静電力を高精度かつ高速に実装するにはさまざまな工夫が必要である。その原理と実装については、次章に詳述する。

なお、LJ と同様に、静電相互作用は、図 5.1.2 の 1-5 以上の結合位置にある原子間についてだけでなく、1-4 の位置にある原子間にも適用する。特定の係数 (AMBER 力場では *scee* という名前) で割って、少し弱めるので、以下のようなポテンシャルを計算することになる。係数 *scee* のデフォルト値は、FF14 の場合は、1.2 である。

$$U_{14} = \frac{1}{scee} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (5.3.10)$$

図 5.3.2 電荷の正負と静電相互作用

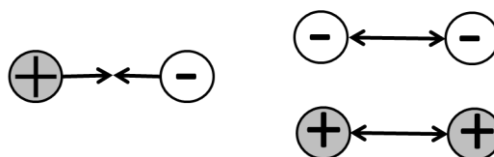
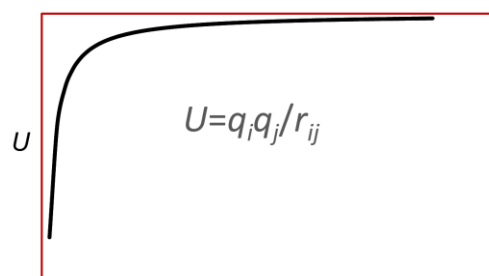


図 5.3.3 静電ポテンシャル。 q_i と q_j の符号が逆の場合は、この図のように、どんな r_{ij} の値でも、傾きが負の、引力になる。



5.4. 電子状態から見た分子力場

以上、分子力場の概要を紹介した。ここでは、これらの相互作用の理論的根拠を、電子状態から考察することにする。

5.2 節の分子内相互作用も、5.3 節の分子間相互作用も、すべて電子が引き起こしており、そしてその相互作用の源は、実のところ、クーロン力である。分子系を「 M 個の原子核 (添え字 A, B) を N 個の電子 (添え字 i, j) が取り巻いている」として、そのハミルトニアン $\hat{H}^7$ を書き下せば、

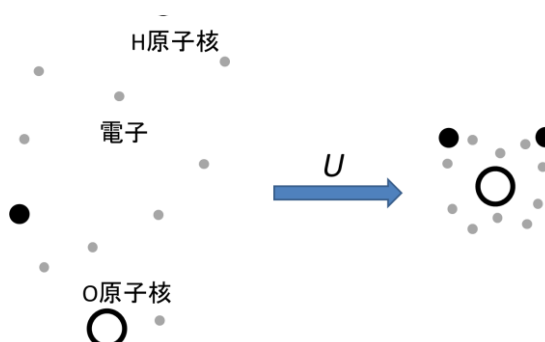
⁷ ハミルトニアンは古典力学ではスカラーだが、量子力学では演算子なので、 $\hat{H}$ のように太字立体表記する。 $\hat{H}$ と記述するほうが一般的だが、例によって、 $\hat{}$ を付けるのが面倒なのでやめた。悪しからず。

$$\mathbf{H} = -\sum_{A=1}^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \sum_{i=1}^N \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (5.4.1)$$

である (Szabo & Ostlund, 1996)。ただし、 M_A 、 Z_A 、 R_A は原子核 A の質量、電荷、座標、また、 r_i は電子 i の座標。なお、電子の質量と電荷は 1 と -1 である。式(1)の右辺第 1 項は原子核の運動エネルギー、第 2 項は原子核間クーロンポテンシャルである。黄色の項が電子に関わるもので、第 3

項は電子の運動エネルギー、第 4 項は電子—原子核間の、第 5 項は電子—電子間のクーロンポテンシャルである。そこには、共有結合ポテンシャルも結合角もねじれ角も LJ も出て来ない。つまり、本章で説明した古典的な MM-MD で使う分子内と分子間の相互作用 (5.1.1) は、量子論⁸の立場からは、すべてクーロン力が形を変えたものに過ぎない。

図 5.4.1 水の量子化学的エネルギー



ところで、量子論で計算した量子化学的エネルギーと、古典力場で計算した MM エネルギーは、基準点が違うため、絶対値の比較には全く意味がない。水分子 H_2O を例にとってみる (図 1)。ハミルトニアン(1)を使ってシュレーディンガー方程式を解いて得られるエネルギーは、図 1 左のように、電子が互いに全く相互作用できないほど無限に離れている状態から、右のように集まって、水分子を形成するときのエネルギーである。つまり、このエネルギー U が、量子化学計算 (分子軌道法や密度汎関数法) で得られる値である。一方、古典力場の MM ポテンシャルには、共通した基準点 ($U=0$ になる点) はない。基準点は、結合長は平衡核間距離、結合角は平衡角になる。一方 LJ や静電相互作用は量子計算と同じく無限遠が基準になる。つまり、MM ポテンシャルエネルギーは、特定の分子構造が基準にはならない。よって、量子化学計算と古典力場で計算したエネルギーの値を直接比較はできないので、注意が必要である。

以上の量子論的な視点をもとに、まずは分子間相互作用を表にし、それが、上で説明した古典力場のどの項に対応するかを、大雑把に記述してみた (表 1)。

(1) 静電力は、固定電荷の間のクーロン力そのものであり、 r^{-1} の距離依存性を持つ。これは、力場の静電力に対応する。

(2) 配向力、(3) 誘起力、(4) 分散力は、総称して van der Waals 力 (VDW) と呼ばれる (詳細は、米澤ら、1983、の第 10 章を参照のこと)。まず、(2) の配向力は、

⁸ 本書では、量子論、量子計算、量子力学、量子化学をあまり区別せずに使っている。強いて言う、分子を対象に量子計算を行うことを、量子化学、と呼ぶことにしている。

永久双極子、つまり、固定電荷によって作られる双極子が、同じ永久双極子、または荷電原子と熱揺らぎのもとに相互作用することで生じる力である。よって、固定原子電荷でMDをすれば、静電力として自動的に計算されるので、古典力場のポテンシャル関数に入れる必要はない。一方、(3)の誘起力は、固定電荷か永久双極子によって他の分子の双極子が誘起されて相互作用することで生じる力である。よって、式(5.1)の固定電荷のみの力場では計算できず、分極力場を使わないと計算できない。(4)の分散力は、電子の瞬間的な運動により原子に電荷の偏り、つまり電気双極子が誘起され、それにより別の原子にも誘起双極子が生じ、その二つが相互作用することで生じる。この分散力が、古典力場のLJの r^{-6} の引力項に対応する。

表 5.4.1. 分子間力の種類の量子化学的描像と古典力場の対応。米澤ら(1983)の第10章「分子間相互作用および化学反応」と都築(2015)の第1章「分子間力の種類」などを参考に作成。

種類	働くもの	距離依存性	AMBER 力場の対応
(1) 静電力	荷電原子間	r^{-1}	静電力
(2) VDW(a)配向力	荷電原子 vs 永久双極子 永久双極子間	r^{-3} r^{-6}	静電力
(3) VDW(b)誘起力	荷電原子 vs 誘起双極子 永久双極子 vs 誘起双極子	r^{-3} r^{-6}	式(5.1)にはない。 だが、分極力場には 対応項あり（本文参照）
(4) VDW(c)分散力	誘起双極子間	r^{-6}	LJの r^{-6} 項
(5) 交換斥力(交換反発力)	近接原子間	e^{-br} または $r^{-9} \sim r^{-12}$	LJの r^{-12} 項
(6) 電荷移動力	近接原子間	定式化不能	古典力場の対応項はない

(5) 交換斥力は、原子同士が接近すると、電子雲が重なって反発する力である。つまり、複数のフェルミオン（この場合電子）は、同一の量子状態に入ることができない、というパウリの排他原理によって生ずる力である。交換斥力は e^{-br} に比例して減衰するので、近距離でしか働かない。近似として、 r^{-9} から r^{-12} を使うことが多い。式(5.1.1)では、LJの r^{-12} 項がこれに対応する。この r^{-12} には、特に物理的な意味があるわけではないので、他の値、例えば r^{-9} を使うこともあり、あるいはそもそもの e^{-br}

を使うこともある。だが、 r^{-12} は、 r^{-6} と組み合わせると、数学的に扱いやすいので、広く使われている（Lennard-Jones の 12-6 ポテンシャルが、まさにこれである）。

(6) 電荷移動力は、軌道の重なりを通じて電子が移動することによる力である。これは、化学結合の生成・消滅に関わる力で、固定電荷を使った古典力場では、原理的には表現できない。

次に、分子内相互作用であるが、力場の結合長に関する力（式 5.2.1）は、量子化学的には化学結合力（共有結合力）と呼ばれるものに対応する。これは、分子軌道のうち結合性軌道に電子が二つ入って安定化することによって由来する。なぜ、安定化するかというと、直観的には「+に荷電している二つの原子核の間に、-に荷電している電子雲が入って糊の役目を果たす（齋藤 2004）」から、と考えるとよい。また、力場の結合角（5.2.3）とねじれ角（5.2.5）は、量子化学的な化学結合力、電荷交換力、交換斥力が絡み合ったものを近似的に表している。

以上、量子化学的に見た力と、固定電荷の古典力場（式 5.1.1）で扱う力を、大雑把に対応させてみた。大雑把と書いたのは、そもそも量子化学的な力は、これは何、それは何、とキレイに分割できるわけではないし、また、古典力場は、いわば総合的に“うまく行くように”パラメーターを作っているのだから、厳密に量子化学的な力に合わせているわけではないからだ。この“うまく行く”という判断の目安は、計算対象や目的に依存して変わる。凝縮系の物性値が実験に合うようにパラメーターを合わせれば、タンパク質の構造予測がうまくいくようにパラメーターを調節する場合もある。

とは言うものの、式(5.1.1)のような固定電荷では表せないのが、例えば、表 1(3)の誘起力をはじめとする、電荷分極の効果だろう。そこで、電荷分極を式に採り入れた分極力場が数多く提案されている（Halgren & Damm, 2001; Wang et al., 2000; Kaminski et al., 2002; Patel & Brooks, 2004、他）。電荷分極のあるなしで、ペプチドのフォールディングに違いが出た、という報告もある（Soto & Mark, 2002）。また、イオンの水和の自由エネルギー計算では、電荷分極が必要であることも示されている（Grossfield et al., 2003）。分極力場については、Cieplak (2009)の総説がよくまとまっているので、参照のこと。

式(5.1.1)の AMBER 力場は、古典力場の典型であり、化学反応を記述することはできない。だが、MM-MD の範囲内で化学反応を記述するための化学反応力場も開発されている。その代表の ReaxFF (Van Duin et al., 2001, Chenoweth et al., 2008) は、式(5.1.1)よりもはるかに複雑なポテンシャル項を使って、化学反応を再現できるようにしてある。ReaxFF は、MD ソフト LAMMPS に実装されて、特に材料系の計算で広く使われている。

さらに、現在、人工知能 (AI) /機械学習 (ML) を使って、力場を作り直す、という試みが進んでいる。ここでは、Unke et al. (2021) の総説と渡邊 (2023) の教科書を

挙げるに留めるが、注視が必要な分野である。

分極力場、化学反応力場、ML 力場は、大雑把には、FPMD でなければ得られない精度・情報を、MM-MD を使って得ることを目指している。これらが生体分子シミュレーションで汎用化するのも、時間の問題だと思う。この件については、第14章で、もう少し詳しく触れているので、参照のこと。

第5章のまとめ

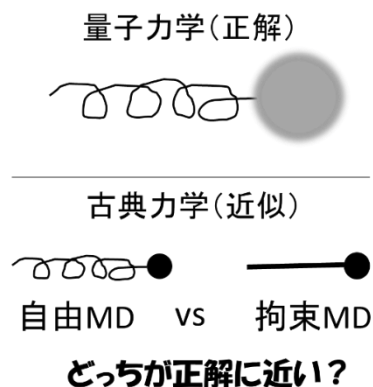
MD や EM に使う、相互作用の計算法を概説した。古典 MM-MD の相互作用のパラメータのセットを、略称で力場と呼ぶ。相互作用は、共有結合に直接関係する分子内相互作用と、それ以外の分子間相互作用に大別できる。分子間相互作用は、MM-MD の計算のホットスポットであるので、次章でより詳しく解説する。

付録 5A1. 結合長の量子力学と古典力学

原子核を古典的に扱う古典 MD では、分子の共有結合長は、通常、古典的に調和振動で近似するか（5.2 節）、さもなくば、SHAKE/RATTLE 等の拘束アルゴリズム（第8章）で完全に一定長に固定する。だが、本来、原子核は量子力学で扱うべきものである。そこで、原子核の調和振動を、量子力学を正解として、それを古典近似するとき、結合長の拘束の有無による影響を、この付録で議論する。

具体的には、常温付近の古典 MD(MM-MD)で、自由 MD⁹ と拘束 MD の、どちらが量子 MD に近いのか、分子の共有結合を調和振動子近似して解析する（図1）。自由 MD と拘束 MD の違いは、自由 MD は共有結合を柔軟なバネで近似し、一方、拘束 MD は、共有結合を固い棒で近似しているわけである。この二つの近似に対して、全原子を量子力学で扱う量子 MD を基準とし、どちらが近似として“物理学的に¹⁰”すぐれているかを論じる。なお、ここで言う、古典

図 5A1. 1 この付録の課題



⁹ 適切な言葉ではないかも知れないが、この付録内では、結合長を拘束しない MD を「自由 MD」と呼ぶ。

¹⁰ 自由 MD と拘束 MD は、従来は、計算速度と安定性、つまり、physics ではなく computation

MD・量子 MD とは、原子核を古典論で扱うかで分けている。ポテンシャル（力）を古典力場パラメーターで計算するか、電子状態計算で求めるかは、問わない¹¹。

初めに断っておくが、この付録には、明確な結論がない。常温付近では、ほとんどの結合は基底状態にあること、熱容量の計算はおそらく拘束 MD が正しいが、構造に関しては自由 MD のほうが良さそう、ということが示唆されただけである。だが、目的に応じた MD プロトコールの設定の参考にはなるかも知れない。

この付録は、神戸大学の田中成典教授と筆者の、MD の基礎に関する議論の一つをまとめたものである。ここでの理論的な扱いのエッセンスは、Tanaka & Komeiji (2022) として出版したので、そちらも参照して欲しい。

以下、[1][2]で調和振動子に関する教科書的な扱いをまとめ、それに基づいて、[3]で分子振動の実験値を解釈し、最後に、[4]で MD 法の原子間距離の扱いについて議論する。

注意：この付録内では、ボルツマン定数 k_B 、温度 T 、逆温度 $\beta=1/(k_B T)$ 、振動数 ν 、角振動数 $\omega=2\pi\nu$ 、プランク定数 h 、ディラック定数 $\hbar=h/(2\pi)$ を、特に説明なく使う。なお、Tanaka & Komeiji (2022) の論文中の議論と表式では、 β 、 $\hbar$ 、 ω のみを使用しており、本資料でも、途中の議論ではこれらを使うこともある。だが、温度 T における ν の実験値と直接比較するため、最終的には T 、 h 、 ν を使って表式している。もちろん、単に表記が違っただけで、どちらを使ったところで、議論の本質は変わらない。

[1] 調和振動子の理論(ミクロカノニカル集合)

差しあたって、ミクロカノニカル集合での 1 次元調和振動子の、教科書的な扱いをまとめておく (Messiah, 1967、など)。「ミクロカノニカル集合」なので、この調和

の面から、議論されることが多かった。まず、拘束 MD では時間ステップを大きく取れるから、自由 MD に比べて、同じ計算量で、長い時間を追うことができる、というのが当初の利点であった。一方、拘束 MD は計算が破綻することが多い、という欠点も指摘されることが多かった。だが、これらの論点は 21 世紀の今日では、あまり意味がなくなっている。というのは、多重時間刻み幅法の発展で (3.11 節)、拘束 MD の自由 MD に対する計算効率の利点は、ほぼ消滅してしまったし、一方、拘束 MD のアルゴリズム・プログラムの安定性も増している。そもそも拘束 MD が破綻するのは、別の問題に起因する場合がほとんどであることも経験的に知られている (分子構造が悪い、など)。そんなわけで、今日では、computation よりも physics の議論のほうが重要である。

¹¹ 原子核の量子化がメインの仕事の人は、原子核を量子的に扱うかどうかで、量子 MD と古典 MD の用語を使い分けているようであるので、この付録では、それに倣った。

振動子は孤立して外とのエネルギーのやり取りがない。よって、エネルギー E は一定である。質量を m 、力の定数を k （ボルツマン定数 k_B と混同しないこと）、座標の変位を x 、ポテンシャルを $U(x)$ と置けば、

$$U(x) = \frac{1}{2} k x^2 \quad (5A1.1)$$

である。

以下、 x の確率分布を $p(x)$ と表記する。 $p(x)dx$ は、 x が $x \sim x+dx$ の値を取る確率である。この $p(x)$ が、議論のキーワードとなる。つまり、平衡核間距離からのずれ x が、古典と量子でどのように分布するかを比較するわけ。古典力学で求めた $p(x)$ を $p_c(x)$ 、量子力学で求めた $p(x)$ を $p_q(x)$ と表記する。添え字の c と q は、それぞれ Classical と Quantum の頭文字である。

古典力学

古典力学で、式(1)のポテンシャル下の運動は、運動方程式(2)を解けばよい。

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = - \frac{\partial U}{\partial x} \quad (5A1.2)$$

結果だけを書けば

$$x(t) = A \cos(2\pi\nu t + B) \quad (5A1.3)$$

となる。ただし、振動数 ν は、

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (5A1.4)$$

A 、 B は初期条件に依存する任意定数。 A は最大振幅だが、系のエネルギー E を使えば、

$$A = \sqrt{\frac{2E}{m(2\pi\nu)^2}} = \frac{1}{\pi\nu} \sqrt{\frac{E}{2m}} \quad (5A1.5)$$

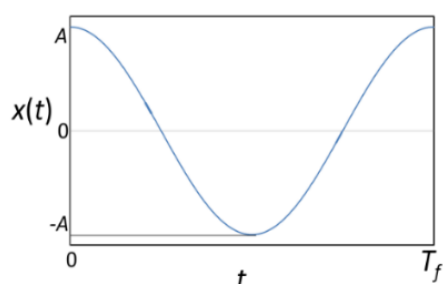
と表せる。 B は初期位相で、単に時刻の開始をいつに取るかだけで決まるので、つまりどうでもいいので、以下では 0 とおいて議論する。また周期 T_f は

$$T_f = \frac{1}{\nu} \quad (5A1.6)$$

である。1 周期のグラフを描けば、図 2 になる。

さて、古典力学での分布 $p_c(x)$ はどうなるか。結果だけ出してもいいが、 $p_c(x)$ は、物理の教科書にあまり載っていないので、真面目に導出しておく。図 2 を見ればわかるように、 $t=0 - T/2$ の x について調べればよい。その部分で、縦軸と横軸を入れ替

図 5A1.2 調和振動



える、つまり、 t を x の関数として表せば、図3になる。ここで、 x が、 $x \sim x+dx$ の値を取る確率 $p_c(x)dx$ は、 $T/2$ に対する dt の比に等しい。つまり、

$$p_c(x)dx = \frac{dt}{T/2} \quad (5A1.7)$$

になる。これは、 $-A < x < A$ で成り立つ関係で、 $x \leq -A$, $x \geq A$ では、 $p_c(x)=0$ である。式(7)を変形すると、

$$\begin{aligned} p_c(x) &= \frac{2}{T_f} \frac{dt}{dx} = \frac{2}{T_f} \frac{1}{\frac{dx}{dt}} = \frac{2}{T_f} \frac{1}{\frac{d}{dt}(A \cos 2\pi vt)} \\ &= \frac{2}{2\pi v A T_f} \frac{1}{\sin 2\pi vt} = \frac{1}{A\pi \sqrt{1 - \cos^2 2\pi vt}} \\ &= \frac{1}{A\pi \sqrt{1 - \frac{x^2}{A^2}}} = \frac{1}{\pi \sqrt{A^2 - x^2}} \end{aligned}$$

以上をまとめると、古典力学での調和振動子の存在確率分布 $p_c(x)$ は、次式である（ $x=\pm A$ は特異点だからどうのこのの、という面倒な議論は省略）。

$$p_c(x) = \begin{cases} \frac{1}{\pi \sqrt{A^2 - x^2}}; & -A < x < A \\ 0; & x \leq -A, x \geq A \end{cases} \quad (5A1.8)$$

$p_c(x)$ をグラフで表せば、図4になる。原点を中心に左右対称で、最大振幅で無限大になる。また、桃色の領域の密度は0である。これらは、古典力学では当然である。つまり、最大振幅では振動は止まるから、そこにいる確率が高いし、最大振幅以上に振れることはないから、外の領域での密度は0である。一方、 $x=0$ 付近は、密度は低い。これは、変位が小さい部分は、高速で揺れているからである。

なお、確率分布 $p_c(x)$ は原点を中心に左右対称だから、 x の期待値 $\langle x \rangle_c$ は、計算するまでもなく

$$\langle x \rangle_c = \int_{-\infty}^{\infty} x p_c(x) dx = 0 \quad (5A1.9)$$

である。一方揺らぎの期待値 $\langle x^2 \rangle_c$ は、

$$\langle x^2 \rangle_c = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 p_c(x) dx =$$

$$2 \int_0^{\infty} \frac{x^2}{\pi \sqrt{A^2 - x^2}} dx = \dots = \frac{A^2}{2}$$

式(5)を使うと、

図 5A1.3 座標 x の関数としての時刻 t

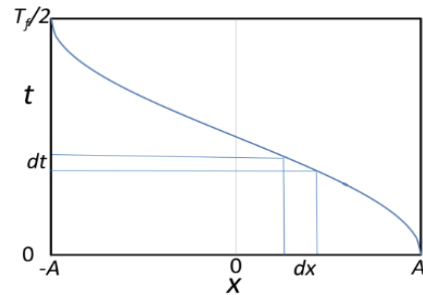
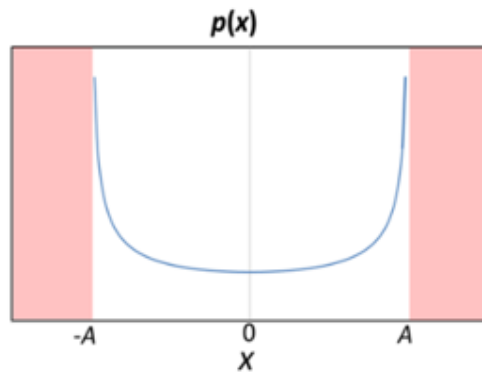


図 5A1.4 古典力学での調和振動子の存在確率分布



$$\langle x^2 \rangle_c = \frac{E}{m\omega^2} = \frac{E}{4\pi^2 m\nu^2} \quad (5A1.10)$$

と、 E で示せる。

量子力学

今度は、量子力学で、ポテンシャル(1)での確率密度を計算する。振動子の波動関数を $\psi(x)$ とおくと、量子力学による確率密度 $p_q(x)$ との関係は、

$$p_q(x) = |\psi(x)|^2 \quad (5A1.11)$$

という極めて簡単なものである。 $\psi(x)$ は、次の、時間に依存しないシュレーディンガー方程式

$$\left(-\frac{1}{2m} \frac{h}{2\pi} \frac{d^2}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2\right) \psi(x) = E\psi(x) \quad (5A1.12)$$

を解けば得られる。すると、エネルギー E は、量子数 $n=0, 1, 2, \dots$ で規定される飛び飛びの値を取ることがわかる。量子数 n に対応するエネルギー E_n と波動関数 $\psi^n(x)$ は、

$$E_n = h\nu \left(n + \frac{1}{2}\right) \quad (5A1.13)$$

$$\psi^{(n)}(x) = \sqrt{\frac{\alpha}{2^n n! \sqrt{\pi}}} H_n(\alpha x) \exp\left(-\frac{\alpha^2 x^2}{2}\right) \quad (5A1.14)$$

ただし、 H_n は、エルミート多項式（付録 5A2）。 α は

$$\alpha = 2\pi \sqrt{\frac{m\nu}{h}} \quad (5A1.15)$$

で定義される。

(14)を(11)に従って二乗すると、量子力学による、確率密度分布が次式で求まる。量子数 n で関数形が変わることに注意。

$$p_q^{(n)}(x) = \frac{\alpha}{2^n n! \sqrt{\pi}} H_n(\alpha x)^2 \exp(-\alpha^2 x^2) \quad (5A1.16)$$

以下、例として、 $n=0, 1, 2$ について、具体的にエネルギー(13)と確率密度分布(16)を書き下してみる。

$n = 0$ (基底状態)

$$E_0 = \frac{1}{2} h\nu \quad (5A1.17)$$

$$p_q^{(0)}(x) = \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \exp(-\alpha^2 x^2) \quad (5A1.18)$$

$n = 1$ (第1励起状態)

$$E_1 = \frac{3}{2}h\nu$$

$$p_q^{(1)}(x) = \frac{2\alpha}{\sqrt{\pi}}\alpha^2 x^2 \exp(-\alpha^2 x^2)$$

$n = 2$ （第2励起状態）

$$E_2 = \frac{5}{2}h\nu$$

$$p_q^{(2)}(x) = \frac{\alpha}{2\sqrt{\pi}}(2\alpha^2 x^2 - 1)^2 \exp(-\alpha^2 x^2)$$

...

ミクロカノニカル集合での古典と量子の確率密度分布の比較

以上で、ミクロカノニカル集合での、古典力学 $p_c(x)$ （式8）と量子力学 $p_q^{(n)}(x)$ （式16）での確率密度分布が求まったので、両者を比較する。復習しておく、 $p_c(x)$ は正ならばどんなエネルギー E に対しても計算できるが、 $p_q^{(n)}(x)$ は、整数 n の添え字が示すように、特定のエネルギーの値 E_n （式13）に対してしか意味がない。対応する $p_c(x)$ の計算に必要な最大振幅 A は、式(5)に、(13)を代入した、式(19)で計算する。

$$A = \sqrt{\frac{2E}{m\omega^2}} = \sqrt{\frac{2(h\nu(n+\frac{1}{2}))}{m(2\pi\nu)^2}} = \sqrt{\frac{h(n+\frac{1}{2})}{2m\pi^2\nu}} \quad (5A1.19)$$

まず、式(13)のエネルギー E_n をプロットしておく（図5）。これは、あらゆる量子力学や量子化学の教科書に載っている図である。古典論では、どのエネルギーの値も取り得るが、量子論では、 $h\nu$ 毎に飛び飛びの値しか取らないこと、最低でも $E_0 = 0.5h\nu$ の値を持つことなどがわかる。この $n=0$ の最低エネルギー状態を基底状態、そのエネルギー E_0 を零点エネルギー、その振動状態を零点振動と呼ぶ。

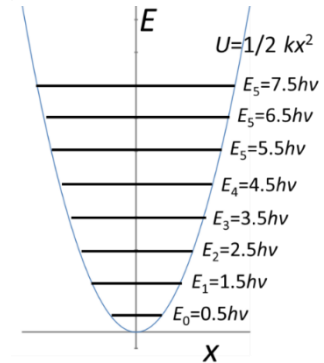
次に、 $n=0, 1, 2$ 、飛んで20について、確率密度分布をプロットしてみる（図6）。ページの部分は、図3と同様に、古典力学では、ありえない領域を示す。

まず、わかることは、量子論でも、古典論と同様に、確率密度分布は $x=0$ を中心に左右対称であるので、 x の期待値（平均値） $\langle x \rangle_q$ は、計算するまでもなく0である。

$$\langle x \rangle_q = \int_{-\infty}^{\infty} x p_q(x) dx = 0 \quad (5A1.20)$$

量子力学による確率密度 $p_q(x)$ は、古典力学に比べておもしろい性質を持っている。まず、 $n=0$ では谷なし、 $n=1$ では谷1つ、 $n=2$ では谷2つ、... というように、量子数 n だけの山（つまり $n+1$ 個の谷）を持つ。谷の部分では、振動子の存在確率は0である。また、古典力学では存在が0になる領域でも、確率密度を持っている。また、量子数 n が大きくなる、つまりエネルギー準位が上がれば、次第に古典力学での密度に

図 5A1.5 量子力学での調和振動子のエネルギー準位



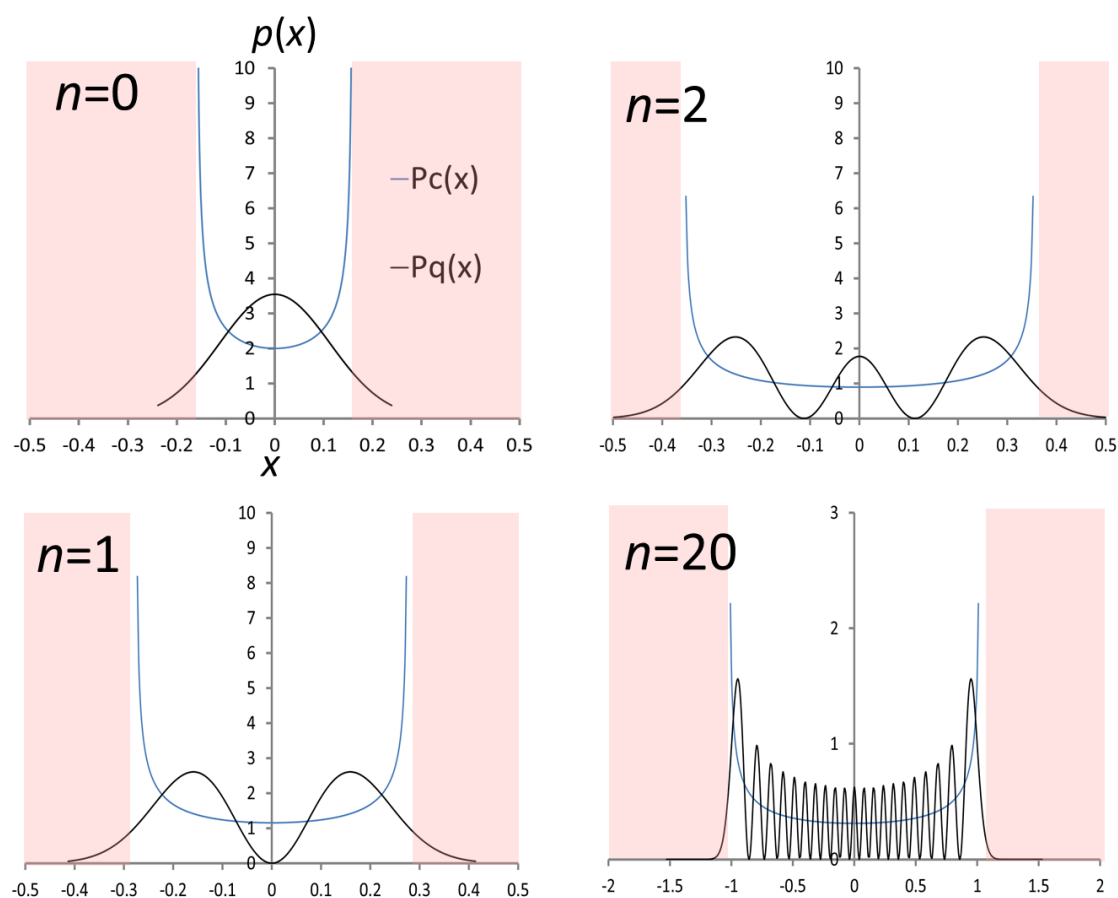
近づく。図6で言えば、 $n=20$ で $p_q^{(20)}(x)$ の山と谷を隣同士で均してしまうと、かなり $p_c(x)$ と重なることが分かる。

さて、そういうわけで、量子効果が顕著なのは、エネルギーが低い状態であるので、 $n=0$ の基底状態を少し詳しく見てみる。基底状態の密度分布関数は、図5と式(18)でわかるように、平均0、分散 $1/(2\alpha^2)$ の正規分布である。よって、振幅の自乗平均は、 α の定義(15)を使って、

$$\langle x^2 \rangle_q^{(0)} = \frac{1}{2\alpha^2} = \frac{h}{8\pi^2 m \nu} \quad (5A1.21)$$

である。これについては、後で議論する。

図 5A1. 6. 古典力学 $p_c(x)$ と量子力学 $p_q(x)$ による調和振動子の確率密度分布。 $h=1$, $m=1$, $\nu=1$ の単位系で計算した。横軸の x は座標の変位。ベージュで塗った部分は、古典力学では存在確率が0の領域を示す。量子数 $n=0, 1, 2$ では軸のスケールを合わせてあるが、 $n=20$ だけ変えてあるので注意。



〔2〕調和振動子の理論(カノニカル集合)

〔1〕では、孤立した、ミクロカノニカル集合での1次元調和振動子に関して議論を行った。だが、分子内の原子は孤立してはおらず、周囲と熱交換をしている。そこで、より実際の環境に近いモデルにするために、カノニカル集合、つまり定温の熱浴に接した状態で解析する。

以下では、古典力学と量子力学の両方で、温度 T の熱浴に接した調和振動子の統計力学的扱いを記述する（市村、1992、田崎、2008などを参照）。具体的には、分配関数 Z 、確率密度分布 $P_T(x)$ 、平均エネルギー E_T 、熱容量 C_T 、位置平均 $\langle x \rangle$ 、位置揺らぎ（自乗平均） $\langle x^2 \rangle$ を、統計熱力学の定石に従って解いていく。分子モデルの議論に、特に重要なのは、 $\langle x^2 \rangle$ と C_T である。

古典力学

古典論での分配関数 Z_T^c は、

$$\begin{aligned} Z_T^c &= \frac{1}{h} \int dp \int dx \exp \left[-\beta \left(\frac{p^2}{2m} + \frac{kx^2}{2} \right) \right] = \frac{1}{h} \int e^{-\beta \frac{p^2}{2m}} dp \int e^{-\beta \frac{kx^2}{2}} dx \\ &= \frac{1}{h} \sqrt{\frac{2m\pi}{\beta}} \sqrt{\frac{2\pi}{\beta k}} = \frac{k_B T}{h\nu} \end{aligned} \quad (5A1.22)$$

温度 T での座標 x の確率密度は¹²、

$$P_T^c(x) = \frac{\exp(-\beta U(x))}{\int \exp(-\beta U(x)) dx} = \frac{\exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right)}{\int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right) dx} = \sqrt{\frac{\beta k}{2\pi}} \exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right) \quad (5A1.23)$$

で、これは、ボルツマン分布である。エネルギーは、

$$E_T^c = -\frac{\partial}{\partial \beta} \ln Z_T^c = -\frac{\partial}{\partial \beta} \ln \frac{1}{\beta h\nu} = \frac{1}{\beta} = k_B T \quad (5A1.24)$$

熱容量は、

$$C_T^c = -\frac{\partial}{\partial T} E_T^c = k_B \quad (5A1.25)$$

になる。熱容量は、温度を上げたときのエネルギーの上昇率だから、古典近似の範囲では、温度が 1 K だけ上がれば、 k_B だけエネルギーが上がる、ということである。

x と x^2 の期待値は、

$$\langle x \rangle_c = \int_{-\infty}^{\infty} x P_T^c(x) dx = 0 \quad (5A1.26)$$

¹² 分子分母とも、運動量 p はすでに積分して除いてしまった形。座標 x のみの関数を扱うから、これで良い。

$$\langle x^2 \rangle_c = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P_T^c(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 \sqrt{\frac{\beta k}{2\pi}} \exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right) dx = \dots = \frac{k_B T}{m\omega^2} = \frac{k_B T}{4\pi^2 m \nu^2} \quad (5A1.27)$$

と、以上で、古典近似式の導出はおしまいで、量子論に移る。

量子力学

量子論での分配関数 Z_T^q は、 E_n (式13)を代入し、等比級数の公式を使えば、

$$\begin{aligned} Z_T^q &= \sum_{n=0}^{\infty} \exp(-\beta E_n) = \sum_{n=0}^{\infty} \exp\left(-\beta h\nu \left(n + \frac{1}{2}\right)\right) = e^{-\frac{\beta h\nu}{2}} \sum_{n=0}^{\infty} e^{-n\beta h\nu} \\ &= \frac{e^{-\frac{\beta h\nu}{2}}}{1 - e^{-\beta h\nu}} = \dots = \frac{1}{2} \operatorname{cosech}\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right) \end{aligned} \quad (5A1.28)$$

になる。また、ある振動子が n 番目のエネルギー準位を取る確率は

$$P_n = \frac{\exp(-\beta E_n)}{\sum_{j=0}^{\infty} \exp(-\beta E_j)} = \frac{\exp\left(-\beta h\nu \left(n + \frac{1}{2}\right)\right)}{\sum_{j=0}^{\infty} \exp\left(-\beta h\nu \left(j + \frac{1}{2}\right)\right)} = \dots = e^{-n\beta h\nu} (1 - e^{-\beta h\nu}) \quad (5A1.29)$$

なので、これと式(16)の $p_q(x)$ を使えば、量子系のカノニカル密度関数は、

$$\begin{aligned} P_T^q(x) &= \sum_{n=0}^{\infty} P_n p_q^{(n)}(x) = \sum_{n=0}^{\infty} e^{-n\beta h\nu} (1 - e^{-\beta h\nu}) \frac{\alpha}{2^n n! \sqrt{\pi}} H_n(\alpha x)^2 \exp(-\alpha^2 x^2) \\ &\dots = \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sqrt{\tanh\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right)} \exp\left[-\alpha^2 \tanh\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right) x^2\right] \\ &= 2 \sqrt{\frac{\pi m \nu}{h}} \sqrt{\tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)} \exp\left[-\frac{4\pi^2 m \nu}{h} \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) x^2\right] \end{aligned} \quad (5A1.30)$$

になる（式の変形は、Tanaka & Komeiji, 2022 参照）。一方、エネルギーは、分配関数より、

$$E_T^q = -\frac{\partial}{\partial \beta} \ln Z_T^q = -\frac{\partial}{\partial \beta} \ln \frac{e^{-\frac{\beta h\nu}{2}}}{1 - e^{-\beta h\nu}} = \frac{h\nu}{2} \coth\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right) = \frac{h\nu}{2} \coth\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) \quad (5A1.31)$$

になり、これを T で微分して、熱容量を求めると

$$\begin{aligned} C_T^q &= \frac{\partial}{\partial T} E_T^q = \frac{\partial}{\partial T} \left\{ \frac{h\nu}{2} \coth\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) \right\} = \frac{(h\nu)^2}{4k_B T^2} \operatorname{csch}^2\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) \\ &= \frac{(h\nu)^2}{k_B T^2} \left[2 \sinh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) \right]^{-2} \end{aligned} \quad (5A1.32)$$

さらに、 x と x^2 の期待値は、

$$\langle x \rangle_q = \int_{-\infty}^{\infty} x P_T^q(x) dx = 0 \quad (5A1.33)$$

$$\begin{aligned} \langle x^2 \rangle_q &= \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P_T^q(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sqrt{\tanh\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right)} \exp\left[-\alpha^2 \tanh\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right) x^2\right] dx \\ &= \dots = \frac{1}{2\alpha^2 \tanh\left(\frac{\beta h\nu}{2}\right)} = \frac{h}{8\pi^2 m \nu \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)} \end{aligned} \quad (5A1.34)$$

表 5A1.1 一次元調和振動子の物理量

物理量	古典力学	量子力学
確率密度 $P_T(x)$	$\sqrt{\frac{\beta k}{2\pi}} \exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right)$ (再 5A1.23)	$2\sqrt{\frac{\pi m \nu}{h}} \sqrt{\tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)} \exp\left[-\frac{4\pi^2 m \nu}{h} \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) x^2\right]$ (再 5A1.29)
熱容量 C_T	k_B (再 5A1.25)	$\frac{(h\nu)^2}{k_B T^2} \left[2 \sinh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)\right]^{-2}$ (再 5A1.31)
平均自乗 変位 $\langle x^2 \rangle_T$	$\frac{k_B T}{4\pi^2 m \nu^2}$ (再 5A1.27)	$\frac{h}{8\pi^2 m \nu \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)}$ (再 5A1.33)

以上、古典と量子で一次元調和振動子に関する扱いをざっと述べた。重要な量を、表1にまとめておいた。一見、古典力学と量子力学で全く違うように見えるが、実はそうでもないことを、次に示すことにする。

量子的確率密度、熱揺らぎ、極限

今まで、カノニカル集合、つまり定温条件の下、古典力学と量子力学で調和振動子の物理量をいくつか求めたわけだが、さらに古典と量子の比較を進める。

確率密度、熱容量、平均自乗変位の量子論による表式の、 $T \rightarrow 0$ と $T \rightarrow \infty$ の二つの極限でのふるまいを調べる。結論を先に書くと、

$T \rightarrow 0$ では、量子論の基底状態に収束し、

$T \rightarrow \infty$ では、古典論の結果と一致する。

$T \rightarrow 0$ ($\beta \rightarrow \infty$) つまり絶対0度に近づく場合はどうなるか。 $\tanh(s) \rightarrow 1$ ($s \rightarrow \infty$) だから、確率密度と平均自乗変位は、

$$P_T^q(x) = 2\sqrt{\frac{\pi m \nu}{h}} \sqrt{\tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)} \exp\left[-\frac{4\pi^2 m \nu}{h} \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right) x^2\right]$$

$$\rightarrow \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \exp[-\alpha^2 x^2] = p_q^{(0)} \quad (\text{再 5A1.19})$$

$$\langle x^2 \rangle_q = \frac{h}{8\pi^2 m \nu \tanh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)} \rightarrow \frac{h}{8\pi^2 m \nu} = \langle x^2 \rangle_q^{(0)} \quad (\text{再 5A1.22})$$

で、基底状態になる。また、熱容量は、 $\sinh(s) \sim e^s/2 \rightarrow \infty$ ($s \rightarrow \infty$) だから、

$$C_T^q = \frac{(h\nu)^2}{k_B T^2} \left[2 \sinh\left(\frac{h\nu}{2k_B T}\right)\right]^{-2} \sim \frac{(h\nu)^2}{k_B T^2} \exp\left(-\frac{h\nu}{k_B T}\right) \rightarrow 0 \quad (5A1.33)$$

という形で、急激に0に近づく。比喩的な表現では、「低温になると調和振動子は

『凍って』しまって、もはや熱を吸収しなくなるのである（田崎，2008，p. 164）。これは、顕著な量子効果である。

一方、 $T \rightarrow \infty$ ($\beta \rightarrow 0$) の高温の極限ではどうなるかと言うと、 $\tanh(s) \sim s$ 、 $\sinh(s) \sim s$ ($s \rightarrow 0$) だから、

$$P_T^q(x) \rightarrow \sqrt{\frac{\beta k}{2\pi}} \exp\left(-\beta \frac{kx^2}{2}\right) = P_T^c(x) \quad (\text{再 5A1.23})$$

$$\langle x^2 \rangle_q \rightarrow \frac{k_B T}{4\pi^2 m \nu^2} = \langle x^2 \rangle_c \quad (\text{再 5A1.27})$$

$$C_T^q \rightarrow k_B \quad (\text{再 5A1.25})$$

で、三つとも、古典近似に近づく。

量子論の位置揺らぎの性質をもう少し見てみる。まず、 $\tanh(\beta h \nu / 2) \leq \beta h \nu / 2$ だから、必ず

$$\langle x^2 \rangle_q \geq \langle x^2 \rangle_c \quad (5A1.35)$$

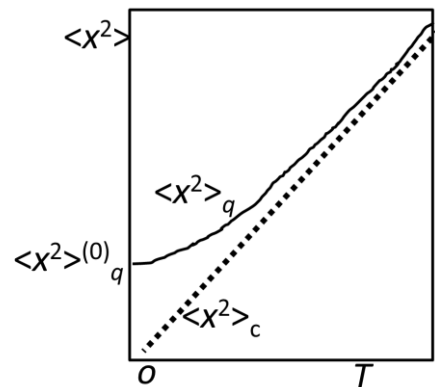
になる。つまり、位置揺らぎは、古典近似のほうが小さい。また、 $\tanh(\beta h \nu / 2) \leq 1$ だから、

$$\langle x^2 \rangle_q \geq \langle x^2 \rangle_q^{(0)} \quad (5A1.36)$$

で、位置揺らぎは、基底状態が最低である。ただし、古典論と違い、絶対0度でも揺らぎが0にならず、有限の値を持つ（零点振動）。これを、概念的なグラフにまとめると、図7になる。事例はあとで、図9に示す。

カノニカル集合、つまり定温条件下の調和振動子の性質をもう一度まとめる。古典力学による近似は、量子力学の結果、つまり正解に対して、温度が高ければ良い近似になるが、絶対0度に近づくと外れてしまう。

図 5A1.7 位置揺らぎの温度依存性(概念図)



[3] 分子内共有結合の振動状態の解析

以上、[1][2]で、古典力学と量子力学の両方について、教科書的な、1次元調和振動子の性質をまとめた。この[3]では、実際の分子内共有結合の振動状態を調和振動子が、室温(300 K付近)でどんな状態にあるか、考察する。例によって、まず結果を書くと、ほとんどの共有結合は基底状態にある。つまり、共有結合部分は、零点振動をしているが、熱を吸ったり吐いたりしない。

実験的なデータと理論を比較するための準備として、振動エネルギー $E = h\nu$ を k_B で

割った、特性温度 T_θ で表しておく。

$$T_\theta = h\nu/k_B = E/k_B \quad (5A1.37)$$

特性温度 T_θ を使えば、ボルツマン因子は

$$\exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right) = \exp\left(-\frac{h\nu}{k_B T}\right) = \exp\left(-\frac{T_\theta}{T}\right)$$

の形のように、温度との比で表せる。また、熱容量 C_T^q （式 34）は、

$$C_T^q = k_B \left(\frac{T_\theta}{T}\right)^2 \left[2\sinh\left(\frac{T_\theta}{2T}\right)\right]^{-2} \sim k_B \left(\frac{T_\theta}{T}\right)^2 \exp\left(-\frac{T_\theta}{T}\right) \rightarrow 0 \quad (T \rightarrow 0) \quad (5A1.38)$$

と書き直せる。この式に合わせて、 C_T^q を k_B 単位に、温度を T_θ 単位にしてグラフ化すると図 8 である。これを見ると T が T_θ より低くなると、急激に 0 に近づくことがわかる。特に、 $T/T_\theta < 0.1$ になれば、ほとんど熱容量は 0 になるのも見て取れる。

以下、実験的に得られている、いくつか代表的な共有結合の振動数を挙げる（表 2）。振動数の逆数が周期なので、上の例では C-H や O-H 伸縮が約 10 fs、C-O 伸縮が約 30 fs の周期になる。これらの値は、通常の MM-MD 用の力場パラメーターと同等の値であるが、それはもちろん力場パラメーターが実験に合わせて作ってあるからだ。表 2 では、エネルギー E (J) を、波数 k (m^{-1})、振動数 ν (s^{-1})、特性温度 T_θ (K) の三つの表現でも表しているが、どれも等価である。これらの大ざっぱな換算式は次の通り。

$$\nu(\text{s}^{-1}) = c \left(\frac{\text{m}}{\text{s}}\right) \tilde{\nu}(\text{m}^{-1}) = 3.0 \times 10^8 k(\text{m}^{-1})$$

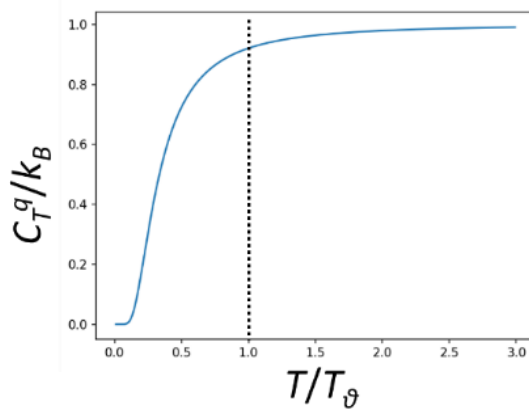
$$E(\text{J}) = h(\text{Js})\nu(\text{s}^{-1}) = 6.6 \times 10^{-34} \nu(\text{s}^{-1})$$

$$T_\theta(\text{K}) = \frac{E(\text{J})}{k_B \left(\frac{\text{J}}{\text{K}}\right)} = 7.2 \times 10^{22} E(\text{J})$$

ただし、 c は光速。

さて、特性温度 T_θ に換算したエネルギーについて議論する。 T_θ は、H 伸縮関係が 4000 K 以上、C-O でも 1700 K である。常温の 300 K は、特性温度単位で測れば前者が 0.1 以下、後者も 0.2 以下で、図 8 を見れば、ほとんど熱容量が 0 に近い。実際、表 2 のデータは、多くの共有結合は基底状態にあり、励起状態に上がりにくい、ということを示している。というのは、式(13)からわかるように、調和振動子のエネルギー準位は $h\nu$ のエネルギーが加えられないと、励起しない。しかし、温度 T の熱エネルギー

図 5A1.8 熱容量の温度依存性



一は $k_B T$ だから、300 K 付近では、1000 K を超えるような熱エネルギーの揺らぎが発生する確率は低い。もちろん、実際の分子の結合では、図4のように等間隔にエネルギー準位が並んでおらず、高くなるほど差が小さくなるが、第一励起エネルギーの値が大きく変わることはないだろう。図5で、 $n=20$ ならば量子的な確率密度分布関数 $\rho_q^{(20)}(x)$ が古典的な分布関数 $\rho_c(x)$ に近づく、などと議論をしたが、分子振動に関するかぎり、常温でそんな励起状態になることは滅多にありえない。

もう少し詳しく、カノニカル分布で、結合がどんな割合でどんな状態にあるのか、 P_n (式29) を計算してみた。結果は、表3に示す通りである。一目瞭然の通り、C-H, O-H とともに、300 K では、ほとんど100 %の確率で、 $n=0$ の基底状態にある。1000 K では、少し励起状態の確率も上がるが、無視してよい程度である。C-O 伸縮は、300 K では99%以上は基底状態にあり、1000 K でやっと82%にまで減る。

表 5A1.2 代表的な結合伸縮のエネルギー

結合の種類	エネルギー			
	波数 k (m^{-1})*	振動数 ν (s^{-1})	特性温度 T_θ (K)	エネルギー E (J)
C-H アルカン	3.0×10^5	9×10^{13}	4300	6×10^{-20}
O-H アルコール	3.6×10^5	1.1×10^{14}	5200	7×10^{-20}
C-O エーテル	1.2×10^5	3.6×10^{13}	1700	2.4×10^{-19}

* 中村の資料を基にした概数。

表 5A1.3 温度 300K と 1000K のカノニカル集合における、量子数 $n=0,1,2,3$ 状態の振動子の割合 P_n (式29)の一覧。

C-H	Tf=4300K			O-H	Tf=5200K			C-O	Tf=1700K		
n	T=300K	T=1000K		n	T=300K	T=1000K		n	T=300K	T=1000K	
0	0.999999	0.986431		0	0.99999997	0.994483		0	0.996541	0.817316	
1	5.96E-07	0.013384		1	0.00344741	0.005486		1	0.003447	0.14931	
2	3.55E-13	0.000182		2	1.1926E-05	3.03E-05		2	1.19E-05	0.027277	
3	2.12E-19	2.46E-06		3	4.1256E-08	1.67E-07		3	4.13E-08	0.004983	

結局、量子力学的計算により、常温では、多くの共有結合は、基底状態のまま、温度によらない零点振動をしているだけであることが確認できた。その結果として、熱容量が0に近くなり、ほとんど、“共有結合伸縮”は外界と熱のやり取りをしなくな

るわけである¹³。

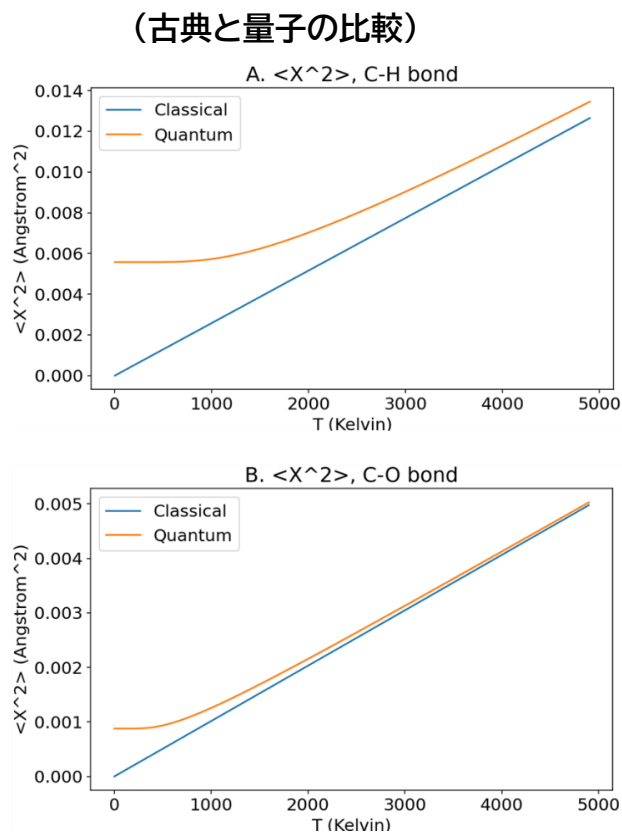
次に、構造的な揺らぎを調べてみる。図9に結合長の平均からのずれ、平均自乗変位 $\langle x^2 \rangle$ を、古典力学（式24）と量子力学（式30）で求め、温度の関数としてグラフ化してみた¹⁴。これは、図7の概念的なグラフの実例である。グラフA（C-H結合）、グラフB（C-O結合）ともに、300Kの常温付近は、古典力学では量子論の揺らぎを過小評価してしまうことが確認できる¹⁵。上述のように、常温ではほとんどの共有結合は基底状態にあり、そのゼロ点振動が古典力学では再現できていないことを示している（当たり前だけれど）。

直観的にわかりやすいように、 $\langle x^2 \rangle$ ではなくその自乗根

$(RMSF)(\langle x^2 \rangle)^{1/2}$ の300Kでの値を書きおくと表4の通りになる。古典力学では、量子力学（=正解）よりも揺らぎを過小評価してしまう。その程度は、酸素Oに比べて、水素Hの方が大きい。これは、軽い原子ほど量子性が顕著になるからである。

以上、量子力学を使って調べると、通常（生体分子などの有機分子）の分子内の共有結合の伸縮は、常温（300K）付近では、

図 5A1. 9 結合長の揺らぎの温度依存性



¹³ 高校化学や大学初等化学の教科書のモデル絵では、分子内の共有結合は、普通は、結合伸縮がない、固い棒で表示してある。これは、共有結合にはエネルギーが分配されないことを暗示している、のではないと思う。なお、もちろん、分子自体は、常温でも、共有結合伸縮以外の運動を通して、熱をやり取りするから、熱容量を持っている。単に、共有結合伸縮を通じた熱のやり取りがほとんどない、というだけである。

¹⁴ x は、[3][4]では分子の結合長の平均からのずれだから、 Δx か Δr と書くべきかも知れないが、[1][2]に合わせて x のままにしておく。

¹⁵ O-Hはプロットしてないが、C-Hとほとんど変わらない。なお、質量は換算質量ではなく、HとOの質量をそのまま使った。

- ・ほとんど基底状態にあり
- ・減多に励起せず
- ・ゆえに共有結合の自由度には熱エネルギーが分配されない
- ・ので、熱容量への共有結合伸縮の寄与はほとんどない

ことがわかった。では完全に結合が固定されているかというところではなく

- ・むしろ、伸縮の揺らぎは古典近似よりも揺らぎが大きく
- ・その揺らぎは零点振動である

ことがわかった。もちろん、これらは、分子の理論的扱いに関する常識である。これらの常識を知った上で、最後に、MDの方法について議論する。

表 5A1.4 温度 300K での、結合長の揺らぎ(RMSF, Å)の古典と量子の比較

結合	古典 $(\langle x^2 \rangle_c)^{1/2}$	量子 $(\langle x^2 \rangle_q)^{1/2}$
C-H	0.028	0.075
C-O	0.017	0.030

〔4〕 自由 MD と拘束 MD の比較

準備ができたところ、当初の問題、古典分子動力学 (MM-MD) では、共有結合をどう扱うべきかを、検討する。つまり、古典 MD で、全自由度を考慮した自由 MD と、結合長を固定 (拘束) した拘束 MD のどちらが、量子 MD に近いか考察する。

まず、常温では共有結合に熱エネルギーが分配されない、という量子力学的事実を近似するには、自由 MD よりも拘束 MD のほうが正解に近い。それを知ってか知らずか、現在、MM-MD 計算では多くの場合、結合長拘束を行う研究者が多い。なお、軽い水素原子のみを拘束することもあるが、それは水素の伸縮が早い、という理由だけでなく、水素は、他の重い原子に比べて、量子効果が大きい、という理由もあろう (図 9AB を見比べよ)。

一方、結合長が揺らぐ、という構造的な面からは、自由 MD のほうが量子力学に近い。拘束 MD では、揺らぎが 0 だからである。だが、すでに見たように、量子力学の基底状態の振動は、0 付近に密度のピークがあり、一方、古典では、0 付近の密度は低い (長岡、2008)。その意味では、揺らぎがあるからと言って、古典的な自由 MD が量子力学に近い、とも言いきれない。

むしろ、今までは議論してこなかったが、調和振動子 (つまり化学結合) のおかれた環境の、分子構造への影響を考えると、拘束 MD よりも自由 MD のほうが良い面がある。おかれた環境として、電場を考えると、電場により、平衡点が移動するが、

この移動距離は、量子論でも古典論でも変わらない（大野、2000、の問 I-II[3]）。例えば、図 10 のように、O-H の周囲の分子配置の環境により電場が掛かれば、もとの O-H 結合は伸びるだろう。その効果は拘束 MD では再現できないが、自由 MD ならば再現できる。

また、有限温度で、分子が回転すれば、遠心力により、結合長が伸びる。よって、これも、拘束 MD よりも、自由 MD のほうが実態に近い。

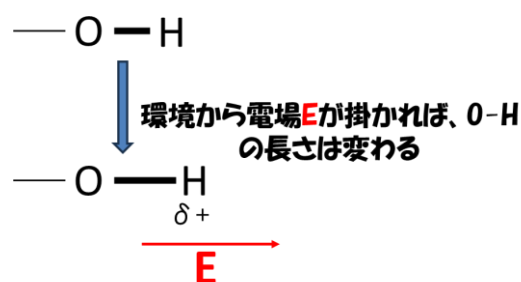
ただし、これらの変化は、複雑な構造を持つ分子内では、単純なものでなく、いろいろな量子効果が絡み合っていて出てくるものもあるだろう。それを考えると、中途半端に古典論で扱う自由 MD よりは、その効果自体を完全に無視した拘束 MD のほうがまし、という考えもある。

以上、共有結合を調和振動子近似した場合の、分子の自由 MD と拘束 MD の優劣を比較した。熱容量は確実に後者のほうが正しいが、分子構造や構造ゆらぎについては、前者の方がやや有利であることも示唆された。

一方、これまでの議論をまったく無にする考えとして、「どっちも、大局的には大して変わらない」という意見もある。たとえば、タンパク質のような大きな分子の動きは、細かい共有結合の振動とは共役 (couple) しないので、拘束 MD でも自由 MD でも、大きくは変わらない、という考え方である。この考えの是非は、MD の対象と目的によるので、正確に答えは出せない。大きな構造揺らぎを出す場合はともかく、たとえば、自由エネルギー摂動法みたいな精密な計算ではどうであろうか？ 大昔は検討した論文もあったような気がするが（探しても見つからない）、最近はどうなっているのか、寡聞にして筆者は知らない。

もう一つ、別の考えとして、「そんなこと、気にしてるぐらいなら、いっそのこと、全部量子力学で扱えばいいじゃん」もある。たしかに、原子核まで量子論で扱った量子 MD も、低分子ならば実用化されており、それがさらに発展するのを待つのがいいのかも知れない。もちろん、巨大生体分子系を量子 MD で扱うには、まだ、何かブレークスルー、つまり、計算アルゴリズムや計算機ハードの、革命的な大進歩が必要であろう。昨今話題の、機械学習や量子コンピューターなどでなんとかならないものだろうか。若い人のがんばりに期待する。

以上、長々と議論した割に、結論がない記事で申し訳ないが、結合長の拘束一つ取ってみても、いろいろな問題があることはわかっていただけたと思う。MM-MD 計算の際のアルゴリズム選択のときの参考になれば幸いである。



付録 5A2. エルミート多項式

一般式：

$$H_n(y) = n! \sum_{m=0}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} \frac{(-1)^m (2y)^{n-2m}}{m!(n-2m)!}$$

ただし、

$$\lfloor \frac{n}{2} \rfloor = \begin{cases} \frac{n}{2} & (n = \text{even}) \\ \frac{n-1}{2} & (n = \text{odd}) \end{cases}$$

実例：

$$H_0(y) = 1$$

$$H_1(y) = 2y$$

$$H_2(y) = 4y^2 - 2$$

$$H_3(y) = 8y^3 - 12y$$

$$H_4(y) = 16y^4 - 48y^2 + 12$$

$$H_5(y) = 32y^5 - 160y^3 + 120y$$

...

第5章の参考文献

市村浩（1992），統計力学（改訂版），裳華房．

大野公一（2000），量子化学演習，岩波書店．

齋藤勝裕（2004），絶対わかる量子化学，講談社サイエンティフィック．

田崎晴明（2008），統計力学 I，培風館．

都築誠二（2015），有機分子の分子間力，東大出版会．

長岡政隆（2008），すぐできる分子シミュレーション，講談社サイエンティフィック．

中村修一 IR 特性吸収表

<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/nakamura/yuuki/IR.pdf>

米沢貞次郎、永田親義、加藤博史、今村詮、諸熊奎治（1983），三訂量子化学入門（下），化学同人．

渡邊孝信（2023），分子動力学法と原子間ポテンシャル、森北出版．

Blondel, A., Karplus, M. (1996), J. Comput. Chem. 17, 1132-1141.

DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(19960715)17:9<1132::AID-JCC5>3.0.CO;2-T.

New formulation for derivatives of torsion angles and improper torsion angles in molecular mechanics: elimination of singularities.

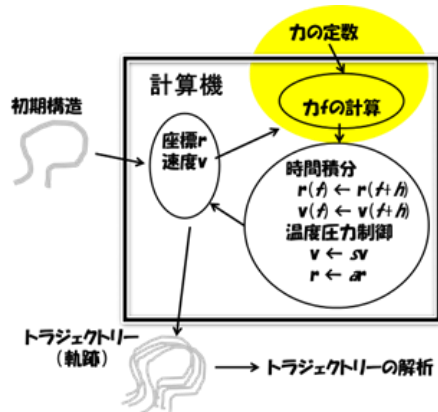
- Chenoweth, K., Van Duin, A. C. T., Goddard, W. A. (2008), *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 1040-1053. DOI:10.1021/jp709896w. ReaxFF Reactive Force Field for Molecular Dynamics Simulations of Hydrocarbon Oxidation.
- Cieplak, P., Dupradeau, F.-Y., Duan, Y., Wang, J. (2009), *J. Phys. Condens Matter*, 21, 333102. DOI:10.1088/0953-8984/21/33/333102. Polarization effects in molecular mechanical force fields.
- Cornell, W. D., Cieplak, P., Layly, C. I., Gould, I. R., Merz, K. M., Ferguson, D. M., Spellmeyer, D. C., Fox, T., Caldwell, J. W., Kollman, P. A. (1995), *J. Am. Chem. Soc.* 117, 5179-5197. DOI:10.1021/ja00124a002. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules.
- Grossfield, A., Ren, P., Ponder, J. W. (2003), *J. Am. Chem. Soc.* 125, 15671-15682. DOI:10.1021/ja037005r. Ion solvation thermodynamics from simulation with a polarizable force field.
- Halgren P. A., Damm, W. (2001), *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11, 25.6-252. DOI:10.1016/s0959-440x(00)00196-2. Polarizable force fields.
- Kaminski, G. A., Stern, H. A., Berne, B. J., Friesner, R. A., Cao, Y. X., Murphy, R. B., Zhou, R., Halgren, T. A. (2002), *J. Comput. Chem.* 23, 1515-1531. DOI:10.1002/jcc.10125. Development of a polarizable force field for proteins via ab initio quantum chemistry: first generation model and gas phase tests.
- MacKerell, A. D. Jr. (2004), *J. Comput. Chem.* 25, 1584-1604. DOI:10.1002/jcc.20082. Empirical force fields for biological macromolecules: overview and issues.
- Maier, J. A., Martinez, C., Kasavjhal, K., Wickstrom, L., Kevin E. Hauser, K. E., Simmerling, C. (2015), *J. Theor. Comput. Chem.* 11, 3696-3713. DOI:10.1021/acs.jctc.5b00255. ffl4SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB.
- Messiah, A. (1967), *Quantum Mechanics Vol. 2.* North-Holland, Amsterdam.
- Patel, S., Brooks, C. L. III (2004), *J. Comput. Chem.* 25, 1-15. DOI:10.1002/jcc.10355. CHARMM fluctuating charge force field for proteins: I parameterization and application to bulk organic liquid simulations.
- Ponder, J. W., Case, D. A. (2003), *Adv. Prot. Chem.* 66, 27-85. DOI:10.1016/s0065-3233(03)66002-x. Force Fields for protein simulations.

- Sakae, Y., Okamoto, Y. (2010), *Mol. Simul.* 36, 302-310.
DOI:10.1080/08927020903373638. Folding simulations of three proteins having all α -helix, all β -strand and α/β -structures.
- Sakae, Y., Okamoto, Y. (2013), *Mol. Simul.* 39, 85-93.
DOI:10.1080/08927022.2012.705432. Improvement of the backbone-torsion-energy term in the force field for protein systems by the double Fourier series expansion.
- Soto, P., Mark, A. E. (2002), *J. Phys. Chem. B* 106, 12830-12833.
DOI:10.1021/jp026526i. The effect of the neglect of electronic polarization in peptide folding simulations.
- Swope, W. C., Ferguson, D. M. (1992), *J. Comput. Chem.* 13, 585-594.
DOI:10.1002/jcc.540130508. Alternative expressions for energies and force due to angle bending and torsional energy.
- Szabo, A., Ostlund, N. S. (1996), *Modern Quantum Chemistry*, Second ed., Dover, NY.
- Tanaka, S., Komeiji, Y. (2022), *J. Phys. Chem. Res.* 4, 1-2.
DOI:10.36266/JPCR/151 (arXiv:2210.03531v2 [quant-ph]), Thermal and quantum fluctuations of harmonic oscillator.
- Unke, O. T., Chmiela, S., Sauceda, H. E., Gastegger, M., Poltavsky, I., Schütt, K. T., Tkatchenko, A., Müller, K.-R. (2021), *Chem. Rev.* 2021, 121, 10142-10186. DOI:10.1021/acs.chemrev.0c01111. Machine Learning Force Fields.
- Van Duin, A. C. T., Dasgupta, S., Lorant, F., Goddard, W. A. (2001), *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 9396-9409. DOI:10.1021/jp004368u. ReaxFF: A Reactive Force Field for Hydrocarbons.
- Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P. A. (2000), *J. Comput. Chem.* 21, 1049-1074.
DOI:10.1002/1096-987X(200009)21:12<1049::AID-JCC3>3.0.CO;2-F. How well does a RESP model do in calculating the conformational energies of organic and biological molecules?

第6章 力とポテンシャルの計算(後) 分子間相互作用

第5章に続き、第6章でも力とポテンシャルの計算方法を説明する。第6章では、分子間相互作用（非共有結合相互作用）、つまりLJと静電相互作用の計算に絞って、説明を行う。特に、後者の静電相互作用の計算は、MM-MDにおいて最も計算時間を使う”Hot spot”なので、計算量を減らすため、アルゴリズム上の工夫が必要になる。

分子間相互作用の計算は、特に共有結合を含む分子系の場合、泥臭い秘訣やノウハウが多い。ブラックボックス化したパッケージプログラムを使っているだけではわからない、その手の小汚い話を含めて、紹介することにする。なお、第5章と同様に「相互作用 interaction」という言葉は、「ポテンシャル potential」と「力 force（ポテンシャルの座標勾配）」を特に区別せずに漠然と指すことにする。



内容

第6章 力とポテンシャルの計算（後） 分子間相互作用 144

6.1. 基本事項	145
6.2. 分子間相互作用の初歩的な計算方法	149
6.2.1. ポテンシャルの形	149
6.2.2. 最近接粒子選択法（周期境界）	151
6.2.3. カットオフ法（非周期境界、周期境界）	152
6.2.4. 直接和（非周期境界、周期境界）	158
6.3. エwald法	160
6.3.1. エwald法の公式	160
6.3.2. エwald法の表面項	162
6.3.3. エwald法の精度と計算量	165
6.3.4. エwald法の排除原子対の扱い方	169
6.3.5. エwald法のプログラム	170
6.3.5. エwald法の特徴	171
6.4. PME法	172
6.5. 多重極展開法	173

第6章のまとめ	183
付録 6A1 周期系境界条件におけるポテンシャルと力（直接和）	183
付録 6A2 周期系境界条件での角運動量保存則の不成立	186
付録 6A3 カットオフ法の負荷分散	187
付録 6A4 エワルド法の導出	187
付録 6A5 3次元フーリエ変換	201
第6章の参考文献	205

6.1. 基本事項

非周期境界と周期境界の両方について、分子間相互作用（非共有結合力）の計算に関する基本事項をまとめておく。ここでの分子間相互作用は、静電相互作用とLJ相互作用の二つを指す。

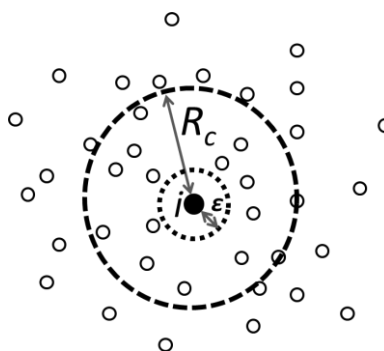
[1] 収束性

すでに5.3節で述べたように、MDにおける分子間相互作用、特に静電相互作用の問題点は、収束が遅い、つまり、原子同士がどんなに離れても力が0にならないことである。この件を、数学的に説明しておく。結論を先に書くと、静電相互作用は絶対収束しないが、LJは絶対収束するので、前者は計算が面倒で、後者はそれほどでもない。相互作用ポテンシャルの距離 r 依存性が、系の次元（通常は3次元） D を指標に、 r^D よりも遅いと、絶対収束せず、それよりも早いと絶対収束する。なお、力は、ポテンシャルよりも指数が-1になるので、少し収束が速い（例：静電ポテンシャルは r^{-1} 、静電力は r^{-2} ）。以下では、ポテンシャルの距離依存性について、岡崎・吉井(2011)に倣って、議論してみる。

分子シミュレーションでは、相互作用ポテンシャルのカットオフが許される場合とそうでない場合を、距離依存性で仕分けする。3次元空間に粒子（原子）が数密度 ρ で分布している系を対象とする（図1、ただし、図は2次元だが、議論はすべて3次元を対象とする）。この粒子群は、ポテンシャル $u(r)$ で相互作用している。 r は粒子間距離。

中央の黒丸粒子 i と他のすべての粒子との相互作用 $U(\infty)$ は、粒子 i の排除半径(他の粒子が入って来ない距離)を ε とすれば、

図 6.1.1 粒子分布とポテンシャルのカットオフ



$$U(\infty) = \int_{\varepsilon}^{\infty} u(r) 4\pi\rho r^2 dr = 4\pi\rho \int_{\varepsilon}^{\infty} u(r) r^2 dr \quad (6.1.1)$$

で計算できる。というのは、 $r \sim r+dr$ の半径の球殻の体積は $4\pi r^2 dr$ で、粒子の密度が ρ なので、中央の粒子から r の距離にある粒子数は、 $4\pi\rho r^2 dr$ になる。だから、これらのポテンシャルへの寄与は $4\pi\rho u(r) r^2 dr$ 。これを $r=\varepsilon$ から ∞ まで足し合わせる、つまり積分すればすべての粒子からのポテンシャルの寄与になる。もちろん、半径 ε の近傍では、この積分は近似が粗すぎるのだが、ここでは、 $r \rightarrow \infty$ での振る舞いを議論するので、問題ではない。

さて、ポテンシャルの計算で、距離 R_c 以降はカットオフ、つまり無視してしまう、とする。このときのポテンシャルの値を $U(R_c)$ は、以下の式で計算できる。

$$U(R_c) = 4\pi\rho \int_{\varepsilon}^{R_c} u(r) r^2 dr \quad (6.1.2)$$

ここで、 $u(r)$ が r のべき乗で表せる形、つまり、

$$u(r) = r^m \quad (6.1.3)$$

の場合、 m の値によって、 $U(R_c)$ が $R_c \rightarrow \infty$ で収束するかどうか、調べてみよう。たとえば、 $m=-1$ なら静電ポテンシャル、 -6 なら分散力ポテンシャル (LJ の 6 乗項) である。(3) を (2) に代入して、 $R_c \rightarrow \infty$ の極限を取ると、

$$\begin{aligned} U(R_c) &= 4\pi\rho \int_{\varepsilon}^{R_c} r^m r^2 dr = 4\pi\rho \int_{\varepsilon}^{R_c} r^{m+2} dr \\ &= 4\pi\rho \log \frac{R_c}{\varepsilon} \quad \rightarrow \infty \quad (m = -3) \\ &= 4\pi\rho \frac{(R_c^{m+3} - \varepsilon^{m+3})}{m+3} \quad \rightarrow \infty \quad (m > -3) \\ &\quad \rightarrow -4\pi\rho \frac{\varepsilon^{m+3}}{m+3} \quad (m < -3) \quad (6.1.4) \end{aligned}$$

というわけで、式(4)により、 $U(R_c)$ は $R_c \rightarrow \infty$ で、 $m < -3$ ならば収束するが、 $m \geq -3$ だと発散してしまうことが分かる。ここでの 3 は空間の次元 D だから、より一般的には、 $m < -D$ なら収束、 $m \geq -D$ なら発散、である。

$R_c \rightarrow \infty$ で収束する力は、適当な距離でカットオフしても、大きな問題はない。だから、例えば $m = -6$ の分散力は、通常はカットオフを使って計算する。問題は、収束しない $m \geq -3$ の依存性を持つポテンシャルである。

表1に見るように、静電相互作用に起因するポテンシャルは、 $m \geq -3$ のものが多いから、発散するものばかりということになる。では、世の中、静電力で相互作用している物質は不安定だから存在しない、ということは当然なく、安定に存在している。なぜ安定に存在できるか、というと、正負の電荷が適当に混ざり合っているからである。式(1)(2)では、ポテンシャルはすべて同符号だが、これは図2Aのように、正電荷のイオンだけが集まってる「自然にはありえない、不安定な状況」である。だか

ら、この系のポテンシャルは発散してしまう。しかし、自然には図2Bのように、正負が適当にまざりあって、中和して、安定になる。つまり、ポテンシャルが打ち消しあうので（遮蔽効果、shielding/screening）、実際には、適当な値に収束する。

表 6.1.1 静電ポテンシャルの r 依存性

単極子－単極子	r^{-1} ($\mathcal{M}=1$)	
単極子－双極子	r^{-2} ($\mathcal{M}=2$)	
単極子－4重極子	r^{-3} ($\mathcal{M}=3$)	
双極子－双極子	r^{-3} ($\mathcal{M}=3$)	↑ 発散
.....		
双極子－4重極子	r^{-4} ($\mathcal{M}=4$)	↓ 収束
4重極子－4重極子	r^{-5} ($\mathcal{M}=5$)	

これは、数学的には「静電ポテンシャルは絶対収束しないが、条件収束はする」と言い換えることができる。静電相互作用計算の基本的な方法のエwald法で課される「系の全電荷の和は0」という条件は（後述）、級数の発散を避けるための数学的操作であるが、一方、自然の理、「ある程度以上の広い領域を取れば、全電荷はほぼ中和している」を反映している。

図 6.1.1 静電遮蔽

(A) 不安定 (B) 安定

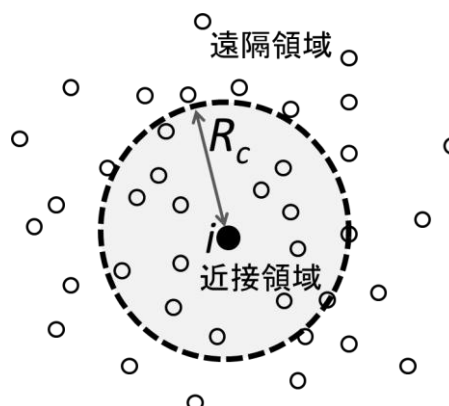


[2] 相互作用の計算方法の一般的性質

6.2以降は、非共有結合力の様々な計算方法を示すが、それに先立ち、一般的なまとめをしておく。

まず、どのアルゴリズムも、根幹は共通していることを、確認する。粒子 i と周囲の粒子との相互作用を計算する際に、空間を、半径 R_c 内の領域を近接領域と、それより遠くの遠隔領域とに分ける。近接領域の寄与は、アルゴリズムの工夫による近似や高速化が難しい（並列化は可能、6.2.3節[3]参照）。だが、遠隔領域は工夫により高速化が可能である。よって、MDの各

図 6.1.2 非共有結合力の計算

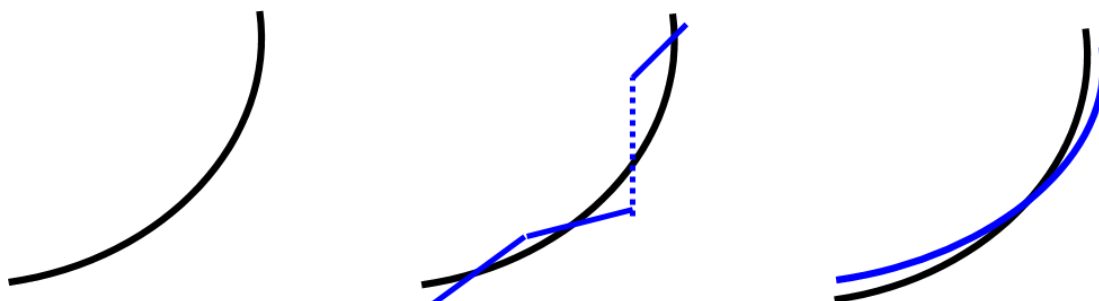


ステップにおいて、近接領域内は毎回、LJ も静電力も計算する。一方、遠隔領域は、LJ も静電力も無視、またはなんらかの方法で近似を使って計算量を減らすことが出来るし、多重時間刻み法（3.11 節）で力の更新回数を減らすことも可能である。このように、非共有結合力のアルゴリズムでは、基本的には、図 2 のように近接領域と遠隔領域に分けて計算する。

また、相互作用の近似アルゴリズムの性質として、連続かつ滑らかであることが重要であることを強調しておく。数学的に言うと、相互作用を連続微分可能な関数で近似したほうがいい、ということ。それは MD を円滑に実行するために必要だからである。例えば、犬の散歩中に突然紐が切れたら、犬にも飼い主にも衝撃が走るだろう。それと同じで、ある原子に掛かっている力が、MD の最中に、突如、不連続に変われば、系に衝撃が加わり、そのせいで、温度が急上昇したり、エネルギー保存が破綻したりする。だから、図 3A のポテンシャルを近似するには、B のようなギクシャクしていて一部不連続な関数よりも、C のような滑らかな関数を使ったほうが、MD が安定に走り、エネルギーの保存もよい。

図 6.1.3 ポテンシャルの近似(青線が近似ポテンシャル)。

(A) 近似対象 (B) ギクシャクとした近似 (C) 滑らかな近似



というわけで、様々な相互作用計算方法の根幹は図 2 であることを頭に入れ、また、図 3C のように連続で滑らかかどうかには注目しつつ、6.2 節で具体的な計算アルゴリズムを紹介する。

[3] 排除原子対の扱い方

その前に、前提として、もう一つ、排除原子対の扱いについても説明しておく。

5.1.1 節で説明したように、1-1 ペア、1-2 ペア、1-3 ペア、1-4 ペアは、排除原子対 Excluded pairs と呼ばれ、非共有結合力は計算しない。つまり、非周期境界にせよ非周期境界にせよ、全ポテンシャルエネルギー U から、

$$\sum_{(i,j):exc} u_{ij} \quad (6.1.5)$$

を引くことになる。 $(i,j):exc$ は、原子ペア i,j が、排除原子対であることを示す。

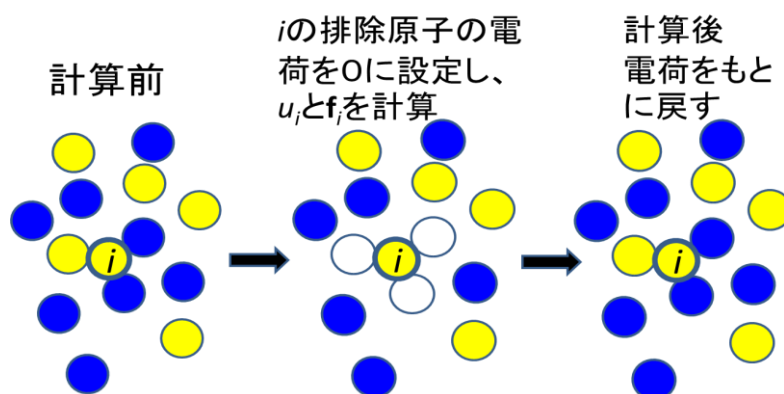
だが、排除原子対の相互作用への寄与の排除の仕方は、相互作用計算アルゴリズムに

より違うので、以下で概略を説明する。

カットオフ法（6.2.3 節）の場合は、ペアリスト作成時に、排除原子対は抜いてしまえば良い。

一方、直接和（6.2.4 節）や多重極展開（6.5 節）では、ペアリストを作らないので、カットオフ法とは違う方式が必要である。やり方はいくつか考えられるが、例えば、ある原子 i について静電相互作用を計算する直前に、排除原子の電荷を一時的に 0 にすることで、排除原子からの寄与を除く

図 6.1.3 ペアリストなしの場合の排除原子の扱い. 色付き○は原子に電荷があることを示し、白○は一時的に電荷を 0 に設定したことを示す。



ことができる（図 3）。 i についての計算が終わった直後に、元の値に戻す。LJ 相互作用なら、電荷の代わりに、パラメータ ε_{ij} （井戸の深さ）に対して、同様の操作をすればよい。面倒に見えるかも知れないが、実際には、計算量もほとんど増えないし、すんなりと計算できる。ところで、この方法は、筆者が、MD 専用計算機 GRAPE を使ってタンパク質の MD 計算するソフト PEACH を実装したときに使った方法である

（Komeiji et al., 1997）。世間でどれだけ使われているかは知らない。

なお、エwald法での排除原子の扱いについては、6.3.4 節で説明する。

6.2. 分子間相互作用の初歩的な計算方法

まずは、LJ と静電相互作用の、初歩的で原始的な計算方法の [1] 最近接粒子選択法、[2] カットオフ法、[3] 直接和、の三つを紹介する。この三方法それぞれを単独で使うことは今日ではほとんどない。だが、これらのアルゴリズムは、エwald法や多重極展開法のような、高精度な高速計算法の基礎になっているため、少なくともプログラム開発者は知っておいたほうが良いと思う。

6.2.1. ポテンシャルの形

第5章の通り、非共有結合相互作用の LJ と静電相互作用のポテンシャルは、原子 i と j の 2 体ポテンシャルとして書くと、次の形である。どちらも、 ij 間距離の r_{ij} の

関数である。

LJ 相互作用：

$$\text{ポテンシャル} \quad u_{ij}^{LJ}(r_{ij}) = \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (6.2.1.1)$$

$$\text{力} \quad \mathbf{f}_{ij}^{LJ} = -\mathbf{f}_{ji}^{LJ} = 12 \frac{\varepsilon_{ij}}{R_{ij}} \left(\left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^{13} - \left(\frac{R_{ij}}{r_{ij}} \right)^7 \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (6.2.1.2)$$

静電相互作用：

$$\text{ポテンシャル} \quad u_{ij}^{Elc}(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (6.2.1.3)$$

$$\text{力} \quad \mathbf{f}_{ij}^{Elc} = -\mathbf{f}_{ji}^{Elc} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (6.2.1.4)$$

LJ も静電力も、1-4 以上の結合位置（図 5.1.2）にある原子対に対して計算する。ただし、1-4 間については、適切な因子を掛けて弱めるので、結局、1-5 以上の結合位置にある原子間について計算する。そのため、1-2、1-3、1-4 の結合位置にある原子対は、6.1[3]ですでに説明した排除原子対として扱われ、計算から除かれる。

だが、排除原子については、とりあえず気にせずに、相互作用ポテンシャルの合計 U は、 u_{ij}^{Elc} と u_{ij}^{LJ} どちらもまとめて u_{ij} と書くと、

$$\text{非周期境界} \quad U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N u_{ij}(r_{ij}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N u_{ij}(r_{ij}) \quad (6.2.1.5)$$

$$\text{周期境界} \quad U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij}(r_{i+j\mathbf{n}}) \quad (6.2.1.6)$$

となる。非周期境界(5)は、説明は不要だろう。周期境界(6)について説明しておく。図 1 のような、辺 B_x, B_y, B_z の直方体を実像として、その虚像が無限に広がっているシステムを考える。虚像は整数ベクトルによるインデックス $\mathbf{n}$ で示される。このとき、虚像 $\mathbf{n}$ の位置は、格子ベクトル $\mathbf{L}_n$ (Lattice vector) で表される。

$$\mathbf{L}_n = (n_x B_x, n_y B_y, n_z B_z) \quad (6.2.1.7)$$

ただし

$$\mathbf{n} = (n_x, n_y, n_z) \quad n_x, n_y, n_z = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \pm \infty \quad (6.2.1.8)$$

ここで、 $\mathbf{n}=(0,0,0)$ は、実像を指し、式(4)の Σ' の' は、実像では、 $i=j$ の項を除くことを示している。また、係数 $1/2$ はダブルカウントを防ぐために付けてある（詳細は、付録 6A1 を参照）。図 1 右の直方体、つまり基本ボックスの体積 V は

$$V = B_x B_y B_z \quad (6.2.1.9)$$

である。式(6)の $r_{i+j\mathbf{n}}$ は、基本ボックス内の粒子 i と虚像 $\mathbf{n}$ 内の粒子 j 間の相対ベクト

ル

$$\mathbf{r}_{ijn} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n \quad (6.2.1.10)$$

の絶対値である。

エワルド和に必要な逆格子ベクトル(Reciprocal lattice vector) は

$$\mathbf{G}_k = \left(2\pi \frac{k_x}{B_x}, 2\pi \frac{k_y}{B_y}, 2\pi \frac{k_z}{B_z} \right) \quad (6.2.1.11)$$

で定義される¹。ただし、

$$\mathbf{k} = (k_x, k_y, k_z) \quad (6.2.1.12)$$

は、式(8)の $\mathbf{n}$ と同様の整数ベクトルである。 $\mathbf{L}_n$

と $\mathbf{G}_k$ の間には、

$$\mathbf{L}_n \cdot \mathbf{G}_k = 2\pi \mathbf{n} \cdot \mathbf{k} \quad (6.2.1.13)$$

の関係があるが、 $\mathbf{n} \cdot \mathbf{k} = m$ とおけば、 m は整数だ

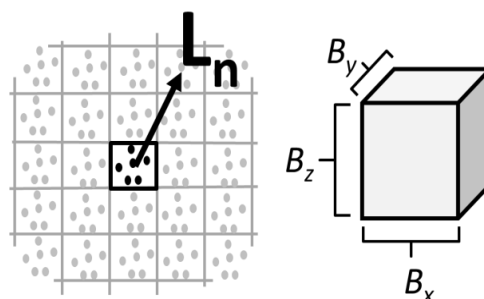
から、

$$\exp(i\mathbf{L}_n \cdot \mathbf{G}_k) = \exp(2\pi m) = 1 \quad (6.2.1.14)$$

が成り立つ (i は虚数単位)。

以上の定義と問題設定の上で、相互作用の計算方法を説明していくことにする。

図 6.2.1.1 周期境界



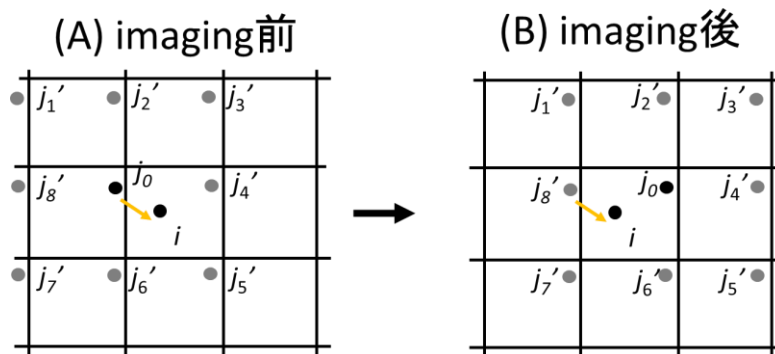
6.2.2. 最近接粒子選択法(周期境界)

周期境界における最近接粒子選択法

(minimum/minimal image method/convention, Metropolis, 1953) は、すでに、第4.4節で紹介済みであるが、ここでは、相互作用計算という面に焦点を当てて、もう少し詳しく説明する。計算量は $N(N-1)/2$ なので、 $O(N^2)$ である。

最近接粒子選択法を図1に示す。中央の実像内の粒子（原子） i は、粒子 j の実像 j_0 、虚像 $j'_1 \dots j'_8$ の中から、一番近いものだけを選んで、その相互作用を計算する。

図 6.2.2.1 最近接粒子選択法でのイメージング



¹ 物理学業界では、普通、このように 2π を付けて定義をするそうである。一方、結晶解析学業界では 2π を付けない定義が主流らしい。

そこで気になるのは、イメージングで粒子が移動したときに、相互作用が不連続に変化しないか、ということである。だが、結論を書けば、変化しないので、問題ない。

変化しない理由を図1で示す。MDのある時刻で、粒子 j_0 が、図1Aのように実像をはみ出てしまったとする。粒子 i は、イメージング前は、 j_0 と相互作用している。だがイメージング後は、 j_0 は、図1Bのように、箱の逆側に移動する。そのとき、 i の相互作用の相手は j_8' に切り変わる。だが、 j_8' はイメージング前の j_0 と同じ位置にいるわけだから、MDは連続的に走る。結局、イメージングでMDが破綻することはない。

しかし、最近接粒子選択法でのMDの連続性は、イメージングとは別の要因で破綻する。それは r_{ij} の、 x , y ,

z 要素 (α) のどれか一つの大きさが、箱の一边の長さの半分、 $B_\alpha/2$ を超

えた瞬間である (図2)。すると、最近接の j との距離ベクトル r_{ij} が別方向に不連続に切り替わってしまうため、相互作用も不連続に切り替わる。図2の例で言えば、

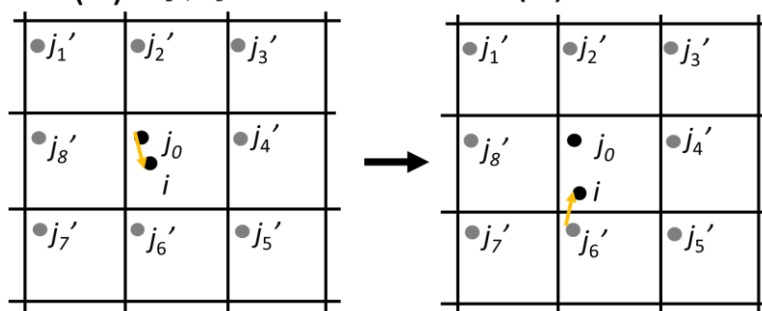
時刻 t で i は、 j_0 からの力を受けていたのに、次の時刻 $t+h$ では、逆方向の j_6' からの力を受けることになる。結果、力の方向が不連続に変化する。よって、静電力のような、箱の半分の長さの距離程度では力が0にならない、収束の遅い長距離力では、MDが破綻する。

上記の問題があるため、最近接粒子選択法単独で適用できるのは、静電相互作用がない、短距離で相互作用するLJ粒子系ぐらいである。だが、最近接粒子選択法は、周期境界で図6.1.2の近接領域からの寄与を計算する場合には、必ずと言っていいぐらいに使われる。その場合は、遠隔領域は別の方法で計算するわけである。

6.2.3. カットオフ法(非周期境界、周期境界)

カットオフ法とは、すでに6.1節[2]で概略は説明したが、力を特定の切断半径 (Cutoff radius、 R_c) 以上は0にしてしまうことをさす。つまり、図6.1.2で、遠隔領域からの力の寄与は計算せず、近接領域だけを計算する方法である。カットオフ法は非周期、周期、どちらの境界条件でも使える。周期境界では、前節の最近接粒子選択法を適用する。 R_c は、8-15 Å程度に設定するが、周期境界の場合は、箱の一边の最

図 6.2.2. 2 r_{ij} の一方向の要素の大きさが、箱の半分を超えた場合 (A) 時刻 t (B) 時刻 $t+h$



小値 (B) の半分未満、つまり、

$$R_c < \frac{B}{2}$$

に設定する。カットオフ法の計算量は $O(N)$ である。

カットオフ法は物理学的に様々な問題を生ずるので、今日、単独で使われることはあまりない。だが、そのアルゴリズムは、他の相互作用計算法の基礎となっているので、詳しく解説することにする。

[1] カットオフ法のプログラム

カットオフ法では、相互作用計算に先立って、原子ペアリスト (pair list, あるいは neighbor list) を作成する必要がある。すなわち、MD のステップ何回かに一度、原子間距離を調べて、相互作用する原子対のペアリストを作る。力の計算の段階では、そのリストを使ってペアリストに載っている原子ペアについてのみ、相互作用 (ポテンシャルと力) を計算することになる。ペアリストは、実装によりいろいろな形式が考えられるが、Fortran プログラムでは、次のような二つの配列に格納することが多い。

```
index_nb(natom+1)
list_nb(nbsize)
```

ここで、 $natom$ は、系の全原子数。 $nbsize$ は、リストの大きさである。 nb は nonbonded の略。第 i 番目の原子と相互作用する原子群は、 $j1 = index\_nb(i)$, $j2 = index\_nb(i+1)-1$ として、 $list\_nb(j1:j2)$ に格納されているように、作成する²。なお、排除原子は、このペアリストを作る段階で、データから除しておく。

ペアリストを使って、静電相互作用の計算をする方法を、疑似コード(1)で示した。計算すべきポテンシャルと力は pot_elc と $f\_elc(:, :)$ である。ただし、 $f\_elc(m, i)$ は、原子 i に掛かる力の $x(m=1)$, $y(m=2)$, $z(m=3)$ 成分。 $list\_nb$ に含まれるのは $i < j$ 相互作用のみで、 $j > i$ 間の力は、最後に作用反作用の法則を使って $i < j$ 間の力を流用している。これで、計算量が半減できる。

なお、コード(1)では静電力だけを計算しているが、実際のプログラムでは、同じサブルーチンで、LJ 力も計算することが多い。その場合は、LJ 用のポテンシャルと力の配列を付け加え、 i と j のループの中に、LJ を計算する機能を付け加える。

² ここで紹介した $index$ と $list$ の二つの一次元配列を使って、原子対に限らず、何かのペアリストを表す、というプログラミング技術は、特に Fortran でよく使われる。二次元配列では、どうしても、メモリーの無駄が出たり、逆にメモリーが足りなくなったりするからだ。

コード 6.2.3.1 ペアリストを用いたカットオフ法による静電相互作用の計算

```

epot_elc      = 0      ! ポテンシャルの初期化
f_elc(:, :)   = 0      ! 力の初期化
DO i = 1, natom-1    ! 原子 i についてのループ
    j1 = index_nb(i)    ! 原子 i と相互作用する原子群は、
    j2 = index_nb(i+1) - 1 ! list_nb(j1:j2)
    DO j = j1, j2      ! 相互作用する原子 j についてのループ
        jj = list_nb(j) ! 相互作用する原子 j のインデックス
        rij(:) = r(:, i) - r(:, jj)    ! 相対座標
        rij(:) = rij(:) - box(:) * ANINT(rij(:)/box (:))
                                   ! 最近接粒子選択
        rij_abs_inv2 = 1 / (rij(1)**2 + rij(2)**2 + rij(3)**2)
        rij_abs_inv1 = SQRT(rij_abs_inv2)
        potij = q(i) * q(jj) * rij_abs_inv1
                ! q(:)は、原子の部分電荷を入れた配列
        epot_elc = epot_elc + potij
        fij(:) = potij * rij_abs_inv2 * rij(:)
        f_elc(:, i) = f_elc(:, i) + fij(:) ! 作用反作用の法則
        f_elc(:, jj) = f_elc(:, jj) - fij(:) ! 計算量を半減
    END DO
END DO

```

[2] ペアリスト作成の工夫

以上が、ペアリストを使ったカットオフ法のプログラムの概略である。だが、実装にはさらに、細かい工夫が必要である。

例えば、原子ペアリストの作成は、計算量が $O(N^2)$ と大きいので、できたら作成回数を減らしたい。また、原子間距離だけを見て機械的にペアリストを作ると、水分子やアミノ酸残基の中で切ってしまうことになる。いくらカットオフ法が低精度の方法だと言っても、こういうのはやめたほうがいい。

この問題を回避するための工夫は、MD 計算の対象分子の性質により変わるし、対象が同じでも、ソフトウェアによって、やり方も違うだろう。以下では、一例として、筆者自身が、実装した方法を紹介しておく。対象分子は、水やイオンに囲まれたタンパク質や核酸である。ここでは、ペアリストを以下のように作成している。MD の準備段階で、タンパク質のアミノ酸残基、核酸のヌクレオチド、水分子、イオンをそれぞれ、一つのグループとみなし、そのグループの原子の中から、グループの重心に最も

近いものにフラッグを付けておく。MD 実行中は、そのフラッグが付いた原子の座標を用いて、100-200 fs に 1 回程度、グループ—グループ間ペアリスト（以下 GG リスト）を作る。そのときの切断半径は、設定切断半径 R_c よりも 10 Å 近く長く設定しておく。そして、10-50 fs に一回程度、その GG リスト内のグループ間の原子の距離だけを利用して、原子—原子ペアリストを作る。

この方法では、予備的な GG リストを利用することにより、ペアリスト作成時間を短縮しているわけである。このように予備的なペアリストを利用する方法を、総称して、「帳簿法」(Book keeping)と呼ぶ。

この方法を応用すれば、グループ内の原子はまとめてペアリストに入れてしまうことも可能である。例えば、グループ間の最短原子間距離が R_c 以内ならば、そのグループ間のすべての原子ペアをリストに入れてしまえばよい。これは、Group-based cutoff と呼ばれ、タンパク質をカットオフで扱っていた頃は、普通に使われていた。なお、遠距離力をエワルド法で高精度に計算する場合は、ここまでしなくても良く、近距離力用のリストは、原子間距離だけを考慮すれば十分である。

ところで、カットオフ法の改良版として、Twin-range 法 (De Vlieg et al, 1989) がある。Two-range method, Dual-range method などとも呼ばれる。この方法では、二つの切断半径 (R_{c1} , 7-10 Å 程度; R_{c2} , 12-20 Å 程度) を設定し、 R_{c1} 内の原子からの静電力は毎回更新し、一方、 R_{c1} と R_{c2} にはさまれる部分の原子の静電力は例えば 10 回に 1 回だけ更新する (3 章の多重時間刻み幅法を使う)。これにより、計算時間をあまり上げずに、一段階だけのカットオフに比べて精度をそれなりに上げることができる (Komeiji et al., 1991)。もちろん、現在では、PME 法などの高精度かつ高速な方法が実用化されているから、Twin-range 法を使う必要性はない。だが、部分的に使うことはある。たとえば、エワルド法の実空間部分の高速化に Twin-range 法を導入すれば、多少は高速化できる。

[3] カットオフ法の並列化

本書では、並列化法には深入りしないが、LJ と静電力のカットオフ法の並列化は、MD の並列化の一丁目一番地なので、紹介しておく。MD の並列化は、基本的な方法は、2000 年前後に完成されたので、その頃の解説記事が分かりやすい (清水、中村、2002 など)。並列化手法は様々なものがあるが、ここでは、原子分割法 (Atom decomposition) と空間分割法 (Space decomposition) の二つの典型例の概略だけを書いておく。

原子分割法は、並列計算機の Processing Unit (PU) に対して、担当する原子を割り当てる方法である。 N 個の原子を m 台の PU に割り当てる方法を、図 1 を用いて説明す

る。原子には $i=1, \dots, N$ のインデックスは付いているが、空間の場所は指定しない（図 1A）。これらを、インデックス $k=0, \dots, m-1$ の PU に割り当てる³わけだが、原子数を等分に割り当てると、無駄が多い。というのは、通常、作用反作用の法則（ $f_{ij} = -f_{ji}$ ）を使って計算量を半減させるので、図 1B の直線に示すように、 i と相互作用を計算する原子 j の数は、原子インデックス i が大きくなるに連れて減少する。よって、計算すべき全相互作用の数は、図 1B の三角形の面積になるが、 k 番目の PU が担当する相互作用対の数は、台形 S_k の面積に比例する。よって、相互作用対を m 個の PU に平等に計算させるには、 $S_0 = \dots = S_k = \dots = S_{m-1}$ が成り立つようにすればよい（負荷分散、Load-balance）。そのような条件は、 k 番目の PU がインデックス n_k から $n_{k+1}-1$ 番の原子を担当する場合は、

$$n_k = (N-1) \left(1 - \sqrt{1 - \frac{k}{m}} \right) + 1 \quad (6.2.3.1)$$

というように決めればよい（付録 6A3）。式(1)では、 $n_0=1$ 、 $n_m=N$ になるのに注意。式(1)を使えば、少なくともスカラー型並列マシンならば、負荷分散がうまくいく。

原子分割法は、既存のプログラムの簡単な修正だけですむため、実装が楽である。そのため、自作プログラムを手軽に並列化するのに適している。11.3 節に、並列化のベンチマーク計算の一例を掲載したが、エwald法の実空間は原子分割法で並列化している。だが、原子分割法は、力分割法（本書では割愛）や空間分割法に比べて、必要なメモリー量と通信量が多いという欠点がある（清水、中村、2002 など）。

一方、空間分割法は、並列計算機の PU に対して、担当する空間を割り当てる方法で

図 6.2.3.1 原子分割法

A. 粒子は空間のどこにいてもいい

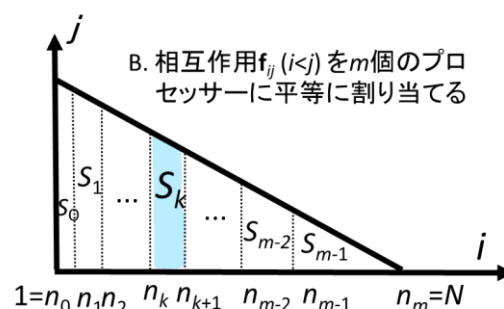
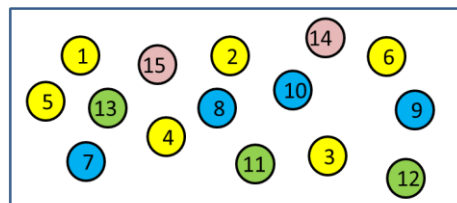
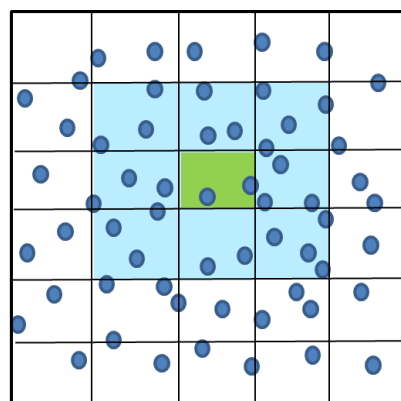


図 6.2.3.2 空間分割法。緑のセルを担当する PU は、周囲の水色のセル内の原子のデータだけ持てばよい。



³ PU のインデックスは、1 ではなく、0 から始めるのが慣例。おそらく C 言語の影響だろう。

ある。図2のように、空間をセルに分割し、1つのPUを1つのセルを割り当て、その中の原子への相互作用を計算する。座標データは、周囲の分割空間の原子のみを持ってよい。よって、プロセッサ間通信は少なくて済み、結果として、高速になる。ただし、実装は結構難しいそうだ（筆者は実装したことはない）。

以上、MDの並列化法の中でも、基本的な原子分割法と空間分割法の概要を紹介した。もちろん、最先端のMDソフト、特に超並列計算機向けのものは、これらを組み合わせた、より複雑で高度な並列化を行っている（NAMD, Kalé et al., 1999, Phillips et al., 2020; GROMACS, Abraham et al., 2015; MODYLAS, Andoh et al., 2013; GENESIS, Jung et al., 2015、など）。

[4] カットオフ法の問題点

と、いろいろ説明はしたけれど、カットオフ法は、今日、単独で使われることは、ほとんどない。1990年代の生体分子のMD業界では、静電力のカットオフの問題点の洗い出しと、より正確な計算法の開発が、精力的になされたのだが、その結果、「熱平衡に達しない（分子種により温度格差が生ずる）」「タンパク質や核酸の構造が不自然に崩れる」などの欠点が顕在化したからである（Auffinger & Beveridge, 1995, Boresch & Steinhauser 2001ab, Fox & Kollman, 1996, Komeiji et al., 1997, 1999, Louise-May et al., 1996; Oda et al., 1996, Saito, 1992, 1994; Schreiber & Steinhauser, 1992; Zuegg & Gready, 1999など）。さらに、Mark & Nilsson (2002)は、カットオフ法による水分子の物性を系統的に調べているので、参照されたし。また、周期境界での水構造に関しては、長いカットオフ(18 Å程度)を使うと、不自然な層構造が発生することも報告されている（Yonetani, 2005, 2006）。

ともあれ、カットオフを使うと、いろいろと問題が生ずるわけだが、おそらく、その根本的な原因は、6.1.3節で述べた通り、不連続なMD法だからである。ある二つの原子間距離がカットオフ半径をまたいだ瞬間に、系に揺動が入り、温度が上がったり、構造が崩れたりする。筆者の経験では、カットオフ法に限らず、力が滑らかでない場合は、長期的には、温度は上がりこそすれ、下がることはない。ノイズは、熱を発生するが、熱を吸い取りはしないからだろう。

このように、構造の崩れや熱力学的な問題点は、Abrupt cutoff（急激な切断）による連続性の破綻が原因であるから、Shift potential（Switching 関数を使って徐々に下げる方法）を使って滑らかなポテンシャルにしていれば、避けることができる（Oda et al., 1996; Norberg & Nilsson, 2000など）。だが、Shift potentialを使うと、極性分子、例えば水などの構造が不自然になるという報告もある（Smith & Pettitt, 1991; Lau et al., 1994）。実際、カットオフの問題点は、突き詰めていくと、原因がよくわかっていないものもある（米谷, 2023, Yonetani, 2024は、この件についての最近の動向をまとめている）。

ここで、改めて考えてみる。1980年代から1990年代のタンパク質のMD計算は、ほとんどがカットオフ、それもシフトポテンシャルではない、abrupt cutoffで行われていたのだが、なぜ安定に動いていたのだろうか？ その理由は、温度一定アルゴリズム（多くの場合 Berendsen 法、第10章参照）で温度をほぼ一定に抑え込んでいたからである。また、当時は50 ps から 1 ns 程度の、今日の基準から見ると非常に短い時間のMDしかできなかったから、「カットオフのボロが出なかった」のかも知れない。

では、その頃のMDの結果は今日の基準では無価値なのか？ これには意見がいろいろあるだろうけど、定性的、半定量的に正しい結果ならば、無価値ではないと思う。実際、古い論文でも引用され続けるものもある。新しく、精度が高い、性質のいい方法を使うことは大事であるが、一方、過去のローテクで得られた結果でも、何か本質を突いていれば、それなりに価値は残るものである。

ともあれ、カットオフ法自体は、今日では使われることはないものの、その「近接原子のペアリストを作って計算する」アルゴリズムは、これ以降に述べる様々な高精度な計算法の基礎になっている。

補足： Wolf et al. (1999) は、カットオフ内の電荷を0にすれば、補誤差関数を switching 関数としたカットオフ法でも静電力を正確に計算できる、と主張している。このWolf法は、ざっくり言うと、6.3節のエwald法の実空間和だけを計算し、表面項はもちろん波数空間も無視、という方法である。この方法の改良版も提唱されている (Fennel & Gezelter, 2006, Yonezawa, 2012, など)。だが、果たして、この方法がエwald法に取って変わるほどの良い方法なのか、まだ議論が続いている。残念ながら、筆者自身は、意見を書けるほど深く調べても考察してもいないので、ここでは、単に、そういう方法と議論があることを紹介するにとどめておく。

6.2.4. 直接和(非周期境界、周期境界)

式(6.2.1.3,4)を使って、特に工夫せずに静電相互作用を計算する”naïveな方法”を、直接和 (direct summation) と呼ぶ。カットオフを使わない、ノーカットオフ法の、一番原始的な方法である。

直接和を非周期境界に適用するのは、簡単である。粒子数が N ならば、計算量は、 $N(N-1)/2$ なので、 $O(N^2)$ になる。プログラムが単純なので、並列化も楽、さらに、GPU や特殊な MD 専用計算機に適している⁴。そのため、実用計算で使われた例もないわけ

⁴ 汎用 CPU と違い、GPU や MD 専用機は、条件分岐を伴う複雑なアルゴリズムは苦手である。だが、その一方で、直接和のような単純なアルゴリズムには威力を発揮する。

ではない (Billeter et al., 1996, Oda et al., 1996, Komeiji et al., 1997, Toyoda et al., 1999 など)。だがこれらは例外。普通は、直接和は、実用計算ではなく、他の近似法の評価のためのリファレンスとして使う。また、積分アルゴリズムの精度を試験したい場合（第3章）には、直接和を使うと余計なノイズの混入がないため、正確な評価ができる。

直接和を周期境界に適用するときは、式(6.2.1.6)を使って、虚像からの寄与を計算する（図6.2.1）。ただし、仮に虚像を一層だけ考慮した場合でも、非周期境界に比べて27倍の計算時間が必要になるので、非周期境界以上に非実用的である。実際、周期境界の応用計算に直接和を使った例は、筆者は知らない。

ここで、周期境界で、直接和を使って静電力を計算する場合に生ずる、重要なアーチファクトを説明しておく。6.2.2節で説明したように、最近接粒子選択法では、イメージングを行っても、相互作用の連続性は保たれて、結果、MDも連続的に実行できる（図6.2.2.1）。ところが、以下に示すように、周期境界で直接和を使う場合は、イメージングによって、原子に掛かる力が不連続に変化して、MDが破綻してしまう。

仮に虚像を一層だけ取るとする。直接和の場合、 i は j の実像とすべての虚像と相互作用している（最小近接法では、虚像の中の一つとの相互作用だけを計算している）。MDの最中に、原子 j が、基本セルをはみ出たとする（図1A）。これに対して、 j をイメージングして、基本セルの中に戻すと（図1B）、 ij 相互作用は、表面に出ているセルの部分が大きく変化してしまう（図1B）。つまり、エネルギーと力の連続性がなくなり、MDがスムーズに動かなくなる。

図6.2.4.1 直接和でのイメージング

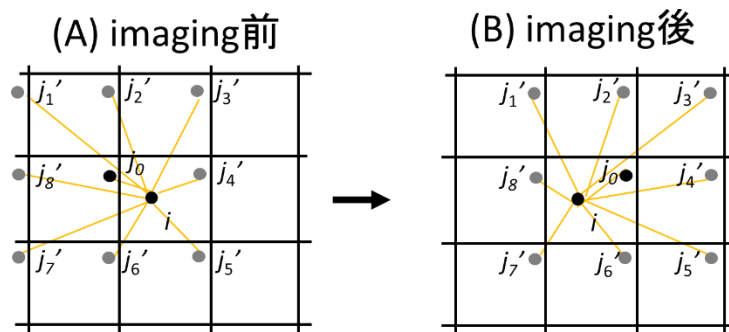


図1は、2次元で、しかも虚像セルが一層だけの場合だが、このイメージングによるエネルギーの不連続変化は、3次元で虚像セルがもっと沢山でも（たとえ無限個でも）、改善されない。表面に出ている虚像セルでは、同様のことが起こるからだ。もちろん、LJのように力が遠距離には及ばないようなものならば、この不連続性の問題は無視できる。だが、静電力のような長距離力の場合は、不連続性は大いに問題になる。極端な例として、 i と j が、 Na^+ と Cl^- のような正負イオンだとすれば、図1AとBのポテンシャルと力の差が莫大になるのは、火を見るより明らかである。実際に、このような条件でMDを行えば、イメージングのたびにエネルギーと力が不連続に大きく変わり、時間積分が破綻する。

ここでは、直接和で説明したが、エwald法や多重極展開法でも、問題は同じである。だが幸いなことに、このイメージングによる力の不連続性は、「表面項」と呼ば

れるエネルギー項を落とすことで避けることができる。具体的には、次節と付録 6A4 で詳細に説明する。

6.3. エwald法

エwald法(Ewald, 1921)は、周期境界において、フーリエ変換を用いて、カットオフなしに無限個の虚像からの静電力の寄与を計算する方法である。非周期境界条件では使えない。計算量は、見積もり方に依存するが、 $O(N^{1.5-2})$ である。エwald法の高速版の Particle Mesh Ewald 法 (PME、6.4 節参照) まで含めれば、今日の MD シミュレーションの多くはエwald法で行われている。なお、特に、PME 法と対比させる場合は、6.3 で紹介するエwald法は、Original Ewald (元祖エwald法) と呼ぶ。

本節では、エwald法の表式、条件決定法、およびその特徴について、解説する。特に、6.2.3 節で提起した、表面電荷の問題は、エwald法の計算方法を工夫すれば回避できる。

6.3.1. エwald法の公式

図 6.2.1.1 で表される周期境界における静電相互作用は、式(6.2.1.3)を、式(6.2.1.6)で足し合わせて得られる。

$$U_{\varepsilon=1} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_n' \sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \quad (6.3.1.1)$$

この式(1)を数学的に変形して、高速に計算できるようにする方法の一つがエwald法である。ただし、系全体の電荷が0、つまり、

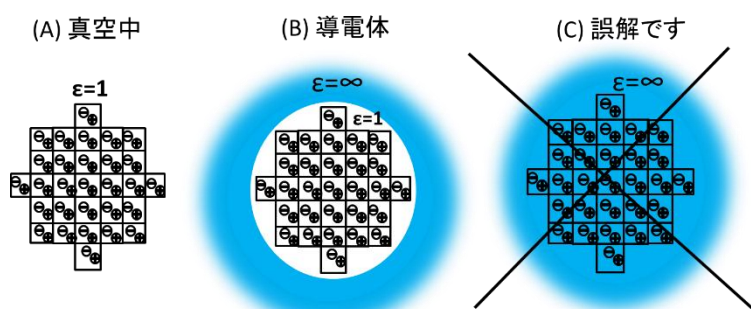
$$\sum_{i=1}^N q_i = 0 \quad (6.3.1.2)$$

を満たす系を対象としている。第6.1 節で説明したように、この中和条件は超重要で、エwald法の公式の導出でもたびたび使う。

U に付いている $\varepsilon=1$ は、この周期系が、誘電率 $\varepsilon=1$ の媒体、つまり真空中に囲まれていることを示している

(図 1A)。計算対象は、中央の実像とその周りを幾重にも取り囲む虚像の集合体である。その集合体が真空中に浮かんでいる場合は、図 1A になる。

図 6.3.1.1 周期境界条件と周囲の媒体



一方、 U の添え字が $\varepsilon = \infty$ の場合は、図1Bのように、集合体が金属のような $\varepsilon = \infty$ の導電体に囲まれていることを示す。次節で詳しく議論するが、溶液状態のMDでは $U_{\varepsilon = \infty}$ で計算する必要があるが、その場合、表面項と呼ばれるエネルギーを取り除くと、 $U_{\varepsilon = \infty}$ が実現できる。ただし、この実像虚像を含めた物質系の中では、図1Bのように、 $\varepsilon = 1$ であることに注意。図1Cのように物質系の内部まで導電体に浸されているわけではないので、誤解しないように。

式(1)は、収束が遅い級数だが、この式をフーリエ変換することにより、二つの収束の速い級数の和と、定数、表面項の四つに分割することができる。それらを用いて静電力を計算することを、エwald法と呼ぶ（導出は付録6A4、ただし、付録内では、直方体には限定せず、より一般的な斜方体に関して導出している）。

$$U_{SR} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right)$$

短距離和 (Short-Range, SR)、または実空間和

(6.3.1.3 ← 6A4.43)

$$U_{LR} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\}$$

長距離和 (Long-Range, LR)、または波数空間和

(6.3.1.4 ← 6A4.42)

$$U_{self} = -\frac{1}{\sqrt{\pi}\eta} \sum_{i=1}^N q_i^2 \quad \text{自己エネルギー}$$

(6.3.1.5 ← 6A4.44)

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} \quad \text{表面項}$$

(6.3.1.6 ← 6A4.34)

$\mathbf{M}$ は基本ボックスの双極子モーメントで、

$$\mathbf{M} = \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}_i \quad (6.3.1.7)$$

$\mathbf{J}$ は脱分極テンソルである（付録6A4中の式6A4.33とその説明を参照）。なお、

$$H(\mathbf{k}) = \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \quad (6.3.1.8)$$

とおくと、長距離和は、

$$U_{LR} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} H(\mathbf{k}) \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\} \quad (6.3.1.9)$$

と書ける。

式(3)-(6)を使うと、

$$U_{\varepsilon=1} = U_{SR} + U_{LR} + U_{self} + U_{surf} \quad (6.3.1.10)$$

と表すことができる。また、(8)から表面項 U_{surf} を除くと、 $U_{\varepsilon=\infty}$ になる。

$$U_{\varepsilon=\infty} = U_{SR} + U_{LR} + U_{self} \quad (6.3.1.11)$$

すでに述べたように、溶液状態の MD シミュレーションでは、 $U_{\varepsilon=1}$ ではなく $U_{\varepsilon=\infty}$ を使う。この件に関しては次項で詳しく議論する。

実空間和 U_{SR} (式(3)) は、通常の静電ポテンシャル (式(1)) に収束の速い補誤差関数 $erfc(x)$ を掛けた形をしている。この $erfc(x)$ のおかげで、式(3)は、小さい x で収束する。よって、6.2.3 節のカットオフと同様に、設定した切断距離内の原子ペアリストを作り、最近接粒子法を適用して、計算すればよい。また、ここに Twin-range 法を導入して、高速化することもある。なお、プログラムによっては、エwald実空間和と LJ を同じサブルーチンで計算する。

また、波数空間和 U_{LR} (式(4)) も、こちらはガウス型関数 $\exp(-x^2)$ のおかげで、素早く収束する。

実空間ポテンシャル (式(3)) と波数空間ポテンシャル(4)) を距離で微分すると、力になる(式(12), (13))。自己エネルギー (式(5)) は座標 $\mathbf{r}_i$ には依らないから、力は 0 である。

$$\mathbf{F}_{SR}^i = \frac{q_i}{\eta^3} \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N q_j \left[\frac{erfc\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right)}{\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right)^3} + \frac{2}{\sqrt{\pi}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right)^2} \exp\left(-\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right)^2\right) \right] \mathbf{r}_{ijn} \quad (6.3.1.12)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_{LR}^i &= \frac{4\pi q_i}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq \mathbf{0}} H(\mathbf{k}) \times \\ &\quad \left\{ \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) - \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \right\} \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \end{aligned} \quad (6.3.1.13)$$

残った表面項 U_{surf} については、ここでは、基本ボックスが立方体の場合の (式 6A4.45) の微分を載せておく。

$$\mathbf{F}_{surf}^i = -\frac{4\pi}{3V} q_i \sum_{j=1}^N q_j \mathbf{r}_j \quad (6.3.1.14)$$

だが、すでに述べた通り、溶液状態の MD では表面項は計算しない。その理由は、次節で詳しく議論する。

6.3.2. エwald法の表面項

エwald和の中の表面項 U_{surf} (式(6.3.1.6)) について述べておく。付録 6A4 に詳細に記述したが、この項は、実像（基本ボックス）とそれを取りまく虚像の集合体を作りだす空間 S (図 6A4.1) の表面の電荷と、基本ボックスの双極子 $\mathbf{M}$ の相互作用エネルギーである。この項を加えることで、計算対象の物質系を図 6.3.1.1B、式(6.3.1.10) の「導電体 ($\varepsilon=\infty$)」ではなく、図 6.3.1.1A、式(6.3.1.11) の「真空 ($\varepsilon=1$)」環境

に置くように、補正できる (De Leeuw et al., 1980, Deem et al., 1990, Ballenegger, 2014, Allen & Tildesley, 2017)。なお、Ewald (1921) の原報で導出されたのは $U_{\varepsilon=\infty}$ であるので、 U_{surf} は入っていない。 U_{surf} は、だいぶ後の Redlack & Grindlay (1972, 1975) で、おそらく初めて、導出された。

では、MD は、 $\varepsilon=1$ と $\varepsilon=\infty$ のどちらで実行すべきなのか？ と言うと、本書で対象としている溶液状態の分子系に対しては、 $\varepsilon=\infty$ の条件を使うべきである。というのは、溶液状態では分子が自由に拡散するため、イメージング（第4.4節）が必要になる。だが、表面項があると、イメージングの度に相互作用が不連続に変化するので、MD が破綻ないし不安定になってしまう。これは、6.2.3 節の直接和で説明した現象と、根は同じである。この問題を回避するため、溶液系では、表面項 U_{surf} （式 6.3.2.4）を除いて $\varepsilon=\infty$ 条件にして、MD を行う。一方、固体結晶のように分子が拡散しない系では、イメージングが不要である。だから、表面項を入れて $\varepsilon=1$ の条件にして、問題は生じないはずである。

表面項を入れるとイメージングで破綻するのは、実際にプログラムして、 U_{surf} ありで、NaCl のようなイオン性の系の MD を流せば、すぐ実体験できる⁵。だが、数学的、物理学的に考察してみよう。

式(6.3.1.3, 8)の実空間和は、6.2 節の最近接粒子選択法とカットオフで計算する。これは 6.2 節ですでに議論したように、イメージングが起こっても連続性は保たれているので、破綻はしない。

次に、式(6.3.1.4, 9)の波数空間和はというと、イメージングにより、 $\mathbf{r}_i$ か $\mathbf{r}_j$ の一つの成分が箱のどれかが一辺分だけ増減することになる。座標 $\mathbf{r}_i$ と $\mathbf{r}_j$ に関する項は、すべて、 $\sin/\cos(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_{i/j})$ の形であるから、これがイメージングでどう変化するか調べる。例えば、 $\mathbf{r}_i$ がイメージングで $\mathbf{r}'_i$ になったとき、その x 成分が $x_i \rightarrow x_i + B_x$ に変化したとする。そのとき、 $\sin(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}'_i)$ は、 k_x が整数なので、値は変わらない。

$$\sin \mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}'_i = \sin 2\pi \left[\frac{k_x}{B_x} (x_i + B_x) + \frac{k_y}{B_y} y_i + \frac{k_z}{B_z} z_i \right] = \sin(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i + 2\pi k_x) = \sin \mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i$$

⁵ この事実は、筆者自身は、たまたま、教材用に NaCl 結晶の MD プログラムを書いてテストしたときに、表面項を入れてイメージングすると MD が破綻してしまうので、気付いた次第である。大きな分子系では、水分子がイメージングしたぐらいでは、破綻したりしないので、なかなか気づかない。その後、この件をいろいろ調べてみると、ほのめかしてる文献はあることはあるのだが（「溶液のシミュレーションでは表面項を入れない」とか）、はっきりと書いてある文献は少ない。その数少ない例として、De Leeuw & Perram (1981) には、「もし、粒子が1つ、基本ボックスをはみだしてしまったら、それをボックス内の虚像と入れ替えてはならない。なぜなら、そんなことをしたら、系のハミルトニアンが変わってしまうからだ」と記述してある。

もちろん、 $x_i \rightarrow x_i - b_x$ でも、また、 $\cos(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}'_i)$ でも同様。つまり、波数空間のポテンシャルも力も、イメージングによって変化しない。

ところが、表面項の U_{surf} 、 F_{surf} はそうはいかない。式 (6.3.1.7) の $\mathbf{M}$ は、 $\mathbf{r}_i$ が基本ボックスのサイズだけ増減したなら、どの方向にせよ、不連続に変化する。よって、表面項を入れた MD は、力が不連続に変化してしまうため、破綻するか、そうでなくとも不安定になる、ということが、式の形からわかる。そもそも、表面項 U_{surf} は何なのか？ というと、付録 6A4 で詳細に述べたが、無限遠での表面の双極子と基本セルの双極子の間の相互作用で、 $\mathbf{M}$ の関数である。たとえば、基本ボックスが立方体ならば、以下の形になる。

$$U_{surf} = \frac{2\pi}{3V} \mathbf{M}^2 \quad (6.3.2.1 \leftarrow 6A4.45)$$

$$\mathbf{F}_{surf}^i = -\frac{4\pi}{3V} q_i \mathbf{M} \quad (6.3.2.2)$$

式から自明のように、イメージングにより $\mathbf{M}$ が不連続に変化すれば、 U_{surf} と F_{surf} も不連続に変化するわけである。

逆に、表面項を除くと、なぜ $\epsilon = \infty$ の導電体に囲まれた条件（図 6.3.1.1B）になるのか？ それは、導電体ならば、表面電荷を打ち消すように、逆の符号の電荷が集まり、その結果、表面電荷は見かけ上 0 になる。だから、基本ボックスの双極子との相互作用がなくなり、結果として、表面項が 0 になるからである。ゆえに $\epsilon = \infty$ の条件を”tin-foil boundary condition（アルミ箔境界条件）”と呼ぶことがある。

ところで、誘電率が $\epsilon = 1, \infty$ 以外の任意の値での表面項は、基本ボックスが立方体の場合、

$$U_{surf}(\epsilon) = \frac{2\pi}{(2\epsilon+1)V} \mathbf{M}^2 \quad (6.3.2.3)$$

になる（De Leeuw & Perram, 1981）。この関係がどれだけ実際に使われているかは、筆者は知らないで、紹介するにとどめておく。

まとめると、すでに述べたように、イメージングが必要な拡散系つまり、溶液中の分子や熔融塩などでは、表面項 U_{surf} は除き、ポテンシャル $U_{\epsilon=\infty}$ の条件で MD 計算を行う必要がある。このイメージングの問題は、エwald和だけでなく、直接和の 6.2.4 節で議論した通り、周期境界で静電相互作用を計算する場合は、必ず考慮しないといけない。

ところで、表面項を入れなければならないのは、どういう場合か？ 寡聞にして、筆者が関係している生体分子関連では、表面項の有無で云々の話は知らない。付録 6A4 で紹介した Ballenegger (2014) には、表面項が必要な対象系に関する論文が引用してある（たとえば、彼ら自身の、極性液体の誘電率の計算など、Ballenegger & Hansen, 2004）。表面項を入れる場合は、それらの論文で、その効果などを調べて欲

しい。

6.3.3. エワルド法の精度と計算量

エワルド法には様々な入力パラメーターがあり、実際に MD を行う際には、これらを、精度と計算量を考慮しながら、適切に設定しなければならない。だが、エワルド法の精度と計算量の推定方法は一通りではない。精度も計算時間も、様々な要因で変わりうる。どのような分子配置のモデルを使うか、ポテンシャルを主体にするか、力を主体にするか、またエワルド和だけのサブルーチンで計算するか、それとも他の相互作用（LJ など）と一緒にサブルーチンで計算するか、多重時間刻みを導入するか、などなど。だから、計算量を原子数 N の関数として表しても、文献により、 $O(N^{1.5})$ から $O(N^2)$ の揺れがある。

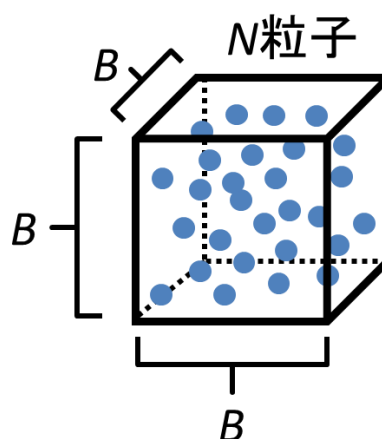
前節と付録 6A4 でエワルド和のポテンシャルと力の表式(6.3.1.3-7)を示したが、計算時間と精度は、実質上、実空間和 U_{SR} と波数空間和 U_{LR} の二つの級数で決まる。この二つの級数の計算では、項数を増やすほど精度が上がる。一方、計算時間は項数を増やせば嵩んでしまう。よって、可能な範囲で必要な精度を達成するため、項数を調節する。より具体的には、実空間の切断距離 R_c 、逆格子ベクトル $\mathbf{G}_k$ のインデックス k （式 6.2.1.12）の絶対値の上限 k_{max} 、電荷拡がりのパラメーター η を調節する必要がある。

[1] エワルド法の計算量の N 依存性

すでに述べたように、エワルド法の計算量の N 依存性、つまり、原子数 N が増えると計算時間がどれだけ増えるかについては、文献によりばらつきがある。だが、一般には、 $O(N^{1.5})$ という値が広く認められている。 $O(N^{1.5})$ を最初に導出したのは、多分、Perram et al (1988) だろう。この論文は、Frenkel & Smit (2002) や Allen & Tildesley (2017) の教科書でも紹介されている。ただ、かなり導出が難しいので、ここでは、よりシンプルな、Fincham (1994) の方法で、 N 依存性を導いてみる。結果は同じで、 $O(N^{1.5})$ になる。

問題設定は、6.1.1 節の直方体よりもさらに単純にして、基本ボックスは体積 V 、一辺 B の立方体 ($V=B^3$)、この中に N 個の原子が数密度 ρ 、つまり、

図 6.3.3.1 対象系(立方体)



$$\rho = \frac{N}{B^3} \quad (6.3.3.1)$$

でほぼ一様に分布しているとする（図1）。対象系の密度 ρ を固定すると⁶、辺 B は原子数 N の関数になる。

$$B = \left(\frac{N}{\rho}\right)^{1/3} \quad (6.3.3.2)$$

実空間和は最小近接粒子のみ考慮、つまり $\mathbf{n}$ についての和を取らないので、式(6.3.1.3)の $r_{i\mathbf{n}}$ は r_{ij} と書く。式(6.1.1.11)の逆格子ベクトル $\mathbf{G}_\mathbf{k}$ は、式(6.1.1.12)の整数ベクトル $\mathbf{k}$ を使って、

$$\mathbf{G}_\mathbf{k} = \frac{2\pi}{B} \mathbf{k} \quad (6.3.3.3)$$

と簡単に書ける。

この設定に合わせて、実空間和(6.3.1.3)と波数空間和(6.3.1.4)を書き直す。特に、和の範囲は、計算量を推定しやすいように、実空間は $r_{ij} \leq R_c$ 、波数空間は $0 < |\mathbf{k}| \leq k_{\max}$ 、 $k_z > 0$ の条件を明記してある（計算の重複を避けるため、 $k_z > 0$ のみについて計算して、2倍にしているので注意。詳細は6.3.5節）。

$$U_{SR} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=i+1, r_{ij} \leq R_c} \frac{q_j}{r_{ij}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ij}}{\eta}\right) \quad (6.3.3.4)$$

$$U_{LR} = \frac{1}{\pi B} \sum_{0 < |\mathbf{k}| \leq k_{\max}, k_z \geq 0} H(\mathbf{k}) \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos\left(2\pi \frac{\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}_i}{B}\right) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin\left(2\pi \frac{\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}_i}{B}\right) \right)^2 \right\} \quad (6.3.3.5)$$

目標は、与えられた精度 ε で、しかも計算量が一番少なくなるような、 R_c 、 $k_{\max}$ 、 η の組を求めることである。以下の推定では、ポテンシャルのみを考慮し、力のことは考えない。精度 ε は、例えば、 10^{-3} とか 10^{-4} とかの値を入れることになるが、議論しやすくなるように、 $p = -\ln(\varepsilon)$ という変換を導入すれば、

$$\varepsilon = \exp(-p) \quad (6.3.3.6)$$

である。

さて、式(4)の実空間和 U_{SR} の精度は、大雑把には、 $\operatorname{erfc}(r_{ij}/\eta)$ で決まる。そこで、カットオフ R_c で ε になるとすると、 x が大きいところでは $\operatorname{erfc}(x) \sim \exp(-x^2)$ なので

$$\varepsilon = \exp\left(-\left(\frac{R_c}{\eta}\right)^2\right) \quad (6.3.3.7)$$

が成り立てばいいだろう。同様に、式(5)の波数空間和 U_{LR} は $\exp(-(\pi \eta k/B)^2)$ で精度が決まるとする。ここで、 $|\mathbf{k}|$ の上限 $k_{\max}$ を使うと、精度の条件は、

⁶ 通常、MDの対象の密度は、系が大きくなっても一定であるので、この仮定は妥当である。

$$\varepsilon = \exp\left(-\left(\frac{\pi\eta k_{max}}{B}\right)^2\right) \quad (6.3.3.8)$$

である。 ε の代わりに式(3)の p を使えば、(7)(8)は、

$$p = \left(\frac{R_c}{\eta}\right)^2 = \left(\frac{\pi\eta k_{max}}{B}\right)^2 \quad (6.3.3.9)$$

という簡単な関係になる。だが、関係(9)では、 R_c 、 k_{max} 、 η の三つが未知数、式は二つだから、これだけでは、三つのパラメーターを決定できない。そこで、下の議論のように、計算量を最小化する、という条件を入れて決定する。

MDの1ステップあたりの、実空間和 U_{SR} の計算時間 T_{SR} を推定する。これは、式(4)からわかるように、 N 個の原子が、半径 R_c 内の原子の半分（ $i>j$ だけ計算するから）と相互作用するから、相互作用の数は

$$\frac{1}{2}N \times \frac{4\pi}{3}R_c^3 \times \rho = \frac{2\pi}{3}NR_c^3\rho$$

個である。よって、一つの相互作用の計算に掛かる時間を t_{SR} とおくと、

$$T_{SR} = \frac{2\pi}{3}NR_c^3\rho t_{SR} \quad (6.3.3.10)$$

になる。式(10)は、調節すべきパラメーターのうち、 R_c のみで表されているのに注意。

次に、波数空間和の計算時間 T_{LR} を推定する。式(5)で取り扱う、 $k_{max} \geq |\mathbf{k}|$, $k_x > 0$ を満たす3次元整数ベクトル $\mathbf{k}$ の数は、半径 k_{max} の球の体積の半分にはほぼ一致するので、

$$\frac{1}{2} \times \frac{4\pi}{3}k_{max}^3 = \frac{2\pi}{3}k_{max}^3$$

一方、 $(i, \mathbf{k})$ のペア一つについて掛かる計算時間を t_{LR} とおけば、 $\mathbf{k}$ 一つについて、 N 個の i について計算するので、それを合計すると

$$T_{LR} = \frac{2\pi}{3}k_{max}^3 \times N \times t_{LR}$$

これを、 T_{SR} と同様に、 R_c のみで表すため、式(9)を変形した $k_{max} = B\rho^{1/2}/(\pi\eta)$ で k_{max} を消し、さらに式(2)で B を消し、最後に、また式(9)を変形した $\eta = R_c/\rho^{1/2}$ を使って η を消すと、

$$T_{LR} = \frac{2p^3}{3\pi^2 R_c^3 \rho} N^2 t_{LR} \quad (6.3.3.11)$$

が得られる。式(10)と(11)を足すと、全計算時間を R_c のみの関数 $T(R_c)$ として表すことができる（注： p も ρ も N も t_{SR} も t_{LR} も、ここでは与えられた定数である）。

$$T(R_c) = T_{SR} + T_{LR} = \frac{2\pi}{3} \left(N\rho R_c^3 t_{SR} + \left(\frac{p}{\pi}\right)^3 \frac{N^2}{\rho R_c^3} t_{LR} \right) \quad (6.3.3.12)$$

簡単な数学で、(12)を最小にする R_c の値 R_c^{opt} では、式(12)の右辺の二つの項が等しく

なる、つまり $T_{LR}=T_{SR}$ になることがわかる。それを使うと、

$$R_c^{opt} = \left(\frac{p}{\pi}\right)^{1/2} \left(\frac{t_{LR}}{t_{SR}}\right)^{1/6} \frac{N^{1/6}}{\rho^{1/3}} \quad (6.3.3.13)$$

が得られる。そして、 R_c^{opt} で全計算時間 T^{opt} は、

$$T^{opt} = 2T_{SR} = 2T_{LR} = T(R_c^{opt}) = \frac{4\pi}{3} \left(\frac{p}{\pi}\right)^{3/2} \sqrt{t_{SR}t_{LR}} N^{3/2} \quad (6.3.3.14)$$

の値を取る。この式は、計算時間の N 依存性は $O(N^{1.5})$ であることが示している。さらに、式(9)から、 k_{max} の最適値 k_{max}^{opt} と η の最適値 η^{opt} を R_c^{opt} の関数として表すと

$$k_{max}^{opt} = \frac{p}{\pi R_c^{opt}} \quad (6.3.3.15)$$

$$\eta^{opt} = \frac{R_c^{opt}}{\sqrt{p}} \quad (6.3.3.16)$$

になる。式(13)(15)(16)のパラメーターが実際に妥当な値を与えることは、Fincham (1994)が実例を示しているので、ここでは省略する。

ともあれ、以上の解析で、与えられた精度 ε で、 R_c 、 k_{max} 、 η の3パラメーターを、計算量が最小になるように調節した場合は、その計算量は $O(N^{1.5})$ になることがわかった。

[2] 実用的なパラメーター設定の例

以上で紹介した Fincham (1994)では、エwald法で静電相互作用を計算することだけに集中して解析している。それはそれでいいのだが、一方、MD プログラムでよく使われるのは「エwaldの実空間と LJ に同じ R_c を適用し、一つのサブルーチン内で両方計算する」という方式である。実は、筆者自身のソフト PEACH でもその方式を使っているのだが、その場合、LJ の精度も含めて、エwald法の精度を解析する必要がある。ここでは、一例として、Komeiji et al. (2000) でのパラメーター設定法を紹介する。目標は、エwaldも LJ も、精度が大体 ε になるような、 R_c 、 k_{max} 、 η の組を求めることである。

実空間と波数空間の収束性は、式(7)(8)と同じだが、ここに LJ の条件も突っ込む。 R_{ij} を、物質系内の二つの原子間の LJ 半径の最大値として、LJ の6乗項のみを考慮すると、

$$\varepsilon = \exp\left(-\left(\frac{R_c}{\eta}\right)^2\right) = \exp\left(-\left(\frac{\pi\eta k_{max}}{L}\right)^2\right) = \left(\frac{R_{ij}}{R_c}\right)^6 \quad (6.3.3.17)$$

である。未知数3つ、式3つだから、これ以上の最適化の余地はなく、

$$R_c = \frac{R_{ij}}{\sqrt[6]{\varepsilon}} \quad (6.3.3.18)$$

$$\eta = \frac{R_c}{\sqrt{-\ln(\varepsilon)}} \quad (6.3.3.19)$$

$$k_{max} = -\frac{B \ln(\varepsilon)}{\pi R_c} \quad (6.3.3.20)$$

が得られる。水—タンパク質系ならば、条件として、 R_{ij} （普通は4 Åぐらい）、箱の一辺 B 、精度 ε （最悪でも 10^{-3} ぐらい）を入力すれば、それに応じて、式から R_c 、 η 、 k_{max} が得られる。

結局、この方法は、LJ の R_c に合わせて、実空間和をペアリストで計算している。LJ の R_c は、通常一定だから（10–15 Å ぐらい）、その計算量 T_{SR} は深く考えるまでもなく、 $O(N)$ である。一方、波数空間の計算量 T_{LR} は、式(11)を見ればわかるように、 R_c が一定ならば、 $O(N^2)$ になる。ただし、波数空間は多重時間刻み幅を使って計算を間引くこともできるので（付録 3A3 に一例あり）、 N が数千から数万体程度なら、さほど気にはならない。だが、それ以上になると、6.4 節の PME などが欲しくなる。

以上で紹介した以外にも、いろいろな条件設定法があるだろう。だが、信頼できる応用ソフトを使うならば、まずは、そのソフトのデフォルトの設定を使えばよいと思う。

6.3.4. エワルド法の排除原子対の扱い方

6.1.4 節で説明した排除原子対の扱いだが、エワルド和の場合は次のように扱う。まず、波数空間 U_{LR} は、式 (6.3.1.3) をそのまま計算する。一方、実空間 U_{SR} は、カットオフ法と同様に排除原子を抜いたペアリストを用いて式(6.3.1.4)を計算し、そこから次の値を引く（Procacci & Marchi, 1996）。

$$\sum_{(i,j):exc} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ij}}{\eta}\right) \quad (6.3.4.1)$$

ここで、 $\operatorname{erf}(x)$ は誤差関数で、 $\operatorname{erf}(x) = 1 - \operatorname{erfc}(x)$ である。

なぜ、(1)を引けばいいかを示しておく。実空間和から、排除ペアによる $1/r$ ポテンシャルを引くと、

$$\begin{aligned} U_{SR} - \sum_{(i,j):exc} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{n}}' \left\{ \sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) - \sum_{j \in exc(i)} \frac{q_j}{r_{ijn}} \right\} \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{n}}' \left[\sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) - \sum_{j \in exc(i)} \frac{q_j}{r_{ijn}} \left\{ \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) \right\} \right] \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{n}}' \left[\sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) - \sum_{j \in exc(i)} \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) \right] \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j \in exc(i)} \frac{q_j}{r_{ijn}} \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ijn}}{\eta}\right) \end{aligned} \quad (6.3.4.2)$$

になる。 $j \in \text{exc}(i)$ は、原子 j が、原子 i の排除原子であることを示す。式(2)右辺第1項は「排除原子を抜いて計算した実空間和」なので、第2項が式(1)にあたる⁷。というわけで、式(1)を計算して、 U_{SR} から引けば、補正できる。なお、この補正項は、多重時間刻み幅法（3.11節）を使う場合は、一番短い時間刻みに合わせないと、精度が下がる（Komeiji, 2000）。

6.3.5. エワルド法のプログラム

エワルド法は、普通は、実空間と波数空間それぞれについて、別々のサブルーチンを用いて計算する。どちらも並列化が容易である。

実空間については、カットオフ法のプログラムとほぼ同様のものを使う。ポテンシャルと力の関数形が違っただけである。並列化の方法も、カットオフ法の場合と同様（6.2.3節）なので、ここでは省略する。

波数空間については、6.3.3節で少し触れたが、以下のように、計算量を半分にする。

$$U_{LR} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} H(\mathbf{k}) \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\} \quad (\text{再 6.3.1.9})$$

では、 $\mathbf{k}=(k_x, k_y, k_z)$ の三つの要素に関する和のうち、一つは、+-で同じ値になる。よって、例えば、 k_z のみ、 $k_z > 0$ で和を取って、2倍にすればよい。つまり、ポテンシャルは、

$$U_{LR} = \frac{4\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0, k_z > 0} H(\mathbf{k}) \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\} \quad (6.3.5.1)$$

力は、式(6.3.1.13)に代えて、

$$\mathbf{F}_{LR}^i = \frac{8\pi q_i}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0, k_z > 0} H(\mathbf{k}) \times \left\{ \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) - \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \right\} \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \quad (6.3.5.2)$$

を、実装する。かくして、波数空間和は、次のようなコードになる。

コード 6.3.5.1: エワルド法による静電相互作用の計算（波数空間）

! カ $f(3, \text{natom})$ とポテンシャル pot_ewk を計算する。

⁷ (2)に1/2が掛かっているの理由は、(2)は重複を許した書き方だからというだけである。(1)は重複を許さない書き方をしているので、1/2が掛かっていない。

```

! なお、 $H(k) = \exp(-(\eta Gk(k))^2/4)/Gk(k)^2$ 
! はは、座標  $r$  によらないので、MD の最初に
! に一回だけ計算して、それを全ステップで用いる
fi(:, :) = 0      ! 力の初期化
epot_ewk = 0      ! ポテンシャル初期化
DO k = 1, nwave
    bsk = 0        !  $bsk = \sum_j q_j \sin(Gk \cdot R_j)$ 
    bck = 0        !  $bck = \sum_j q_j \cos(Gk \cdot R_j)$ 
    DO i = 1, natom
        theta = Gk(1,k)*r(1,i) + Gk(2,k)*r(2,i) + Gk(3,k)*r(3,i)
        sin_theta(i) = sin(theta)
        cos_theta(i) = cos(theta)
        bsk = bsk + q(i)*sin_theta(i)
        bck = bck + q(i)*cos_theta(i)
    END DO
    epot_ewk = epot_ewk + H(k)*(bsk**2 + bck**2) !ポテンシャルの計算
    csk(:) = H(k) * bsk * Gk(:,k)
    cck(:) = H(k) * bck * Gk(:,k)
    DO i = 1, natom
        fi(:, i) = fi(:, i) + cck(:)*sin_theta(i) - csk(:)*cos_theta(i)
    END DO
END DO      ! over k
DO i = 1, natom
    fi(:, i) = 8*pi/box**3 * fi(:, i) ! 力
END DO
epot_ewk = 4*pi/box**3 * epot_ewk ! ポテンシャル

```

このコードを見ればわかるように、意外にシンプルに書ける。そして、上記コードの並列化はたやすい。nwave 個の k をプロセッサに等分割して計算させればよい。

6.3.5. エwald法の特徴

長々とエwald法の解説を書いてきたが、ここで紹介した”元祖”エwald法は、現在、応用ソフトではあまり使われていない。むしろ、次節に紹介する、PME 法が生体分子の世界を席巻している。だが、PME 法は、元祖エwald法の波数空間和を FFT で高速化したものだから、物理学的には元祖エwald法と互換性がある。だから、今

まで説明してきた元祖エwald法の特徴の多くは、PME法にも当てはまる（詳細は、次の6.4節）。

応用ソフトはともかく、研究者個人が自作する試験用プログラムでは、元祖エwald法は今でもよく使われている。式が単純だから、プログラムするのも並列化も、さほど難しくない（11.3節に実測データあり）。また、ポテンシャル空間が滑らかであるため、MDが安定に走る。実空間と波数空間それぞれに、 $\text{erfc}(x)$ と $\exp(-x^2)$ という急激な収束関数が掛かっているためである。比較的小さい分子系の研究用としては、適切な方法だと思う。

6.4. PME法

すでに何度か述べたように、Particle Mesh Ewald法、略称PME法は、6.3節で詳しく解説した元祖エwald法の高速度バージョンである。元祖エwald法の計算量は $O(N^{1.5-2})$ だが、PMEでは、高速フーリエ変換（Fast Fourier Transform, FFT）を使って、 $O(N) \sim O(N/\log N)$ にまで落としてある。PME法は、1990年代に発表されてから（Darden et al., 1993, Essmann et al., 1995）、AMBER、CHARMM、NAMD、GROMACSなど、数多くのパッケージソフトに導入され、今日、生体分子のMDでは、静電相互作用計算法の *de fact standard* の地位を確立している。

元祖エwald法に関する議論は、ほぼそのままPME法についても成り立つので、ここでは多くを述べない。元祖エwald法と違う部分を解説するとどめる。

PME法の式であるが、元祖エwald法の公式6.3.1.3-6のうち、波数空間和 U_{LR} (6.3.1.4) のみを変形されている。後の三式はそのままである。以下、 U_{LR} をPME法に変形するが、出発点は、付録6A4の式(6A4.41)の形である。

$$\begin{aligned} U_{LR} &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \left| \sum_{i=1}^N q_i \exp(-i \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right|^2 \\ &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \sum_{i=1}^N q_i \exp(i \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \exp(-i \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \\ &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} H(\mathbf{k}) S(\mathbf{k}) S(-\mathbf{k}) \end{aligned} \quad (6.4.1)$$

この式で、

$$H(\mathbf{k}) = \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \quad (\text{再 } 6.3.1.8)$$

は、元祖エwald法のところですでに紹介した。また、

$$S(\mathbf{k}) = \sum_{i=1}^N q_i \exp(i \mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \quad (6.4.3)$$

は構造因子と呼ばれ、付録6A4で説明したように、デルタ関数のフーリエ変換である。

PME 法では、式(1)を FFT で高速計算することで、元祖エwaldでは $O(N^2)$ だった波数空間和の計算量を、 $O(M \log N)$ にまで落とすことができる。そのアルゴリズムの詳細はここでは省く⁸。PME 法および類似の静電力計算法の原理と精度については、Deserno & Holm (1998ab) がまとめているので、参照のこと。なお、FFT に起因する PME の問題点として、超並列化が難しいことが知られている。

6.5. 多重極展開法

本節では、多重極展開 (Multipole expansion) を利用した静電相互作用の計算方法を紹介する。前節までのエwald法とその高速版の PME 法は、周期境界に対してフーリエ変換を施して計算するのだが、一方、多重極展開法は周期、非周期に関係なく、遠くの相互作用を多重極展開で簡便に計算する。ただし、多重極展開だけでは、計算量はせいぜい数分の 1 か 10 数分の 1 程度しか下げられないが、階層的なツリーアルゴリズム (Hierarchical tree algorithm) と組み合わせることで、 $O(N \log N)$ から $O(N)$ にまで下げることが可能である。並列化効率も高い。

多重極展開とツリー法を組み合わせた多体系シミュレーションは、Barnes & Hut (1986) による重力系のシミュレーションを嚆矢とする。その後、重力系だけでなく、古典力学の多体問題一般に応用されるようになった。生体分子の MD では、Saito (1992) を皮切りに応用されるようになり、例えば、スーパーコンピューター京の代表的な実用例の、ウィルス殻の MD では、多重極展開が使われている (Andoh et al., 2013, 2014)。

以下、この方法のアルゴリズムの概要を説明する。より詳しく知りたければ、Pfalzner & Gibbon (1996)、川添ら (1996)、牧野 (1998)、Kurzak & Pettitt (2006) などを参照のこと。

[1] 多重極展開法の概要～CMM と FMM

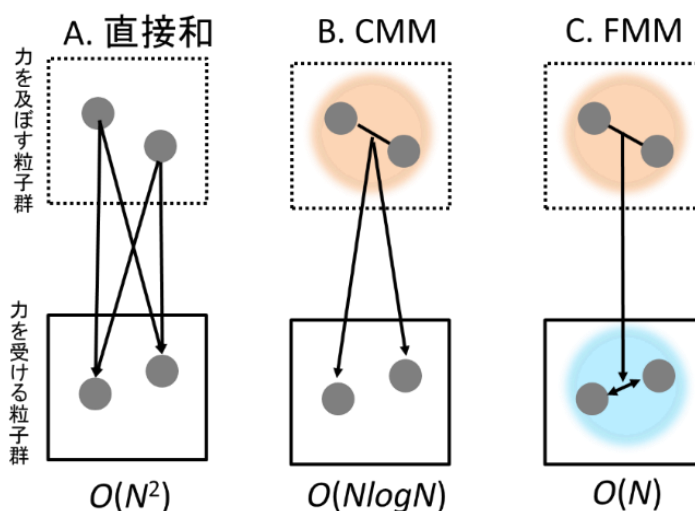
ツリー法を使った多重極展開法には、大別して、Cell Multipole Method (CMM、Ding et al., 1992, Saito, 1992) と Fast Multipole Method (FMM、Greengard &

⁸ PME 法は、少なくとも生体分子の MD 業界では「一人勝ち」である割には、記述が短いと思われるかも知れない。正直に書くと、筆者自身は PME 法をプログラムしたことがないから詳細は知らないし、それに、元祖エwald→PME の展開は、物理学というよりは応用数学なので、ここでは省略させていただいた。手元の MD の教科書を片っ端から調べると、元祖エwald法はそこそこ詳しくても、PME に関する記述は素っ気ないものばかりである。おそらく、みんな、筆者と同じに「数学の問題だから省略」したのではないだろうか、知らんけど。

Rokhlin, 1987)の二つがある⁹。その二つの概念を、比較対象の直接和と合わせて、図1に示す。力を受ける原子群が実線のセルに、力を及ぼす原子群が点線のセルに入っている。直接和は、図1Aのようにすべての原子の組み合わせを計算するので、計算量は $O(N^2)$ になる。だが、CMMでは、力を及ぼす原子群を「多重極を持つ疑似粒子 (multipole

pseudoparticle)」(図1Bの薄橙色の球)に置き換えて計算することで、計算量を $O(N \log N)$ にまで落とす。さらに、FMMは、図1Cのように、力を及ぼす原子群(図1Cの薄橙色の球)だけでなく、力を受ける側もいったん一つの粒子(図1Cの水色の球)として力を受けたあと、それを個々の原子に分配する。これで計算量が $O(N)$ にまで落ちる。

図 6.5.1 直接和と多重極展開の概念



CMM と FMM では、計算量は後者の方が少ない。だが、 $\log N$ の増加は遅いので、それほど差がない、と思っても構わない。また、プログラムはFMMのほうが複雑である。そこで、これ以降は、よりシンプルなCMMのアルゴリズムについてのみ説明することにする¹⁰。

[2] 多重極展開

まずは、CMM法の多重極展開について説明する。図2のように、一つのセルの中の原子群 $j=1, \dots, n$ が、セル外の原子一個に及ぼすポテンシャルを多重極展開する。ここ

⁹ このCMMとFMMの名前の使い分けは、あまり正確ではなく、本書内の便宜的なものだと思ったほうがいい。というのは、FMMも、Cellのmultipoleを使うわけだから、CMMの一種と言っても問題ないし、実際、そんなニュアンスで使われている文献も散見する。なお、ここでいうCMMのアルゴリズムは、Saito (1992)のParticle-Particle Particle-Cell (PPPC)法と、基本的に同じものであることにも留意されたし。

¹⁰ 実は、筆者は、CMM (PPPC)はプログラムに実装したことがあるが、FMMの経験はない、というのが、本当の理由だったりする。

では、多重極展開の中心はセルの幾何中心とし¹¹、さらに議論しやすくするために、この幾何中心を、原点 0 とする。原子 j は、 q_j の電荷をもち、その位置を $\mathbf{a}_j$ とする。また、力を受ける原子 i は、原点から見て $\mathbf{r}$ の位置にある。すると、原子 i から見た j の位置は、 $\mathbf{r}_j = \mathbf{a}_j - \mathbf{r}$ になる。

多重極展開は数学の公式集に載っているから、それを使うと、原子群 $j=1, \dots, n$ が i に及ぼすポテンシャル U は、4 重極

子までの展開では、以下のように近似される（Pfalzner & Gibbon, 1996）。

$$\begin{aligned}
 U &= \sum_{j=1}^n \frac{q_j}{r_j} = \sum_{j=1}^n \frac{q_j}{|\mathbf{a}_j - \mathbf{r}|} \\
 &\approx \frac{Z}{r} \quad \text{単極子 monopole} \\
 &+ \frac{\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{r}}{r^3} \quad \text{双極子 dipole} \\
 &+ \frac{1}{2} \sum_{\alpha=x,y,z} Q_{\alpha\alpha} \left(-\frac{1}{r^3} + \frac{3r_\alpha^2}{r^5} \right) + \sum_{\alpha < \beta} Q_{\alpha\beta} \left(\frac{3r_\alpha r_\beta}{r^5} \right) \quad \text{4 重極子 quadrupole}
 \end{aligned}
 \tag{6.5.1}$$

ただし、添え字 α と β は x, y, z 成分を表す。また式(1)に現れる多重極子モーメント、 $Z, \boldsymbol{\mu}, Q$ は、以下の式で定義される。

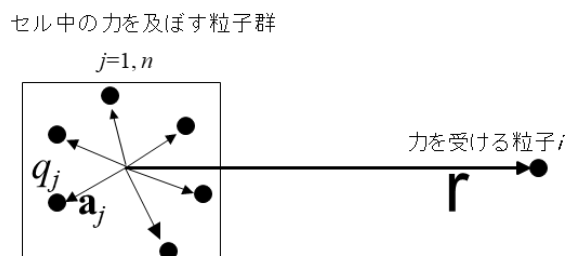
$$Z = \sum_{j=1}^n q_j \tag{6.5.2}$$

$$\boldsymbol{\mu} = \sum_{j=1}^n q_j \mathbf{a}_j \tag{6.5.3}$$

$$Q_{\alpha\beta} = \sum_{j=1}^n q_j a_{\alpha j} a_{\beta j} \tag{6.5.4}$$

式(2)の Z はセルの単極子モーメント（つまり電荷）でスカラー、(3)の $\boldsymbol{\mu}$ は双極子モーメントでベクトル、(4)式の Q は 4 重極子モーメントで 3x3 行列のテンソルである¹²。これを 8 重極、16 重極、... と増やしていけば、計算精度は上がるが、一方、式は

図 6.5.2 多重極展開。 $\mathbf{r}$ と $\mathbf{a}_j$ はセルの幾何中心を原点にした位置ベクトル。



¹¹ 理論上は、多重極展開の中心はどこに取ってもよい。重力の場合は、双極子モーメントが 0 になる、というメリットがあるので、重心を展開の中心に取る。だが、静電力の場合は、そのようなメリットはないので、筆者が PEACH に実装したときは、セルの幾何中心の周りに展開した。それが一番、楽だからである。

¹² 4 重極子モーメントを式(4)で定義したのは、Pfalzner & Gibbon (1996) に合わせたからである。だが、例えば、 $Q'_{\alpha\beta} = \sum_{j=1}^n q_j (3a_{\alpha j} a_{\beta j} - \delta_{\alpha\beta} a_j^2) / 2$ など他にもいくつか形があり、それに

加速的に複雑になり、計算時間も増える。ただし、増え方は $O(1)$ 、つまり N に依存せず、定数倍になるだけである。

ともあれ、式(2)-(4)は、セル内の原子 j の位置と電荷だけに関する量である。また、式(1)の右辺は、(2)-(4)の多重極モーメントと、セルと原子 i 間の相対ベクトル $\mathbf{r}$ だけでできている。つまり、 i と個々の j の相対ベクトル $\mathbf{r}_j$ は存在しない。 i と個々の原子 j との相互作用ではなく、 i とセルとの相互作用として計算していることが、式からもわかる¹³。

後述のように、CMM 法では、複数の子セル（子粒子 child cell/particle）の多重極から、より上位の親セル（親粒子 parent cell/particle）の多重極モーメントを計算する。そのため、複数の子セルから、一つの親セルの多重極モーメントを計算する式を示しておく。図3のように、親粒子の展開中心を原点 O とおく。 $I=1, \dots, M$ の子粒子それぞれが、 O から見て $\mathbf{b}^I$ の位置を中心に、式(2)(3)(4)の多重極 Z^I 、 μ^I 、 Q^I を持つとする。その場合、原点 O を中心にした多重極モーメント、 Z^p 、 μ^p 、 Q^p は、以下の式で表される（証明略）。例によって、 $\alpha, \beta=x, y, z$ 。

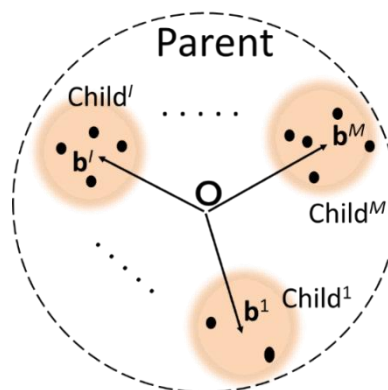


図 6.5.3 多重極の合成

$$Z^p = \sum_{I=1}^M Z^I \quad (6.5.5)$$

$$\mu^p = \sum_{I=1}^M (\mu^I + Z^I \mathbf{b}^I) \quad (6.5.6)$$

$$Q_{\alpha\beta}^p = \sum_{I=1}^M (Q_{\alpha\beta}^I + Z_I b_{\alpha}^I b_{\beta}^I + \mu_{\alpha}^I b_{\beta}^I + \mu_{\beta}^I b_{\alpha}^I) \quad (6.5.7)$$

式(5)の単極子モーメントは、電荷の和だから自明。式(6)の双極子モーメントは、個々の子粒子自身の双極子モーメントの和と、子粒子を点電荷とみなしたときの双極子モーメントの和になっている。式(6)の四重極子モーメントは、物理的イメージはつかみにくい、 α, β について対称な式になっているのに注意。以上の式を使って、CMM 法では、小さなセルの多重極モーメントから大きなセルの多重極モーメントを構築する。

[3] CMM 法の計算量

前述のように、多重極展開はツリー法とペアで使われて、初めて、計算量を落とすことが可能である。ツリー法では、近くの原子からの力は直接和で計算し、遠くの原

応じて、ポテンシャルの表式も変わる。ただし、流儀の問題だから、多重極モーメントとポテンシャルの整合性取れていれば、問題ないはず。

¹³ 多重極展開は、ルジャンドル多項式の応用例の一つである。詳しくは、物理数学の教科書を参照のこと。

子はまとめて疑似粒子にして式(1)の多重極展開で計算する。それにより、本来 $O(N^2)$ の計算量を $O(N \log N)$ に落としている。そのあらましを説明する（細部は少し違うが、本質的には、Hernquist、1988 と同じ）。

計算対象は、話を簡単にするため、半径 R の球に閉じ込められた N 体系とする（図 4A）。この系の体積は $4\pi R^3/3$ だから、原子の数密度 D は次式である。

$$D = \frac{3N}{4\pi R^3} \quad (6.5.8)$$

この式を R について解いて、 N で表しておく。

$$R = \left(\frac{3N}{4\pi D} \right)^{1/3} \quad (6.5.9)$$

さて、中心の原子 i が直接和で相互作用する R_c 内の原子数を n_{near} （図 4 で灰色に塗った部分）、多重極展開で相互作用するセルの数を n_{dist} とする。一つの原子との直接和の相互作用に掛かる計算時間を t_{near} 、一つのセルとの多重極相互作用の計算時間を t_{dist} とおくと、全ての相互作用の計算時間 T_{tot} は、次式になる。

$$T_{tot} = N(n_{near}t_{near} + n_{dist}t_{dist}) \quad (6.5.10)$$

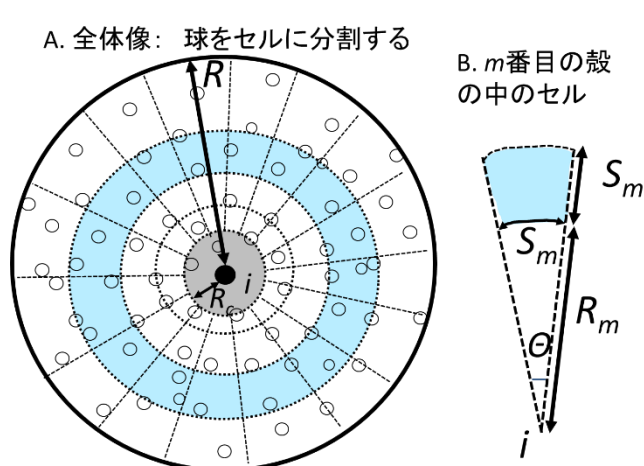
式(10)右辺の()内は、一つの原子 i の全相互作用の計算時間だから、それを N 倍すると、 N 体系の全計算時間 T_{tot} になるわけだ。それで、 T_{tot} を求めるには、 n_{near} と n_{dist} を計算して式(10)に代入すればよい。

まず、 n_{near} は、直接和で計算する原子の数だから、(原子の数密度) $\times$ (半径 R_c の球体積)であるので、

$$n_{near} = \frac{4\pi R_c^3 D}{3} \quad (6.5.11)$$

次に n_{dist} を求める。ポイントは、図 4A で、 R_c より遠い部分の空間は殻に分割し、さらにその殻をセルに分割する。個々のセルを一つの疑似粒子とみなすので、その数が n_{dist} になる。 m 番目の殻（図 4 の水色の部分）は中心から R_m だけ離れており、このセルは、一辺が S_m の立方体で近似し、遠くに行くほど大きくなるようにする。ここで、精度を決める入力パラメーター θ （見込み角、Opening angle）を設定すると、 θ と R_m と S_m の関係は、図 4B から明らかなように、

図 6.5.4 ツリー法の場合



$$\theta = \frac{S_m}{R_m} \quad (6.5.12)$$

である。以上の設定のもとで、半径 $R_c \sim R$ 間の殻 m の全数を N_{shell} とおいて求めよう。

図 4B を眺めて、さらに式(12)を使うと

$$R_{m+1} = R_m + S_m = (1 + \theta)R_m$$

が成り立つ。 $R_0 = R_c$, $R_{N_{shell}} = R$ だから、

$$R = (1 + \theta)^{N_{shell}} R_c$$

であるが、この両辺の自然対数を取り、整理すれば

$$N_{shell} = \frac{\log(R/R_c)}{\log(1+\theta)} \quad (6.5.13)$$

となる。また、一つの殻内に含まれるセルの数 n_{cell} は、セルを立方体で近似しているから、殻の面積 $4\pi R_i^2$ をセルの一つの面の面積 S_m^2 で割った、

$$n_{cell} = \frac{4\pi R_i^2}{S_m^2} = \frac{4\pi}{\theta^2} \quad (6.5.14)$$

である。ただし、式(12)を使った。 n_{dist} は、 N_{shell} と n_{cell} の積だから、

$$n_{dist} = N_{shell} n_{cell} = \frac{4\pi \log(R/R_c)}{\theta^2 \log(1+\theta)}$$

式(9)を使って R を消し、

$$= \frac{4\pi \log\left(\frac{3N}{4\pi D R_c^3}\right)}{3\theta^2 \log(1+\theta)}$$

$\log(1+\theta) \div \theta$ を使うと

$$\cong \frac{4\pi \log\left(\frac{3N}{4\pi D R_c^3}\right)}{3\theta^3} \quad (6.5.15)$$

と近似できる。

こうして求まった n_{near} (11) と n_{dist} (15) を式(10)に代入すれば

$$\begin{aligned} T_{tot} &\cong N \left\{ \frac{4\pi D R_c^3}{3} t_{near} + \frac{4\pi \log\left(\frac{3N}{4\pi D R_c^3}\right)}{3\theta^3} t_{dist} \right\} \\ &= \frac{4\pi N}{3} \left\{ R_c^3 D t_{near} + \frac{\log N - \log\left(\frac{3}{4\pi D R_c^3}\right)}{\theta^3} t_{dist} \right\} \end{aligned} \quad (6.5.16)$$

が、計算時間である。ここで、 $N \rightarrow \infty$ にもっていけば、

$$T_{tot} \rightarrow \frac{4\pi t_{dist}}{3\theta^3} N \log N \quad (6.5.17)$$

になる。よって、この方法の計算コストは $O(N/\log N)$ であることがわかった。なお、式(17)を見ると、計算量 T_{tot} は θ^{-3} にも比例する。図 3B のように見込み角 θ が小さければ小さいほど、セルが小さくなるため、計算精度は上がるが、その分 $O(\theta^{-3})$ で計算量が増える。

補足すると、式(16)の右辺第1項は近距離相互作用で $O(N)$ 、第2項は遠距離相互作用で $O(N \log N)$ の計算量になる。上記のに、系が大きくなれば、遠距離力の寄与が計算時間のほとんどを占めるようになる。だが、小さい系では、近距離力の計算量は無視できない。

以上、CMM法の計算量は、原子数 N 、粒子密度 ρ 、近距離切断半径 R_c 、見込み角 θ に依存する。そして、計算量の N 依存性は、 $N \rightarrow \infty$ で $N \log N$ に近づく。

[4] ツリー構造の構築

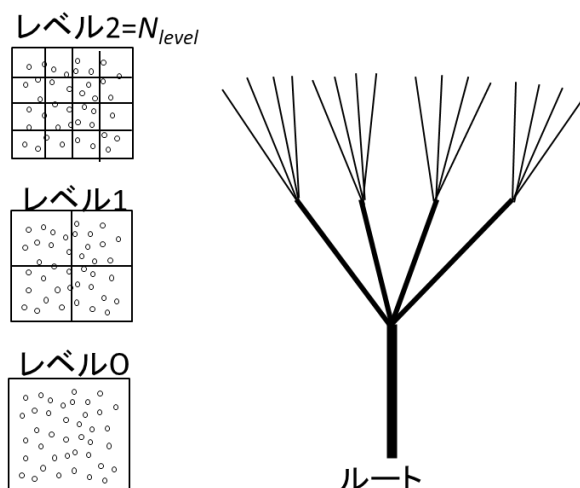
以上で紹介したように、CMM法やFMM法では、力を受ける原子から見て、遠くの原子ほどたくさん数をまとめてセルに入れる。だが、図4Aのように、力を受ける原子 i それぞれに関して球対称に空間を分割していたら、それだけで計算時間を食ってしまい、高速化できない。そこで、「ツリー構造 (Tree structure)」を作って、相互作用を計算することになる。

このツリー構造とは、空間を階層的に分割することを指す。図5に、階層的ツリー構造を模式的に示した。はじめに、対象の原子系を一つの大きなセルに入れる。周期境界ならば基本ボックスがこれに対応する。これを階層＝レベル0のルートセルとして、さらに8分割し（図は2次元なので4分割）、それをレベル1のセルとする。これをさらに8分割し...、というように分割作業を与えられた最上レベル (N_{level}) まで行う。こうして出来上がった階層的なセル群は、ちょうど、図5の木のような関係を持つので、これを「ツリー構造」と呼ぶわけだ。

ツリー構造を構築したところで、最上層 (N_{level}) の個々のセルについて、近距離相互作用（直接和）するセルリストと遠距離相互作用（多重極展開）するリストを作る。ポイントは「原子と原子」や「原子とセル」ではなく、「セルとセル」の相互作用リストを作ることである。つまり、原子の有無に関わらず、まずは空間を分割する、ということ。最上層（最小セル群）のあるセル I についての、相互作用セルのリストは次のように作る。相互作用相手のセルをセル J とする。レベル $0 \rightarrow 1$

$\rightarrow \dots \rightarrow N_{level}$ の順に、セル IJ 間の距離 R_{IJ} とセル J の一辺 S_J が、式(18)を満たすまで、セルを分割していく。見込み角 θ は、すでに説明した通り、精度を決める入力パラメ

図 6.5.5 階層的ツリー構造。MD は 3 次元で行うが、図は 2 次元で説明。



ーターの一つである。

$$\frac{S_j}{R_j} \leq \theta$$

(6.5.18)

式(18)の条件のセル j にま
で分割したか、あるいはセル j
が最上層 N_{level} になったとき、
セル j を、次の基準で近接リ
ストと遠距離リストに振り分
ける。

$$\cdot R_j \leq R_c \quad \rightarrow$$

近接リスト

$$\cdot \text{それ以外} \quad \rightarrow$$

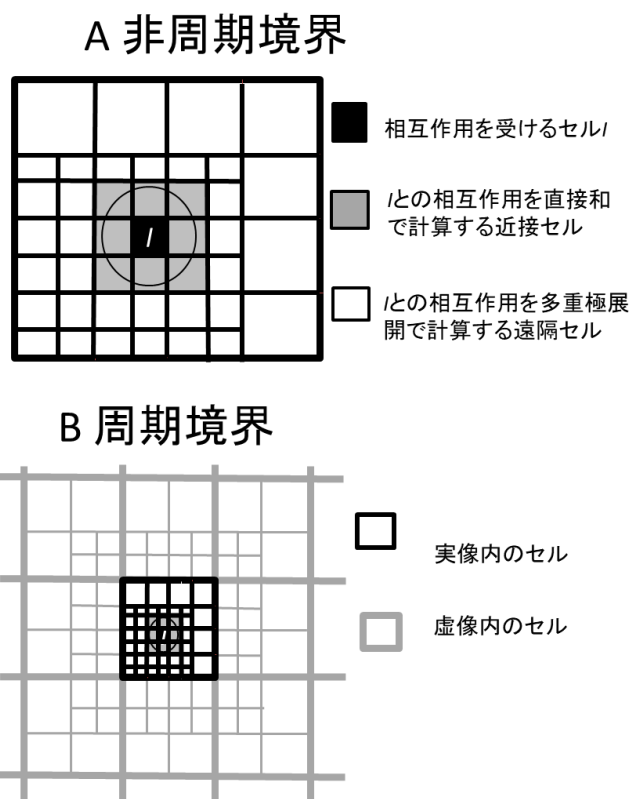
遠距離リスト

作成したセル—セル相互作
用リストは、例えば、図6の
ようになる。非周期境界が図
6Aであるが、図5のような構
造を、ツリーアルゴリズムで

作るとこうなるわけ。周期境界の場合は、図6Bで示すように、虚像を周期的に重ね
て、それぞれの実像への寄与を計算する（マクロ展開という、Lambert et al.,
1996）。

以上で説明したツリー法の実装は、おそらく、一番単純なもので、実際にはもっと
いろんな方法があるようだ。

図 6.5. 6 ツリー構造とセルの分類



[5] CMM 法のプログラム

CMM 法を使った MD プログラムの概略を、疑似コードに示す。速度ヴェルレ法を使っ
ている。詳細は ! 以下のコメントに記載しておいた。

なお、ここで示したは、単一時間刻み幅法だが、近距離力と遠距離力に多重時間刻
み幅法（第3章）を導入し、高速化することも可能である。

コード 6.5.1 CMM 法

CALL mktree ! 階層的ツリー構造のセル—セル相互作用リスト作成

DO i = 1, nstep! 時間積分

CALL atomcell ! 原子座標を使って、最上レベルの N_{level} セルに、
! 原子を振り分ける。

```

CALL cmm_pole ! Nlevel -> root の順に、すべてのセルの
               ! 多重極モーメントを計算する
v = v + h/2 * f/m ! 速度ヴェルレ法：速度更新
r = r + h * v     ! //：座標更新
CALL calfor (f)
               ! 力の更新。このサブルーチンの中で
               !      cmm_near 近距離セルからの力
               !      (静電力とLJ力の直接和)
               !      cmm_dist 遠距離セルからの力
               !      (静電力を多重極展開で計算)
               ! の二つのサブルーチンを呼ぶ。
v = v + h/2 * f/m ! 速度ヴェルレ法：速度更新
END DO

```

[6] CMM 法の入力パラメーター

すでに述べた通り、CMM 法の入力パラメーターは、ツリーの深さ N_{level} 、近接原子切断半径 R_c 、見込み角 θ 、多重極展開の次数の4つである。計算精度と計算時間は、これらに依存する。

N_{level} を大きくすると、最小セルが小さくなるので、ポテンシャルが球対称に近づくので、計算精度的には良い。一方、最小セルが小さすぎると、メモリーや計算のオーバーヘッドが大きくなるデメリットもある。

R_c は大きいほど計算精度は上がるが、同時に、計算量も増える。なお、静電力の近接相互作用とLJを一緒のループで計算する場合は、 R_c はLJの最小カットオフ半径（8 Å程度）以上にする必要がある。

見込み角 θ は、小さいほど計算精度は上がるが、前述のように計算量は $O(\theta^{-3})$ で増えるから、小さくするにも限度がある。なお、Saito (1992)によるPPPC法の実報では、 θ は定数ではなく、距離 R_m の関数で、遠くにいけばいくほど、大きくなるようにしている。理由は「重力系と違い、溶液中の生体分子の場合、静電力の遮蔽効果が見込まれる」ためである。ただし、本書では、Barnes & Hut (1986)のまま、 θ を定数として扱った。

多重極展開の次数は、当然大きいほど、精度が上がる。そして、例によって、計算量も、1のオーダー（原子数 N には依存しない）で増える。

これらパラメーターの調整方法は、筆者は、寡聞にして、決定版を知らない。いずれにせよ、計算機シミュレーションのあちこちに出没する「精度と速度はトレードオフ」の関係はここでも健在である。

[7] 多重極展開に関する補遺とまとめ

さて、CMM 法を中心に多重極展開法を紹介してきた。最後に、CMM だけでなく、FMM も含めて、多重極展開に関して、残された点を議論してみる。

エワルド法で議論した表面項 (6.3.2 節) は、CMM や FMM でも、除いておかないと、拡散する分子系の MD は破綻してしまう。そのため、 $\mathbf{M}$ を基本ボックスの双極子モーメントとして、表面項

$$U_{surf} = \frac{2\pi}{3V} \mathbf{M}^2 \quad (\text{再 6.3.2.1})$$

を、ハミルトニアンから引いて、計算する (Challacombe et al., 1997, Yoshii et al., 2018)。ただし、これは、基本ボックスが立方体の場合で、一般的な平行六面体ならば、

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} \quad (\text{再 6.3.1.6})$$

を引くことになる。

ところで、多重極展開には、NVE-MD、つまりミクロカノニカル条件でのエネルギーと重心運動の保存が悪い (4.2 節)、という欠点がある (Hernquist, 1987; Bishop et al., 1997)。エネルギーの保存が悪いのは、6.1.3 節で議論した条件、ポテンシャルエネルギー局面がなめらかであること、を満たしていないからである。ある時間ステップから次のステップの間に、ある原子がセルを移動すれば、その原子が及ぼす力は不連続に変化する可能性が高い。また、そのため、カットオフの場合に比べれば小さいが、切断ノイズに近いものが生じ、結果としてエネルギーのドリフトが起こってしまう。もう一つ、重心運動の保存が悪いのは、遠くの原子からの力を、まとめて多重極展開で近似しているため、原子対 ij 間の相互作用が、正確には $f_{ij} = -f_{ji}$ とはならない、つまり、作用反作用の法則が厳密には成り立たないことに起因している。これらの問題点は、とりあえず、重心運動を凍結し、NVE-MD ではなく、NVT-MD や NPT-MD を行えば、顕在化はしない。もちろん、多重極展開を高次にしていけば、誤差は小さくなるはずである。

こういう問題があるせいか、本書執筆中の 2023 年時点の生体分子の MD 業界を見回すと、CMM も FMM もあまり使われていないようだ。圧倒的に、PME にシェアを取られている。PME は前段落で述べた問題は生じないし、生体分子の MD のターゲットの多くは、数万から数十万原子体で、その大きさだと多重極展開のメリットが、PME に比べて見えて来ない。

だが、PME の FFT 部分は超並列計算に不適だが、FMM にはその欠点がない。よって、大規模系に対して、FMM を積極的に活用しているソフトもある。その様な例として、京や富岳上での超並列計算で有名な、MODYLAS を挙げるができる (Andoh et al., 2013, 2020, Yoshii et al., 2018)。MODYLAS では、基本的には FMM とエワルドを組

み合わせたアルゴリズム (Schmidt & Lee, 1991, Figueirido et al., 1997) を採用し、それを、様々な方法で高速化している。実装の詳細は、開発者の岡崎・吉井 (2011) の教科書を参照のこと。MODYLAS は、ウィルス殻などの超大規模系の MD で成功を収めている (Andoh et al., 2014)。

第6章のまとめ

生体分子系では、通常、分子間相互作用として、LJ と静電相互作用を計算する。特に、後者は長距離力で収束が遅く、一方、計算量は MM-MD のホットスポットである。よって、静電相互作用の、精度を保ちつつ計算量を下げることが重要で、古くから、様々な工夫がなされてきた。

静電相互作用計算法として、1990 年代までは遠距離をカットオフして計算していたが、様々な問題が明らかになった。その後、カットオフをしないで正確に計算する方法が実用化され、現在に至っている。そのような方法には、大別して、フーリエ変換を使う方法（エwald法やその高速版の PME 法）と多重極展開を使う方法（CMM 法や FMM 法）がある。中でも、生体分子の MD では、PME 法が標準的な方法として広く使われている。一方、多重極展開は、超巨大系の計算で成果を挙げている。

付録 6A1. 周期系境界条件におけるポテンシャルと力(直接和)

周期境界での静電相互作用ポテンシャルの式(6.2.1.6)は、そのまま MD で使われることはまずないが、一方、エwald法や FMM 法などの出発点になる、大事な式である。そこで、わかってる人には自明な話ではあるが、ちょっとだけ、確認しておく。

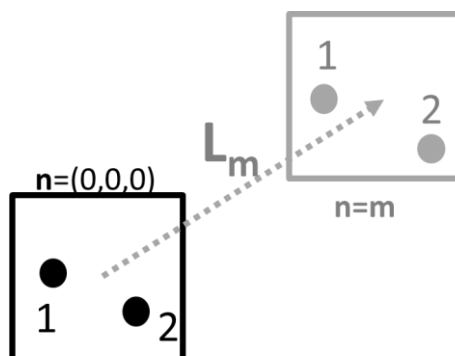
この式をもう一度眺めてみる。

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij} (r_{ijn})$$

(再 6.2.1.6)

$i=1, \dots, N$ の和は、基本セル（実像）内の粒子全部が受けるポテンシャルを計算する、ということになる。 $\mathbf{n}$ に関する和は、実像 $\mathbf{n}=(0,0,0)$ と虚像 $\mathbf{n} \neq (0,0,0)$ すべてに関する和である。ここで ‘印は実像だけ $i=j$ の項を除く、という意味。 j に関する和は、相互作用する相手ということ。1/2 が掛かっているのは、基本セル内の相互作用についてはダブルカウントを避けるため、一方、虚像と

図 6A1. 1 実像 $\mathbf{n}=0$ と虚像 $\mathbf{n}=\mathbf{m}$



の相互作用については、実像と虚像の間でポテンシャルエネルギー u_{ij} を半分づつに分け合っているためである。

ここで、立ち止まる。実像内でのダブルカウントを避けるのというのは、もちろん、よくわかる。実像内では、 $j > i$ だけ計算するから、

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N u_{ij}(r_{ij}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N u_{ij}(r_{ij})$$

と書き直しても構わない。実際、プログラム実装は、右辺のようにして、計算量を減らすのが普通だ。だが、実像と虚像との間の相互作用はどうなのだろう？ $1/2 u_{ij}$ にしたら、力（ u_{ij} の座標微分）まで半分になってしまうではないか？ それは物理学的にオカシイのでは？

この疑問に対する答えは、「いえ、式(6.3.1.1)のまま、ポテンシャルに $1/2$ をつけた形で正しいです。これを距離微分して得られた力には $1/2$ が掛かりません。ご心配なく」である。それは以下のように説明できる。

話を簡単にするため、図1のような $N=2$ の系を考える。ここで、式(6.1)の U のうち、基本セル $n=(0,0,0)$ と、虚像の一つ $n=m$ （基本セルからベクトル $\mathbf{L}_m$ 離れている）との相互作用ポテンシャル U_m を計算すると、

$$\begin{aligned} U_m &= \frac{1}{2} (u_{11}(|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_1 - \mathbf{L}_m|) + u_{12}(|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2 - \mathbf{L}_m|) + u_{21}(|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1 - \mathbf{L}_m|) \\ &\quad + u_{22}(|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_2 - \mathbf{L}_m|)) \\ &= \frac{1}{2} (u_{11}(|\mathbf{L}_m|) + u_{12}(|\mathbf{r}_{12} - \mathbf{L}_m|) + u_{12}(|\mathbf{r}_{21} - \mathbf{L}_m|) + u_{22}(|\mathbf{L}_m|)) \quad (6A1.1) \end{aligned}$$

ただし、 $u_{12}=u_{21}$ を使った。これを、 $\mathbf{r}_1$ で微分して、虚像 m からの粒子1に掛かる力 $\mathbf{f}_{m1}$ を計算すると、

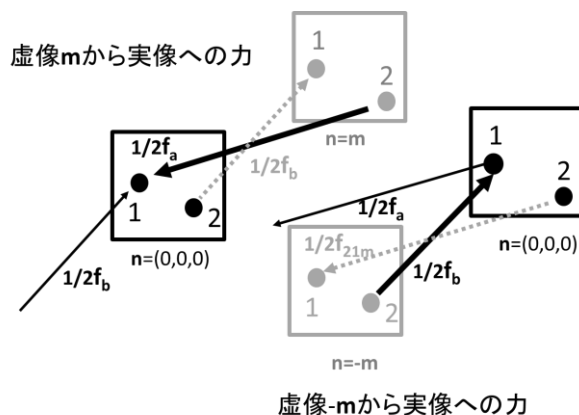
$$\begin{aligned} \mathbf{f}_m &= -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_1} U_m = -\frac{1}{2} \frac{\partial u_{12}(|\mathbf{r}_{12} - \mathbf{L}_m|)}{\partial \mathbf{r}_1} - \frac{1}{2} \frac{\partial u_{12}(|\mathbf{r}_{21} - \mathbf{L}_m|)}{\partial \mathbf{r}_1} \\ &= -\frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{12} - \mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{12} - \mathbf{L}_m|} (\mathbf{r}_{12} - \mathbf{L}_m) + \\ &\quad \frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{21} - \mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{21} - \mathbf{L}_m|} (\mathbf{r}_{21} - \mathbf{L}_m) \quad (6A1.2) \end{aligned}$$

係数を除き、第1項と第2項をそれぞれ、 $\mathbf{f}_a$ 、 $\mathbf{f}_b$ と定義すると

$$\mathbf{f}_m = \frac{1}{2} \mathbf{f}_a + \frac{1}{2} \mathbf{f}_b \quad (6A1.3)$$

さて、この二つの項を考える。 $\mathbf{f}_a$ は、

図 6A1.2 虚像から実像への力



$$\mathbf{f}_a = -\frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m)$$

だから、虚像 m の粒子 2 が $\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m$ だけ離れた実像 1 に及ぼす力である（図 6A1.2 左上 実太線）。一方、 $\mathbf{f}_b$ は、

$$\mathbf{f}_a = \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m)$$

だから、実像の粒子 1 が虚像 m の粒子 2 に及ぼす力の形をしている（同 点線）が、実際には、実像の粒子 1 が力を受けるわけである（同 実細線）。というわけで、粒子 1 には、普通に考えられる力 $\mathbf{f}_0$ が、半分掛かっている、それ以外に、 $\mathbf{f}_b$ が半分だけ掛かっているわけである。

実は、これと全く同じ力が、虚像 m と実像をはさんで対称に位置にある虚像 $-m$ から掛かっているのである。式(6A1.2)に倣って、 $-m$ からの力を計算すると、 $\mathbf{L}_{-m}=\mathbf{L}_m$ だから、

$$\begin{aligned} \mathbf{f}_{-m} &= -\frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{12}+\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{12}+\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{12} + \\ &\mathbf{L}_m) + \frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{21}+\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{21}+\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{21} + \mathbf{L}_m) \\ &= +\frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{21}-\mathbf{L}_m) \\ &\quad -\frac{1}{2} \frac{u'_{12}(|\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m|)}{|\mathbf{r}_{12}-\mathbf{L}_m|}(\mathbf{r}_{12} \\ &\quad - \mathbf{L}_m) = \frac{1}{2}\mathbf{f}_b + \frac{1}{2}\mathbf{f}_a \end{aligned}$$

(6A1.4)

となるので、 $\mathbf{f}_m$ と全く一致する(6A1.3. 左下)。つまり、

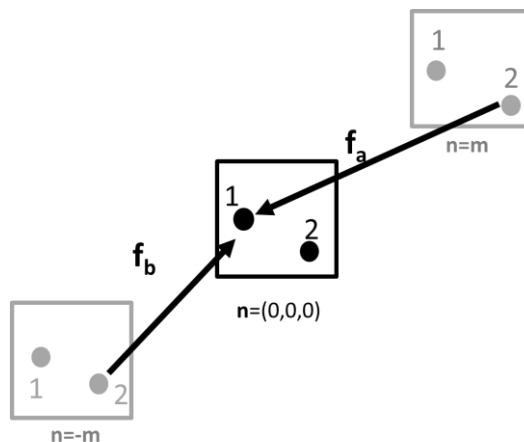
$$\mathbf{f}_m + \mathbf{f}_{-m} = \mathbf{f}_a + \mathbf{f}_b$$

である。

まとめると、二つの虚像(m と $-m$)の粒子 2 からの粒子 1 への力を足し合わせれば、図 6A1.4 のように、それぞれの虚像から独立に、1/2 が掛からない、力が働いているとみなせるわけである。

ということで、式(6.3.1.1)に、1/2 が付いているおかげで、ポテンシャルだけでなく、力の重複も避けることができるわけだ。よって、これから出発して、式を変形して、エワルド法や FMM 法を導出するのは、何の支障もない。

図 6A1.3 虚像 m と $-m$ の粒子 2 から実像 1 への力

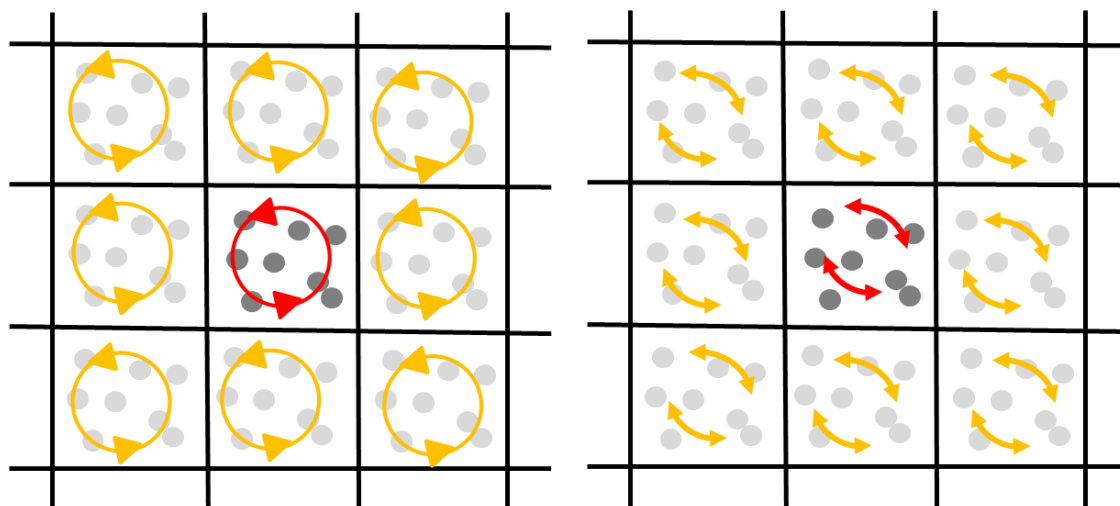


なお、付録の付録として、粒子の自分自身の虚像との相互作用は、ポテンシャルは値を持つが、力は0になることを確認しておく。それは式 6A1.1 の u_{ii} を $\mathbf{r}_i$ で微分すると0になることからわかる。虚像は実像の動きに沿って平行移動するだけだから、虚像と実像の間には力は働かないのである。

付録 6A2. 周期系境界条件での角運動量保存則の不成立

第2章 2.3 節「保存則」で述べたように、周期境界では角運動量は保存しない。このことを、付録 6A1 で扱った、2 質点系で示しておく。4.4 節で述べたように、周期境界の端から端に像が切り替わる場合（イメージング）には、角運動量が保存しないのは自明である。だが、ここでは、イメージングがない場合、たとえば固体結晶のシミュレーションなどでも、角運動量は保存しないことを示す。

図 6A2. 1 A 角運動量保存？ ありえない！ B 実態は、狭苦しい中で振動



第 2.3 節で使った、角運動量の時間変化の式を、この 2 質点系にあてはめる。ただし、角運動量 L は、格子ベクトル L_n と紛らわしいので、代わりに Λ で表記する。

$$\frac{d\Lambda}{dt} = \sum_{i=1}^2 \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_i^{ex} + \sum_{i=1}^2 \mathbf{r}_i \times \sum_{j \neq i}^2 \mathbf{f}_{ij}^{in} \quad (\text{再 2.3.9})$$

力 $\mathbf{f}^{in}$ は、実像内で 1, 2 が及ぼす力なので、それに起因する角運動量は時間変化しないから、第 2 項は 0 である（2.3 節の議論参照）。力 $\mathbf{f}^{ex}$ は、虚像から実像に及ぼす力を示す。これを書き下すと、6A1 の議論のように、自分自身の虚像からの力の総和は 0 だから無視して、

$$\frac{d\Lambda}{dt} = \mathbf{r}_1 \times \sum_{\mathbf{n} \neq (0,0,0)} \mathbf{f}_{12\mathbf{n}} + \mathbf{r}_2 \times \sum_{\mathbf{n} \neq (0,0,0)} \mathbf{f}_{21\mathbf{n}}$$

と書ける。この式をどういじくっても0にならない（簡単にしようとしても却って複雑になるだけなので、ここで止めておく）。というわけで、周期境界では、角運動量は保存しない。

直観的にも、周期境界で角運動量が保存するとは考えにくい。角運動量が保存するなら、図1Aみたいに、がちがちの空間を実像が（もちろん虚像も）ぐるぐる一定の角速度で回転し続けることになるが、それはありえない。Bのように、狭い空間の中で、安定点の周りをせせこましく振動しているのが、実態であろう。

というわけで、周期境界条件では、イメージングするときはもちろん、しないときでも角運動量は保存しないのである。

付録 6A3. カットオフ法の負荷分散

6.2.3節のカットオフ法を原子分割で並列化する際の、負荷分散のための式

$$n_k = (N-1) \left(1 - \sqrt{1 - \frac{k}{m}} \right) + 1 \quad (\text{再 6.2.3.1})$$

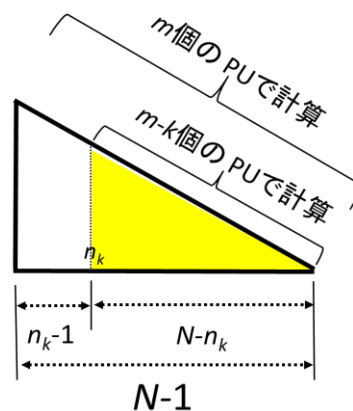
を導いておく。

図 6.2.3.1B の三角形部分を抜き出すと、図1になる。図からわかるように、大きい三角形の面積が相互作用全部だから m 個の PU で計算、そのうち、黄色の小さい三角形の面積の部分は $m-k$ 個の PU で計算する。一方、この二つの三角形は相似形で、その辺の長さの比は、 $(N-1):(N-n_k)$ である。面積の比は二乗に比例する。よって、 m 個の PU に等しく計算負荷が掛かった場合は、以下の関係が成り立つ。

$$m:(m-k) = (N-1)^2:(N-n_k)^2$$

これを、 n_k に関して解けば、式(6.2.3.1)が得られる。

図 6A3. 1 負荷分散



付録 6A4. エワルド法の導出

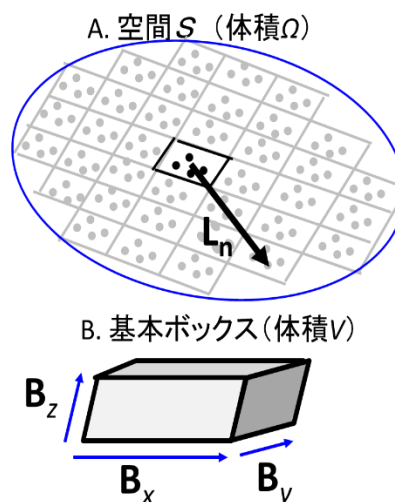
エワルド法の公式(6.3.1.3-7)を、Ballenegger (2014)に倣って、特に表面項に注目しつつ、導出してみる。この論文の 2014 年という年号を見ると、一世紀前の 1921 年に発表され、すでに古典と化しているエワルド法なのに、まだ新しい導出法が出るのか、と驚く。だが、この論文では、古い論文に比べて、導き方の見通しが良くなって

いる¹⁴。以下、この付録内に限り、注記なく「論文」と書いた場合は、Ballenegger (2014)を指すことにする。

この付録内での変数の記号は、原則、本書の本文に合わせたので、論文とは違う。それについては、必要な時点で適宜説明する。また、虚数単位は、原子のインデックス i 、 j と間違えないように、 i でも j でもなく、 I の字を充てた。

論文と違っていているのは、表記だけではない。例えば、論文には、図が一つもないが、この付録では、直観的に理解しやすいように、筆者がいくつか図を描いてみた。また、論文では数式の変形はかなり端折ってあるが、筆者のわかる範囲で書き足してある。論理展開も一部変え、行間も埋めて、筆者なりにわかりやすくしたつもりだが、一方、それで間違いや誤解が生じないことを祈りたい。論文自体は短報なので、さらりと読める人は、そちらを読んだほうがすなり頭に入るかも知れない。

図 6A4. 1 計算対象



[1] 問題設定

さて、対象とする周期系は、図1である。本文の6.2.1節では直方体（図6.2.1.1）について説明しているが、論文では、より一般的に、斜方体（平行六面体）に関して式を導いているので、この付録もそれに従い、斜方体を扱う。だから、本文の図6.2.1.1の B_x, B_y, B_z は直方体の3辺だったが、図1の斜方体ではベクトル $\mathbf{B}_x, \mathbf{B}_y, \mathbf{B}_z$ になる（論文では $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \mathbf{a}_3$ ）。よって、基本ボックスの体積 V （論文では V_{cell} ）は、直方体では式(6.2.1.9)のように単に三辺を掛けただけだが、斜方体では次式になる。

$$\begin{aligned} V &= |(\mathbf{B}_x \times \mathbf{B}_y) \cdot \mathbf{B}_z| \\ &= |(\mathbf{B}_y \times \mathbf{B}_z) \cdot \mathbf{B}_x| = |(\mathbf{B}_z \times \mathbf{B}_x) \cdot \mathbf{B}_y| \end{aligned} \quad (6A4.1)$$

格子ベクトル L_n （論文では $\mathbf{m}$ ）は、式(6.2.1.7)を斜方系に拡張して、

¹⁴ 古い論文と言えば、筆者は、10年以上前に、De Leeuw et al. (1980) の、テータ関数のヤコビ虚変換を利用したエwald法の導出法を読み解いて、20 ページ以上のノートを作ったことがある。だが、自分で作ったノートにも関わらず、今読み返しても難しくてよくわからない、という体たらくである。式を追うのに精いっぱい、物理学的な描像が頭に浮かばないのだ。ここで紹介する Ballenegger の論文は、古い論文に比べればシンプルだが、これだってかなり難しい。エwald法の式は、結果はさほど複雑ではないのに、その導出はどうしてこんなに難しいのだろうか。不思議にさえ思える。

$$\mathbf{L}_n = n_x \mathbf{B}_x + n_y \mathbf{B}_y + n_z \mathbf{B}_z \quad (6A4.2)$$

で表す。ただし

$$\mathbf{n} = (n_x, n_y, n_z)$$

$$n_x, n_y, n_z = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \pm \infty$$

は本文の式(6.2.1.8)と全く同じである。基本ボックスは、 $\mathbf{n}=(0,0,0)$ が対応する。また、フーリエ変換で使う逆格子ベクトル $\mathbf{G}_k$ は、 $\mathbf{k}=(k_x, k_y, k_z)$ を $\mathbf{n}$ と同じ整数ベクトルとすると、本文の式(6.2.1.11)を拡張して、

$$\mathbf{G}_k = k_x \mathbf{b}_x + k_y \mathbf{b}_y + k_z \mathbf{b}_z \quad (6A4.3)$$

で定義される(論文では、 $\mathbf{G}_k$ は小文字の $\mathbf{k}$ と表記されている)。ただし、

$$\mathbf{b}_x = 2\pi \frac{\mathbf{B}_y \times \mathbf{B}_z}{V}, \quad \mathbf{b}_y = 2\pi \frac{\mathbf{B}_z \times \mathbf{B}_x}{V}, \quad \mathbf{b}_z = 2\pi \frac{\mathbf{B}_x \times \mathbf{B}_y}{V}$$

である。ベクトル $\mathbf{b}_x$, $\mathbf{b}_y$, $\mathbf{b}_z$ の定義にすでに 2π が含まれているので、フーリエ変換の式には 2π は含まれない(付録 6A5)。

以下の議論において、ベクトル $\mathbf{L}_n$ 、 $\mathbf{G}_k$ に関する和は、それぞれ $\sum_n$ 、 $\sum_k$ と書くことにする。これを書き下せば、

$$\sum_n = \sum_{n_x=-\infty}^{\infty} \sum_{n_y=-\infty}^{\infty} \sum_{n_z=-\infty}^{\infty}$$

$$\sum_k = \sum_{k_x=-\infty}^{\infty} \sum_{k_y=-\infty}^{\infty} \sum_{k_z=-\infty}^{\infty}$$

である。 $\mathbf{L}_n$ 、 $\mathbf{G}_k$ を変数とする関数は、 $f(\mathbf{n})$ や $F(\mathbf{k})$ ではなく、 $f(\mathbf{L}_n)$, $F(\mathbf{G}_k)$ のように記述する。また、 $\mathbf{L}_n$ については、和や積分の範囲を体積 Ω で指定する場合は、 $\mathbf{L}_n \in \Omega$ のように書く。

[2] 導出の方針

以上の問題設定のもと、エワルド法の公式を導出する。本文と同様に、位置座標 $\mathbf{r}_i$ 、電荷 q_i の原子が、基本ボックス内に N 個存在する系のエネルギー、つまり、式(6.3.1.1)の $U_{\varepsilon=1}$ を求める(論文では E)。以下では、添え字 $\varepsilon=1$ は省略する。また、 $i=j$ の項を省略することを示す印である(論文では*)。

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N \sum_{j \neq i} \frac{q_j}{r_{ij}} \quad (6A4.4)$$

基本ボックスの中和条件(6.3.1.2)は、そのまま。

$$\sum_{i=1}^N q_i = 0 \quad (6A4.5)$$

また、基本ボックスの双極子モーメント $\mathbf{M}$ も、本文(6.3.1.7)のままである。

$$\mathbf{M} = \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}_i \quad (6A4.6)$$

式(4)の和を、図 1A のような、空間 S (体積 Ω 、論文では V)、つまり $L_n \in \Omega$ について求め、その $U(\Omega)$ を $\Omega \rightarrow \infty$ の極限を取って、最終的に U を求める。そのために、式(4)の和を、下式のように二つに分ける（注：ここでの n は単に和であることを象徴的に示しているだけで、式(4)などに出てくる n とは、直接は対応しない）。

$$U = \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \sum_{n=1}^{\infty} (a_n - b_n) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \quad (6A4.7)$$

$\sum (a_n - b_n)$ は絶対収束するように取り、 $\sum b_n$ は条件収束ではあるが、計算そのものは簡単になるように取る。後で分かるように、 $\sum b_n$ は、双極子 M の基本セルと遠くの虚像の相互作用の和とするのが良い（図 2）。そうすると、 $\sum (a_n - b_n)$ は、近距離相互作用の和になるから、空間 S (図 1A) の形によらない式になる。

この方針で導出を進めるために、静電相互作用を、近距離力 $\psi(r)$ と遠距離力 $\phi(r)$ に分ける。

$$\frac{1}{|r|} = \psi(r) + \phi(r) \quad (6A4.8)$$

$\phi(r)$ は $r \rightarrow \infty$ で r^{-3} より早く収束するものを選ぶ。これは 6.1 節[2]で説明したように、和が絶対収束するための条件である。その場合、 $\phi(r) = 1/r - \psi(r)$ は、 $r \rightarrow \infty$ で $\phi(r) \rightarrow r^{-1}$ 、つまり静電相互作用に近づく。これらを使って、式(3)の U を近距離部分 U_{SR} と遠距離部分 U_{LR}^{α} (論文では単に U_{LR}) に分ける。

$$U = U_{SR} + U_{LR}^{\alpha} \quad (6A4.9)$$

ただし、

$$U_{SR} = \frac{1}{2} \sum_{L_n \in R^3} \sum'_{i,j} q_i q_j \psi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) \quad (6A4.10)$$

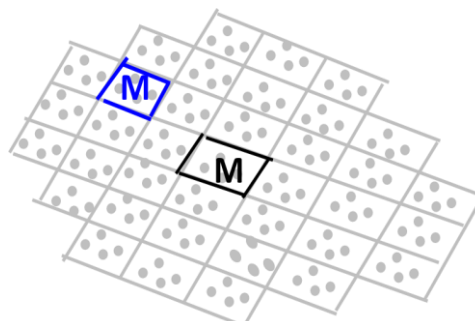
$$U_{LR}^{\alpha} = \frac{1}{2} \sum_{L_n \in \Omega} \sum'_{i,j} q_i q_j \phi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) \quad (6A4.11)$$

ここで、 U_{SR} は、 $L_n \in R^3$ 、すなわち無限大の空間内の和になっているが、近距離力だから、結局は、実空間内とその周り（普通は minimum image）だけの和になる。一般式としては(10)のままで良い。一方、式(11)の遠距離力 U_{LR}^{α} は、気合を入れて変形しないと使える形にならないので、以下で詳しく説明する。

[3] 遠距離部分、特に表面項

以下、式(11)の遠距離力 U_{LR}^{α} の寄与の一般式、つまり $\phi(r)$ に具体的な形を入れずに、求める。これは、条件収束する和なので注意が必要。遠くからの寄与は周期性を

図 6A4. 2 実像(黒)と虚像(青)の双極子—双極子相互作用



持つからフーリエ変換を使う。また、本文でも問題になっている表面項は、ここで導出する。方針として、 $\mathbf{L}_n \in \Omega$ 内の和のみ取り、それを、 $\Omega \rightarrow \infty$ にして求める。

式(11)では、'印で示すように、基本ボックス内では $i=j$ の和、つまり自己相互作用は除いてある。これを U_{self} とおく（論文では-を付けない形で定義しているが、ここでは本書の本文に合わせて-を付けた形で定義している）。これをいったん戻した U_{LR}^{β} （論文では U'_{LR} ）を定義する。

$$U_{LR}^{\beta} = U_{LR}^{\alpha} - U_{self} \quad (6A4.12)$$

ただし、

$$U_{LR}^{\beta} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{L}_n \in \Omega} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N q_j \phi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) \quad (6A4.13)$$

$$U_{self} = -\frac{1}{2} \phi(0) \sum_{i=1}^N q_i^2 \quad (6A4.14)$$

式(13)では、 i, j に関する和を分離して書いた。まずは、 j に関する和を調べる。当初の設定より、 $|\mathbf{r}| \rightarrow \infty$ において、 $\phi(\mathbf{r}) \sim 1/|\mathbf{r}|$ 。そこで、式(13) $\phi(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n)$ で、 $\mathbf{R} = \mathbf{r} - \mathbf{L}_n$ において、 $1/|\mathbf{R} - \mathbf{r}_j|$ を $\mathbf{R}$ の周りにテーラー展開すれば、 $|\mathbf{R}| \rightarrow \infty$ において、

$$\phi(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) = \phi(\mathbf{R} - \mathbf{r}_j) \sim \frac{1}{|\mathbf{R}|} - (\mathbf{r}_j \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{R}|} + \dots \quad (6A4.15)$$

になるから、これにより、遠くでは j に関する和は、

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^N q_j \phi(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) &\sim \sum_{j=1}^N q_j \frac{1}{|\mathbf{R}|} - \sum_{j=1}^N q_j (\mathbf{r}_j \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{R}|} \\ &= -(\mathbf{M} \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{L}_n|} \end{aligned} \quad (6A4.16)$$

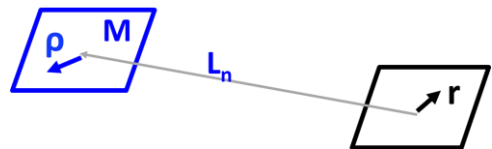
と近似できる。ただし、最後の変形に中和条件(5)と $\mathbf{M}$ の定義(6)を使った。この式(16)は、基本ボックスの位置 $\mathbf{r}$ における試験電荷と、位置 $\mathbf{L}_n$ の虚像の双極子 $\mathbf{M}$ の相互作用である（図3）。

図3の青色が虚像だが、これが実像から充分遠いならば、 $\mathbf{L}_n$ に位置する双極子 $\mathbf{M}$ は、密度 $\mathbf{P} = \mathbf{M}/V$ で青い虚像ボックス全体に連続的に広がっている、とみなしても差し支えない（ V は基本ボックスの体積、図1B）。つまり、式(16)を、さらに、

$$-(\mathbf{M} \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{L}_n|} \sim -\frac{1}{V} (\mathbf{M} \cdot \nabla) \int_V \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} d\boldsymbol{\rho} \quad (6A4.17)$$

と近似できる。積分変数 $\boldsymbol{\rho}$ は、虚像（図3の青い箱）の中の位置ベクトルを $\mathbf{L}_n$ の中心を原点に取って表示したものである。

図 6A4.3 虚像の双極子と実像の点電荷の位置関係



ここで、式(7)のトリックをまた使って、 U_{LR}^β の和を、絶対収束する和 $\sum (q_n - b_n) = U_{LR}$ （論文では E'_{LR} ）と、条件収束する和 $\sum b_n = U_{surf}$ に分ける。 b_n として式(17)を使う。すると

$$U_{LR}^\beta = U_{LR} + U_{surf} \quad (6A4.18)$$

ただし、

$$U_{LR} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{L}_n \in \Omega} \sum_{i=1}^N q_i \left\{ \sum_{j=1}^N q_j \phi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) + \frac{1}{V} (\mathbf{M} \cdot \mathbf{V}_i) \int_V \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} d\boldsymbol{\rho} \right\} \quad (6A4.19)$$

$$U_{surf} = -\frac{1}{2} \sum_{\mathbf{L}_n \in \Omega} \sum_{i=1}^N q_i \frac{1}{V} (\mathbf{M} \cdot \mathbf{V}_i) \int_V \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} d\boldsymbol{\rho} \quad (6A4.20)$$

式(5)の通り電荷が中和しているならば、式(19)が絶対収束するように $\phi(r)$ を設定する限り、 $\mathbf{L}_n \in \Omega$ は $\mathbf{L}_n \in \mathbb{R}^3$ でよい。ともあれ、 U_{LR} を変形する。収束が早い関数一般 $h(r)$ について成り立つ、次のポアソン-ヤコビの公式を使う（証明は付録 6A5）。

$$\sum_{\mathbf{n}} h(\mathbf{r} + \mathbf{L}_n) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} H(\mathbf{G}_k) e^{i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}} \quad (6A4.21 \rightarrow 6A5.7)$$

$\mathbf{n}$ に関する和は $-\infty$ から ∞ で取るから、 $\mathbf{L}_n$ の符号は+でも-でも同等である。 $H(\mathbf{G}_k)$ は $h(r)$ のフーリエ変換で、

$$H(\mathbf{G}_k) = \int_V h(\mathbf{r}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (6A4.22 \rightarrow 6A5.8)$$

なお、この付録では、小文字の関数のフーリエ変換を大文字で示す。

式(19)の U_{LR} を変形する。右边第1項 $RHS1$ は $\phi \leftarrow h$, $\Phi \leftarrow H$, $\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j \leftarrow \mathbf{r}$ として公式(21)を使えば、

$$\begin{aligned} RHS1 &= \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N q_j \phi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N q_j \sum_{\mathbf{n}} \phi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{j=1}^N q_j \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \Phi(\mathbf{G}_k) e^{i\mathbf{G}_k \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)} \\ &= \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i} \sum_{j=1}^N q_j e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j} \Phi(\mathbf{G}_k) \end{aligned}$$

になる。一方、右边第2項、

$$RHS2 = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{i=1}^N q_i \frac{1}{V} (\mathbf{M} \cdot \mathbf{V}_i) \int_V \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} d\boldsymbol{\rho}$$

は、静電力のフーリエ変換(6A5.3)を使い、さらに、ポアソン-ヤコビの公式(21)で $\mathbf{n}$ に関する和を $\mathbf{k}$ に関する和に直す、という方針で変形する。まずは $\mathbf{n}$ に関する和を積分の中に入れ、

$$RHS2 = \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i (\mathbf{M} \cdot \nabla_i) \int_V d\boldsymbol{\rho} \left(\sum_n \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} \right)$$

$h(\mathbf{r}) = 1/|\mathbf{r}|$ と定義すれば、そのフーリエ変換 $H(\mathbf{K})$ は式(22)で与えられる。 $RHS2$ 中の非積分関数は、公式(21)を使い、さらに(22)で変形して、

$$\begin{aligned} \sum_n \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{L}_n - \boldsymbol{\rho}|} &= \sum_n h(\mathbf{r}_i - \boldsymbol{\rho} - \mathbf{L}_n) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} H(\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \boldsymbol{\rho})} \\ &= \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \left(\int_V h(\mathbf{w}) e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{w}} d\mathbf{w} \right) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \boldsymbol{\rho})} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \left(\int_V \frac{1}{|\mathbf{w}|} e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{w}} d\mathbf{w} \right) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \boldsymbol{\rho})} \\ &= \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \boldsymbol{\rho})} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} \end{aligned}$$

ここで、静電ポテンシャルのフーリエ変換(6A5.3)を使った。これを $RHS2$ に戻して、

$$\begin{aligned} RHS2 &= \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i (\mathbf{M} \cdot \nabla_i) \int_V d\boldsymbol{\rho} \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} \\ &= \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} (\mathbf{M} \cdot \nabla_i) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} \frac{1}{V} \int_V e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \\ &= \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} (\mathbf{M} \cdot i\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} \frac{1}{V} \int_V e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \end{aligned}$$

かくして、 $RHS1$ と $RHS2$ の変形も終わったので、両方を式(19)に代入して、

$$U_{LR} = \frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} \left(\sum_{j=1}^N q_j e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j} \phi(\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) + (\mathbf{M} \cdot i\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} \frac{1}{V} \int_{\boldsymbol{\rho} \in V} e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \right) \quad (6A4.23)$$

式(19)→(23)の変形のポイントは、「 $\mathbf{n}$ に関する和の代わりに $\mathbf{k}$ に関する和」が現れ、「関数 $\phi(\mathbf{r})$ の代わりにそのフーリエ変換 $\phi(\mathbf{G}_{\mathbf{k}})$ 」が登場したこと、の二つである。

この式(23)を整理する。まず、 $\mathbf{k}$ に関する和において、 $\mathbf{k}=(0,0,0)$ の項は0になることを示す。式(5)の電荷の和が0であることを使うと

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i} &= \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} \left(1 + i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i - \frac{(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i)^2}{2} \dots \right) \\ &= \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} \left(i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i - \frac{(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i)^2}{2} \dots \right) \end{aligned}$$

である。そして、 $\boldsymbol{\rho} \in V$ に関する積分

$$\int_{\boldsymbol{\rho} \in V} e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho}$$

は、 $\mathbf{k}=(0,0,0)$ の時は $e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{x}} = e^0 = 1$ だから、積分の値は V 。それ以外の $\mathbf{k}$ に対しては0

¹⁵。よって、式(23)の第2項は、

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i} (\mathbf{M} \cdot i\mathbf{G}_k) \frac{4\pi}{G_k^2} \frac{1}{V} \int_{\rho \in V} e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \rho} d\rho \\ &= \sum_{i=1}^N q_i \left(i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i - \frac{(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i)^2}{2} \dots \right) (\mathbf{M} \cdot i\mathbf{G}_k) \frac{4\pi}{G_k^2} \sim (\mathbf{M} \cdot \mathbf{G}_k)^2 \frac{4\pi}{G_k^2} \end{aligned} \quad (6A4.24)$$

ただし、基本ボックスの双極子 $\mathbf{M}$ の定義式(6)を使った。次に、積分を含まない、第1項は、 $\mathbf{k} \rightarrow (0, 0, 0)$ ならば、

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^N q_i e^{i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i} \sum_{j=1}^N q_j e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j} \phi(\mathbf{G}_k) \\ &= \sum_{i=1}^N q_i \left(1 + i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i - \frac{(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i)^2}{2} \dots \right) \sum_{j=1}^N q_j \left(1 - i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j + \frac{(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j)^2}{2} \dots \right) \phi(\mathbf{G}_k) \end{aligned}$$

式(5)の電荷中和条件を使い、

$$= \sum_{i=1}^N q_i \left(i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i - \frac{(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i)^2}{2} \dots \right) \sum_{j=1}^N q_j \left(-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j + \frac{(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j)^2}{2} \dots \right) \phi(\mathbf{G}_k)$$

さらに $q_i \mathbf{r}_i$ の和は基本ボックスの双極子 $\mathbf{M}$ (6) だから、

$$= (i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{M} + O(K^2))(i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{M} + O(K^2))\phi(\mathbf{G}_k)$$

$\phi(\mathbf{G}_k)$ は静電ポテンシャルのフーリエ変換に近づくので

$\phi(\mathbf{G}_k) \rightarrow 4\pi/G_k^2$ (6A5.3) を使って

$$\rightarrow -(\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{M})^2 \frac{4\pi}{G_k^2} \quad (6A4.25)$$

式(24)と(25)を足せば、0になる。よって、式(23)から $\mathbf{k}=(0, 0, 0)$ の項は除いてよい。また、(24)の導出過程の議論の通り、積分を含む項に関しては、 $\mathbf{k} \neq (0, 0, 0)$ の項も全て0である（煩雑なので、以下 $\mathbf{k} \neq 0$ と略記）。

以上の結果から、(23)を書き直すと

$$U_{LR} = \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \sum_{i=1}^N q_i e^{i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i} \sum_{j=1}^N q_j e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_j} \phi(\mathbf{G}_k)$$

が得られる。これを、電荷密度関数

$$\theta(\mathbf{r}) \equiv \sum_{i=1}^N q_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)$$

のフーリエ変換

$$\theta(\mathbf{G}_k) = \sum_{i=1}^N q_i \exp(-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}_i) \quad (6A4.26)$$

を使って表示すれば、

$$U_{LR} = \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} |\theta(\mathbf{G}_k)|^2 \phi(\mathbf{G}_k) \quad (6A4.27)$$

という、きれいな形になる。というわけで、式(11)の遠距離力 U_{LR}^α のうち、式(19)の U_{LR} は片付いた。

¹⁵ ρ は基本ボックス内のベクトルだから、 $e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \rho}$ を一周期で積分することになり0になる。

いよいよ、懸案の式(20)の表面項 U_{surf} を変形する。式(20)では、 L_n に位置するセルに関して積分したあと、 L_n に関する和を取っているわけだが、これは空間 S の体積全体 Ω (図 1A) に置き換えてしまってよい。つまり、

$$\sum_{L_n \in \Omega} \int_V d\mathbf{p} \rightarrow \int_{\Omega} d\mathbf{p}$$

と置き換えれば

$$U_{surf} = -\frac{1}{2V} \sum_{i=1}^N q_i (\mathbf{M} \cdot \nabla_i) \int_{\Omega} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{p}|} d\mathbf{p} \quad (6A4.28)$$

になる。すでに述べたように、双極子が空間に一様に広がっていると近似し、その密度 $\mathbf{P} = \mathbf{M}/V$ を使うと、

$$U_{surf} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \int_{\Omega} (\mathbf{P} \cdot \nabla_i) \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{p}|} d\mathbf{p} \quad (6A4.29)$$

と書ける。式(29)は、「表面項 U_{surf} は、一様な双極子密度 $\mathbf{P}$ の空間 S 中での、中央の基本ボックス内の電荷 $q_1, \dots, q_N$ のエネルギーの和である (図 4)」ことを示している。ここで(29)にガウスの発散定理を適用して、表面 S に関する面積分に変換する。

$$U_{surf} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \int_S \frac{\mathbf{P}}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{p}|} \cdot d\mathbf{S} \quad (6A4.30)$$

つまり、図 4 のように、空間の表面の位置 $\mathbf{p}$ で、その面積ベクトル $d\mathbf{S}$ と双極子密度 $\mathbf{P}$ の内積に原子 i の作るポテンシャル $q_i/|\mathbf{r}_i - \mathbf{p}|$ を掛け、それを表面全体で積分し、最後に原子 i について足し合わせたものである。式(30)の $\mathbf{P} \cdot d\mathbf{S}$ は、表面電荷密度(surface charge density)で、結局、 S の表面の電荷分布状況が U_{surf} を決めている。この項を表面項と呼ぶのは、そのためであろう。

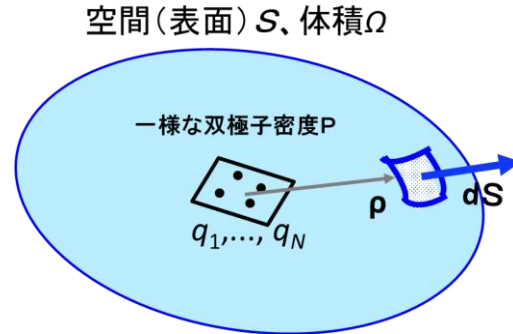
式(30)をさらに掘り下げてみる。この式の $\mathbf{p}$ は S の表面の任意の点を示す位置ベクトルだから、基本ボックス内の $\mathbf{r}_i$ どこからも、宇宙の果てのように遠いので $|\mathbf{p}| \gg |\mathbf{r}_i|$ 。これを使って(30)を近似すると、

$$U_{surf} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \int_S \mathbf{P} \left\{ \frac{1}{|\mathbf{p}|} - (\mathbf{r}_i \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{p}|} + \frac{1}{2} (\mathbf{r}_i \cdot \nabla)^2 \frac{1}{|\mathbf{p}|} + \dots \right\} \cdot d\mathbf{S}$$

となる。この第1項は電荷中和条件(5)により0、第3項以降の高次項は $|\mathbf{p}| \rightarrow \infty$ で0に収束、よって、第2項のみが残り、

$$U_{surf} \sim \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \int_S (\mathbf{r}_i \cdot \nabla) \frac{1}{|\mathbf{p}|} \mathbf{P} \cdot d\mathbf{S} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}_i \cdot \int_S \nabla \frac{1}{|\mathbf{p}|} \mathbf{P} \cdot d\mathbf{S}$$

図 6A4. 4 表面項のイメージ



$$= -\frac{1}{2} \mathbf{M} \cdot \mathbf{E}_{dep} \quad (6A4.31)$$

ただし、式(6)の $\mathbf{M}$ の定義を使った。また、

$$\mathbf{E}_{dep} \equiv -\int_S \nabla \frac{1}{|\rho|} \mathbf{P} \cdot d\mathbf{S}$$

は、脱分極場（Depolarizing field）と呼ばれる量で、 S の表面電荷が作る電場である。さらに、もう少し別の書き方をすると、

$$\mathbf{E}_{dep} = -\mathbf{J} \cdot \mathbf{P} \quad (6A4.32)$$

ただし、

$$\mathbf{J} \equiv -\int_\Omega \nabla \nabla \frac{1}{|\rho|} d\rho \quad (6A4.33)$$

は脱分極テンソル（Depolarization tensor）と呼ばれる量で、空間 S の形にのみ依存する（Soliv  rez, 2016、ただし、この本では上式を 4π で割った式で定義しているので注意）。これを使うと、

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} \quad (6A4.34)$$

と書ける。式(34)を見ると、表面項は、基本ボックスの双極子モーメント $\mathbf{M}$ 、その体積 V 、無限に広がる空間 S の形のみに依存することがわかる。個々の電荷 q_i とその位置 $\mathbf{r}_i$ は、双極子 $\mathbf{M}$ を通してしか表面項に寄与していないのである。単極子は？ 4重極子は？ それ以上の項は？ と言うと、式(31)を導いた時の議論の通り、単極子は総電荷0にしてあるから寄与なし、4重極子以上の寄与は遠くでは0に収束するから寄与なし（表6.1.1）、結局、双極子だけが残る、というわけ。

さて、表面項に関する議論はいったん閉めて、ここまでの結果をまとめておく。

[4] エワルド和の一般式

図1で定義される周期系に関して、そのエネルギー

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N \frac{q_j}{r_{ijn}} \quad (\text{再 } 6A4.3)$$

は、

$$U = U_{SR} + U_{self} + U_{LR} + U_{surf} \quad (6A4.35)$$

で計算できる。ただし、

$$U_{SR} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{L}_n \in \mathbb{R}^3} \sum_{i,j}' q_i q_j \psi(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n) \quad (\text{再 } 6A4.10)$$

$$U_{self} = -\frac{1}{2} \phi(0) \sum_{i=1}^N q_i^2 \quad (\text{再 } 6A4.14)$$

$$U_{LR} = \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} |\theta(\mathbf{G}_k)|^2 \phi(\mathbf{G}_k) \quad (\text{再 6A4.27})$$

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} \quad (\text{再 6A4.34})$$

なお、関数 ψ と ϕ は、

$$\frac{1}{|\mathbf{r}|} = \psi(\mathbf{r}) + \phi(\mathbf{r}) \quad (\text{再 6A4.7})$$

の関係で、かつ、 $r \rightarrow \infty$ で、 $\psi(r)$ は r^3 よりも速く 0 に収束、 $\phi(r)$ は $1/r$ に収束する、という条件を満たすこと。空間 S の形は、その体積 Ω が無限大ならば、任意である。

[5] エワルド和の実例

一般式ができたところで、実際の MD シミュレーションで使う式を書き下していくことにする。これ以降の内容は、論文にはあっさりとしか書いてないので、いろいろ行間を足してある。まず、 U_{SR} (10) と U_{LR} (27) であるが、これらは、本文の実空間和 (6.3.1.3) と波数空間和 (6.3.1.4) である。この二つの和を具体的に書き下すには、関数 ψ と ϕ の形を与える必要がある。これらの関数形は条件さえ満たせば任意で、実際に、いろいろな形を使って、計算量を減らしたりする試みもある (Wheeler & Newman, 2002 など)。だが、通常使われるのは、以下の関数形である。

$$\psi(\mathbf{r}) = \psi(r) = \frac{1}{r} \operatorname{erfc}\left(\frac{r}{\eta}\right) \quad (6A4.36)$$

$$\phi(\mathbf{r}) = \phi(r) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{1/\eta} \exp(-r^2 u^2) du \quad (6A4.37)$$

ただし、 $\operatorname{erfc}(x)$ は次式で定義される補誤差関数。

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

式(36)と(37)を足すと $1/r$ になる、つまり式(7)を満たすことを確かめる (上田, 2003 に倣う)。出発点はガウス積分で、

$$1 = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^\infty \exp(-t^2) dt$$

この両辺に $1/r$ を掛け

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{r} \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^\infty \exp(-t^2) dt$$

積分区間を $0 \sim r/\eta$ と $r/\eta \sim \infty$ に分けると、

$$= \frac{1}{r} \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{r/\eta} \exp(-t^2) dt + \frac{1}{r} \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{r/\eta}^\infty \exp(-t^2) dt$$

右辺第1項で $t=ru$ と変数変換し、
 第2項を補誤差関数で書き換えると、

$$= \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{1/\eta} \exp(-r^2 u^2) du + \frac{1}{r} \operatorname{erfc}\left(\frac{r}{\eta}\right)$$

であるから、第1項が ϕ 、第2項が ϕ になる。つまり、式(7)の条件の通り、 $1/r = \phi + \phi$ を満たす。また、補誤差関数は素早く0に収束するので、 $\phi(r)$ は $r \rightarrow \infty$ で急速に、もちろん $1/r^3$ よりもずっと速く、0に収束する。 $1/r = \phi + \phi$ だから、 $r \rightarrow \infty$ で $\phi(r) \sim 1/r$ になるのも自明。つまり、 ϕ と ϕ が満たすべき性質をどちらも満たすことがわかる。

さて、近距離の U_{SR} を決める ϕ の形はこれでおしまい。長距離の U_{LR} を決める、式(37)の $\phi(r)$ は、原点を中心として、ガウス型関数状に空間 R に広がった電荷

$$s(\mathbf{R}) = \frac{1}{(\sqrt{\pi}\eta)^3} \exp\left(-\left(\frac{R}{\eta}\right)^2\right) \quad (6A4.38)$$

が、位置 $\mathbf{r}$ に作るポテンシャルになっている（図 5A）。

$$\phi(\mathbf{r}) = \int s(\mathbf{R}) \frac{d\mathbf{R}}{|\mathbf{r}-\mathbf{R}|} \quad (6A4.39)$$

式(37)中の η は長さの次元を持ち、電荷の拡がりを示すパラメーターである（論文では η ではなく $\alpha=1/\eta$ で表記）。 η が大きければ電荷の拡がりも大きいし、小さければ、点電荷（図 5B）に近づく（ $\eta \rightarrow 0$ で $s(\mathbf{R}) \rightarrow \delta(\mathbf{R})$ ）。

ここで、 $\phi(r)$ を、式(37)の形ではなく、式(39)の形で、フーリエ変換してみる。式(39)は、二つの関数の畳み込み積分の形をしている。 $s(\mathbf{R})$ と $f(\mathbf{R})=1/|\mathbf{R}|$ のフーリエ変換はそれぞれ

$$S(\mathbf{G}_k) = \exp(-(\eta \mathbf{G}_k)^2/4)$$

$$F(\mathbf{G}_k) = \frac{4\pi}{G_k^2}$$

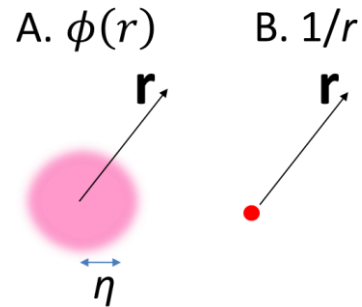
なので（付録 6A5 の公式を使う）、「畳み込み積分のフーリエ変換はそれぞれの関数のフーリエ変換の積に等しい」という定理（6A5.6）を使えば、

$$\phi(\mathbf{G}_k) = S(\mathbf{G}_k)F(\mathbf{G}_k) = \frac{4\pi}{G_k^2} \exp(-(\eta \mathbf{G}_k)^2/4) \quad (6A4.40)$$

この式(40)と式(26)の $\theta(\mathbf{G}_k)$ を式(27)に代入すると

$$U_{LR} = \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} |\theta(\mathbf{G}_k)|^2 \phi(\mathbf{G}_k)$$

図 6A4. 5 電荷 $s(\mathbf{R})$ が作るポテンシャル $\phi(\mathbf{A})$ と静電ポテンシャル(B)



$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \left| \sum_{i=1}^N q_i \exp(-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right|^2 \frac{4\pi}{G_{\mathbf{k}}^2} \exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4) \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \left| \sum_{i=1}^N q_i \exp(-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right|^2 \quad (6A4.41)
 \end{aligned}$$

この式を最終形にしている文献も多いが、実用的には、つまり MD プログラムに実装するときには、以下のように $|\Theta(\mathbf{G}_{\mathbf{k}})|^2$ の部分をさらに変形して用いる。

$$\begin{aligned}
 U_{LR} &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \sum_{i=1}^N q_i \exp(i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \exp(-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \right\} \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N q_i q_j \exp(i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)) \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N q_i q_j \left(\cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)) - i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)) \right) \\
 &\quad \mathbf{k} \text{ について和を取ると、} \sin \text{ は土で打ち消しあうから、} \\
 &\quad \cos \text{ だけが残る、} \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N q_i q_j \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)) \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N q_i q_j \{ \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) + \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \} \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) + \sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N q_j \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_j) \right\} \\
 &= \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\}
 \end{aligned}$$

と変形される。波数空間はこの形、

$$U_{LR} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta\mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{G_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\} \quad (6A4.42)$$

を使って、MD 計算を行うのが標準である。

[6] エワルド和の実用的な公式

以上、エワルド法の実用例として、式(36,37)の ϕ 、 ϕ を採用し、具体的な式を導いたので、まとめておく。 U_{SR} は式(10)に(36)を、 U_{seif} は式(14)に(37)を、それぞれ代入して得られた式を載せてある。

$$U_{SR} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{L}_n \in \mathbf{R}^3} \sum_{i,j}' \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n|}{\eta} \right) \quad (6A4.43)$$

$$U_{self} = -\frac{1}{2\sqrt{\pi}\eta} \sum_{i=1}^N q_i^2 \quad (6A4.44)$$

$$U_{LR} = \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-(\eta \mathbf{G}_{\mathbf{k}})^2/4)}{\mathbf{G}_{\mathbf{k}}^2} \left\{ \left(\sum_{i=1}^N q_i \cos(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N q_i \sin(\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}_i) \right)^2 \right\} \quad (\text{再 } 6A4.42)$$

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} \quad (\text{再 } 6A4.34)$$

実空間和 U_{sf} は、式では $\mathbf{L}_n \in \mathbb{R}^3$ での和を取ることはなっている。だが、静電ポテンシャル $1/r$ に掛かっている補誤差関数 $erfc$ のおかげで素早く収束するので、実際にはカットオフ法と同じくペアリストを使って、適切な切断半径 R_c 内の相互作用を、最小近接法で計算すれば充分である。

また、波数空間和 U_{LR} は、式では無限個の $\mathbf{k}$ について計算するように書いてはあるが、こちらも $\exp(-\mathbf{k}^2)$ のおかげで素早く収束するので、精度や速度を見ながら、適当な数の $\mathbf{k}$ で打ち切って問題ない（詳細は、6.3.3 節参照）。つまり、収束しない静電ポテンシャルの和を、二つの収束の速い和で置き換えたわけである。

ついでに、上の4つの式のうち、表面項 U_{surf} だけは、 ϕ と ϕ の関数形には全く左右されないことも、再確認して欲しい。この項は、基本ボックスから見ると宇宙の彼方に存在する表面電荷の寄与だから、近場のポテンシャルの計算方法には左右されないのである。

[7] 球体の表面項

表面項 $\mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} / (2V)$ 、式(34)は、苦勞して導出したのではあるけれど、本文で議論しているように、実は、本書の対象の溶液状態の分子の MD では、通常計算しない。だから、この項の実例を列挙しても、あまり役に立たなかつたりする¹⁶。そこで、実例としては、一番単純で分かりやすい、球体の場合の式だけを示すことにする。つまり、図1Aの S が真ん丸の球で、基本ボックスが立方体ということ。この場合の脱分極テンソル $\mathbf{J}$ は $(4\pi\mathbf{E})/3$ 、ただし $\mathbf{E}$ は 3×3 の単位行列である(Solivérez, 2016)。これを使うと、表面項は

$$U_{surf} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \mathbf{J} \mathbf{M} = \frac{1}{2V} \mathbf{M} \frac{4\pi}{3} \mathbf{E} \mathbf{M} = \frac{2\pi}{3V} \mathbf{M}^2 \quad (6A4.45)$$

と言う、良く知られた形になる。つまり、基本ボックスの電気双極子モーメントの自乗に比例し、体積に反比例する。

¹⁶ 苦勞して表面項を導出しておいて、実際には使わないなんて殺生な、と思われるだろうけれど、人生なんてそんなもんです。

以上、Ballenegger (2014)による、エwald法の導出法を紹介した。ここで作った式を使ってどう MD 計算を行うかは、本文を参照のこと。

付録 6A5. 3次元フーリエ変換

これは、言わば付録 6A4 のさらなる付録である。6A4 で利用する、3次元のフーリエ変換の定義や公式をまとめておく。フーリエ変換の公式など、わざわざ書くほどのこともないかも知れないが、フーリエ変換の定義は、 2π が付いたり付かなかったりとか、業界や文献によって結構異なっていて紛らわしい。それに、3次元については、意外に、公式を載せている書籍やウェブページが少ない。そんなわけで、ここでまとめておく。

以下、6A4 の問題設定と変数の定義、つまり、位置ベクトル $\mathbf{r}=(x, y, z)$ 、基本ボックスの格子ベクトル $\mathbf{B}_x, \mathbf{B}_y, \mathbf{B}_z$ 、体積 V 、逆格子ベクトル $\mathbf{G}_k=(G_{kx}, G_{ky}, G_{kz})$ などをそのまま使う。また、 $f(\mathbf{r})$ と $F(\mathbf{G}_k)$ みたいに、元の関数を小文字で表しそのフーリエ変換を大文字で表す。一方、フーリエ変換を演算とみなす場合には、 $\mathcal{F}$ を使うことにする。つまり、 $\mathcal{F}: f(\mathbf{r}) = F(\mathbf{G}_k)$ 、というように書く。なお、虚数単位は、ここでも i で示す。

定義：フーリエ変換

変数 $\mathbf{r}=(x, y, z)$ の関数 $f(\mathbf{r})$ のフーリエ変換 $F(\mathbf{G}_k)$ を、次式で定義する。

$$\mathcal{F}: f(\mathbf{r}) = F(\mathbf{G}_k) = \int f(\mathbf{r}) \exp(-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (6A5.1)$$

とりあえず、式(1)を使って、6A4 で使っているフーリエ変換の実例を二つ挙げてみる。

実例 1： δ 関数のフーリエ変換

δ 関数は、 $f(\mathbf{r}) = \delta(x) \delta(y) \delta(z)$ を(1)に代入して、 δ 関数の定義を使うと

$$\begin{aligned} \Delta(\mathbf{G}_k) &= \int \delta(x) \delta(y) \delta(z) \exp\left(-i(G_{kx}x + G_{ky}y + G_{kz}z)\right) dx dy dz \\ &= \left(\int \delta(x) \exp(-iG_{kx}x) dx\right)^3 = (\exp(0))^3 = 1^3 = 1 \end{aligned} \quad (6A5.2)$$

というようにフーリエ変換で1になる。

実例 2：静電ポテンシャルのフーリエ変換

静電ポテンシャル $f(\mathbf{r}) = 1/r$ のフーリエ変換は、次の式である。

$$F(\mathbf{G}_k) = \int \frac{\exp(-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r})}{r} d\mathbf{r} = \frac{4\pi}{G_k^2} \quad (6A5.3)$$

結果は簡単だが、導出はちょっとややこしい。定義式(3)で、 x, y, z 成分を明示する

と、

$$F(\mathbf{G}_k) = \int \frac{\exp(-I(G_{kx}x + G_{ky}y + G_{kz}z))}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} dx dy dz$$

ここで、 $\mathbf{r}=(x, y, z)$ を三次元極座標 (r, θ, ϕ) に変換するのだが、 r を記述する座標系は、 z 軸が逆格子ベクトル $\mathbf{G}_k$ の向きになるように取る。そうしても一般性を失わない¹⁷。すると、 $\mathbf{G}_k$ と $\mathbf{r}$ のなす角が θ になるので、内積の定義により、 $\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r} = G_k r \cos \theta$ と簡単に書ける。よって、極座標変換の結果、

$$\begin{aligned} F(\mathbf{G}_k) &= \int \frac{\exp(-IG_k r \cos \theta)}{r} r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi \\ &= \int_0^\infty dr \int_0^\pi d\theta \int_0^{2\pi} d\phi r e^{-IG_k r \cos \theta} \sin \theta \\ &= 2\pi \int_0^\infty dr \int_0^\pi r e^{-IG_k r \cos \theta} \sin \theta d\theta \end{aligned}$$

さらに $t = \cos \theta$ 、 $\sin \theta d\theta = -dt$ と変数変換して

$$\begin{aligned} F(\mathbf{G}_k) &= 2\pi \int_0^\infty dr \int_{-1}^1 r e^{-IG_k r t} (-dt) = 2\pi \int_0^\infty r dr \int_{-1}^1 e^{-IG_k r t} dt \\ &= 2\pi \int_0^\infty r dr \left[\frac{e^{-IG_k r t}}{-IG_k r} \right]_{t=-1}^{t=1} = 2\pi \int_0^\infty r \frac{e^{IG_k r} - e^{-IG_k r}}{IG_k r} dr \\ &= \frac{2\pi}{IG_k} \int_0^\infty (e^{IG_k r} - e^{-IG_k r}) dr \end{aligned}$$

ここで、 $\delta \rightarrow 0$ で1に収束する因子 $e^{-\delta r}$ ($\delta > 0$) を掛けて、 $r=0, \infty$ で積分したあと、 $\delta \rightarrow 0$ の極限を取る、というトリック¹⁸を使って、この積分を求める。

$$\begin{aligned} F(\mathbf{G}_k) &= \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{2\pi}{IG_k} \int_0^\infty e^{-\delta r} (e^{IG_k r} - e^{-IG_k r}) dr = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{2\pi}{IG_k} \int_0^\infty (e^{(IG_k - \delta)r} - e^{-(IG_k + \delta)r}) dr \\ &= \frac{2\pi}{IG_k} \lim_{\delta \rightarrow 0} \left[\frac{e^{(IG_k - \delta)r}}{IG_k - \delta} + \frac{e^{-(IG_k + \delta)r}}{IG_k + \delta} \right]_{r=0}^{r=\infty} \end{aligned}$$

e^{IKr} も e^{-IKr} も $r \rightarrow \infty$ で収束しないが、ここでは、 $e^{-\delta r}$ が掛けてあるので、 $e^{\pm IKr} e^{-\delta r}$ は $r \rightarrow \infty$ で0に収束する。よって、

$$F(\mathbf{G}_k) = \frac{2\pi}{IG_k} \lim_{\delta \rightarrow 0} \left(\frac{0-1}{IG_k - \delta} + \frac{0-1}{IG_k + \delta} \right)$$

になる。この段階で、 $\delta \rightarrow 0$ の極限を求めると、

¹⁷ 調べた限り、どの資料でも、この関係を説明なしで使っているようだ。定石なのだろう、多分。

¹⁸ 学生時代、とある物理の先生がこのトリックを講義で使いながら、「数学者は気にしますが、物理学者は気にしません」と説明してたことを思い出す。

$$F(\mathbf{G}_k) = \frac{2\pi}{IG_k} \cdot \frac{-2}{IG_k} = \frac{4\pi}{G_k^2}$$

つまり、式(3)が得られる。

実例3：ガウス関数のフーリエ変換

ガウス型関数 $f(r) = \exp(-a^2 r^2)$ のフーリエ変換は、次の式のように、やはりガウス型になる。

$$F(\mathbf{G}_k) = \int \exp(-a^2 r^2) \exp(-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r} = \left(\frac{\pi}{a^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{G_k^2}{4a^2}\right) \quad (6A5.4)$$

この場合、実例2と違って、以下のように変数分離できる。

$$\begin{aligned} F(\mathbf{G}_k) &= \iiint \exp(-a^2(x^2 + y^2 + z^2)) \exp(-i(G_{kx}x + G_{ky}y + G_{kz}z)) dx dy dz \\ &= \int \exp(-a^2 x^2) \exp(-iG_{kx}x) dx \\ &\quad \int \exp(-a^2 y^2) \exp(-iG_{ky}y) dy \int \exp(-a^2 z^2) \exp(-iG_{kz}z) dz \end{aligned}$$

x, y, z それぞれの積分は、ガウス積分の1次元のフーリエ変換で、どこにも公式が載っているのをそれを使えば、

$$\begin{aligned} F(\mathbf{G}_k) &= \sqrt{\frac{\pi}{a^2}} \exp\left(-\frac{G_{kx}^2}{4a^2}\right) \sqrt{\frac{\pi}{a^2}} \exp\left(-\frac{G_{ky}^2}{4a^2}\right) \sqrt{\frac{\pi}{a^2}} \exp\left(-\frac{G_{kz}^2}{4a^2}\right) \\ &= \left(\sqrt{\frac{\pi}{a^2}}\right)^3 \exp\left(-\frac{G_{kx}^2 + G_{ky}^2 + G_{kz}^2}{4a^2}\right) = \left(\frac{\pi}{a^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{G_k^2}{4a^2}\right) \end{aligned}$$

と変形できて、式(4)が得られる。

定義：畳み込み積

二つの関数 $f(r)$ と $g(r)$ の畳み込み積 (deconvolution) を、次式で定義する。

$$\{f * g\}(\mathbf{r}) = \int f(\boldsymbol{\rho}) g(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho}) d\boldsymbol{\rho} \quad (6A5.5)$$

定理：畳み込み積のフーリエ変換

二つの関数 $f(r)$ と $h(r)$ の畳み込み積のフーリエ変換は、それぞれのフーリエ変換 $F(G_k)$ と $H(G_k)$ の積に等しい。つまり、以下の式が成り立つ。

$$\mathcal{F}\{f * h\}(\mathbf{r}) = F(\mathbf{G}_k) H(\mathbf{G}_k) \quad (6A5.6)$$

証明は以下の通り。1次元の証明はどこにでも載っているが、多次元の証明も、スカラーがベクトルになる以外は、1次元と同じである。

$$\begin{aligned} \mathcal{F}\{f * h\}(\mathbf{r}) &= \mathcal{F} \int f(\boldsymbol{\rho}) h(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho}) d\boldsymbol{\rho} \\ &= \int \left\{ \int f(\boldsymbol{\rho}) h(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho}) d\boldsymbol{\rho} \right\} e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \\ &= \int f(\boldsymbol{\rho}) \left\{ \int h(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \right\} d\boldsymbol{\rho} \\ &= \int f(\boldsymbol{\rho}) \left\{ \int h(\mathbf{t}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot (\mathbf{t} + \boldsymbol{\rho})} d\mathbf{t} \right\} d\boldsymbol{\rho} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \int f(\boldsymbol{\rho}) \left\{ \int h(\mathbf{t}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{t}} d\mathbf{t} \right\} e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \\
 &= \int f(\boldsymbol{\rho}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \int h(\mathbf{t}) e^{-i\mathbf{G}_k \cdot \mathbf{t}} d\mathbf{t} \\
 &= F(\mathbf{G}_k) H(\mathbf{G}_k)
 \end{aligned}$$

この通り、証明は簡単だが、式(6)は重宝する関係なので、いろんなところで使われている。

定理： ポアソン-ヤコビの公式

収束が早い関数 $h(\mathbf{r})$ について¹⁹、次の等式が成り立つ²⁰。

$$\sum_{\mathbf{n}} h(\mathbf{r} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} H(\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}} \quad (6A5.7)$$

ただし、 $H(\mathbf{G}_{\mathbf{k}})$ は $h(\mathbf{r})$ のフーリエ変換で、

$$H(\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) = \int_V h(\mathbf{r}) e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (6A5.8)$$

式(7)は、付録 6A4 で紹介している Ballenegger (2014) 中の式(16)である。ただし、記号は本書に合わせて変えてある。式(8)は、式(1)と違って、積分範囲が基本ボックス内 ($\mathbf{r} \in V$) に限定されているのに注意。

以下、式(7)を導いてみる。

まず、準備として、 δ 関数を使って、次の関数を定義する。

$$p(\mathbf{r}) \equiv \sum_{\mathbf{n}} \delta(\mathbf{r} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}})$$

これは、周期関数なので、フーリエ”級数”展開できて、

$$p(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{k}} c_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}}$$

$$c_{\mathbf{k}} = \frac{1}{V} \int_V p(\boldsymbol{\rho}) e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} = \frac{1}{V} \int_{\boldsymbol{\rho} \in V} \sum_{\mathbf{n}} \delta(\boldsymbol{\rho} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho}$$

この被積分関数の中の δ 関数は、 $\mathbf{n}=(0,0,0)$ かつ $\boldsymbol{\rho}=(0,0,0)$ でのみ、0でない値を取り、また、そのとき $\exp(-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho})=1$ なので、積分の値は1。よって

$$c_{\mathbf{k}} = \frac{1}{V}$$

つまり、

¹⁹ Ballenegger (2014) では”fast decaying function”について成り立つと書いてある。あちこち見ても、その理由は詳しくは書いてないが、おそらく、 $h(\mathbf{r}+\mathbf{L}_{\mathbf{n}})$ は、 $\mathbf{L}_{\mathbf{n}}$ が大きいところで素早く0に収束する関数でないと、 $\mathbf{L}_{\mathbf{n}}$ に関する無限和が収束しない、ということだろう。

²⁰ この等式は、Ballenegger (2014) では”Poisson-Jacobi formula (ポアソン-ヤコビの公式)”となっているので、その名称をそのまま用いた。だが、数学の教科書やインターネット上の資料では、”Poisson summation formula (ポアソンの和公式)”と書かれていることが多い。Jacobi さんはいずこに？

$$p(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{n}} \delta(\mathbf{r} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}} \quad (6A5.9)$$

準備ができたところで、式(7)の右辺 *RHS* に(8)を代入して変形していく、

$$\begin{aligned} RHS &= \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} H(\mathbf{G}_{\mathbf{k}}) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} \left(\int_V \hbar(\boldsymbol{\rho}) e^{-i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \boldsymbol{\rho}} d\boldsymbol{\rho} \right) e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot \mathbf{r}} \\ &= \int_V \hbar(\boldsymbol{\rho}) \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} e^{i\mathbf{G}_{\mathbf{k}} \cdot (\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho})} d\boldsymbol{\rho} \end{aligned}$$

ここで、式(9)を使うと

$$\begin{aligned} RHS &= \int_V \hbar(\boldsymbol{\rho}) \sum_{\mathbf{n}} \delta(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) d\boldsymbol{\rho} = \sum_{\mathbf{n}} \int_V \hbar(\boldsymbol{\rho}) \delta(\mathbf{r} - \boldsymbol{\rho} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) d\boldsymbol{\rho} \\ &= \sum_{\mathbf{n}} \hbar(\mathbf{r} + \mathbf{L}_{\mathbf{n}}) = LHS \end{aligned}$$

となり、右辺と左辺が一致したので、式(7)は証明された。

第6章の参考文献

上田顕 (2003), 分子シミュレーション、裳華房。

岡崎進、吉井範行 (2011), コンピュータシミュレーションの基礎第2版、化学同人。

川添良幸、三上益弘、大野かおる (1996), コンピュータシミュレーションによる物質科学、共立。

清水謙太郎、中村周吾 (2002), 分子動力学シミュレーションの並列計算。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) pp. 50-62、化学同人。

牧野淳一郎 (1998), 応用物理 8, 277-287. DOI:10.11540/bjsiam.8.4_277. 高速多重極展開法とツリー法—多体シミュレーションのための高速算法。

米谷佳晃 (2023), アンサンブル 25, 167-170. 静電相互作用の実空間カットオフについての理論的検証。

Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Pall, S., Jeremy, C., S., Hess, B., Lindahl, E. (2015), SoftwareX 1-2, 19-25.
DOI:10.1016/j.softx.2015.06.001. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers.

Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd ed., Oxford Univ. Press.

Andoh, Y., Yoshii, N., Fujimoto, K., Mizutani, K., Kojima, K., Yamada, A., Okazaki, S., Kawaguchi, K., Nagao, H., Iwahashi, K., Mizutani, F., Minami, K., Ichikawa, S., Komatsu, H., Ishizuki, S., Takeda, T.,

- Fukushima, M. (2013), J. Chem. Theo. Comp. 9, 3201-3209.
DOI:10.1021/ct400203a. MODYLAS: A Highly Parallelized General-Purpose Molecular Dynamics Simulation Program for Large-Scale Systems with Long-Range Forces Calculated by Fast Multipole Method (FMM) and Highly Scalable Fine-Grained New Parallel Processing Algorithms.
- Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., H. Kojima, Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S. (2014), J. Chem. Phys. 141, 165101. DOI:10.1063/1.4897557. All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.
- Andoh, Y., Yoshii, N., Okazaki, S. (2020), J. Comput. Chem. 41, 1353-1367. DOI:10.1002/jcc.26180. Extension of the fast multipole method for the rectangular cells with an anisotropic partition tree structure.
- Auffinger, P., Beveridge, D. L. (1995), Chem. Phys. Lett. 234, 413-415. DOI:10.1016/0009-2614(95)00065-C. A simple test for evaluating the truncation effect in simulations of systems involving charged groups.
- Ballenegger, V. (2014), J. Chem. Phys. 140, 161102. DOI:10.1063/1.4872019. On the origin of the surface term in the Ewald method.
- Ballenegger, V., Hansen, J.-P. (2004), Mol. Phys. 102, 599-609. DOI:10.1080/00268970410001675554. Structure and dielectric properties of polar fluids with extended dipoles: results from numerical simulations.
- Barnes, J., Hut, P. (1986), Nature 324, 446-449. DOI:10.1006/jcph.2002.7026. A hierarchical $O(N \log N)$ force calculation algorithm.
- Billeter, M., Guntert, P., Luginbuhl, P., Wuthrich, K. (1996), Cell, 85, 1057-1065. DOI:10.1016/s0092-8674(00)81306-9. Hydration and DNA recognition by homeodomains.
- Bishop, T. C., Skeel, R. D., Schulten, K. (1997), J. Comput. Chem. 18, 1785-1791. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(19971115)18:14<1785::AID-JCC7>3.0.CO;2-G. Difficulties with multiple time stepping and fast multipole algorithm in molecular dynamics.
- Boresch, S., Steinhauser, O. (2001a), J. Chem. Phys. 115, 10780-10792. DOI:10.1063/1.1421359. The dielectric self-consistent field method. I. Highways, byways, and illustrative results.
- Boresch, S., Steinhauser, O. (2001b), J. Chem. Phys. 115, 10793-10807. DOI:10.1063/1.1421360. The dielectric self-consistent field method. II. Application to the study of finite range effects.

- Challacombe, M., White, C., Head-Gordon, M. (1997), J. Chem. Phys. 107, 10131
DOI:10.1063/1.474150. Periodic boundary conditions and the fast multipole method.
- Darden, T. A., York, D. M., Pedersen, L. G. (1993), J. Chem. Phys. 98, 10089-10092. DOI:10.1063/1.464397. Particle mesh Ewald: an $N \log(N)$ method for Ewald sums in large systems.
- Deem, M. W., Newsam, J. M., Sinha, S. K. (1990), J. Phys. Chem. 94, 8356-8359. DOI:10.1021/j100384a066. The $h=0$ term in Coulomb sums by the Ewald transformation.
- De Leeuw, S. W., Perram, J. W. (1980), Proc. R. Soc. Lond. A373, 27-56. DOI:10.1098/rspa.1980.0135. Simulation of electrostatic systems in periodic boundary conditions. I. Lattice sums and dielectric constant.
- De Leeuw, S. W., Perram, J. W., Smith, E. R. (1981), Physica 109A, 179-189. DOI:10.1016/0378-4371(81)90031-5. Computer simulation of ionic systems. Influence of boundary conditions.
- Deserno, M., Holm, C. (1998a), J. Chem. Phys. 109, 7678-7693. DOI:10.1063/1.477414. How to mesh up Ewald sums. I. A theoretical and numerical comparison of various particle mesh routines.
- Deserno, M., Holm, C. (1998b), J. Chem. Phys. 109, 7694-7701. DOI:10.1063/1.477415. How to mesh up Ewald sums. II. An accurate error estimate for the particle-particle-particle-mesh algorithm.
- De Vlieg, J., Berendsen, H. J. C., Van Gunsteren, W. F. (1989), Proteins 6, 104-127. DOI:10.1002/prot.340060203. An NMR-based molecular dynamics simulation of the interaction of the lac repressor headpiece and its operator in aqueous solution.
- Ding, H.-Q., Karasawa, N., Goddard, W. A. III (1992), J. Chem. Phys. 97, 4309-4315. DOI:10.1063/1.463935. Atomic level simulations on a million particles: The cell multipole method for Coulomb and London nonbond interactions.
- Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M. L., Darden, T., Lee, H., Pedersen, L. G. (1995), J. Chem. Phys. 103, 8577-8593. DOI:10.1063/1.470117. A smooth particle mesh Ewald method.
- Ewald, P. (1921), Ann. Phys. 64, 253-287. DOI:10.1002/andp.19213690304. Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale.
- Fennell, C. J., Gezelter, J. D. (2006), J. Chem. Phys. 124, 234104.

- DOI:10.1063/1.2206581. Is the Ewald summation still necessary? Pairwise alternatives to the accepted standard for long-range electrostatics.
- Figueirido, F., Levy, R., Zhou, R., Berne, B. J. (1997), J. Chem. Phys. 106, 9835-9849. DOI:10.1063/1.474115. Large scale simulation of macromolecules in solution: combining the periodic fast multipole method with multiple time step integrators.
- Fincham, D. (1994), Mol. Simul. 13, 1-9. DOI:10.1080/08927029408022180. Optimization of the Ewald sum for large system.
- Fox, T., Kollman, P. A. (1996), Proteins 25, 315-334. DOI:10.1002/(SICI)1097-0134(199607)25:3<315::AID-PROT4>3.0.CO;2-E. The application of different solvation and electrostatic models in molecular dynamics simulations of Ubiquitin: How well is the X-ray structure maintained?
- Frenkel, D., Smit, B. (2001), Understanding Molecular Simulation: From algorithms to applications. 2nd ed., Academic Press, S. D.
- Greengard, L., Rokhlin, V. (1987), J. Comput. Phys. 73, 325-328. DOI:10.1016/0021-9991(87)90140-9. A fast algorithm for particle simulations.
- Hernquist, L. (1987), Astrophys. J. Suppl. 64, 715-734. DOI:10.1086/191215. Performance characteristics of tree codes.
- Hernquist, L. (1988), Comput. Phys. Commun. 48, 107-115. DOI:10.1016/0010-4655(88)90028-8. Hierarchical N-body methods.
- Jung, J., Mori, T., Kobayashi, C., Matsunaga, Y., Yoda, T., Feig, M., Y. Sugita, Y. (2015), WIREs Comput. Mol. Sci., 5, 310-323. DOI:10.1002/wcms.1220. GENESIS: a hybrid-parallel and multi-scale molecular dynamics simulator with enhanced sampling algorithms for biomolecular and cellular simulations.
- Kalé, L., Skeel, R., Bhandarkar, M., Brunner, R., Gursoy, A., Krawetz, N., Phillips, J., Shinozaki, A., Varadarajan, K., Schulten, K. (1999), J. Comput. Phys. 151, 283-312. DOI:10.1006/jcph.1999.6201. NAMD2: Greater scalability for parallel molecular dynamics.
- Komeiji, Y. (2000), J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 530, 237-243. DOI:10.1016/S0166-1280(99)00314-0. Ewald summation and multiple time step methods for molecular dynamics simulation of biological molecules.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M. (1999a), Mol. Simul. 21, 303-324.

- DOI:10.1080/08927029908022071. Molecular dynamics simulation of the Hin-recombinase DNA complex.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Someya, J., Yamato, I. (1991), *Prot. Engng.* 4, 871-875. DOI:10.1093/protein/4.8.871. Molecular dynamics simulation of trp-aporepressor in a solvent.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M. (1997), *J. Comp. Chem.* 18, 1546-1563. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1546::AID-JCC11>3.0.CO;2-I. Fast and accurate molecular dynamics simulation of a protein using a special-purpose computer.
- Kurzak, J., Pettitt, B. M. (2006), *Mol. Simul.* 32, 775-790. DOI:10.1080/08927020600991161. Fast multipole methods for particle dynamics.
- Lambert, C. G., Darden, T. A., Board, J. A., Jr. (1996), *J. Comput. Phys.* 126, 274-285. DOI:10.1006/jcph.1996.0137. Multipole-based algorithm for efficient calculation of forces and potentials in macroscopic periodic assemblies of particles.
- Lau, K. F., Alper, H. E., Thomas, S. T., Stouch, T. R. (1994), *J. Phys. Chem.* 98, 8785-8792. DOI:10.1021/j100086a032. Effects of switching functions on the behavior of liquid water in molecular dynamics simulations.
- Louise-May, S., Auffinger, P., Westhof, E. (1996), *Curr. Opin. Str. Biol.* 6, 289-298. DOI:10.1016/S0959-440X(96)80046-7. Calculations of nucleic acid conformations.
- Mark, P., Nilsson, L. (2002), *J. Comput. Chem.* 23, 1211-1219. DOI:10.1002/jcc.10117. Structure and dynamics of liquid water with different long-range interaction truncation and temperature control methods in molecular dynamics simulations.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H. (1953), *J. Chem. Phys.* 21, 1087-1092. DOI:10.1063/1.1699114. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines.
- Norberg, J., Nilsson, L. (2000), *Biophys. J.* 79, 1537-1553. DOI:10.1016/S0006-3495(00)76405-8. On the truncation of long-range electrostatic interactions in DNA.
- Oda, K., Miyagawa, H., Kitamura, K. (1996), *Mol. Simul.*, 15, 167-177. DOI:10.1080/08927029608024070. How does the electrostatic force

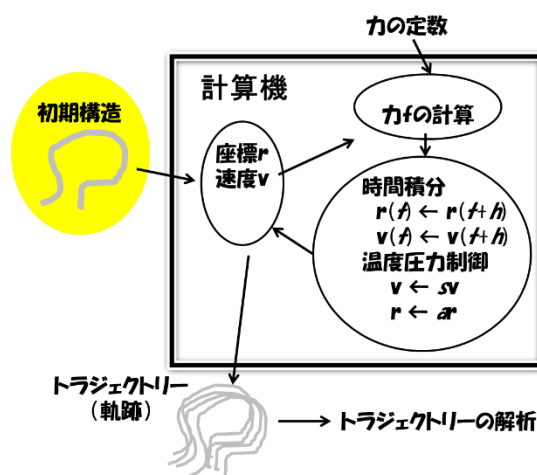
- cutoff generate non-uniform temperature distributions in proteins?
- Perram, J. W., Petersen, H. G., De Leeuw, S. W. (1988), *Mol. Phys.* 65, 873-895. DOI:10.1080/00268978800101471. An algorithm for the simulation of condensed matter which grows as the $3/2$ power of the number of particles.
- Pfaffner, S., Gibbon, P. (1996), *Many-body tree methods in physics*, Cambridge Univ. Press, N. Y.
- Phillips, J. C., Hardy, D. J., Maia, J. D. C., Stone, J. E., Ribeiro, J. V., Bernardi, R. C., Buch, R., Fiorin, G., Henin, J., Jiang, W., McGreevy, R., Melo, M. C. R., Radak, B. R., Skeel, R. D., Singharoy, A., Wang, T., Roux, B., Aksimentiev, A., Luthey-Schulten, Z., Kalé, L. V., Schulten, K., Chipot, C., Tajkhorshid, E. (2020), *J. Chem. Phys.* 153, 044130. DOI:10.1063/5.0014475. Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD.
- Procacci, P., Marchi, M. (1996), *J. Chem. Phys.* 104, 3003-3012. DOI:10.1063/1.471067. Taming the Ewald sum in molecular dynamics simulations of solvated proteins via a multiple time step algorithm.
- Redlack, A., Grindlay, J. (1972), *Can. J. Phys.* 50, 2815-2825. DOI:10.1139/p72-375. The electrostatic potential in a finite ionic crystal.
- Redlack, A., Grindlay, J. (1975), *J. Phys. Chem. Solids*, 36, 73-82. DOI:10.1016/0022-3697(75)90116-X. Coulombic potential lattice sums.
- Saito, M. (1992), *Mol. Simul.* 8, 321-333. DOI:10.1080/08927029208022487. Molecular dynamics simulations of proteins in water without the truncation of long-range Coulomb interactions.
- Saito, M. (1994), *J. Chem. Phys.* 101, 4055-4061. DOI:10.1063/1.468411. Molecular dynamics simulations of proteins in solution: artifacts caused by the cutoff approximation.
- Schreiber, H., Steinhauser, O. (1992), *Biochemistry* 31, 5856-5860. DOI:10.1021/bi00140a022. Cutoff size does strongly influence molecular dynamics results on solvated polypeptides.
- Schmidt, K. E., Lee, M. A. (1991), *J. Stat. Phys.* 63, 1223-1235. DOI:10.1007/BF01030008. Implementing the fast multipole method in three dimensions.
- Smith, P. E., Pettitt, M. (1991), *J. Chem. Phys.* 95, 8430-8441. DOI:10.1063/1.461272. Peptide in ionic solutions: a comparison of

- the Ewald and switching function techniques.
- Soliv  rez, C. E. (2016), Electrostatics and magnetostatics of polarized ellipsoidal bodies: the depolarization tensor method.
<https://www.researchgate.net/publication/305361222>
- Toyoda, S., Miyagawa, H., Kitamura, K., Amisaki, T., Hashimoto, E., Ikeda, H., Kusumi, A., Miyakawa, N. (1999), J. Comput. Chem. 20, 185-199. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(19990130)20:2<185::AID-JCC1>3.0.CO;2-L. Development of MD Engine: High-Speed Accelerator with Parallel Processor Design for Molecular Dynamics Simulations.
- Wheeler, D. R., Newman, J. (2002), Chem. Phys. Lett. 366, 537-543. DOI:10.1016/S0009-2614(02)01644-5. A less expensive Ewald lattice sum.
- Wolf, D., Keblinski, P., Phillpot, S. R., Eggebrecht, J. (1999), J. Chem. Phys. 110, 8254. DOI:10.1063/1.478738. Exact method for the simulation of Coulombic systems by spherically truncated, pairwise r^{-1} summation.
- Yonetani, Y. (2005), Chem. Phys. Lett. 49-53. DOI:10.1016/j.cplett.2005.02.073. A severe artifact in simulation of liquid water using a long cut-off length: appearance of a strange layer structure.
- Yonetani, Y. (2006), J. Chem. Phys. 124, 204501. DOI:10.1063/1.2198208. Liquid water simulation: A critical examination of cutoff length.
- Yonetani, Y. (2024), J. Phys.: condens. Matter 36, 175401. DOI:10.1088/1361-648X/ad1ca6. Unsolved problem of long-range interactions: dipolar spin-ice study.
- Yonezawa, Y. (2012), J. Chem. Phys. 136, 244103. DOI:10.1063/1.4729748. A long-range electrostatic potential based on the Wolf method charge-neutral condition.
- Yoshii, N., Andoh, Y., Okazaki, S. (2018), J. Comput. Chem. 39, 1192-119. DOI:10.1002/jcc.25179. Pressure tensor for electrostatic interaction calculated by fast multipole method with periodic boundary condition.
- Zuegg, J., Gready, J. E. (1999), Biochemistry 38, 13862-13876. DOI:10.1021/bi991469d. Molecular dynamics simulations of Human Prion protein: importance of correct treatment of electrostatic interactions.

第7章 エネルギー極小化計算

エネルギー極小化計算（構造最適化）は、分子のポテンシャルエネルギーが極小になる、最適な構造を探す作業である。エネルギー極小化は、特に、モデル構造（第4章）の歪みを取り除いて、初期構造を完成させる際に行うことが多い。その際には、第5, 6章で説明した力（＝エネルギー勾配）を利用する。本章では、エネルギー極小化の一般的な原理と、具体的な方法例を三つほど挙げる。

なお、本章では拘束がない場合のみを説明し、拘束がある場合は、次の第8章で扱うことにする。



内容

第7章 エネルギー極小化計算	212
7.1. エネルギー極小化（構造最適化）の原理	212
7.2. 最急降下法	214
7.3. 共役勾配法	215
7.4. 冷却法	218
7.5. エネルギー極小化法の実例	220
第7章のまとめ	221
第7章の参考文献	221

7.1. エネルギー極小化(構造最適化)の原理

エネルギー極小化（Energy minimization、EM）は、構造最適化（Geometry optimization）とも呼ばれる。EMは、分子の初期構造（ r^{ini} と略す）から出発して、ポテンシャルエネルギー U が極小（local minimum）になる構造（ r^{min} ）を探す作業である、と定義できる。 N 個の古典粒子系のポテンシャルエネルギー U は、 N 個の粒子の座標をまとめて r と書き、 x, y, z の区別をなくし、 $n=3N$ と定義すると、 $r_1, \dots, r_n$ の合計 n 個の変数からなる多変数関数である。

$$U = U(r_1, \dots, r_n) \quad (7.1.1)$$

つまり、 U は n 次元空間の曲面になるが、その曲面をポテンシャルエネルギー曲面 (Potential Energy Surface、PES) と呼ぶ。この PES の 1 次勾配 (gradient) を次式で定義する。

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}) = -\nabla U = \left(-\frac{\partial U}{\partial r_1}, \dots, -\frac{\partial U}{\partial r_n}\right) \quad (7.1.2)$$

これは第5, 6章で説明した「力」そのものなので、本書では $\mathbf{F}$ と表記する

(強いて言えば、他の章では、MDでの力を $\mathbf{f}$ と小文字表記してるのに対し、大文字表記 $\mathbf{F}$ で、ちょっとだけニュアンスを変えておく)。ただし、一般的には、Gradient の頭文字を取って $\mathbf{G}$ と表記することの方が多い。また、式(2)ではマイナス記号がついているが、Gradient は、付いていない形を指すこともあるので、注意。ともあれ、 $\mathbf{F}$ を使うと、EM とは、ある点 $\mathbf{r}^{ini} = (r_1^{ini}, \dots, r_n^{ini})$ から出発して、

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}^{min}) = 0 \quad (7.1.3)$$

が成り立つような極小点 $\mathbf{r}^{min} = (r_1^{min}, \dots, r_n^{min})$ を探す手続きである。

EM法の一般的な概念を図1に示す。 N 次元空間は描けないから、ここでは1次元空間にしてある。PES自体はいくつもの $\mathbf{r}^{min}$ を持っているが、通常は、EMにより、 $\mathbf{r}^{ini}$ から最も近いものが見つかる。極小値の中で最も低い構造は「最小値 (Global minimum)」と呼ぶ (図1、 $\mathbf{r}^{gmin}$)。だが、EMだけでここに達することは難しい。本章では、最小値ではなく極小値を見つける方法に限定して説明する。

EM法は、広義に「最適化法 (optimization)」と総称される計算アルゴリズムであり、数々の手法が存在する

(Brooks et al., 1983, Fletcher, 1987, Schlick, 2002 などに詳しい)。だが、これ以降は、MDの下準備によく使われる、最急降下法 (Steepest Descent method, SD)、共役勾配法 (Conjugate Gradient method, CG)、冷却法 (Quenched Dynamics, QD) の三つのみを紹介するにとどめる。それぞれの方法毎に長所短所があるので、目的によって使い分けたり、あるいは組み合わせて使ったりする。

図 7.1.1 エネルギー極小化の概念

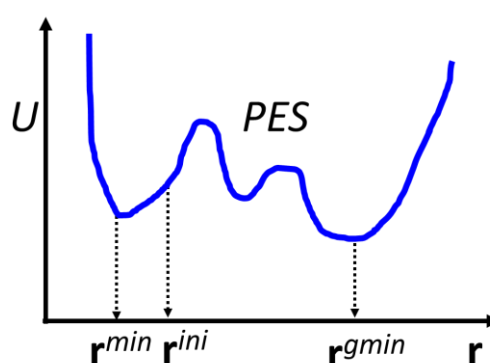
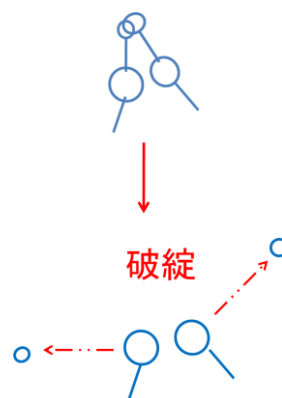


図 7.1.2 初期構造の歪み



今日、EMのMD計算における主たる役割は、初期構造の歪みを取ることである。例えば、図2のように、分子の初期構造で原子が重なりあっているような場合に、いきなりMDを行えば、一瞬のうちに計算が破綻してしまう。このような、MD開始時における時間積分の破綻を未然に防ぐために、EMが必要になる。経験的には、SDを数100ステップ行ってからQDを数10ステップも行えば、充分である。一方、精密な極小化構造を得るときには、CGを使うとよい。だが、その場合は、はじめからCGを行うのではなく、SD→QD→CGの順に、計算を行うのが効率的である。

7.2. 最急降下法

最急降下法(SD)とは、エネルギーの一次勾配 $\mathbf{F}$ を計算して、単純に、その $\mathbf{F}$ の方向に対象原子の座標を動かす方法である。つまりステップ毎に、適切な因子 α を計算して、

$$\mathbf{r} = \mathbf{r} + \alpha \mathbf{F} \quad (7.2.1)$$

というように、座標 $\mathbf{r}$ を更新する。この因子 α の設定方法で、SDの実装は変わるが、ここでは、Van Gunsteren & Karplus (1980)に倣ったアルゴリズムを示す。いきなり、疑似コードを示すほうが分かりやすいだろう。このコードでは、収束条件は次の二つを設定してある。二つのうち片方さえ満たされれば、計算は打ち切られて終了である。

- ・ $\Delta U_{conv} : |\Delta U| < \Delta U_{conv}$ 前のステップとの差が0に近い
- ・ $dRMS_{conv} : |dRMS| < dRMS_{conv}$ エネルギー勾配が0に近い

コード 7.2.1 最急降下法によるエネルギー極小化

```
CALL calfor(F, U)      ! エネルギー勾配とエネルギーを計算
Δr = Δrini
DO i = 1, nstep
  CALL calfor(F, U)
  ΔU = U - Uold
  Uold = U
  IF (ΔU > 0) THEN
    Δr = 1/2 Δr ! 低めに再設定
  ELSE
    Δr = min(Δrmax, 1.2 Δr) ! 高めに再設定
  END IF
  fRMS = SQRT(ΣF2)
  dRMS = fRMS/SQRT(n) ! n=3N
```

```

IF (| $\Delta U$ | <  $\Delta U_{conv}$  .or. | $dRMS$ | <  $dRMS_{conv}$ ) THEN
  - 収束したので計算おわり -
  EXIT
ELSE
  - 収束しなかったので、次のステップの準備 -
   $\alpha = \Delta r / fRMS$ 
   $r = r + \alpha * F$  !  $F$ により、座標  $r$  を更新
END IF
END DO

```

Δr は一回のステップで個々の原子が移動する距離の二乗和の平方根、

$$\Delta r = \sqrt{\Delta r_1^2 + \dots + \Delta r_N^2} \quad (7.2.1)$$

である。ただし、 Δr_i は、 i 番目の座標の移動量。 Δr は、初期値は Δr_{ini} だが、極小化計算の進み具合によって、自動的に調節される。

コードIのDOループ内では、一回のステップで以下の作業をしている。

- ・最初に勾配 F とエネルギー U を、次章で説明する MD と同じ式を用いて、計算する。
- ・IF 構文内で Δr を調節している。この調節法には任意性があるが、一例として、コードIでは、エネルギーが増加したら Δr を半分にし、減少したら 1.2 倍に再設定している。ただし、長くなりすぎないように、上限 (Δr_{max}) を設定する。
- ・収束条件が満たされたら、終了。
- ・満たされなかったら、座標 r を力の働く方向、すなわちエネルギーが下がる方向に動かす。

入力パラメーターは次の三つである。

- ・ $nstep$: 全 EM ステップ数 (ただし、収束したら、 $nstep$ 以下で打ち切る)
- ・ Δr_{ini} : Δr の初期値。
- ・ Δr_{max} : Δr の上限。

この三つと、最初の収束条件二つ、合計五つのパラメーターの設定加減はケースバイケースである。だが、どうせ SD 法は収束しにくいから、まず、SD 法で初期構造の持っている大きなゆがみを取ったら、収束しなくても 100 ステップ程度で打ち切って、CG 法か QD 法に移るといい (7.4 節)。

7.3. 共役勾配法

CG 法は、SD 法と違って、ほぼ確実に極小構造に収束させることがアルゴリズムである。

SD 法は直観的にわかりやすいアルゴリズムで、プログラムも簡単でバグが発生しにくい。しかし、欠点も多く、たとえば、収束半径が狭い（初期構造のごくごく近傍の極小点にトラップされてしまう）、極小点付近で振動してしまってなかなか収束しない、そもそも収束するかどうか数学的に保証されていない、などが知られている。EM を山下りにたとえて見ると、SD 法は足下だけ見て降りることに相当する。すると、足下の窪みに嵌ったまま抜け出せなかったり、同じところを行ったり来たりする羽目に陥る。周りを見渡ししながら、効率的に降りる方法はないものだろうか？ CG 法は、そのような方法のひとつである。

以下で CG 法の手続きを擬似コードで簡単に説明する。収束条件は SD と同様で、

- ・ $\Delta U_{conv} : |\Delta U| < \Delta U_{conv}$
- ・ $dRMS_{conv} : |dRMS| < dRMS_{conv}$

のどちらかが満たされること、である。

コード 7.3.1 共役勾配法によるエネルギー極小化

```
CALL calfor(F, U)      ! エネルギー勾配とエネルギーを計算
H = F                  ! H は探索方向のベクトル、
                        ! 最初のステップでは F をそのまま使う
DO i = 1, nstep
  CALL linmin(r, H, ε, Xmin, F, U)
  ! 直線探索 (Line minimization)。
  ! r から出発し、H 方向で U が極小になるような Δr を
  ! ε の精度で探し、
  ! Δr = Xmin * H
  ! となるような Xmin を返す。
  ! r + Δr を使って、F と U を計算し、返す
  r = r + Xmin * H      ! 座標を更新する。
  NG = F · F            ! 力 (勾配) のノルム
  ! *** 以下の 4 行は単に収束条件のチェック
  ΔU = U - Uold
  fRMS = SQRT(NG)
  dRMS = fRMS/SQRT(n)  ! n は系の全原子数
  IF (|ΔU| < ΔUconv .or. |dRMS| < dRMSconv) EXIT ! 収束したので
                                              ! 計算おわり

  !*** 以下では、次のステップでの探索方向を決定する
  γ = NG/NGold
  Hold = H
```

$$\begin{aligned}
U_{old} &= U \\
NG_{old} &= NG \\
\mathbf{H} &= \mathbf{F} + \gamma * \mathbf{H}_{old} \quad ! \text{これが次の探索方向}
\end{aligned}$$

END DO

まず、初期座標で $\mathbf{F}$ を計算し、探索方向 $\mathbf{H}$ を $\mathbf{F}$ に設定する。次に、 $\mathbf{H}$ 方向で、関数 U を極小にする座標を探索し（これを直線探索 – Line search あるいは Line minimization – と言う）、 r を更新する。ここで、SD の場合と同様に ΔU と $dRMS$ を基準にした収束条件を調べ、収束したら打ち切り、そうでなければ次のステップのための探索方向を計算する。

CG 法の味噌は、第 i ステップの探索方向をエネルギー勾配 $\mathbf{F}$ そのものではなく、前ステップの情報を用いて作った $\mathbf{H}_i$ を使うことである。

$$\mathbf{H}_i = \mathbf{F}_i + \gamma \mathbf{H}_{i-1} \quad (7.3.1)$$

ただし、

$$\gamma = \left| \frac{\mathbf{F}_i}{\mathbf{F}_{i-1}} \right|^2 \quad (7.3.2)$$

である。

このようにして作った $\mathbf{H}_0, \dots, \mathbf{H}_i, \dots, \mathbf{H}_N$ は、互いに一次独立であるため、 N 次元空間の中で、あらゆる方向をくまなく探索できる。そのため、数値誤差さえなければ、 N 回以内のステップで、必ず極小点に到達することが数学的にわかっている（Fletcher, 1987、森、1987、Press et al., 2007）。

なお、式(7.3.2)の形の γ を使うことを、Fletcher-Reeves の方法と言う。これ以外の形の γ を使う場合もあるが、ここでは省略する。

CG 法のホットスポットは、直線探索の部分で、ここで計算時間をかなり消費する。

SD 法のとおり同様に、入力パラメーターをまとめる。

- ・ $nstep$: ステップ数。
- ・ ε : 直線探索の精度（単位は、座標と同じ）。
- ・ Δr_{ini} : Δr の初期値。第 0 ステップで直線探索を行う場合の、initial guess に使われる。SD の場合と違い、結果に本質的な影響は与えないので擬似コードでは、このパラメーターは省略した。

CG 法の原理は数学的に込み入っているので、中抜きで恐縮だが、方法の外枠だけを載せておく。詳細は、Fletcher (1987)、Press et al. (2007) や引用文献を参照のこと。ポテンシャルエネルギー関数 U の、距離による二次微分要素とする $N \times N$ 行列 $\mathbf{A}$ をヘシアン Hessian と呼ぶ。つまり、 $\mathbf{A}$ は、要素が

$$A_{ij} = \frac{\partial^2 U}{\partial r_i \partial r_j} \quad (7.3.3)$$

である行列である。探索ベクトル $\mathbf{H}$ は、共役関係

$$\mathbf{H}_i \mathbf{A} \mathbf{H}_j = 0 (i \neq j) \quad (7.3.4)$$

を満たすことがわかっている。しかも、実際には $\mathbf{A}$ を計算する必要がない（これが重要）。勾配 $\mathbf{F}$ は、

$$\mathbf{F}_i \cdot \mathbf{F}_j = 0 (i \neq j) \quad (7.3.5)$$

の直交関係を満たす。なお、

$$\mathbf{F}_i \cdot \mathbf{H}_j = 0 (i \neq j) \quad (7.3.6)$$

という関係も成り立つことがわかっている。

式(6)のようなベクトル $\mathbf{H}_0 \dots \mathbf{H}_N$ を使うと、なぜ探索効率がよくなるのか。方向 $\mathbf{H}_i$ に向かって直線探索して来て、その方向での U の極小点を見つけたとする。その点でのエネルギー勾配を $\mathbf{F}_i$ とすると、この次の探索方向 $\mathbf{H}_{i+1}$ は、今までの探索を無駄にしない方向にしたい。それは、前ステップの $\mathbf{H}_i$ と、勾配の変化 $\delta \mathbf{G}$ が直角になるような方向である。

$$0 = \mathbf{H}_i \cdot \delta \mathbf{G} = \mathbf{H}_i \mathbf{A} \delta \mathbf{r} \quad (7.3.7)$$

このような $\delta \mathbf{r}$ を次の探索方向 $\mathbf{H}_{i+1}$ に取ればよい。この $\mathbf{H}_{i+1}$ を探す手続きが、以上で説明した CG 法である。

CG 法は、PES がなめらかならば、確実に、極小構造に収束できる方法である。だが、図 7.1.2 のように極端に歪んだ初期構造を使ったりすると、うまく働かないことがある。その場合は、CG や、類似の高級な EM 方法にこだわる必要はなく、前述のように、SD と QD で MD を開始すればよい。

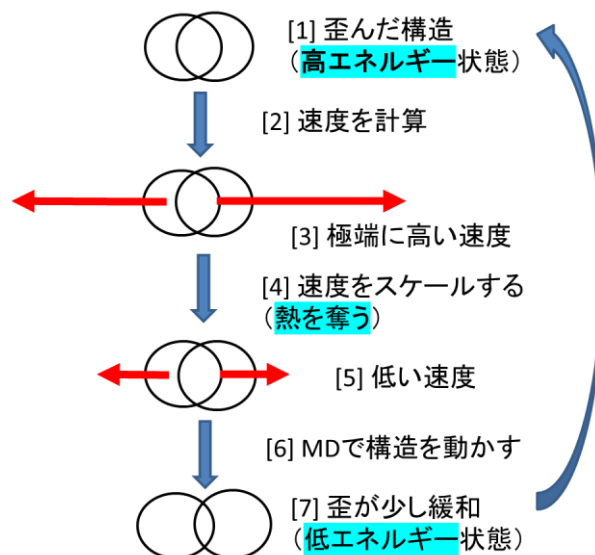
筆者自身は、高精度のモデル構造を作る際に、MM-MD で構造をアニーリング（次節参照）してから、最後の仕上げとして CG を使うことが多い。得られた構造は、量子化学計算に掛けたりする (Komeiji et al., 2007, Fukuzawa et al., 2015, など)。

7.4. 冷却法

冷却法 (QD) とは、「強制的に低い温度で MD を行う」ことを言う。したがって、MD プログラムさえあれば、SD 法や CG 法と違って、特別に実装する必要はない。定温アルゴリズム（第 10 章）を使って、極低温 (0.1-5 K 程度) で MD を行えばよい。定温アルゴリズムとしては、速度スケールリング法で温度を強制的に抑え込むか、あるいは、Berendsen 法や Nosé-Hoover 法などで熱浴とのカップリングの時定数を短く（数 fs とか）設定する。なお、時間ステップを、通常の 1 fs よりも短く、0.1 fs 程度に設定すると、破綻の可能性が下がる。QD により、分子系の構造は、エネルギー極小構造に近づく (Brooks et al., 1983)。

QD法でなぜポテンシャルエネルギーが下がるのか、図1で説明する。[1] 歪んだ構造を持つ分子系、たとえば二つの原子が重なり合っていたりする場合は、そのポテンシャルが高い状態にある。[2] 力を計算し、そこから速度を計算すれば、当然、[3] 極端な高速になってしまう。そのままMDをすれば、構造が図7.1.2のように破綻してしまうが、[4] その速度をスケールし、[5] 小さな値に再設定して、[6] MDを行えば、構造が破綻せず、[7] 少し歪が緩和して、低いポテンシャルエネルギー状態に落とすことができる。そして[1]に戻る。つまり、QDのプロセスは、「構造の歪みに蓄えられているポテンシャルエネルギーを、運動エネルギー（＝熱）の形に変え、その熱を奪って（＝冷却して）、構造のポテンシャルエネルギーを下げる」ということである。

図 7.4. 1 QD 法の原理



筆者の経験では、QD法は、特に、水溶液中のタンパク質のような巨大系の初期構造の歪みを取るのに適している。筆者はときどき、「SDやCGなど、プログラムに実装されたEM方法を片っ端から試したのですが、MDを始めると、すぐ温度が数100 Kに上がって、破綻してしまいます」みたいな相談を受けることがある（第11.6節Q2）。こういう場合は、SDを100ステップほど行ってから、QDを100ステップも行えば、うそのようにMDが走るようになる（ことが多いが、保証はしない）。

また、常温のMDでコンフォメーションをサンプルして、それをエネルギー極小化して安定構造を出す場合にもQDは有効である。この場合は、温度を徐々に下げてから極低温でQDを行う。このような条件では発散する可能性は少ないので時間刻みは長くてかまわない。最後に、CGで極小構造に収束させると良い。このように、MDで温度を徐々に下げて極小化することを、一般にアニーリング（annealing、焼きなまし）と呼び、有力な構造最適化手法として広く使われている。

このように、QDは低温でのMDだから、MDのための構造最適化に適している。もし、他の極小化が失敗したら、とりあえずQDを試して欲しい。

7.5. エネルギー極小化法の実例

以上、EM 計算の方法を三つ紹介し、それぞれの特徴を説明した。ここでは、溶媒中のタンパク質・核酸複合体（付録 3A4 で利用した分子系）を例に、SD/CG/QD を比べてみる。

まず、モデリングで作った初期構造を SD で 100 ステップだけ緩和させる（図 1A）。このグラフ A は、それに続く B に比べて、縦軸が 10^4 倍であることに注意。それは、初期構造が持つ歪が大きいからであるが、こういう歪は、普通は局所的なもので、この例でも、SD を 10 ステップ

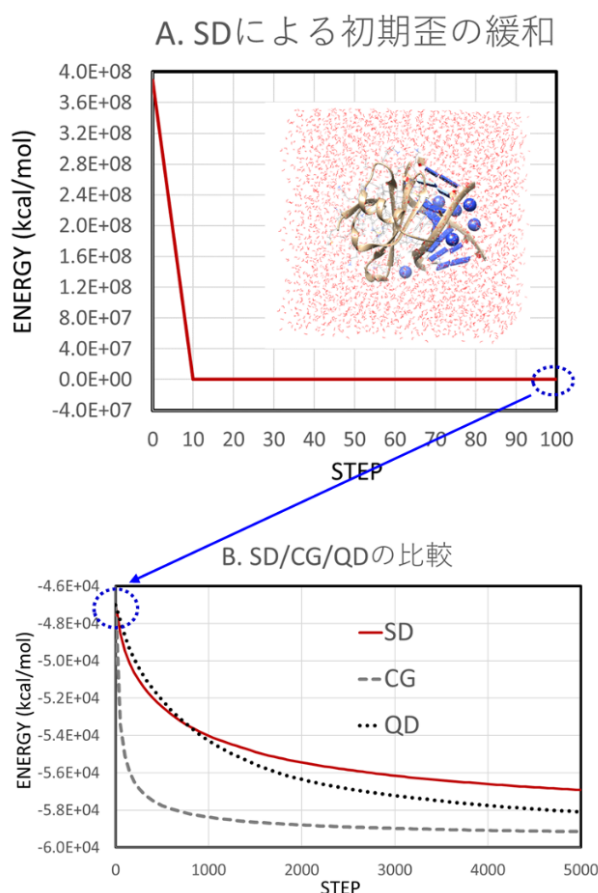
行っただけで、大きい歪みは取れてしまっている。なお、データは示さないが、図 1A の SD による構造緩和をしないで、いきなり CG や QD を行くと、計算が破綻して、それ以上進まなくなる。

次に、SD 100 ステップで緩和させた構造を初期構造にして、図 1B で、SD/CG/QD を比較してみた。

CG は、SD に比べると、短いステップ数で収束に向かっている。ただし、CG は 1 ステップ毎に直線探索を行うので、エネルギーと勾配の計算が余計にかかる。この例では、CG に比べて、1 ステップあたり、4.5 倍ほど、計算時間が掛かっている。

QD は、この例では、SD と CG の中間程度である。ただし、QD は、極低温 MD だから、やり方には任意性がある。ここでは、0.25 fs の時間刻み、10 K の温度、定温アルゴリズムは速度スケールで行った。だが、もし、系が不安定なら時間刻みをも

図 7.5.1 EM の実例。PEACH 8.5 で計算し、Chimera 1.1 で表示。



っと短く、0.1 fs とかに設定し、温度もさらに低く設定することもある。

ともあれ、ここで、三つの方法の優劣を問うつもりはない。むしろ、それぞれの特徴を考慮して MD 初期の失敗を防ぐことができればそれでよい。筆者の推奨プロトコルは以下の通り：

- [1] まずは SD で大きな歪みを取り、
- [2] (オプション) 必要ならば、CG でさらにエネルギーを下げ
- [3] 最後に、MD の開始を兼ねて QD を掛ける。

なお、MD の開始ではなく、最適化構造を得るのが目的ならば、すでに述べたように、SD→QD→CG の順番に極小化を実行するのが良い。

第7章のまとめ

以上、第7章では、分子構造の最適化手法である、EM 法を解説した。通常、MD 計算に先立って EM 計算を行い、初期構造の持つ歪を取る必要がある。ここでは、系に拘束がない場合を説明したが、拘束がある場合（たとえば結合長の拘束）の方法は、次章で示す。

本章では、SD、CG、QD の三つの方法を説明したが、それ以外にも、数多くの EM 法が開発されていて、あちこちの MD パッケージに導入されている。ここで挙げた以外の方法に関しては、適宜、ソフトのマニュアルやチュートリアルを参照されたい。

第7章の参考文献

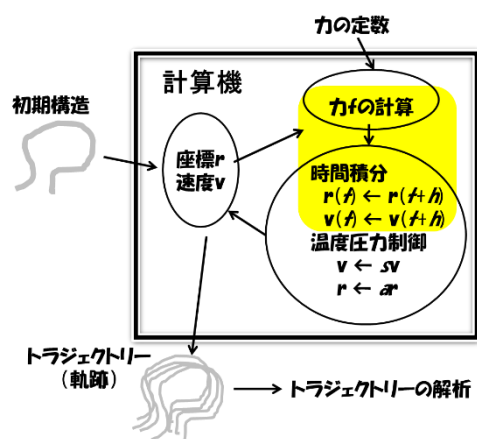
- 森正武 (1987), FORTRAN77 数値計算プログラミング 増補版、岩波。
- Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., Karplus, M. (1983), *J. Comp. Chem.* 4, 187-217.
DOI:10.1002/JCC.540040211. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations.
- Fletcher, R. (1987), *Practical methods of optimization*, 2nd ed. John Wiley & Sons, West Sussex.
- Fukuzawa, K., Kurisaki, I., Watanabe, C., Okiyama, Y., Mochizuki, Y., Tanaka, S., Komeiji, Y. (2015), *Comput. Theor. Chem.* 1054, 29-37.
DOI:10.1016/j.comptc.2014.11.020. Explicit solvation modulates intra- and inter-molecular interactions within DNA: electronic aspects revealed by the ab initio fragment molecular orbital (FMO) method.
- Komeiji, Y., Ishida, T., Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2007), *J. Comput. Chem.* 28, 1750-1762. DOI:10.1002/jcc.20686. Change in a protein's

- electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., Flannery, B. P. (2007), Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing, Third Edition, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Schlick, T. (2002), Molecular modeling and simulation – an introductory guide, Springer, N. Y.
- Van Gunsteren, W. F., Karplus, M. (1980), J. Comput. Chem., 1, 266-274. DOI:10.1002/jcc.540010308. A method for constrained energy minimization of macromolecules.

第 8 章 拘束と束縛

この第 8 章では、MD の周辺機能の、拘束と束縛について説明する。拘束と束縛は、どちらも計算対象分子の構造や動きになんらかの制限を掛けることである。

MD およびエネルギー極小化計算での、拘束と束縛の用途は様々である。拘束や束縛の対象となる物理量は、原子の座標、原子間距離や角度、温度、などである。これらの量に制限を掛けることで、モデリング、計算時間の短縮、アンサンブルの生成、自由エネルギー計算などを行うわけである。以下では、いくつかの例について、拘束と束縛の方法を紹介する。それに先立って、拘束と切っても切れない関係の自由度を説明する。



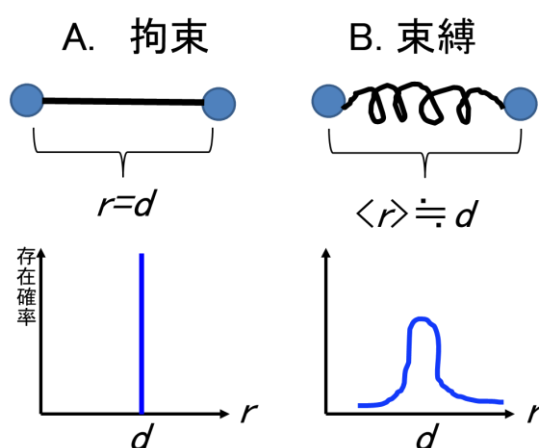
目次

第 8 章 拘束と束縛	223
8.1. 自由度	224
8.2. 部分構造の拘束	229
8.3. 部分構造の束縛	230
8.4. 重心の並進運動の拘束	231
8.5. 回転運動の凍結 (拘束)	233
8.6. 原子間距離の拘束 (分子動力学法) : SHAKE/RATTLE 法	234
8.7. 原子間距離の拘束 (エネルギー極小化)	243
8.8. 任意の原子間距離の拘束と束縛	251
第 8 章のまとめ	251
付録 8A1. 溶質構造の束縛と拘束の溶媒への影響	251
付録 8A2. 定温アルゴリズムでの重心の運動量	255
第 8 章の参考文献	255

8.1. 自由度

本書では、「拘束」と「束縛」の二つを次のように区別する。「拘束 (constraint)」とは、分子系のある量を一定値に固定してしまうことを言う。一方、「束縛(restraint)」は、これらの量を平均的にある値になるように、なめらかなポテンシャルで調節するが、固定はせず揺らぎの余地を残すことを言う。例として、二つの質点間の距離 r を値 d に、拘束することと、束縛することの違いを図示してみた(図1)。

図 8.1.1 拘束と束縛の区別



拘束により、自由度 (degree of freedom、記号は N_f または g) は減るが、束縛では減らない。そのせいで、拘束は理論、実装、応用でいろいろ注意が必要になるが、束縛はそれほど面倒は生じない。なお、上記の拘束と束縛の用語の区別は、本書で便宜的に作った約束事なので、他の論文や書籍では通用しないかも知れないので注意。本書の constraint を "hard constraint" または "fixation (固定)"、restraint を "soft constraint" と呼んでいる文献もある。

本節では、自由度という概念を掘り下げて説明しておく。自由度 N_f は、次式でわかるように、

$$T = \frac{2}{N_f k_B} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} \right\rangle \quad (8.1.1)$$

温度 T の計算に必要で、したがって、第10章で様々なアンサンブルの MD アルゴリズムを作成するのに重要である。もう一つ、並進の自由度を凍結する意味もここで議論したい。

自由度の定義には、二つの流儀がある (Wikipedia の「自由度」と「等分配則」を参考にした¹⁾)。

定義 A (力学的)： 系を構成する全質点の座標のうち、独立に決定できるものの数の

¹⁾ 筆者の手元の力学や統計力学の教科書を調べたところ、「自由度」の定義はざっくりとしたものばかり。そもそも、「自由度」が索引に載ってないものが大半だったりして。「自由度」って、そんなに自明の概念なのかなあ、と疑問に思ってしまう。調べた中では、Wikipedia が一番詳しくあったりする。

ことを自由度と呼ぶ。より詳細には、系の一般化座標と一般化運動量の対の数を自由度と呼ぶ。

定義 B (熱力学的) : 熱平衡状態において時間平均 $k_B T/2$ の運動エネルギーが分配される数のことを自由度と呼ぶ。

量子力学ではなく、古典力学の範囲なら両者は一致するはずではある。だが、それとは別の問題として、運動量が保存する場合、拘束として扱うべきなのかどうなのか？ さらに、第10章で紹介する MD のアンサンブルでの自由度となると、温度制御のため速度に拘束掛けたり、熱浴をくっつけてみたりするので、自由度の定義があやふやになる。特に、温度拘束法や Nosé 法で見るように、自由度とは、定義 A や B よりも、「カノニカルアンサンブルが実現する、つまり位相空間分布関数が $e^{-\beta E}$ になるように設定するパラメーター」と考えるべき場合もある。いろいろ考えてみると、筆者には、自由度とは、さほど自明な概念には思えないのである。

ともあれ、 N 体系の自由度を、定義 A, B に基づいて、いくつかの拘束条件の下で調べてみる。なお、以下で「外力」とは、質点間相互作用以外の力を指す。

まずは、以下の [1]–[3] で、質点座標 $\mathbf{r}$ に拘束条件が掛かる場合を考える。

[1] 拘束がなく、外力がある場合 (図 2A) :

$$N_f = 3N \quad (8.1.2)$$

N 個の質点それぞれに、 x, y, z 座標があるから、それに 3 を掛けて $3N$ である。質点に外力が掛かっている場合 ($\sum_{i=0}^N \mathbf{f}_i \neq 0$) はこれで問題ないが、外力が掛かっていない場合は [6] の議論を参照。

[2] 質点 1 個を固定 (拘束) した場合 (図 2B) :

$$N_f = 3N - 3 \quad (8.1.3)$$

質点 1 つ固定すると、 x, y, z の 3 座標分だけ自由度が減る。固定する質点が M 個ならば、 $N_f = 3N - 3M = 3(N - M)$ になる。これは、系の一部だけを MD で動かす場合に使う。

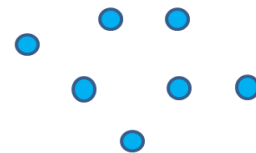
[3] 二つの質点間距離を拘束した場合 (図 2C) :

$$N_f = 3N - 1 \quad (8.1.4)$$

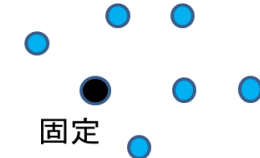
2 個の質点 ij の自由度は $2 \times 3 = 6$ であるが、 ij 間の距離が固定されていると、片方の質点の x, y, z 座標を決めると、もう一つの質点は、 x, y, z 座標のうち 2 つまでは自由

図 8.1.2 質点座標の拘束

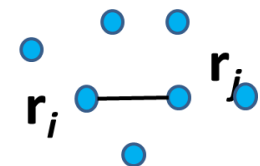
A. 拘束なし



B. 一部固定



C. 距離拘束



に選べるが、最後の1個の座標の値は、自動的に決まってしまう。つまり、自由には決められない。というわけで、距離を1つ拘束すれば、自由度が1つ減る。あるいは、定義Bに照らし合わせて、図の棒の部分は伸縮しないから、 $1/2 k_B T$ の運動エネルギーを分配できない。だから、その分、自由度が減る、と考えてもいい。拘束される質点对が N_c 組あれば、 $N_f = 3N - N_c$ になる。あとで見るように、原子間距離は、共有結合の長さを拘束するために、使われる。

次の[4]は、速度が拘束される例である。[1]-[3]のような座標 r だけに関するホロノーム型拘束条件は扱いが簡単である。しかし、速度 v 、つまり運動量 p まで拘束条件に入ってくる非ホロノーム型拘束条件は、一般的な扱いが難しい（小出、2017、Goldstein et al., 2002）。だが、それをここで深く追求するとドツボにはまりそうなので、以下は、できるだけ直観的にわかる話で済ませることにする。

[4] 温度を拘束した場合：

$$N_f = 3N - 1 \quad (8.1.5)$$

拘束される物理量が温度1つだから、自由度が1つ減る、という考え方で充分だろう（能勢、1988）。だが、一応、真面目に議論しておく。温度が一定の値に拘束される、つまり、運動エネルギーが一定の値ということなので、それを定数 E_K とおけば、

$$E_K = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} \quad (8.1.6)$$

が拘束条件である。この系の速度の成分は、 N 個の質点それぞれに x, y, z の3成分があるから、 $3N$ 個ある。このうち、 $3N-1$ 個は自由に値が取れるが、最後の1個の値は拘束式(6)により、自動的に値が決まってしまう。つまり、自由ではないので、結局、1だけ自由度が減ることになる。

このように速度に拘束が掛かり、それも特定の質点ではない場合、自由度の定義Bでどこにエネルギーが分配されるか、と考えてもイメージが湧かない。座標に拘束が掛かるときは、「この原子は固定されてる（図1B）」とか「この棒は固くて伸縮しない（図1C）」とかというように、運動エネルギーが分配されないことのイメージが湧きやすい。だが、式(6)の条件でそれぞれの速度に拘束をかけても、すべての質点は動いているから運動エネルギーは持っているのである。と考えると、速度拘束が絡んでる場合は、自由度の定義はAの方が分かりやすいようだ。

拘束条件(6)を満たしつつ時間積分するMDアルゴリズムは、10.2.1節の速度スケールリング法と10.2.2節の温度拘束法で紹介するが、どちらでも自由度を1だけ減らしている。速度スケールリング法では天下り的に $N_f = 3N - 1$ にしたのだが、温度拘束法では、カノニカルアンサンブルを実現する条件を探したら、 $N_f = 3N - 1$ になった、という次第である(10.5.2節)。アルゴリズムによっては、自由度を別の値にする必要も出てくる可

能性がある。

さて、これ以降は、系の運動を、重心運動（並進運動）と、重心系の相対運動に分離して、解析する。実は、重心運動の扱いは、第10章での定温MDを扱うときに、メンドクサイ問題として登場するから、あらかじめ、この章である程度は整理しておこう、ということ。

重心運動と相対運動については、すでに、2.1節と2.5節で変数の定義と基本的な関係式は説明してあるので、ここでは、それをそのまま使う。図3のように、質点 i について、実験室系の位置座標を $\mathbf{r}_i$ 、運動量を $\mathbf{p}_i$ 、掛かる力を $\mathbf{f}_i$ 、一方、 $\mathbf{r}_G$ を原点にした重心系の位置座標を $\mathbf{r}'_i$ 、運動量を $\mathbf{p}'_i$ 、力を $\mathbf{f}'_i$ と書いて解析する。変数を $(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \mathbf{f}_i)$ から $(\mathbf{r}'_i, \mathbf{p}'_i, \mathbf{f}'_i, \mathbf{r}_G, \mathbf{p}_G, \mathbf{f}_G)$ へと変換すると

$$\dot{\mathbf{p}}_G = \mathbf{f}_G \quad (8.1.7) \quad \text{重心の運動方程式}$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{f}'_i \quad (8.1.8) \quad \text{質点 } i \text{ の運動方程式、ただし、}$$

$$\mathbf{f}_G = \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i \quad (8.1.9) \quad \text{重心に掛かる力 = 全質点への力の和}$$

$$\mathbf{f}'_i = \mathbf{f}_i - \frac{m_i}{m_G} \mathbf{f}_G \quad (8.1.10) \quad \text{重心系で質点 } i \text{ に掛かる力}$$

さらに次の関係が成り立つ。

$$\sum_{i=1}^N \mathbf{p}'_i = 0 \quad (8.1.11a)$$

$$\sum_{i=1}^N \mathbf{f}'_i = 0 \quad (8.1.11b)$$

つまり、重心系では、運動量も力も、質点全部について足せば0になる。

以上を頭に入れて、重心に注目して、 N 体系の自由度を考えてみる。

[5] 外力がある場合（図4A）:

$$N_f = 3N \quad (8.1.12)$$

外力 $\mathbf{f}_G$ があるので、[1]と同一条件であるが、ここでは、重心系で議論してみる。重心座標 $\mathbf{r}_G$ と質点の重心系での座標 $\mathbf{r}'_i$, $i=1, N$ が変数になるから、一見、自由度が $3(N+1)$ になってしまうような錯覚に襲われてしまう。もちろん、そんなことはな

い。というのは、 $\mathbf{r}'_i$ には、式(11c)という拘束条件 (x, y, z があるから三つ) が付いているから、その分、3だけ自由度が減って、結局 $3N$ になるからである。この場合、重

図8.1.3 重心運動の分離(図2.4.1再)

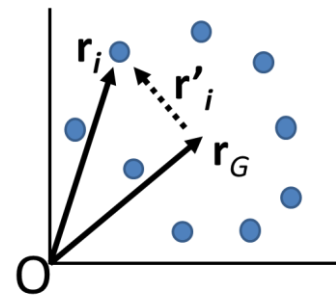
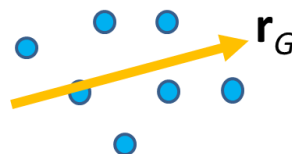


図8.1.4 重心運動

A. 外力あり($\mathbf{f}_G \neq 0$)



B. 外力なし($\mathbf{f}_G = 0$)



心は外力による運動方程式(7)に従って運動する。

一つ大事なポイントを挙げる。重心の運動方程式(7)を解く場合、 N 個の質点の運動方程式(8)のうち任意の1つは不要になる、つまり $N-1$ 個で事足りる。それは、重心の座標と運動量が決まっている場合、 $N-1$ 個の座標と運動量が決まれば、残りの1つは自動的に決まってしまうからで、扱いが面倒になる。だが、ここで紹介した全体の重心と質点の相対座標ではなく、10章付録10A1で紹介するヤコビ座標を使えば、重心1個と質点 $N-1$ の合計 N 個の運動方程式に変換でき、問題はなくなる。ヤコビ座標は、非ハミルトニアン系のアンサンブルの議論のときに、活躍する。

[6] 外力がない場合 (図4B)

$$\text{周期境界:} \quad N_f = 3N - 3 \quad (8.1.13)$$

$$\text{孤立 (非周期) 境界:} \quad N_f = 3N - 6 \quad (8.1.14)$$

これは、ごく普通の孤立した質点系にも関わらず、解釈が難しいケース。外力 $\mathbf{f}_G$ がなければ ($\sum_{i=0}^N \mathbf{f}_i = 0$)、重心は初期運動量 $\mathbf{p}_G^0$ のまま等速直線運動を行う。

$$\mathbf{p}_G = \mathbf{p}_G^0 \quad (8.1.15)$$

これは変化しない、一定値であるから、「自由に変わりうる変数」ではない。だから、重心の xyz 成分三つの分だけ、3つ自由度が減る。また、角運動量は、周期境界では保存されないが (付録6A2)、非周期境界では保存量だから、初期値 $\mathbf{L}_G^0$ のまま回転し続ける。よって、(15)に加えて

$$\mathbf{L}_G = \mathbf{L}_G^0 \quad (8.1.16)$$

という拘束条件も付くから、孤立境界では、回転3の自由度が減る ($N \geq 2$ の場合)。

熱力学的定義Bによると、熱平衡状態において時間平均 $1/2 k_B T$ の運動エネルギーが分配される数、が自由度である。だが、そもそもこの状態は熱平衡と呼べるのだろうか？ 実験室系から見ると、一定の角運動量で回転しながら、一定の重心速度で運動する質点群である。こんな錐もみしながら飛んでいくロケットみたいな物質系は、「マクロに見れば全く変化のない状態」という熱平衡の定義から外れると考える。

とすると、MDでは、重心運動を完全に凍結した、 $\mathbf{p}_G=0$ の条件で行うのが基本的な選択と判断する。非周期の孤立境界なら、さらに角運動量 $\mathbf{L}_G=0$ も課すのが良いだろう。

重心速度と角運動量の凍結については、8.4節と8.5節で方法を示すとともに、さらに掘り下げて議論する。

自由度についていろいろ書いたけれど、結局、普通のMD、つまり、「外力がなく、物質の構成原子間の内部相互作用だけで運動し、質点間距離などの拘束条件が N_c 個ある質点系を、周期境界で、重心を固定してシミュレーションする場合」、その自由度は、

$$N_f = 3(N - 1) - N_c \quad (8.1.17)$$

であると結論できる。もちろん、第10章で紹介するアンサンブルのアルゴリズムによって増減するけれど、式(17)は、MDでのデフォルトの自由度だと考えてよい。なお、角運動量を0にすると、さらに3だけ自由度が減るが、周期境界条件では凍結する必要はない(8.5節参照)。

以上の議論に基づいて、以下で、様々な拘束と束縛法を紹介する。

8.2. 部分構造の拘束

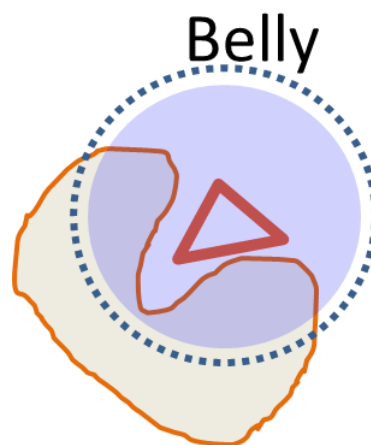
MDやEMで分子系の一部の座標を拘束、つまり完全に固定してしまうことがある。ソフトウェアAMBERでは、この方法をベリー法と呼ぶ(Belly method, Brown & Kollman, 1987)²。8.2節[2]で説明した通り、自由度は $3 \times [\text{固定した原子数}]$ だけ減る。EMで使う場合には、部分構造最適化(Partial geometry optimization)などと呼ばれる。

ベリー法は、今と比べてはるかに計算機が非力だった20世紀には、標準的な方法だった。たとえば、酵素+基質複合体の反応中心の回りに水をかぶせて、中心から特定の半径の原子だけ動かしてMDシミュレーションする場合などである(図1)。特に、1980年代から1990年代前半ぐらいまでのタンパク質-基質複合体の自由エネルギー計算では、ベリー法がよく使われていた。

元来、ベリー法は、計算時間を短縮するために開発されたのであるが、今日の古典MM-MDでは、少なくともその目的では、ほとんど使われない。というのは、自由度を拘束してしまうことによるアーチファクトが大きく、得られるダイナミクスの信頼性が下がってしまうからである。計算機の性能が低かった時代はともかく、現代では、信頼性の低い方法で速く計算したところで意味がないわけだ。ただし、MM計算ではなく、量子化学的な *ab initio* MD/EM ならば、今でも部分構造最適化を行うことがある(Tsukamoto et al., 2012、など)。

それでは、今日、MM-MD/EM法でベリー法などの部分構造最適化計算はどんな場合に使われるのか、と言うと、MDの本計算に先立つ分子モデリングの段階が多い。たとえば、PDBファイルに重い原子の座標しかない場合は、水素を発生させたあと、まず水

図 8.2.1 ベリー法。点線内の原子(ベリー)のみを動かし、残りは固定する。



² 可動部をベリーダンス(腹踊り)に見立てたことが語源らしいが、未確認。また、AMBER以外のソフトでどう呼んでいるかも、筆者は知らない。

素だけをEM計算で最適化する。さらに、本計算に先立って、溶質は固定して、溶媒水やイオンのみベリ－法でMDを行って最適化したりする。だが、完全に拘束してしまうよりも、次節の方法で、構造に柔軟い束縛を掛けるだけのほうが多いようだ。なお、溶質の拘束や束縛の溶媒への影響の解析例を、付録8A1に挙げておいたので、ご興味のある向きは、一読されたし。

8.3. 部分構造の束縛

前節では分子系の一部の原子座標を完全に固定してしまったが、一方、柔軟いポテンシャルを掛けてゆるく束縛することもある。次式の調和ポテンシャルを使うときは、Harmonic restraintと呼ばれる。

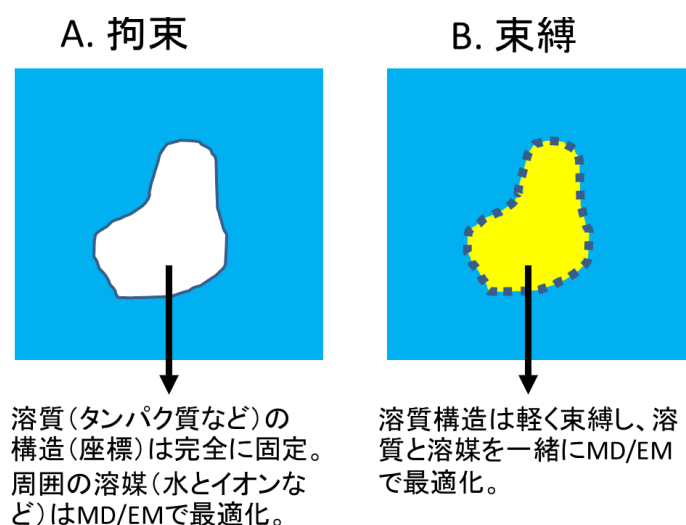
$$U = K(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^0)^2 \quad (8.3.1)$$

ここで、 K は力の定数、 $\mathbf{r}_i$ は束縛する原子 i の座標、 $\mathbf{r}_i^0$ は参照する位置座標である。通常、 $\mathbf{r}_i^0$ は $\mathbf{r}_i$ の初期値（入力値）をそのまま使う。 K は、利用している力場の共有結合の力の定数よりも有意に小さい値（3桁ぐらい）を使うことが多いが（1 kcal/mol/Å²程度）、特に決まりがあるわけではない。また、 K の値をだんだん小さくして行つて、最後に0にする、つ

まり束縛をなくす、ということもよくなされる。逆に、前節の拘束法は、 $K \rightarrow \infty$ の極限とも言える。だが、拘束法では自由度は減るが、束縛法では K は有限の値だから自由度は減らない点が、本質的に違う。

部分構造の束縛も、前節の拘束と同様に、MDの本計算に先立つモデリングや昇温で、頻繁に用いられる。図1に、溶質（タンパク質や核酸など）の構造を拘束(A)、または束縛(B)して、周囲の溶媒を最適化するスキームを模式的に示した。この図のような計算は、溶質構造を保つのが大事な場合、本計算に先立って行われることが多い。これは前処理だから、拘束と束縛は適宜使い分ければよく、どちらが良い悪い、とい

図 8.3. 1 部分構造最適化の例: 溶媒構造の最適化



うことはない。

8.4. 重心の並進運動の拘束

すでに8.1節[5][6]で概略を説明したように、MDにおいては、対象分子系の重心の並進運動を凍結する、つまり、重心の運動量（全質点の運動量の和） $\mathbf{p}_G$ を値0にすることが多い。その場合、自由度は3つ減って $N_f=3N-3$ になる。本節では、重心運動凍結の具体的な方法と意義を説明する。

方法と言っても、大したことはない。疑似コードの通り、初期速度発生後と、時間積分の各ステップの終わりに、重心速度を凍結するためのサブルーチン（cenfix）を呼んでいる。cenfixの中では、質点の速度 $\mathbf{v}_i$ と質量 m_i の和から重心速度 $\mathbf{v}_G$ を計算し、 $\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_G$ を新たに $\mathbf{v}_i$ に設定している。

初期速度の重心運動を凍結するのは当たり前として、時間積分で毎回凍結する必要があるのか、という疑問は当然と思う。原理的に重心速度が毎回変わるアルゴリズムはともかく、定エネルギーMDや多くの定温MDでは重心速度は初期設定で0にすれば0のままのはずだからである（付録8A2）。だが、筆者は、通常のMDでは、ステップ毎に凍結することにしている。というのは、時間積分法や力の計算法は必ず誤差を含んでおり、それが積もって重心が動くようになってしまう可能性があるからである。

コード8.4.1. 重心の並進運動の凍結

```
CALL cenfix          ! 初期速度の重心速度凍結
DO i = 1, nstep
  ...時間積分
  CALL cenfix        ! ステップの終わりに重心速度凍結
END DO
....
SUBROUTINE cenfix
  vg(:) = SUM(m(i)*v(:,i),i=1,N)/mg      ! 重心速度の計算
  DO i = 1, N
    v(:,i) = v(:,i)-vg(:)                ! 質点速度の補正
  END DO
END SUBROUTINE cenfix
```

さて、重心運動を凍結する理由は、8.1節[5][6]で概略を述べたが、ここでは、もう少し詳しく説明する。重心運動を凍結しなかったら何が起こるか考えてみよう。

定エネルギーMD（NVE-MD、第10章）の場合、系の重心が等速直線運動をする(8.1

節[5])。孤立系ならば、質点の塊が飛んでいくだろうし(図 1A)、周期系ならば、重心速度に沿った流れができてしまうだろう(図 1B)。これらは、普通の MD の場合は、避けたいアーチファクトである。

それに、もし質点の速度分布を調べたら、正確なマクスウェル=ボルツマン分布(詳細は 13 章)から外れて、重心速度の方向にピークが移動し、 x, y, z 方向で形が変わることとなる(図 1C)。つまり、難しく言えば「空間の対称性が破れて」しまう。これも、単に「分子の熱平衡状態での構造や動きを調べたい」という目的のためには不都合だろう。

一方、定温 MD (NVT-MD、第 10 章) の場合も、普通は重心を凍結すべきである。この場合、重心の運動量は保存量ではないので、時々刻々変化する(8.1 節[6]、付録 8A2)。アルゴリズムによっては、重心運動を凍結しないと、欲しいアンサンブルが得られなくなる(詳細は第 10 章)。

また、液滴や殻型の水モデルを使って分子に束縛を掛ける場合(4.4 節)、作用反作用の法則が不成立だから、外力が掛かったのと同じ状況になり(図 8.1.3A)、運動量が保存せず変化する。運動量が変化すると何が起こるか、というと、“Flying ice cube”問題が生ずることがある(Harvey et al., 1998)。これは、重心の並進運動と回転運動(次節)だけがどんどん加速し、一方、内部運動は低下してしまう現象である。冷たい氷の塊が、ふらつき回るのをイメージするとよい(図 2)。この現象は、アルゴリズムや計算対象、初期条件などにより起きたり起きなかったりするが、いずれにせよ、重心運動を(場合によっては回転運動も)凍結すれば、避けることができる。

このように、MD 計算で分子の熱平衡状態での構造、動き、物理量を調べたい場合は、重心運動を凍結しまうのがよい。もちろん、以上の問題点を理解したうえで、別の目的のために重心運動を自由にするのであれば、それはそれで構わない。

図 8.4.1 NVE-MD で、重心運動があると起こるアーチファクトの例

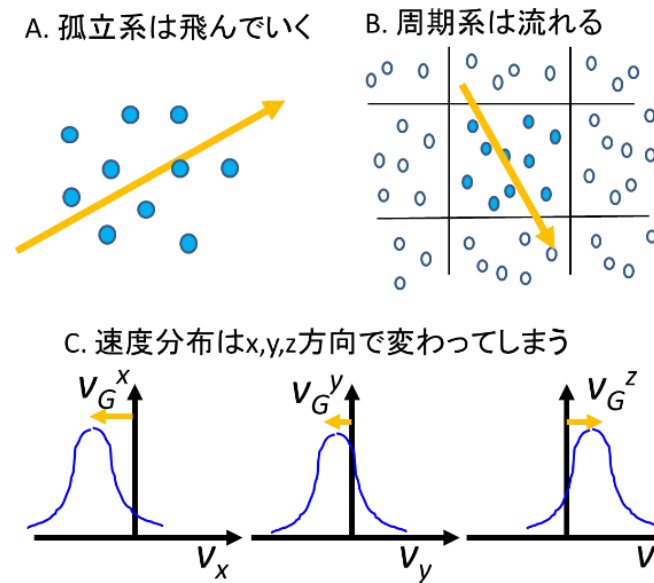
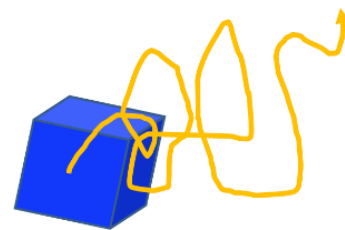


図 8.4.2 Flying ice cube。氷塊が空間をさまよう。



8.5. 回転運動の凍結(拘束)

重心運動に続いて、今度は回転運動を凍結、つまり角運動量を0にする方法を説明する。回転運動の凍結は次の手順で行う：(1)分子系全体の角運動量ベクトル $\mathbf{L}$ を求め、(2) $\mathbf{L}$ を使って、分子系を剛体とみなした場合の角速度ベクトル $\boldsymbol{\omega}$ を出し、(3) $\boldsymbol{\omega}$ から個々の原子速度のうち回転運動に起因する分 $\mathbf{u}_i$ を求めて、(4) その $\mathbf{u}_i$ を質点の速度 $\mathbf{v}_i$ から引く。

まず、系全体の角運動量 $\mathbf{L}$ は、MD の各ステップで、個々の原子の座標 $\mathbf{r}_i$ と速度 $\mathbf{v}_i$ から、次式で計算する(2.3節参照)。

$$\mathbf{L} = \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \times \mathbf{v}_i \quad (8.5.1) \quad (2.3.8 \text{ 再})$$

また、一般に剛体の角速度ベクトルを $\boldsymbol{\omega}$ とすると、質点 (MD では原子) i の速度 $\mathbf{u}_i$ は、 $\boldsymbol{\omega}$ と位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ の外積で表すことができる。

$$\mathbf{u}_i = \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}_i \quad (8.5.2)$$

MD の対象分子系は剛体ではないが、これを剛体とみなした場合は、個々の原子の速度 $\mathbf{u}_i$ は、式(1)で $\mathbf{v}_i$ を $\mathbf{u}_i$ に置き換えた、次式を満たす。

$$\mathbf{L} = \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i \times \mathbf{u}_i \quad (8.5.3)$$

これに式(2)を代入し、整理すると、以下のように $\boldsymbol{\omega}$ を未知数とした連立一次方程式になる。

$$\mathbf{L} = \mathbf{I} \boldsymbol{\omega} \quad (8.5.4)$$

ただし、 $\mathbf{I}$ は、次の形の 3x3 行列である (慣性テンソル)。

$$\mathbf{I} = \begin{bmatrix} \sum m_i (y_i^2 + z_i^2) & -\sum m_i x_i y_i & -\sum m_i x_i z_i \\ -\sum m_i x_i y_i & \sum m_i (x_i^2 + z_i^2) & -\sum m_i y_i z_i \\ -\sum m_i x_i z_i & -\sum m_i y_i z_i & \sum m_i (y_i^2 + x_i^2) \end{bmatrix} \quad (8.5.5)$$

式(4)の $\mathbf{L}$ は式(1)より、 $\mathbf{I}$ は式(5)より既知、つまり MD の結果から得られているので、 $\boldsymbol{\omega}$ は連立一次方程式(4)を解いて求めることができる。その $\boldsymbol{\omega}$ を式(2)に代入すれば、剛体とみなしたときの回転運動の速度 $\mathbf{u}_i$ が得られる。速度 $\mathbf{v}_i$ から $\mathbf{u}_i$ を引いて

$$\mathbf{v}'_i = \mathbf{v}_i - \mathbf{u}_i \quad (8.5.6)$$

回転運動を除いた速度 $\mathbf{v}'_i$ を求める。

回転運動を凍結した場合は、自由度 N_f は3だけ減る³。通常、回転運動の凍結は、重心運動の凍結と合わせて行うので、合計で6だけ減ることになる。

³ $N=2$ の場合、および $N=2$ でもすべての運動が平面に拘束されている場合は、自由度は2だけしか減らない。しかし、通常 MD 計算は3次元に広がった、多数の質点に対して行うから、「MD では、回転を凍結したら自由度は-3」と思って差し支えない。

なお、回転運動を凍結すべきか否かは、境界条件により異なる。

非周期境界ならば、回転も凍結したほうが良い。前節で述べた、Flying ice cube 問題を防ぐためである。

一方、周期境界では、回転、つまり角運動量は、おそらく凍結しない方が良い。というのは、NVT-MD や NTP-MD はもちろん、NVE-MD でも、周期境界では角運動量は保存量ではないので（付録 6A2）、角運動量を 0 に固定すること自体が、アーチファクトを生む可能性があるからである。それに加えて、特に溶液の MD の場合、基本ボックスから原子/分子がはみ出た場合は、ボックスの中に入るように、移動させる（イメージング、第 4.4 節の図 4.4.8 参照）が、その場合、平行移動だから、系の運動量はまったく変化しないが、角運動量は、大きく、しかも不連続に変わってしまう。イメージングは、溶液系では、MD のステップ毎に起こるのが普通である。それに応じて角運動量が増える度に 0 に再設定していたらば、分子系に人工的な揺動が、ほぼ全ステップで加わってしまうことになる。力や速度の時間的・空間的な「不連続な変化」は、なめらかさを貴ぶ MD 計算にとって、最大の敵であり、避けなければならない。よって、周期境界では、特に理由がない限りは、角運動量の凍結はしないほうが良い。

この節のまとめとして、非周期境界では重心と回転を凍結、周期境界では重心のみ凍結で回転は自由⁴、というのが MD の標準プロトコールだと、筆者は思う（他の研究者がどう考えているかは知らない）。

8.6. 原子間距離の拘束(分子動力学法): SHAKE/RATTLE 法

MD 計算を行う際に、共有結合している原子間の距離を、一定の値に拘束することがある。これを距離拘束と呼ぶ。距離拘束を説明するために、有機分子の MD 計算で使われる分子モデルを、エタノールを例に、共有結合の扱いに焦点をおいて示してみた

(図 1)。共有拘束長を拘束せず、5.2 節で紹介した調和ポテンシャル、または類似の柔らかいポテンシャルで近似した場合は、図 1A のモデルになる。このモデルで計算する場合、時間刻み幅 h は、一番速い水素の伸縮振動 (10 fs 程度) に合わせて、0.1–0.5 fs 程度に取る必要がる。一方、共有結合を全て一定値に拘束すると図 1C になり、 h は 1.0–2.0 fs 程度にまで長くとれる。その中間として、水素が関わっている共有結合⁵だけを拘束する、図 1B のモデルでは、0.5–1.0 fs 程度になる。なお、拘束を圧力一定の方法にまで応用するアルゴリズムもいくつか開発されているが (Martyna et al., 1996, Shinoda & Mikami, 2003 など)、本書では省略する。

⁴ ただし、初期速度から角運動量を抜いておくのは、問題ない。

⁵ いわゆる「水素結合」ではないので注意。水素結合とは、「H と、共有結合をしていない他の原子との間に生ずる相互作用」を指し、MM-MD では「非共有結合力」に分類される。

図 1B,C のように分子の共有結合の全てまたは一部を拘束する方法を、総称して拘束動力学法 (Constraint dynamics) と呼ぶが、拘束動力学の運動方程式は、一般的に以下のように書ける。

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{f}_i + \mathbf{G}_i, i = 1, \dots, N \quad (8.6.1)$$

ここで、 $\mathbf{f}_i$ は原子 i に掛かる通常のカ (ポテンシャルの勾配) だが、これ以外に、拘束条件を満たすための拘束力 $\mathbf{G}_i$ が掛かっている。この拘束力は、伸びない紐の張力や、凹まない机の垂直抗力のように、仕事をしない力である。つまり、変位に対して常に直角に働く。

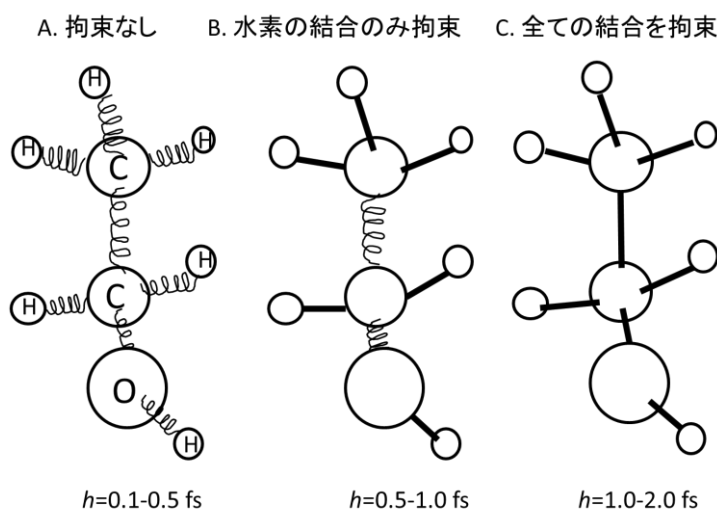
MD での運動方程式(1)の解き方は、二種類に大別される (Rapaport, 1995)。

一つは行列法 (Matrix method) で、まともに拘束条件を入れた連立運

動方程式を立てて解く方法である。多次元の行列演算必要になる。本書では省略するが、行列法としては、Hess et al. (1997) や Yoneya et al. (2001) などがある。特に前者のアルゴリズムは LINCS と呼ばれて、生体分子シミュレーションソフト GROMACS に導入されて頻繁に使われている。

もう一つは緩和法 (Relaxation method) で、時間刻み毎に、まず拘束力の入らない形で運動方程式を解き、ついで拘束を満たすように座標と速度を修正する。この場合は、何回かの繰り返し計算が必要となる。本書では、代表的な緩和法で、生体分子や有機分子で広く使われている、SHAKE/RATTLE 法を中心に解説する。

図 8.6.1 共有結合の拘束。CH₃CH₂OH (エタノール分子) を例に取って、図示。下部の h は、これらのモデルを使ったときの、標準的な時間ステップを示す。ばねは調和ポテンシャルで結合力を近似していることを、棒は共有結合力の長さを一定の値に拘束することを、それぞれ示している。



[1] SHAKE/RATTLE 法の概略

SHAKE/RATTLE 法では、第3章で紹介した速度ヴェルレ法の枠組みの中で、座標と速度を拘束する。Ryckaert et al. (1977) が座標の拘束法を SHAKE と名付けて発表した

あと、それを Anderson (1983) が速度まで拘束するように改良し RATTLE と名付けたため、両法を併記して SHAKE/RATTLE と呼ぶようになった。ただし、長いので、本書では、座標の拘束を SHAKE、速度の拘束を RATTLE と呼ぶことにする。以下では Andersen (1983) の論文と Rapaport (1995) の教科書を参考にして、SHAKE/RATTLE 法を説明する。

拘束を使った MD、つまり拘束動力学において、質点（原子） ij 間の距離を拘束するとしよう。このような拘束原子ペアの数を N_c 個とする。座標に関する拘束条件は(2)式で与える。

$$|\mathbf{r}_{ij}| = d_{ij} \quad (8.6.2)$$

これを時間で微分した式(3)が、速度に関する拘束条件である。

$$\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij} = 0 \quad (8.6.3)$$

式(3)は、 ij 間距離を一定値に拘束した場合、相対速度 $\mathbf{v}_{ij}$ と相対座標 $\mathbf{r}_{ij}$ が直交することを示している（図2）。

式(2)(3)を満たしながら MD を実行するために、その精度を指定する必要がある。指定方法は、いくつか考えられるが⁶、例えば、座標の条件(2)については、実際の r_{ij} と拘束距離 d_{ij} の誤差の最大値が ε 以内、という条件を課すことが多い。つまり、

$$|r_{ij} - d_{ij}| < \varepsilon \quad (8.6.4)$$

が、 N_c 個すべての拘束原子対 ij について成り立つように座標を補正する。この ε は、ユーザーが設定する入力パラメーターである。さらに、座標の精度を式(4)にした場合に、速度が満たすべき精度、つまり式(3)が満たすべき精度は、次式である。 h は例によって時間刻み幅。

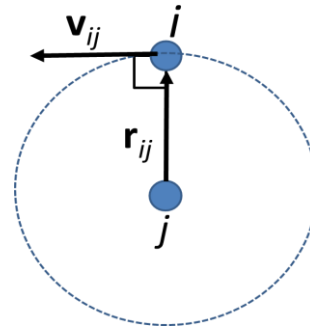
$$|\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij}| < \frac{d_{ij}\varepsilon}{h} \quad (8.6.5)$$

条件(5)は、条件(4)と合うように、次のように導いた。相対座標 $\mathbf{r}_{ij}(t+h)$ は、 h^2 以上の項を無視すれば、次式になる。

$$\mathbf{r}_{ij}(t+h) \approx \mathbf{r}_{ij}(t) + \mathbf{v}_{ij}(t)h \quad (8.6.6)$$

ここで、 ε_0 も ε_1 を時刻 t および時刻 $t+h$ の座標拘束の誤差、つまり

図 8.6. 2 距離拘束すると相対座標と相対速度は直交する。



⁶ Anderson (1983)の原報では、 d_{ij} で割った相対誤差を指標にしている。

$$\left| \frac{r_{ij} - d_{ij}}{d_{ij}} \right| < \varepsilon$$

もちろん、これでも構わない。だが、どちらかというと、距離の誤差を長さで指定することの方が多いため、本文では、式(3)を紹介した。

$$r_{ij}(t) = d_{ij} + \varepsilon_1 \quad (8.6.7)$$

$$r_{ij}(t+h) = d_{ij} + \varepsilon_0 \quad (8.6.8)$$

とする。(6)の両辺を自乗し、(7)(8)を代入し、 h^2 、 ε_0^2 、 ε_1^2 の項を無視して、整理すると、次式が得られる。

$$\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij} \approx \frac{d_{ij}(\varepsilon_0 - \varepsilon_1)}{h} \quad (8.6.9)$$

$|\varepsilon_0|$ と $|\varepsilon_1|$ は式(4)により ε 以下である。よって、 $|\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij}|$ は、式(5)を満たせば十分であろう。

$$|\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij}| < \frac{d_{ij}\varepsilon}{h} \quad (\text{再 } 8.6.5)$$

精度の条件(4)(5)を満たしつつ、拘束付き運動方程式(1)を解く方法は、以下の通りになる。速度ヴェルレ法の式(3.4.4)で、通常の力 $\mathbf{f}_i$ （非拘束力）に加えて、座標の拘束力 $\mathbf{G}_{Ri}$ と速度の拘束力 $\mathbf{G}_{Vi}$ まで考慮すると、時刻 $t+h$ の座標と速度は、時刻 t の値を使って、次の式になる。

$$\mathbf{r}_i(t+h) = \mathbf{r}_i(t) + h\mathbf{v}_i(t) + \frac{h^2}{2m_i}(\mathbf{f}_i(t) + \mathbf{G}_{Ri}(t)) \quad (8.6.10)$$

$$\mathbf{v}_i(t+h) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{h}{2m_i}\{\mathbf{f}_i(t) + \mathbf{G}_{Ri}(t) + \mathbf{f}_i(t+h) + \mathbf{G}_{Vi}(t+h)\} \quad (8.6.11)$$

なお、拘束力学を使って共有結合を拘束する場合は、非拘束力 $\mathbf{f}_i$ の計算には共有結合力は入れない⁷。質点 i と、複数の質点 j との距離を拘束するための拘束力は、以下の形におくことができる。

$$\mathbf{G}_{Ri} = -\sum_j \lambda_{Rij} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (8.6.12)$$

$$\mathbf{G}_{Vi} = -\sum_j \lambda_{Vij} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (8.6.13)$$

ここで、 $\mathbf{r}_{ij}/r_{ij}$ は $\mathbf{r}_{ij}$ 方向の単位ベクトルで、 λ_{Rij} と λ_{Vij} は未知の比例定数である。この式を調べると、拘束力 $\mathbf{G}_{Ri}$ と $\mathbf{G}_{Vi}$ は非拘束力 $\mathbf{f}_i$ の $\mathbf{r}_{ij}$ 方向成分を打ち消すように働くことがわかる(図4)。というのは、 λ_{Rij} と λ_{Vij} は、 ij 間の運動方程式を極座標変換したときの、相対距離に対する力に対応するからである。

運動方程式(10)(11)の積分は、擬似コード1のように行う。これは、速度ヴェルレ法のコード3.3に斜体の部分を付け足して、SHAKE/RATTLE用に直したものである。

⁷ もっとも、共有結合力を計算しても、計算が無駄になるだけで、特に問題が起こるわけではない。

コード 8.6.1: SHAKE/RATTLE 法の時間積分

```

DO i = 1, nstep
  v      = v + h/2 * f/m      ! v(t+h/2)の計算
  r_old  = r                  ! r(t)を r_old に保存
  r      = r + h * v          ! 拘束補正前の座標 r(t+h)の計算
  CALL shake(ε, r_old, r, v)   ! r(t+h)を拘束補正する
  CALL calfor(r, f)           ! 拘束済み座標 r(t+h)での力の計算
  v = v + h /2 * f/m          ! 拘束補正前の速度 v(t+h)の計算
  CALL rattle(ε, r, v)        ! v(t+h)を拘束補正
END DO

```

コード1では、拘束前の $r(t+h)$ を求め、それをサブルーチン `shake` を使って、拘束条件式(1)で補正する。さらに、拘束前の $v(t+h)$ が求まった時点で、サブルーチン `rattle` を使って、拘束条件式(2)で補正する。

以上で、SHAKE/RATTLE 法の全体像の説明は終わった。次の二つの節では、座標と速度の拘束補正のアルゴリズム、つまりサブルーチン `shake` と `rattle` の機能を解説する。

[2] 座標拘束 (サブルーチン `shake`)

疑似コード1において、座標を拘束補正するサブルーチン `shake`

(Ryckaert et al., 1977)では、まず非拘束力で時間積分をしたあと、拘束力で長さを一定に戻す、という形で、長さを拘束する(図4)。

MDのあるステップで、非拘束力 $\mathbf{f}_i(t)$ による時間積分が終了したとする(下式の黄色部分)。

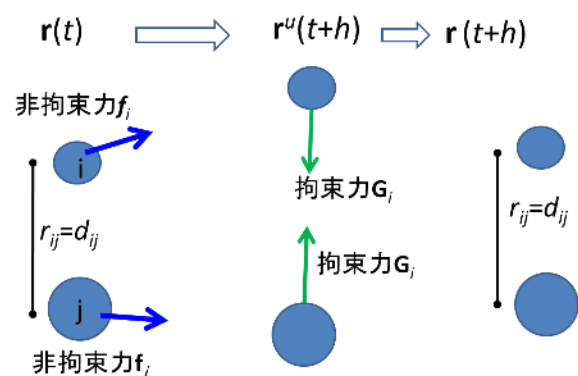
$$\mathbf{r}_i(t+h) = \mathbf{r}_i(t) + h\mathbf{v}_i(t) + \frac{h^2}{2m_i}(\mathbf{f}_i(t) + \mathbf{G}_{Ri}(t)) \quad (8.6.8 \text{ 再})$$

この時刻 $t+h$ での補正前の座標を $\mathbf{r}^u$ (u は unconstraint) と置く。この時点で、サブルーチン `shake` 呼び、座標を補正して $\mathbf{r}$ とする。拘束済み座標 $\mathbf{r}$ は、拘束力を用いて、

$$\mathbf{r}_i(t+h) = \mathbf{r}_i^u(t+h) + \frac{h^2}{2m_i} \mathbf{G}_{Ri}(t)$$

$$\mathbf{r}_j(t+h) = \mathbf{r}_j^u(t+h) + \frac{h^2}{2m_j} \mathbf{G}_{Rj}(t) \quad (8.6.12)$$

図 8.6.4 SHAKE による座標の補正



と書ける。

ここで、一組の原子対 ij に注目する。 ij 間の拘束力は、

$$\mathbf{G}_{Rij} = -\lambda_{Rij} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (8.6.13)$$

という形に書ける。 $\mathbf{r}_{ij}/r_{ij}$ は、 $\mathbf{r}_{ij}$ 方向の単位ベクトルなのに注意。そして、

$$\mathbf{G}_{Rij} = -\frac{2g_{ij}}{h^2} \mathbf{r}_{ij}$$

となるように、比例定数

$$g_{ij} = \frac{\lambda_{Rij} h^2}{2r_{ij}}$$

を定義すると、式(12)は

$$\mathbf{r}_i(t+h) = \mathbf{r}_i^u(t+h) + \frac{g_{ij}}{2m_i} \mathbf{r}_{ij} \quad (8.6.14)$$

になる。次いで、 $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ を式 (1) の座標拘束条件に代入し、

$$d_{ij}^2 = |\mathbf{r}_{ij}(t+h)|^2 = \left| \mathbf{r}_{ij}^u(t+h) - g_{ij} \left(\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right) \mathbf{r}_{ij}(t) \right|^2$$

g_{ij}^2 の項を無視して解くと、

$$g_{ij} \approx \frac{|\mathbf{r}_{ij}^u(t+h)|^2 - d_{ij}^2}{2 \left(\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right) (\mathbf{r}_{ij}^u(t+h) \cdot \mathbf{r}_{ij}(t))} \quad (8.6.15)$$

として比例定数 g_{ij} が得られる。この式を、式(14)に代入すれば、近似的に拘束条件を満たした座標、 $\mathbf{r}_i(t+h)$ と $\mathbf{r}_j(t+h)$ を求めることができる。

式(15)は近似であるし、拘束対は複数あることが普通なので、これ一回で終わりにせず、式(4)の条件が、 N_c 個すべての拘束対 ij 間で成り立つまで、 $\mathbf{r}_i(t+h) \rightarrow \mathbf{r}_i^u(t+h)$ と置き換えて、式(15)→式(14)を繰り返す。この繰り返しループが収束すれば、

「拘束条件(2)を式(4)の精度 ε の範囲で満たす座標 $\mathbf{r}(t+h)$ 」
が得られる。

また、サブルーチン shake 内では、座標だけでなく、それに合わせて速度も更新する必要がある。CALL shake の直前の速度は $\mathbf{v}^u(t+h/2)$ だが、これを座標拘束力 $\mathbf{G}_R(t)$ で拘束補正して $\mathbf{v}(t+h/2)$ にするには、時間 $h/2$ 間の速度変化を $(h/2)\mathbf{G}_{ij}$ とすれば良い。 $\mathbf{G}_{ij}$ ではなく、 g_{ij} で表して、

$$\mathbf{v}_i \left(t + \frac{h}{2} \right) = \mathbf{v}_i^u \left(t + \frac{h}{2} \right) - \frac{g_{ij} \mathbf{r}_{ij}(t)}{m_i h} \quad (8.6.16)$$

を計算する。

なお、式(13)の拘束力 λ_{Rij} は、 ij に関する反復計算を α の添え字で表わせば、反復

の度に g_{ij} を足し合わせて、拘束条件(2)を代入して、次の式になる。

$$\lambda_{Rij} = \frac{2r_{ij}}{h^2} \sum_{\alpha} g_{ij}^{\alpha} = \frac{2d_{ij}}{h^2} \sum_{\alpha} g_{ij}^{\alpha} \quad (8.6.17)$$

この λ_{Rij} は、SHAKE アルゴリズムの実行には不要だが、自由エネルギー計算に利用することがある (Komeiji, 2007、詳細は付録 I4A1)。

以上により、座標を拘束するためのサブルーチン shake は以下のようなコードになる。引数としては、主役の ε 、 r_old 、 r 、 v だけを示してある。実際には、もっと多くのパラメーター入力が必要である。

コード 8.6.2: SHAKE 座標拘束用サブルーチン

```
SUBROUTINE shake( $\varepsilon$ ,  $r\_old$ ,  $r$ ,  $V$ )
  入力    $\varepsilon$       ! 座標拘束条件の相対精度
           $r\_old$    !  $r(t)$           前ステップ完了時の座標
           $r$        !  $r^u(t+h)$       拘束前の座標
           $v$        !  $v^u(t+h/2)$     拘束前の速度
  出力    $r$        !  $r(t+h)$       拘束済みの座標
           $v$        !  $v(t+h/2)$     拘束済みの速度

  DO iter = 0, maxiter ! 繰り返し計算のループ
    if_converged = .true. ! 計算終了のフラッグ
    DO m = 1, Nc ! Nc 個の拘束条件のループ
      ib = ishake(m) ! 拘束される原子 i のインデックス
      jb = ishake(m) ! " j "
      dij = dshake(m) ! 原子 ij 間の拘束距離 j
      rij = r(ib) - r(jb) ! 拘束前の ij の相対座標
       $\Delta$  = ||rij| - dij| ! 精度判定のためのパラメーター
      IF ( $\Delta < \varepsilon$ ) CYCLE ! 精度は満たされたので、
                          ! 次の拘束条件へ飛ぶ
      - 精度不足なので補正する -
      if_converged = .false. ! 収束していない
      rij_old = r_old(ib) - r_old(jb) ! 時刻 t での ij の相対座標
       $g_{ij} = (r_{ij}^2 - d_{ij}^2) / [2 * (r_{ij} \cdot r_{ij\_old}) * (1/m_i + 1/m_j)]$ 
      r(ib) = r(ib) -  $g_{ij}/m_i$  * rij_old ! i の座標を補正
      r(jb) = r(jb) +  $g_{ij}/m_j$  * rij_old ! j の座標を補正
      v(ib) = v(ib) -  $g_{ij}/(m_i * h)$  * rij_old ! i の速度を補正
      v(jb) = v(jb) +  $g_{ij}/(m_j * h)$  * rij_old ! j の速度を補正
    END DO
  END DO
```

IF (if_converged) EXIT ! Nc 個すべての拘束条件が満たされたので、終了
END DO

[3] 速度拘束 (サブルーチン rattle)

今度は、速度を拘束する。つまり、拘束条件(3)を、与えられた精度 ε で満たすように (式5)、速度を拘束補正するためのサブルーチン rattle を解説する。サブルーチン shake 内で、式(8.6.11)の黄色の非拘束力までは積分した速度 ($\mathbf{v}^u(t+h)$ とおく) の計算まで進んでいるので、

$$\mathbf{v}_i(t+h) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{h}{2m_i} \{ \mathbf{f}_i(t) + \mathbf{G}_{Ri}(t) + \mathbf{f}_i(t+h) + \mathbf{G}_{Vi}(t+h) \} \text{ (再 8.6.11)}$$

サブルーチン rattle では、速度拘束力 $\mathbf{G}_{Vi}(t+h)$ による時間積分、つまり、以下の式の、 $\mathbf{v}_i^u(t+h) \rightarrow \mathbf{v}_i(t+h)$ の積分を行う。

$$\mathbf{v}_i(t+h) = \mathbf{v}_i^u(t+h) + \frac{h}{2m_i} \mathbf{G}_{Vi}(t+h)$$

$$\mathbf{v}_j(t+h) = \mathbf{v}_j^u(t+h) + \frac{h}{2m_j} \mathbf{G}_{Vj}(t+h) \quad (8.6.18)$$

速度の拘束アルゴリズムは、座標拘束アルゴリズムと同様に、拘束力を仮定して計算する。原子対 ij 間の拘束力 $\mathbf{G}_{Vij}$ は、 $\mathbf{r}_{ij}$ の方向に掛かるから、次式の形に書ける。ただし、 λ_{Vij} は、 ij の運動方程式を極座標変換したときに、原子間距離に働く力である。

$$\mathbf{G}_{Vij} = -\lambda_{Vij} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (8.6.19)$$

また、

$$k_{ij} = \frac{h\lambda_{Vij}}{2d_{ij}} \quad (8.6.20)$$

とおき、 $r_{ij}(t+h)=d_{ij}$ を使って、式(18)を整理すれば

$$\mathbf{v}_i(t+h) = \mathbf{v}_i^u(t+h) - \frac{k_{ij}}{m_i} \mathbf{r}_{ij}(t+h)$$

$$\mathbf{v}_j(t+h) = \mathbf{v}_j^u(t+h) + \frac{k_{ij}}{m_j} \mathbf{r}_{ij}(t+h) \quad (8.6.21)$$

が得られる。拘束条件(3)を $t+h$ でも成り立たせるために、

$$\mathbf{r}_{ij}(t+h) \cdot \mathbf{v}_{ij}(t+h) = 0$$

として、これにこれに式(21)を代入し、展開して、 k_{ij} について解くと

$$k_{ij} = \frac{\mathbf{r}_{ij}(t+h) \cdot \mathbf{v}_{ij}^u(t+h)}{\left(\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j}\right) d_{ij}^2} \quad (8.6.22)$$

式(22)の k_{ij} は、座標拘束の際に現れた式(15)の g_{ij} と違い、近似の入っていない正確

な値である。だが、やはり、 N_c 個すべての拘束対 ij 間に成り立つまで、 $\mathbf{v}_{ij} \rightarrow \mathbf{v}_{ij}^u$ と置き直して、式(22)→(21)の計算を繰り返す。

かくして、速度拘束アルゴリズムをコード化すると以下のサブルーチン `rattle` になる。重要な ε 、 r 、 v のみを引数にしておいた。

コード 8.6.3: RATTLE の速度拘束用サブルーチン

```
SUBROUTINE rattle( $\varepsilon$ ,  $r$ ,  $v$ )
  入力   $\varepsilon$       ! 座標拘束条件の相対精度
          $r$       !  $r(t+h)$       拘束済の座標 (参照するだけで、不変)
          $v$       !  $v^u(t+h)$      拘束補正前の速度
  出力   $v$       !  $v(t+h)$      拘束補正後の速度
  DO iter = 0, maxiter ! 繰り返し計算のループ
    if_converged = .true. ! 収束を示すフラッグ
    DO m = 1, Nc ! Nc 個の拘束条件に関するループ
      ib = ishake(m) ! 拘束される原子 i のインデックス
      jb = ishake(m) ! " j "
      dij = dshake(m) ! 原子 ij 間の拘束距離 j
      rij = r(ib) - r(jb) ! shake で拘束済の ij の相対座標
      vij = v(ib) - v(jb) ! 拘束前の ij の相対速度
      dot_rv = rij  $\cdot$  vij
       $\Delta$  = |dot_rv * h/dij| ! 条件式(5)をチェックする
      IF ( $\Delta$  <  $\varepsilon$ ) CYCLE ! 式(5)の条件が満たされたので
                           ! 次の拘束条件へ
      - 精度不足なので補正する -
      if_converged = .false.
      kij = RV_dot/[dij2*(1/mi+1/mj)]
      v(ib) = v(ib) - kij/mi * rij ! i の速度を補正
      v(jb) = v(jb) + kij/mj * rij ! j の速度を補正
    END DO
    IF (if_converged) EXIT ! Nc 個すべての拘束条件が満たされたので、終了
  END DO
```

[4] SHAKE/RATTLE 法補遺

以上、SHAKE/RATTLE 法のあらましを説明した。最後に、説明しきれなかったことを書いておく。

この方法の収束を左右するパラメーターは、距離拘束の精度 ε であるが、普通は、

$1 \times 10^{-4} \text{ \AA}$ 程度に設定する。この程度に精度を設定すれば、たいてい、数回以内に計算は収束する。収束しない場合は、時間刻み h を短くしたり、SHAKE を一時的に外して乗り切れば、大抵はなんとかなる。MD 計算が安定に走るようになれば、途中で急に破綻することは、滅多にない。なお、「SHAKE/RATTLE は破綻しやすいアルゴリズムだ」という声をしばしば耳にするが、筆者の私見では、SHAKE が破綻するのは、MD の初期構造が極端に悪い時や、何か計算条件に不備がある場合に限られる。

SHAKE/RATTLE は、一見、複雑に見えるかも知れないが、図 2,3 でわかるように、やっていることはシンプルである。また、この方法は、緩和法による結合長拘束のプロトタイプであり、様々な改良法の基礎となっている。たとえば、水の 3 点モデル専用の SHAKE の高速版の SETTLE がある (Miyamoto & Kollman, 1992)。また、次節以降で紹介するように、エネルギー極小化でも SHAKE のアルゴリズムはそのまま利用できる。SHAKE の改良版や並列化版に関する情報は、Elber et al. (2011) を参照のこと。

なお、MD において共有結合長を拘束すべきか否かに関しては、付録 5A1 で、結論のない議論をしておいたので、ここでは繰り返さない。

8.7. 原子間距離の拘束(エネルギー極小化)

本節では、エネルギー極小化計算 (EM、7 章) において、結合長を拘束する方法を解説する。より具体的には、最急降下法 (SD、7.2 節) と共役勾配法 (CG、7.3 節) の二つの EM 計算法に対して、前節の SHAKE 法 (Ryckaert et al., 1977) で結合長を拘束するアルゴリズムを解説する。これらのアルゴリズムは、エネルギー勾配には非拘束力のみを使う方法 (Van Gunsteren & Karplus, 1980) と、エネルギー勾配に拘束力による補正を入れてしまう方法 (Duan et al., 1995) の二つに大別される。

具体的なアルゴリズムに入る前に、EM での座標拘束アルゴリズム SHAKE について、簡単に説明しておく。SHAKE は、前節で説明した「RATTLE 法の前半の座標を拘束する方法」そのものである。従って、SHAKE 用サブルーチン `shake`、つまり、前節のコード 8.6.2 と同じものである。ただし、EM では速度は不要なので、速度に関する計算は、完全に取り除いてある。アルゴリズムはコード I に示す通りで、ここでは `shake_c` と名前を付けておく。次節以降で説明する EM 計算では、このサブルーチン `shake_c` を使って、結合長を拘束する。

エネルギー極小化ステップにおいて、前ステップ完了時の座標 R_{old} を用いて、現ステップの拘束前の座標 R に拘束を施し、拘束済座標を求める、ということになる。

コード 8.7.1 SHAKE(EM)の座標拘束用サブルーチン

```
SUBROUTINE shake_c(r_old, r, V)
```

```
  入力   r_old   ! r(t)           前ステップ完了時の座標
```

```

      r      ! r(t+h)      拘束前の座標
      ε      ! 座標拘束条件の相対精度
出力  r      ! r(t+h)      拘束後の座標
      v      ! v(t+h/2)    拘束後の速度
DO iter = 0, maxiter ! 繰り返し計算のループ
  if_converged = .true. ! 計算終了のフラッグ
  DO m = 1, Nc ! Nc 個の拘束条件に関するループ
    ib = ishake(m) ! 拘束される粒子 i のインデックス
    jb = ishake(m) ! “ j ”
    dij = dshake(m) ! 粒子 ij 間の拘束距離 j
    rij = r(ib) - r(jb) ! 拘束前の ij の相対座標
    Δ = ||rij| - dij| ! 精度判定のためのパラメータ
    IF (Δ < ε) CYCLE ! 精度は満たされたので、
                      ! 次の拘束条件へ飛ぶ
    — 精度不足なので補正する —
    if_converged = .false.
    rij_old = r_old(ib) - r_old(jb) ! 時刻 t での ij の相対座標
    gij = (rij2 - dij2) / [2 * (rij · rij_old) * (1/mi + 1/mj)]
    r(ib) = r(ib) - gij/mi * rij_old ! i の座標を補正
    r(jb) = r(jb) + gij/mj * rij_old ! j の座標を補正
  END DO
  IF (if_converged) EXIT ! Nc 個、すべての拘束条件が満たされたので、終了
END DO

```

[1] 通常の SHAKE 法 (Conventional SHAKE)

まず、拘束力学 SHAKE を用いて EM 計算を行う方法のうち、通常の SHAKE 法のみを使う方法を説明する (Van Gunsteren & Karplus, 1980)。この論文では、SD 法、CG 法両方のアルゴリズムが提案されているが、以下では、SD 法のみを説明しておく。いずれにせよ、MD での拘束力学と同様に、拘束する原子間の共有結合力は計算しないでおく。

SD 法については、すでに、7.2 節で述べた。SD 法への拘束適用は単純で、非拘束での SD 法のコード(7.2.1)に対して、**黄色の 1 行**を加えただけである。まとめると、以下のような手順でになる。

- (a) 初期構造に対して SHAKE を用いて拘束を掛ける。
- (b) 非拘束力による力とエネルギーを計算する。
- (c) エネルギーが収束条件を満たしたら終了、そうでないなら、次へ。

(d)非拘束力により、座標を更新する。

(e)更新した座標に対して、SHAKE を用いて拘束を掛ける。

(f) (b)へ。

コード 8.7.2 通常の SHAKE 法による極小化 (SD)

```
CALL calfor(F,U)      ! エネルギー勾配とエネルギーを計算
 $\Delta R = \Delta R_{ini}$ 
R_old = R
CALL shake (R_old, R) ! 初期構造に拘束を施す。
DO i = 1, nstep
  CALL calfor(F,U)
   $\Delta U = U - U_{old}$ 
  U_old = U
  IF ( $\Delta U > 0$ ) THEN
     $\Delta R = 1/2 \Delta R$  ! 低めに再設定
  ELSE
     $\Delta R = \min(\Delta R_{max}, 1.2 \Delta R)$  ! 高めに再設定
  END IF
  R_old = R ! 前ステップの座標を保存
  fRMS = SQRT( $\sum F^2$ )
  dRMS = fRMS/SQRT(n) ! n は系の全粒子数
  IF ( $|\Delta U| < \Delta U_{conv}$  .or.  $|dRMS| < dRMS_{conv}$ ) THEN
    - 収束したので計算おわり -
    EXIT
  ELSE
    - 収束しなかったので、次のステップの準備 -
     $\alpha = \Delta R / fRMS$ 
     $R = R + \alpha * F$  ! 力 F により、座標 R を更新
    CALL shake_c(R_old, R) ! 更新された座標 R に拘束を施す。
  END IF
END DO
```

コード2を見れば分かるように、非拘束力をエネルギー勾配として用い、得られた座標に対して、距離拘束を入れる、という方法を取っている。この方法は、SD法ならば、導入が楽である。ただし、収束が遅い。また、CG法の場合は、探索方向ベクトルを変更しなければならないため、プログラムがやや複雑になる。そのため、次に紹介

する、エネルギー勾配そのものに拘束補正を入れてしまう方法が開発されたわけである。

[2] 勾配 SHAKE 法

拘束力学 SHAKE を用いて EM 計算を行う方法のうち、今度は、エネルギー勾配、つまり力に直接拘束を適用する、勾配 SHAKE 法 (Gradient SHAKE, Duan et al., 1995) を紹介する。前節で扱ったようにエネルギー勾配に非拘束力のみを使う場合は、対象系が大きくなると、SHAKE も EM も収束が悪くなる。そこで、エネルギー勾配を拘束力で補正して、それを極小化計算に使えば、スムーズにエネルギーが落ちるはずである。以下では、エネルギー勾配の拘束方法を説明し、次に、それを使った EM 計算法を紹介する。

まず、エネルギー勾配そのものに拘束を掛ける方法を説明する。つまり、「拘束される原子 ij に掛かる非拘束力から、 ij 間の距離を変化させるような成分を抜いて、0 にしてしまう」アルゴリズムである。このアルゴリズムも、今まで説明した RATTLE/SHAKE での座標や速度拘束アルゴリズムと、類似の考え方で導くことができる。なお、以下の議論は Duan et al. (1995) の原報と同じではあるが、変数名は本書の他のアルゴリズム合わせて変えてあり、また説明は簡略化してある。

拘束条件として、例によって、原子 ij 間距離が d_{ij} に拘束されるとする (式(1))。

$$|\mathbf{r}_{ij}| = d_{ij} \quad (8.7.1)$$

以下で、この式から、エネルギー勾配 $\mathbf{F}$ に関する、拘束条件を導く。エネルギー極小化の第 n ステップ終了時点での拘束補正済座標を $\mathbf{r}_k^n$ ($k=1, \dots, N$) とする。極小化計算の第 $n+1$ ステップでは、この前ステップ (n) での座標を使って、 ij それぞれに掛かる非拘束力 (普通の力) $\mathbf{F}_i, \mathbf{F}_j$ を計算する。それに拘束力 δ_{ij} を加えることにする。つまり、拘束補正後の力を $\mathbf{F}'_i, \mathbf{F}'_j$ とおけば、

$$\begin{aligned} \mathbf{F}'_i &= \mathbf{F}_i - \delta_{ij} \\ \mathbf{F}'_j &= \mathbf{F}_j + \delta_{ij} \end{aligned} \quad (8.7.2)$$

である。さて、極小化の第 $n+1$ ステップでは、座標 $\mathbf{r}_i^{n+1}$ と $\mathbf{r}_j^{n+1}$ は、それぞれ $\mathbf{F}'_i, \mathbf{F}'_j$ の方向に動かされるので、 α (SD では、 $\Delta R / \text{FRMS}$) を比例定数にして、

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i^{n+1} &= \mathbf{r}_i^n - \alpha \mathbf{F}'_i \\ \mathbf{r}_j^{n+1} &= \mathbf{r}_j^n - \alpha \mathbf{F}'_j \end{aligned} \quad (8.7.3)$$

と書ける。この二つの距離が(1)を満たすので、両辺を自乗して、

$$d_{ij}^2 = (\mathbf{r}_{ij}^{n+1})^2 = (\mathbf{r}_{ij}^n)^2 - 2\alpha(\mathbf{r}_{ij}^n \cdot \mathbf{F}'_{ij}) + \alpha^2(\mathbf{F}'_{ij})^2 \quad (8.7.4)$$

が成り立つ。これに式(1)を代入し、さらに、 $\alpha^2(\mathbf{F}'_{ij})^2$ の項を無視すると、

$$(\mathbf{r}_{ij}^n \cdot \mathbf{F}'_{ij}) = 0 \quad (8.7.5)$$

が得られる。これが、拘束補正済の力が満たすべき条件である。結果を見れば、単

に、前ステップの ij 間の距離ベクトルと、 ij 間の相対的な力が直交すればよい、というだけのことである。

更に、式(5)を成り立たせるような補正項 δ_{ij} を導く。 δ_{ij} は、力の ij 方向を打ち消すものだから、 $\mathbf{r}_{ij}^n$ に比例するベクトルである。つまり、比例定数を η として、

$$\delta_{ij} = \eta \mathbf{r}_{ij}^n \quad (8.7.6)$$

とおける。これを式(3)→式(5)と代入し、 η について解けば、

$$\eta = \frac{(\mathbf{r}_{ij}^n \cdot \mathbf{F}_{ij})}{2d_{ij}^2} \quad (8.7.7)$$

である。式(7)→(6)→(3)の順番に計算すれば、拘束済の力を得ることができる。なお、式(5)は近似式で、しかも、拘束は通常複数あるから、すべての拘束ペア ij 間に式(5)が成り立つように、反復計算を行う必要がある。つまり、 $\mathbf{F}_i' \rightarrow \mathbf{F}_i, \mathbf{F}_j' \rightarrow \mathbf{F}_j$ と置き直して、式(7)→(6)→(3)の計算を繰り返す。

さて、収束条件の式(5)であるが、本当に0になるのは稀なので、適当な値以下になったら収束したとみなす。その条件は、座標に関する条件式(8)に合わせることにする。

$$|\mathbf{r}_{ij}^{n+1} - \mathbf{d}_{ij}| < \varepsilon \quad (8.7.8)$$

式(4)を使って適当に近似を入れて $\mathbf{r}_{ij}^{n+1}$ を求め、それを(8)に入れて変形すると、求める条件は、

$$|\mathbf{r}_{ij}^n \cdot \mathbf{F}_{ij}'| < \left| \frac{d_{ij}}{\alpha} \varepsilon \right| \quad (8.7.9)$$

となる。この α は、式(3)でわかるように、エネルギー極小化での比例定数である。

以上の議論に基づいて、エネルギー勾配拘束用のプログラムを書くと、以下のコードになる。なお、第 n ステップでの座標は、**R_old** で表わしてある。

コード 8.7.3 SHAKE の力（エネルギー勾配）拘束用サブルーチン

SUBROUTINE shake_f(**R_old**, **F**)

入力 ε ! 拘束条件の相対精度

α ! エネルギー極小化計算の比例定数

R_old ! 前ステップ完了時の座標

入出力 **F** ! 現ステップでの拘束前のエネルギー勾配（非拘束力）

! が入力され、

! 拘束補正済の力が出力される。

DO iter = 1, maxiter ! 繰り返し計算のループ

if_converged = .true.

DO m = 1, nshake ! 拘束条件に関するループ

ib = ishake(m) ! 拘束される粒子 i のインデックス

```

      jb = ishake(m) ! “      j      ”
      dij = dshake(m) !粒子 ij 間の拘束距離
      Rij_old = Rij_old - Rij_old      !前ステップでの ij の相対座標
      Fij = F(ib) - F(jb)      !相対的な力
      Δ = Fij · Rij_old
      Δ2 = |Δ * α / dij|
      If (Δ2 < ε) CYCLE      !精度は満たされているので、
                           !次の拘束条件へ飛ぶ
      — 精度が不満足なので、以下の補正を i, j にほどこす —
      if_converged = .false.
      EHTAij = Δ / (2 * dij ** 2)
      F(ib) = F(ib) - EHTAij * Rij_old      !i の勾配を補正
      F(jb) = F(jb) + EHTAij * Rij_old      !j の勾配を補正
END DO ! 拘束条件に関するループはおしまい
IF (if_converged) EXIT      ! すべての拘束条件が満たされたら、
                           ! 繰り返しをやめる
END DO

```

以上、エネルギー勾配の拘束補正法について説明した。これを使って、エネルギー極小化を行う行うアルゴリズムを説明する。

まず、SD 法での極小化を、擬似コード(3)を挙げて説明する。このコードは、コード(2)の通常の SHAKE 法に、たった一行、shake_f を呼ぶ文が加わっているだけである。ここでは、各ステップの最後で、shake を使って、座標に拘束を掛けていることに注意して欲しい。「拘束済のエネルギー勾配を使っているから、座標を拘束する必要はない」と言いたいところであるが、現実には、誤差が積み重なる恐れがある。そこで、エネルギー勾配だけでなく、座標も拘束するわけである。二度手間に見えるが、拘束済の力を使っているので、コード(2)の通常の SHAKE 法に比べて、収束は早いはずである。

コード 8.7.4 勾配 SHAKE 法による極小化 (SD)

```

CALL calfor(F,U)      ! エネルギー勾配とエネルギーを計算
ΔR = ΔRini
R_old = R
CALL shake_c(R_old, R) ! 初期構造に拘束を施す。
DO i = 1, nstep
    CALL calfor(F,U)

```

```

 $\Delta U = U - U_{old}$ 
 $U_{old} = U$ 
IF ( $\Delta U > 0$ ) THEN
     $\Delta R = 1/2 \Delta R$  ! 低めに設定
ELSE
     $\Delta R = \min(\Delta R_{max}, 1.2 \Delta R)$  ! 高めに設定
END IF
 $R_{old} = R$  ! 前ステップの座標を保存
CALL shake_f( $R_{old}$ ,  $F$ ) ! 非拘束力  $F$  に拘束補正を施す。
fRMS = SQRT( $\sum F^2$ )
dRMS = fRMS/SQRT( $n$ ) !  $n=3N$ 
IF ( $|\Delta U| < \Delta U_{conv}$  .or.  $|dRMS| < dRMS_{conv}$ ) THEN
    - 収束したので計算おわり -
    EXIT
ELSE
    - 収束しなかったので、次のステップの準備 -
     $\alpha = \Delta R / fRMS$ 
     $R = R + \alpha * F$  ! 補正済みの力  $F$  により、座標  $R$  を更新
    CALL shake_c( $R_{old}$ ,  $R$ )! 更新された座標  $R$  に拘束を施す。
END IF
END DO

```

最後に、勾配 SHAKE 法の、共役勾配法(CG)への応用を説明する。

擬似コードは、コード5の通りである。通常のCG法(コード7.3.1)に対し、斜線部を加えてある。つまり、新しく座標を計算する度に shake で拘束を掛け、それに対して力を計算してから shake_f で拘束を掛ける、という手続きをして、エネルギー探索の曲面を、与えられた拘束条件を満たす部分に限定しているわけである。この拘束は、直線探索(Line minimization)の最中も行う。また、探索方向ベクトル H も shake_f を利用して、拘束する。

実は、筆者としては、このコードのアルゴリズムが正しいのかどうか、今ひとつ自信がない。というのも、Duan et al. (1995) の原報には、Gradient-SHAKE を CG に応用する具体的なアルゴリズムや擬似コードがなく、単に「Shake した力を使って、通常の極小化計算を行う」という記述しかないのである。すると、一体、直線探索をどうすべきかは、迷うところである。説明したように、筆者は、直線探索中、調べる座標すべてを shake_c で拘束してから力を計算し、その力を shake_f で拘束する、というようにした。果たして、これが正しいのかどうか? 読者諸賢のご意見を伺いたい

ところである。

コード 8.7.5 勾配 SHAKE 法による極小化 (CG)

```

Rold = R
CALL shake_c(Rold, R) ! 初期構造に R に拘束を施す。
CALL calfor(F, U)      ! エネルギー勾配とエネルギーを計算
CALL shake_f(Rold, F) ! 力 F に拘束を施す。
H = F                  ! H は探索方向のベクトル、
! 最初のステップでは F をそのまま使う
DO i = 1, nstep
    Rold = R ! 前ステップの座標を保存
    CALL linmin(Rold, R, H, ε, Xmin, F, U)
    ! 直線探索 (Line minimization) 。
    ! R から出発し、H 方向で E が極小になるような ΔR を
    ! ε の精度で探し、
    ! ΔR = Xmin * H
    ! となるような Xmin を返す。
    ! 最後に R + ΔR での力 F とエネルギー U を返す。
    ! *SHAKE: 直線探索中の力 F の計算の後、毎回、
    ! shake_c と shake_f を使って、拘束を掛ける*
    ! 終了時点で F は拘束済み
    R = R + Xmin * H      ! 座標を更新する。
    CALL shake_c           ! 座標に拘束を掛ける
    NG = F.F              ! 力 (勾配) のノルム
                           ! *** 以下の 4 行は単に収束条件のチェック

    ΔU = U - Uold
    fRMS = SQRT(NG)
    dRMS = fRMS/SQRT(n)
    IF (|ΔU| < ΔUconv .or. |dRMS| < dRMSconv) EXIT
        ! 収束したので計算おわり
        !*** 以下では、次のステップでの探索方向を決定する

    γ = NG/NGold
    Hold = H
    Uold = U
    NGold = NG
    H = F + γ Hold ! これが次の探索方向

```

```
CALL shake_f(R_old, H) ! 探索方向 H にも拘束を施す。
END DO
```

8.8. 任意の原子間距離の拘束と束縛

前節で扱った RATTLE/SHAKE は、共有結合している原子間距離を拘束する方法だが、同様の方法で、共有結合していない二つの原子間距離も、指定すれば拘束できる。距離拘束のアルゴリズムとサブルーチンも、RATTLE/SHAKE と全く同じものを利用するので、説明は省略する。

同様に、共有結合していない二つの原子間距離は、調和ポテンシャルを用いて束縛することもできる。束縛力は、3.1 節の共有結合力の計算と全く同じなので、表式は省略する。

原子間距離の拘束と束縛は、例えば、カウンターイオンをタンパク質に配位させる場合や、あるいは、基質を徐々にタンパク質から離していく場合、などに利用する。また、二つの原子間の距離に依存した自由エネルギー変化を計算する場合にも利用する（ブルームーン法、Sprik & Ciccotti, 1998, Komeiji, 2007、付録 I4A1 参照）。

第 8 章のまとめ

拘束と束縛は、どちらも計算対象の構造や動きになんらかの制限を掛けることである。MD において、拘束や束縛は必要不可欠な機能である。拘束はある物理量を完全に一定に固定してしまうので、自由度は拘束の数だけ減る。一方、束縛は、柔らかい束縛ポテンシャルを掛けるだけなので、自由度は減らない。

本章の前半は理論的な議論を行った。特に拘束と自由度の関係やその系にダイナミクスに及ぼす影響などを論じた。後半は、SHAKE/RATTLE による拘束 MD と EM の方法を示した。

溶質構造の拘束と束縛は、MD の初期構造モデリングなどに広く使われている。また、原子間距離の拘束は、共有結合のある分子系では、標準的に使われている。なお、拘束と束縛は、自由エネルギー計算でも重要な役割を果たしているが、詳細は省略する（ただし、付録 I4A1 に一例を載せたので、参照のこと）。

付録 8A1. 溶質構造の束縛と拘束の溶媒への影響

MD でタンパク質および DNA につき、それぞれの構造を初期構造に束縛、または拘束した場合、周囲の溶媒水の構造にどう影響するか、調べてみた。結論を先に書くと、

この例に限って言えば、束縛も拘束も、溶媒水の分布にはあまり影響が見られなかった。

もちろん、いまだき、溶媒水の動態を調べるのに、溶質を拘束・束縛する人はあまりいない。だから、こんなこと調べて意味があるかどうか怪しいところではあるが、あって困るものでもないので、一応、載せておく。

[1] 計算対象

計算対象の溶質分子として、モデル的なタンパク質と DNA を使った。

タンパク質は、ユビキチンの X 線結晶構造を選んだ (PDB 1UBQ, Vijay-Kumar, 1987、ただし、2011 年更新ファイルを利用)。ユビキチンは、76 アミノ酸残基で、小さい。 α ヘリックスと β シートという代表的な二次構造を持っている。そして、何よりも、中性条件では、電荷が 0 である (一つだけ存在する His の電荷を +1 に設定した場合)。そのため、カウンターイオンのことは考えなくても良い。実際、今回の計算ではイオンを入れてない。これらの性質のおかげで、ユビキチンはタンパク質の典型として、溶媒モデルや電子状態のテスト計算に、しばしば使われている (Fox & Kollman, 1996, Komeiji et al., 2007、など)。

また、DNA としては、Drew-Dickerson Dodecamer (Drew et al., 1981) のあだ名で知られる d(CGCGAATTCGCG)₂ の結晶構造を選んだ (PDB 355D, Hu et al., 1997、ただし、2011 年更新ファイル利用)。この二本鎖 DNA(dsDNA) は、典型的な B 型 DNA として、試験的な計算によく使われる (Westerhoff & Merz, 2006, Fukuzawa et al., 2015 など)。

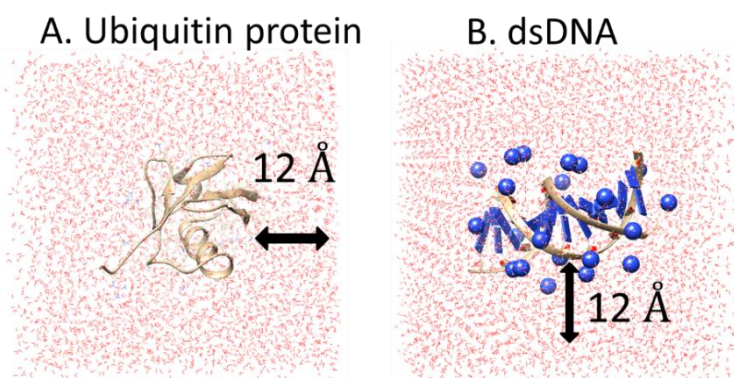
図 8A1.1 初期構造。PEACH_8.5 で作成し、Chimera 1.1 で表示。

[2] 計算方法

溶質分子、つまり、ユビキチンと dsDNA それぞれに、水素を付加し、SD 法でエネルギー極小化する。その後、立方体の水に入れ (溶質と箱の縁の最小距離は 12 Å)、ユビキチンはそのまま、dsDNA は 22 個

の Na⁺ で中和した。その後、全体を SD、QD、CG で極小化した構造を初期構造とした (図 1、極小化については第 7 章参照)。

その初期構造に対し、以下の三つの条件で、Nosé-Hoover 法を使って 300K で行った。ユビキチンは 1 ns、dsDNA は 3 ns だけ計算し、それぞれ後半の 0.5 ns と 2.0 ns を使い溶質周りの溶媒分布関数 $\gamma(r)$ (第 12.10 節[3]) を計算した。このシミュレー



シオン時間は、もちろん、溶質のダイナミクスの解析には短すぎるが、溶媒の分布はもっと短い計算時間でも充分収束するので、この程度にしておいた。というのは、溶媒の水分子は、数が多いので、時間平均だけでなく数平均が取れるからである。DNAの方が時間が少し長いのは、イオンの緩和時間を見込んでいるからである。ただし、もっと短い時間領域で計算しても、結果はほとんど変わらない。

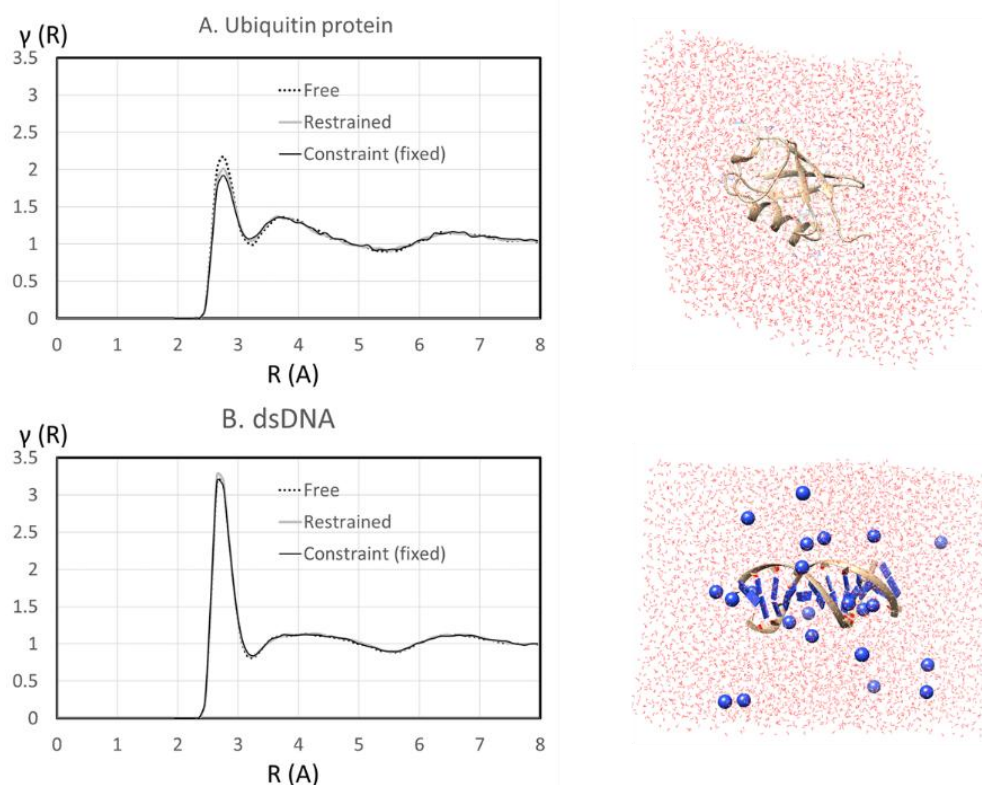
三つの条件とは、(A) Free、拘束束縛なし、(B) Restraint、溶質の構造を束縛 (harmonic restraint)、(C) Constraint、溶質の構造を拘束 (固定) である。(B)では、式(8.3.1)の束縛ポテンシャルの力の定数 K は $0.75 \text{ kcal/mol/\AA}^2$ に設定した。(A)(B)(C)のどれでも、溶媒水は自由に動かしている。

EM と MD では、力場は AMBER99 と fSPC を利用し、エwald法/RESPA (付録 3A4 の MD5 と同じ条件) を使った。つまり、完全に柔軟な分子モデルを使っただけ。

[3] 結果と考察

さて、図 2(AB の左のグラフ) に得られた溶媒分布関数 $\gamma(r)$ を示す。大雑把に言えば、三つの条件で、ほとんど差がない。ピークの位置も高さもほとんど同じである。

図 8A1. 2 溶質周りの溶媒分布関数(左)。また、その計算に用いたトラジェクトリーのスナップショットの例(右)。



強いて言えば、A のユビキチンの第1ピークの高さに差がみられるが、有意と言える

かどうかは微妙である。つまり、今回の計算に関しては、溶質が自由でも、軽く束縛されても、完全に固定されても、周囲の溶媒数の分布には有意な違いがなかったのである。

筆者自身は、この件を調べたのは初めてだし、また、この件を正面切って扱った文献も見つからなかった（大昔あったような気がするのだが...?）。それで、もう少し、溶媒分布に差が出ると思っていたので、この結果は少し予想外だった。ただし、今回は、溶媒分子のO原子の分布のみを調べただけなので、もっといろいろなこと、拡散とか、を調べれば差が出るかも知れない。また、力場や分子モデルを変えたら、別の結果が出る可能性もある。

当初の目的に関する結果は以上であるが、結果についてもう少し説明しておく。

溶媒分布のピーク位置について、2.7Å付近の高い第1ピークは、水のOと、溶質のO, N, P, S原子との間の水素結合に起因する。一方、3.5-4Å辺りのなだらかな第2ピーク、というより丘は、溶質のC原子の周囲を遠巻きに取り囲む、いわゆる疎水殻（hydrophobic shell）だと解釈できる。なお、第1ピークの高さは、タンパク質（図1A）と比べてDNA（図1B）のほうが圧倒的に高い。これは、このユビキチン・タンパク質は全電荷が0であるのに対し、DNAは-22に帯電しており、その結果、水という極性分子を強く惹き付けているためであろう。

図2のグラフの右側に、解析に用いたMDトラジェクトリーから代表的なスナップショットを載せた。これらが歪んでいる理由を書いておく。もちろん、MD自体は、図1の立方体のままで行っている。出力されたトラジェクトリーの解析時に、個々のスナップショットに対して、「周期境界条件下で、それぞれの溶媒分子を、その最近接溶質原子の近くに移動」させた結果、図2のように溶媒の形が歪んだのである（詳細は第12.10節）。このように、個々のスナップショットを修正した上で、第12.10節の溶媒分布関数 $\gamma(r)$ を計算し、平均したのが、図2左のグラフである。

最後に、dsDNAのNa⁺イオンの分布について。図1の初期構造では、DNAに近い位置に配置しているが、1 ns以上MDを行った後では、図2のように、DNAを遠巻きにするイオンが増えている。これは、通常見られるDNA周囲のイオン分布の動態である。今回は、イオンの挙動は調べていないが、DNA周囲のイオンの動態については、2000年前後に数多く出版されているので、ご興味の向きは、検索掛けて調べて欲しい。

[4] 一応の結論

今回は溶質分子を固定や束縛しても、溶媒分子の分布に、有意な差は見られなかった。だが、だからと言って、溶媒分子の挙動を調べるときには、溶質を拘束・束縛しても良い、と言うつもりはない。基本的には、溶媒も溶質も自由に動かして、その挙動を調べるのが王道であるし、実際、溶質の拘束・束縛は、単に初期構造のモデリングや昇温時に用いられるだけで、本計算では用いられない。

とは言うものの、何からの理由で溶質を拘束・束縛して溶媒の挙動を調べたデータがあった場合、その結果は、ある程度の真実を反映している、と考えたほうが良さそうである。

付録 8A2. 定温アルゴリズムでの重心の運動量

定温 MD のアルゴリズムの詳細は 10 章で紹介するが、以下では、定温 MD での重心の運動量の変化について、一般的な骨子を説明しておく。例外はあるが、多くの定温 MD アルゴリズムがこの範疇に入る。

定温 MD の運動方程式には、質点 i ($i=1, \dots, N$) には、質点間相互作用 $\mathbf{f}_i$ だけでなく、摩擦力に似た、運動量に比例する力を加える。

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \xi \mathbf{p}_i \quad (8A2.1)$$

である。ただし、 ξ は $\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N$ の関数である。(1)をすべての i について足し合わせ、重心の運動量 $\mathbf{p}_G$ の定義

$$\mathbf{p}_G = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i$$

と、作用反作用の法則により、

$$\sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i = 0$$

となることを用いれば、重心運動の方程式は、

$$\frac{d\mathbf{p}_G}{dt} = -\xi \mathbf{p}_G \quad (8A2.2)$$

である。(2)式からわかるように、 $\mathbf{p}_G$ の時間微分が 0 でないのだから、定温 MD の場合、重心運動は保存しない。ただし、初期条件として、 $\mathbf{p}_G=0$ を与えれば、重心運動は 0 のままのはずである。しかし、MD では数値誤差が積もって、いつか 0 でなくなり、そうすれば、式(2)に従って、重心が動くようになる可能性がある。

第8章の参考文献

能勢修一(1988), 「温度・圧力一定の条件の分子動力学法」、計算物理学と計算化学 (田中實、山本良一編)、海文堂。

Andersen, H. C. (1983), J. Comput. Phys. 52, 24-34. DOI:10.1016/0021-9991(83)90014-1. Rattle: a velocity version of the Shake algorithm for molecular dynamics calculations.

Brown, F. K., Kollman, P. A. (1987), J. Mol. Biol. 198, 533-546. DOI:10.1016/0022-2836(87)90298-1. Molecular dynamics simulations of

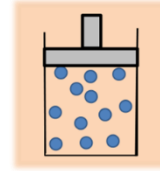
- “loop closing” in the enzyme Triose Phosphate Isomerase.
- Drew, H. R., Wing, R.M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K., Dickerson, R. E. (1981), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78, 2179-2183. DOI:10.1073/pnas.78.4.2179. Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics.
- Duan, Y., Kumar, S., Rosenberg, J. M. (1995), *J. Comput. Chem.* 16, 1351-1356. DOI:10.1002/jcc.540161105 Gradient SHAKE: an improve method for constrained energy minimization in macromolecular simulations.
- Elber, R., Ruymgaart, A.P., Hess, B. (2011), *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 200, 211-223. DOI:10.1140/epjst/e2011-01525-9. SHAKE parallelization.
- Fox, T., Kollman, P. A. (1996), *Proteins*, 25, 315-334. DOI:10.1002/(SICI)1097-0134(199607)25:3<315::AID-PROT4>3.0.CO;2-E. The application of different solvation and electrostatic models in molecular dynamics simulations of ubiquitin: How well is the x-ray structure “maintained” ?
- Fukuzawa, K., Kurisaki, I., Watanabe, C., Okiyama, Y., Mochizuki, Y., Tanaka, S., Komeiji, Y. (2015), *Comput. Theor. Chem.* 1054, 29-37. DOI:10.1016/j.comptc.2014.11.020. Explicit solvation modulates intra- and inter-molecular interactions within DNA: electronic aspects revealed by the ab initio fragment molecular orbital (FMO) method.
- Harvey, S. C., Tan, R. K.-Z., Cheatham III, T. E. (1998), *J. Comput. Chem.* 19, 726-740. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(199805)19:7<726::AID-JCC4>3.0.CO;2-S. The flying ice cube: velocity rescaling in molecular dynamics leads to violation of energy equipartition.
- Hess, B., Bekker, H., Berendsen, H. J. C., Fraaije, J. G. E. M. (1997), *J. Comput. Chem.* 18, 1463-1472. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations.
- Komeiji, Y. (2007) *CBI J.* 7, 12-23. DOI:10.1273/cbij.7.12. Implementation of the blue moon ensemble method.
- Komeiji, Y., Ishida, T., Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2007), *J. Comput. Chem.* 28, 1750-1762. DOI:10.1002/jcc.20686. Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin.
- Martyna, G. J., Tuckerman, M. E., Tobias, D. J., Klein, M. L. (1996), *Mol. Phys.* 87, 1117-1157. DOI:10.1080/00268979600100761. Explicit

- reversible integrators for extended system dynamics.
- Miyamoto, S., Kollman, P. A. (1992), *J. Comput. Chem.* 13, 952-962.
DOI:10.1002/jcc.540130805. Settle: An analytical version of the SHAKE and RATTLE algorithm for rigid water models.
- Rapaport, D. C. (1995), *The art of molecular dynamics simulation*, Cambridge Univ. Press, UK.
- Ryckaert, J.-P., Ciccotti, G., Berendsen, H. J. C. (1977), *J. Comput. Phys.* 23, 327-341. DOI:10.1016/0021-9991(77)90098-5. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-Alkanes.
- Shinoda, W., Mikami, M. (2003), *J. Comput. Chem.* 24, 920-930.
DOI:10.1002/jcc.10249. Rigid-Body Dynamics in the Isothermal-Isobaric Ensemble: A Test on the Accuracy and Computational Efficiency.
- Sprink, M., Ciccotti, G. (1998), *J. Chem. Phys.*, 109, 7737-7744.
DOI:10.1063/1.477419. Free energy from constrained molecular dynamics.
- Tsukamoto, T., Mochizuki, Y., Taguchi, N., Fukuzawa, K., Nakano, T. (2012), *Chem. Phys. Lett.* 535, 157-162. DOI:10.1016/j.cplett.2012.03.046. Partial geometry optimization with FMO-MP2 gradient: Application to TrpCage.
- Van Gunsteren, W. F., Karplus, M. (1980), *J. Comput. Chem.* 1, 266-274.
DOI:10.1002/jcc.540010308. A method for constrained energy minimization of macromolecules.
- Vijay-Kumar, S., Bugg, C.E., Cook, W.J. (1987), *J Mol Biol* 194, 531-544.
DOI:10.1016/0022-2836(87)90679-6. Structure of ubiquitin refined at 1.8 Å resolution.
- Westerhoff, L. M., Merz, K. M. Jr. (2006), *J. Mol. Graphics Model.*, 24, 440-455. DOI:10.1016/j.jmgl.2005.08.010. Quantum mechanical description of the interactions between DNA and water.
- Yoneya, M. (2001), *J. Comput. Phys.* 172, 188-197. DOI:10.1006/jcph.2001.6819. A Generalized Non-iterative Matrix Method for Constraint Molecular Dynamics Simulations.

第9章 分子動力学法のための統計熱力学

第9章では、MDのアルゴリズムを理解するために必要な、統計熱力学をまとめておく。次の第10章で、MDで温度制御や圧力制御を行って様々なアンサンブルを実現させる方法を説明するが、この第9章では、そのための理論的準備を行う。第2章では、主に「力学」を説明して、最後に少し「統計熱力学」に触れたが、ここではその続きを解説する。

$$T = \frac{2}{N_f k_B} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \right\rangle$$



$$P = \frac{k_B N T}{V} + \left\langle \frac{1}{3V} G \right\rangle - \left\langle \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_{T,P} \right\rangle$$

内容

第9章 分子動力学法のための統計熱力学	258
9.1. アンサンブル	258
9.2. 温度	262
9.3. 圧力	263
第9章のまとめ	271
付録 9A1. 温度と運動エネルギーの関係	271
付録 9A2. 圧力とヘルムホルツの自由エネルギーの関係	272
第9章の参考文献	274

9.1. アンサンブル

本章では、 N 原子の座標ベクトル($\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N$)と運動量ベクトル($\mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2, \dots, \mathbf{p}_N$)をそれぞれ、 $\mathbf{r}$, $\mathbf{p}$ と一文字で略記することがある。また、位相、つまり、 $\mathbf{r}$ と $\mathbf{p}$ をまとめて議論するときは、 $(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ と書く。第2章の理論的な議論では、位相は $\mathbf{r}$ と $\mathbf{p}$ をまとめて $\mathbf{x}$ と記述したが、本章以降の実用的なMDのアルゴリズムの導出には、 $\mathbf{r}$ と $\mathbf{p}$ を別々にしておいたほうが分かりやすいからである。

まずは、2.9節で少しだけ触れたアンサンブルを中心に、統計熱力学の重要な概念を、軽く復習する。

[1] 平衡状態、アンサンブル、等確率の原理

平衡状態(equilibrium state)とは、巨視的(マクロな)視点では、安定で変化がない状態を示す。そして、統計集合(ensemble, アンサンブル)とは、その巨視的な性質

を満たす、微視的（ミクロ）な「状態」の全てのことを示す。例えば、静置された、一定温度の物質は、巨視的に見れば変化がない。ところが、微視的に見れば、構成原子がさまざまな位置座標と運動量（位相 $\mathbf{r}, \mathbf{p}$ ）の、別々の状態からなっている（図1）。この「微視的な状態の集合」を、統計力学では、統計集合と呼んでいる。「統計集合」といって、原子の集合を思い浮かべ勝ちではあるが、原子ではなく「状態」の集合であるので、注意。

平衡状態では、これらの微視的な状態は、すべて、同じ確率で出現している、このことを、「等確率（等重率）の原理」と呼ぶ。ある位相 $(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ が出現する確率密度（＝位相空間分布関数、2.9 節参照） $\phi(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ は、アンサンブルの種類により違う（[2]の説明と表1）。ある物理量 $F(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ の平均は、

$$\langle F \rangle = \frac{\int F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \phi(\mathbf{p}, \mathbf{r}) d\mathbf{r} d\mathbf{p}}{\int \phi(\mathbf{p}, \mathbf{r}) d\mathbf{r} d\mathbf{p}} \quad (9.1.1)$$

として計算できる。これを F の「位相平均」と呼ぶ。また、 F の時間平均 $\bar{F}$ は

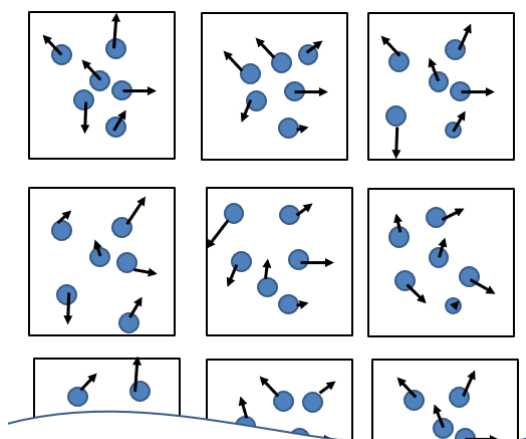
$$\bar{F} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau F(t) dt$$

である。エルゴード仮説が正しい限り、両者は一致する。よって、今後は、特に必要な場合を除いて、 $\bar{F}$ と $\langle F \rangle$ を区別せず、 $\langle F \rangle$ と表記する¹。式(9.1.1)の分母

$$Z = \int \phi(\mathbf{p}, \mathbf{r}) d\mathbf{r} d\mathbf{p} \quad (9.1.2)$$

は分配関数(partition function)²、または状態和(state sum)と呼ばれる。ただし、係数は省いて表記している。第10章では、分配関数から、自由度やアンサンブルを求めることになる。

図 9.1.1 アンサンブル(統計集合)



¹ モンテカルロ法（MC）で得られるのが位相平均 $\langle F \rangle$ 、MD で得られるのが時間平均 $\bar{F}$ である。

² 分配関数の記号として、何を使うべきか？ 悩ましい問題である。よく見られるのが、NVE アンサンブルでは Ω 、NVT アンサンブルでは Z であるが、他のアンサンブルもあるし、ラテン文字とギリシャ文字合わせても、アルファベットが足りない。おまけに、第10章では、まず NVE アンサンブルでの分配関数を書いて、それを、NVT や NPT での分配関数に変換したりする。それで、本書では、分配関数は原則 Z で表記した。もちろん、例外あり。たとえば、座標 $\mathbf{r}$ のみに関する配置分布関数には、 Q の文字を充てる。

[2] MD で利用されるアンサンブルの例

さて、どのような微視的状态のアンサンブルが出現するかは、巨視的条件で規定される。巨視的条件を決めるマクロな物理量として、原子数 N 、体積 V 、エネルギー E 、エンタルピー $H_e (=E+PV)$ ³、温度 T 、圧力 P などがある。表1に、MD で頻繁に使われるアンサンブルを挙げておく。なお、以下では、記述が簡単になる部分には、説明なく、逆温度 $\beta = 1/(k_B T)$ を使う。ただし、 k_B はボルツマン定数⁴。

Allen & Tildesley (2017) や Andersen (1980) など参考に、表1の四つを説明してみる。対象系（表の概念図の四角）のハミルトニアンは、

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (9.1.3)$$

つまり、 N 個の原子（粒子）からなり、ポテンシャルエネルギー U は原子座標 ($\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N$ 、まとめて $\mathbf{r}$ と表記) のみの関数の場合を扱う。

NVE アンサンブル（定エネルギーアンサンブル） は、対象系が外界から孤立している条件で実現する。第2、3章で扱ったように、力学、そしてMD では、最も基本的なアンサンブルである。表に示したように、位相 $(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ の出現確率密度は

$$\phi_{NVE}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - E) \quad (9.1.4)$$

δ は、古典系の場合はデルタ関数である。このアンサンブルでは、エネルギー E が一定だから、 H が E と一致する位相のみ出現可能で、それ以外の位相は出現しない。

NVT アンサンブル（定温アンサンブル） は、対象系が一定温度の熱浴（reservoir, thermostat, heat bath）と接しているときに実現するアンサンブルである。統計熱力学で最も基本的なアンサンブルで、MD では定温条件を課すために使われる。出現確率密度は

$$\phi_{NVT}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r})) \quad (9.1.5)$$

³ エンタルピーの量記号は通常は H だが、ハミルトニアンと混同しやすい。そこで、本書では、添え字 e をつけて、 H_e とエンタルピーを表記することにする。 H_e はよそでは使われていないので、この本だけに通用する表記だと思って欲しい。例えば、 NPH_e アンサンブルや NPH_e -MD は、普通は、 NPH アンサンブル、 NPH -MD である。なお、JIS 規格では、エンタルピーに H が使えない場合は I を使うことが推奨されているが、実際にエンタルピーに I が使われているのは一度も見たことがないので、止めた。

⁴ ボルツマン定数は $k_B = 1.380649 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1}$ （2019年に定義値になったので、正確な値）。 k_B と気体定数 $R = 8.31446261815324 \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ （これも定義値）とは、アヴォガドロ数を N_A とすると、 $k_B = R/N_A$ の関係にある。つまり、 k_B は1分子あたりに換算した R だし、逆に R は1モルあたりに換算した k_B である。 k_B は物理学の分野で、 R は化学の分野で使われることが多い。

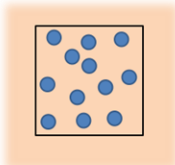
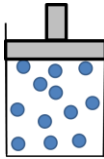
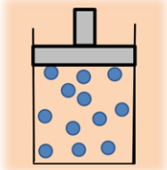
である。

NPH_e アンサンブル（定エンタルピーアンサンブル）は、対象系が一定圧力になるように圧力制御装置（barostat）につながっているときに実現する。MD では、定圧条件に使う。実は、 NPH_e アンサンブルは実用的にはほとんど使われない。というのは、圧力だけでなく温度まで制御した、次の NPT アンサンブルが利用されるからである。しかし、 NPH_e アンサンブルは、理論的には重要なので、紹介しておく。確率密度は

$$\phi_{NPH_e}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV - H_e) \quad (9.1.6)$$

で定義される。 $H + PV$ はエンタルピーであり、それが一定値 H_e と一致する場合のみが出現することを示す。

表 9.1.1 代表的アンサンブル

アンサンブル名（規定するマクロな物理量）	NVE	NVT	NPH_e	NPT
通称	ミクロカノニカルアンサンブル、定エネルギーアンサンブル	カノニカルアンサンブル、定温アンサンブル	等エンタルピー等圧アンサンブル	等温等圧アンサンブル、圧力アンサンブル
位相空間分布関数 $\phi(\mathbf{p}, \mathbf{r})$	$\delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - E)$	$\exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r}))$	$\delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV - H_e)$	$\exp(-\beta (H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV))$
概念図：原子の入った四角の箱が対象分子系、ベージュの四角が熱浴、ピストンが定圧装置を示す				

NPT アンサンブル（定圧アンサンブル）は、系が、熱浴と圧力制御装置両方に接しているときに実現する。定温定圧で、通常の実験条件と対応しているため、現在、MD で最も頻繁に使われているアンサンブルである。確率密度は、 P を圧力、 V を体積とす

れば

$$\phi_{NTP}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \exp(-\beta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV)) \quad (9.1.7)$$

で、式(6)の NVT アンサンブルのエネルギー H が、NTP アンサンブルではエンタルピー $H_e (= H + PV)$ に代わっているのに注意。

以上、系統的に四つのアンサンブルを紹介した。NVE, NVT アンサンブルでの H を H_e に置き換えれば、NPH_e, NPT アンサンブルになるのがわかる。つまり V が P に、 E が H_e に対応する。

とりあえずは、表1の概念図でなんとなく理解しておけば充分で、より詳しくは、必要になった時点で、説明する。

[3] アンサンブルと熱力学的極限

さて、さまざまなアンサンブルがあるけれど、理論でも MD シミュレーションでも、ある物理量を別々のアンサンブルで計算すると、結果が変わるのかが問題になる。実際、系のサイズが小さいと変わってくる。だが、熱力学的極限(thermodynamic limit、あるいは無限体積極限 infinite volume limit と呼ばれる)では、アンサンブルによる差がなくなることが知られている。熱力学的極限というのは、系の密度を保ったまま、系のサイズを無限にすることをいう。つまり、

$$N/V = \text{constant}$$

$$N \rightarrow \infty, V \rightarrow \infty \quad (9.1.8)$$

という操作をすることである。この極限においては、巨視的な量の揺らぎはなくなり、アンサンブルの違いによる差もなくなる。例えば、適切に条件を設定して、NVE, NVT, NPH_e, NPT 条件で MD を行い、四つのアンサンブルでの、平衡状態における温度、圧力、体積等がほぼ同じ値になったとする。その場合、どれを使ってマクロな物理量を計算しても、同じ結果が得られるはずである。

通常 MD で計算する物理量は、上記の議論が成り立つと思ってよい。ただし、相転移が起こる物質系のように、例外があるので、実際には、個々の問題に応じてアンサンブルを選ぶ必要がある。

9.2. 温度

本節では温度が、次節では圧力が、統計熱力学的にどう扱われるか、また、MD ではどの式を用いて計算するかを解説する。

以下では、最も理論的に扱い易いカノニカルアンサンブルを例にとって、温度が「1 原子あたりの運動エネルギーと比例する」ことを示す。 N 体系の全運動エネルギー K は、以下で定義する。

$$K(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \quad (9.2.1)$$

K のカノニカルアンサンブルでの位相平均は、確率密度 ϕ_{NVT} (9.1.5) を使って (式の変形は、付録9A1 参照)、

$$\langle K \rangle = \frac{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} K(\mathbf{p}) \phi_{NVT}(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} \phi_{NVT}(\mathbf{r}, \mathbf{p})} = \frac{3Nk_B T}{2} \quad (9.2.2)$$

つまり、温度は

$$T = \frac{2}{3Nk_B} \langle K(\mathbf{p}) \rangle = \frac{2}{3Nk_B} \langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \rangle \quad (9.2.3)$$

という、お馴染みの形になる。 $3N$ が自由度であるから、「温度とは、1自由度あたりの運動エネルギーに、定数 $2/k_B$ を掛けたもの」と解釈できる⁵。また、系に N_c 個の拘束が掛かっている場合は、その分自由度が減るので、結局、自由度 $N_f = 3N - N_c$ とすれば、温度の一般式は、

$$T = \frac{2}{N_f k_B} \langle \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \rangle \quad (9.2.4)$$

である。MDにおける自由度については、8.1節で掘り下げて解説したとおり、計算条件によって増減するが、ここでは、その件はおいておく。

なお、位相平均や時間平均を取らない瞬間的な温度 (instantaneous temperature, T_{inst}) は以下で定義する。

$$T_{ins}(t) = \frac{2}{N_f k_B} K(\mathbf{p}(t)) = \frac{2}{N_f k_B} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2(t)}{2m_i} \quad (9.2.5)$$

もちろん、冒頭で述べた通り、熱力学的な位相・時間平均としての温度 T と $T_{ins}(t)$ は以下の関係にある。

$$T = \langle T_{ins}(t) \rangle = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau T_{ins}(t) dt \quad (9.2.6)$$

9.3. 圧力

今度は圧力を導出する。温度と違い、圧力の扱いには、特に周期境界の場合、注意が必要なので、詳しく説明する。おもに、水中での有機分子・生体分子を念頭にお

⁵ 当然、「どんな物質が、気体、液体、固体のどの状態を取っていても、熱平衡下で温度が同じならば、1自由度あたりの平均の運動エネルギーは等しい」ことになる。残念ながら、理系でも、これを理解していない大学生が多い。レポートや試験に「温度が同じならば、液体状態の水分子よりも気体状態の水分子のほうが運動エネルギーが高いので、云々」みたいなことを平気で書いてきて、がっかりさせてくれる。

き、直方体での、等方的な圧力⁶を計算する。最終的に、第5章で紹介した、AMBER 力場に沿って、圧力の計算方法をまとめる。本節では、特に、Hummer & Grønbech-Jensen (1998)、Winkler (2002)、Louwerse & Baerends (2006)を参照した。

[1] 圧力の一般式

圧力 P は、以下の熱力学式から導く（この式自体の導出と説明は、付録 9A2）。 F は、ヘルムホルツの自由エネルギーである。

$$P = -\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T \quad (9.3.1)$$

この系の分配関数 Z は

$$Z = \frac{1}{h^{3N}} \iint \exp\left(-\frac{H(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{k_B T}\right) d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (9.3.2)$$

であり⁷、また統計力学の公式より、

$$F = -k_B T \ln Z$$

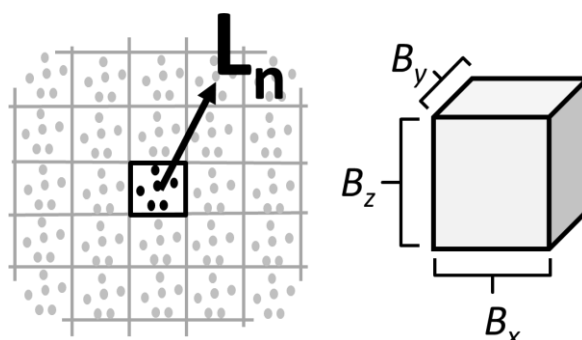
だから、(9.1.1)に代入して、圧力は、

$$P = k_B T \frac{1}{Z} \left(\frac{\partial Z}{\partial V}\right)_T \quad (9.3.3)$$

を求めることになる。式(2)の分配関数 Z は、運動量 $\mathbf{p}$ の積分は体積 V に寄らないので⁸、 $1/h^{3N}$ の係数も含めて約分されてしまう。結局、座標 $\mathbf{r}$ に関する分配関数 Q （配置分配関数）

$$Q = \int \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r})}{k_B T}\right) d\mathbf{r}^N$$

図 9.3.1 対象とする周期系(左)と基本セルの形状(右)



⁶ 立方体ではなく直方体にしたのは、溶液中の生体分子は、直方体で計算することが多いため。また、等方的な圧力にしたのは、溶液条件を扱うことが多いからである。固体結晶の場合は、異方的な圧力が必要になる。

⁷ 一応、 N 個の粒子が区別できるものとしているので、 $N!$ で割ってはいないし、今回の計算にはあってもなくても影響はない。ただし、場合によっては、粒子の区別がつく古典系であっても、分配関数を $N!$ で割ったほうがいいという (Allen & Tildesley, 2017 の Example 2.1 参照)。一方、プランク定数 h^{3N} で割っているのは、分配関数を無次元化するためだが、今回はこれがあってもなくても本質的な影響はない（エネルギーの基準が動くだけ）。

⁸ 分配関数の計算で、運動量に関する積分と座標に関する積分のどちらか一方が消えてしまう、というのはよくある話。ここでは運動量積分が消えたが、例えば、付録 9A1 では座標に関する積分が約分で消えてしまっている。

を使って、

$$P = k_B T \frac{1}{Q} \left(\frac{\partial Q}{\partial V} \right)_T \quad (9.3.4)$$

を計算すればよい。だが、この式の中の Q の V による微分は、簡単ではない。というのは、 Q の積分は、 $-\infty < r < \infty$ 、というわけにはいかず、図1右の基本セル内、 $0 < x < B_x$, $0 < y < B_y$, $0 < z < B_z$ で行わなければならないからである。体積を V とすれば、

$$V = B_x B_y B_z \quad (9.3.5)$$

である。そこで、 Q の積分範囲から、 B_x , B_y , B_z を外すため、 $x = B_x s_x$, $y = B_y s_y$, $z = B_z s_z$ と変数変換を行う。すると $0 < s_x, s_y, s_z < 1$ で積分すればよい。これにより Q は、

$$\begin{aligned} Q &= \int_0^{B_x} dx^N \int_0^{B_y} dy^N \int_0^{B_z} dz^N \exp(-\beta U(r)) \\ &= \int_0^1 B_x^N ds_x^N \int_0^1 B_y^N ds_y^N \int_0^1 B_z^N ds_z^N \exp(-\beta U(V, s)) \\ &= V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U(V, s)) \end{aligned}$$

となり、その体積微分は

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial Q}{\partial V} \right)_T &= \frac{\partial}{\partial V} \left\{ V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U) \right\} \\ &= NV^{N-1} \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U) + V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \frac{\partial \exp(-\beta U)}{\partial V} \\ &= NQV^{-1} - \beta V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U) \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T \end{aligned}$$

である。以上の Q と $\partial Q / \partial V$ を(4)に代入すると、右辺第2項は $\partial U / \partial V$ の位相平均(9.1.1)だから<>に入れて、

$$\begin{aligned} P &= k_B T \frac{1}{Q} \left(\frac{\partial Q}{\partial V} \right)_T = \frac{k_B NT}{V} - \frac{V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U) \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T}{V^N \int_0^1 ds_x^N \int_0^1 ds_y^N \int_0^1 ds_z^N \exp(-\beta U)} \\ &= \frac{k_B NT}{V} - \left\langle \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T \right\rangle \quad (9.3.6) \end{aligned}$$

が圧力である。この式の右辺第1項は理想気体の圧力で、第2項が原子間相互作用により現れる圧力に相当する。

この第2項 $\langle \partial U / \partial V \rangle_T$ は、定温下の体積変化に応じたポテンシャルエネルギー U の変化を示しているわけだが、周期境界の場合には注意が必要である。というのは、周期境界では、 U が、原子座標 r だけでなく、体積 V に直接依存するからである。それに注意して第2項をさらに計算してみると、

$$\left(\frac{\partial U(r, V)}{\partial V} \right)_T = \sum_{i=1}^N \frac{\partial \mathbf{r}_i}{\partial V} \cdot \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} + \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_{T, r}$$

ここで、 $\partial U / \partial \mathbf{r}_i = -\mathbf{f}_i$ つまり原子 i に掛かる力と、さらに、体積変化が等方的であるときに成り立つ

$$\frac{\partial \mathbf{r}_i}{\partial V} = \frac{\mathbf{r}_i}{3V} \quad (9.3.7)$$

を⁹、(5)に代入して整理し、

$$G \equiv \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i \quad (9.3.8)$$

と定義すると（ヴィリアル、virial）、最終的に圧力は

$$P = \frac{k_B N T}{V} + \left\langle \frac{1}{3V} G \right\rangle - \left\langle \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_{T, \mathbf{r}} \right\rangle \quad (9.3.9)$$

という形になる¹⁰。一般的には、これ以上は整理できない。右辺第1項はすでに述べたように理想気体の場合の圧力。非周期境界のMD¹¹ならば、第1項と第2項だけで圧力が正確に計算できる。だが、第3項は「原子の座標が変化しないで、箱の大きさだけが変化する」場合のポテンシャルの変化に対応する量なので、周期境界の場合はこれも計算して加えないといけない。

なお、(9)は時間平均または位相平均としての“熱力学的”圧力だが、温度と同様に、瞬間圧力（instantaneous pressure, P_{ins} ）も定義できる。

$$P_{ins} = \frac{k_B N T_{ins}}{V} + \frac{1}{3V} G - \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_{T, \mathbf{r}} \quad (9.3.10)$$

ここで、 T_{ins} は、式(9.2.5)で定義される、瞬間温度である。(10)を時間平均すれば、(9)の熱力学的圧力になる。MDで温度と圧力を制御するには、瞬間温度と瞬間圧力を、それぞれ設定温度と設定圧力と比較し、その差がなくなるように、なんらかのアルゴリズムを使って、原子速度と座標、それに加えて体積に変更を加える。そのアルゴリズムは次章で説明するが、ここでは、その前に、一般的な圧力の式(9)(10)を、特別な条件の場合に変形しておく。

⁹ 体積変化が等方的であるとき、つまり x, y, z 方向で長さが同じ比率で変わるとき、変化の結果、長さが $1+\alpha$ ($\alpha \ll 1$) の率で微小変化したとすると、粒子座標は $\mathbf{r}_i \rightarrow (1+\alpha)\mathbf{r}_i$ に変化し、一方体積は $V \rightarrow (1+\alpha)^3 V$ に変化する。つまり $\Delta \mathbf{r}_i = \alpha \mathbf{r}_i$ 、 $\Delta V = (1+\alpha)^3 V - V \approx 3\alpha V$ なので、 $\Delta \mathbf{r}_i / \Delta V \approx \partial \mathbf{r}_i / \partial V = \mathbf{r}_i / 3V$ 。

¹⁰ (8)式は、NTV アンサンブルで導出したので、 V は一定であるから、 $\langle \rangle$ がつかない形になっている。だが、他のアンサンブルを使った場合でも、(8)は圧力の計算式としてそのまま使える。また、MDで時々刻々計算するのは、式(9)の瞬間圧力なので、時刻毎の $V(t)$ を使って計算すればよい。

¹¹ もっとも、非周期境界で圧力一定のMDを行うことは稀なので、結局、周期境界での正しい扱いが必要になってくる。

[2] 2体力の圧力

式(9)(10)の圧力は、一般式である。この表式では、右辺第3項のポテンシャル U の体積微分の計算で、周期境界の長距離力が絡んでくるから面倒である。ところが、 U が2体力の和で書ける場合なら簡単になり、さらに、その2体力が静電相互作用ならば、幸運にも静電ポテンシャルの値を使って圧力が簡単に計算できてしまうことがわかっていて。以下ではそれを説明する。

対象は図1の左の周期境界系で、基本セルは N 個の原子を含み、虚像は格子ベクトル $\mathbf{L}_n$ で記述される（第6章の長距離相互作用の計算で扱ったのと同じ系。変数名や記号もそろえてある）。

$$\mathbf{L}_n = (B_x n_x, B_y n_y, B_z n_z) \quad (9.3.10)$$

ただし、 $\mathbf{n} = (n_x, n_y, n_z)$ は整数ベクトル。これを使うと、 j 番目の原子の $\mathbf{n}$ 番の虚像は $\mathbf{r}_{jn} = \mathbf{r}_j + \mathbf{L}_n$ であるので、基本セル内の $\mathbf{r}_i$ との相対ベクトルは

$$\mathbf{r}_{ijn} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j - \mathbf{L}_n$$

である。

準備が終わったところで、ポテンシャル U が2体力の和で書けるということは、式で表すと以下の通りである。

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \quad (9.3.12)$$

この u_{ij} が2体力ポテンシャルである。MD で通常扱うのは中心力なので、 $\mathbf{r}_{ijn}$ をスカラーに限定した。具体的には、静電ポテンシャル $u_{ij}(x) = q_i q_j / x$ や LJ ポテンシャル $u_{ij}(x) = \varepsilon_{ij} [(R_{ij}/x)^{12} - 2(R_{ij}/x)^6]$ を思い浮かべればよい。

式(8)の圧力の定義に出てくる $\langle \partial U / \partial V \rangle_T$ を、ポテンシャル(12)に対して求めると、

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T &= \frac{\partial}{\partial V} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N \frac{\partial u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn})}{\partial V} \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) \frac{\partial \mathbf{r}_{ijn}}{\partial V} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) \frac{\mathbf{r}_{ijn}}{3V} \\ &\quad \text{ただし、(7)を使った。さらに、} \\ &\quad \mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} = -u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) \mathbf{r}_{ijn} \text{ を使えば}^{12}、 \\ &= -\frac{1}{6V} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}}' \sum_{j=1}^N \mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} \quad (9.3.13) \end{aligned}$$

という形になる。これを、(6)に代入すれば

¹² $\mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) = -\partial u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) / \partial \mathbf{r}_{ijn} = -u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) \mathbf{r}_{ijn} / r_{ijn}$ だが、この左辺と右辺に $\mathbf{r}_{ijn}$ の内積を取ると、 $\mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} = -(u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) \mathbf{r}_{ijn} / r_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} = -u_{ij}'(\mathbf{r}_{ijn}) r_{ijn}$ になる。

$$P = \frac{k_B NT}{V} + \frac{1}{6V} \langle \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}} \sum_{j=1}^N \mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} \rangle \quad (9.3.14)$$

になる。これが2体力ポテンシャルの場合の圧力である。(9)の一般式に出てくる $(\partial U / \partial V)_{T,r}$ が、簡単な形になって取り込まれている。

2体力のうち、静電力は、以下で示すようにさらに簡単に計算することが可能。

[3] 静電力の圧力

圧力(14)のさらなる特殊例として、2体力が静電力の場合の圧力の式を導出する。つまり、(12)の $u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn})$ とその微分(力)が以下の形の場合を導出する。

$$u_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) = \frac{q_i q_j}{r_{ijn}}$$

$$\mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) = \frac{q_i q_j}{r_{ijn}^2} \frac{\mathbf{r}_{ijn}}{r_{ijn}} \quad (9.3.15)$$

早速、(15)を(13)に代入すると、

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T &= -\frac{1}{6V} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}} \sum_{j=1}^N \mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_{ijn}) \cdot \mathbf{r}_{ijn} = -\frac{1}{6V} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}} \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{r_{ijn}^2} \frac{\mathbf{r}_{ijn}}{r_{ijn}} \cdot \mathbf{r}_{ijn} \\ &= -\frac{1}{3V} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\mathbf{n}} \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{r_{ijn}} \end{aligned}$$

これはなんと、静電ポテンシャルの総和 U_{ELC} に、 $-1/(3V)$ を掛けた形なのである。つまり、系の静電ポテンシャルに起因する圧力は、次式であっさり計算できてしまう。

$$P = \frac{k_B NT}{V} + \left\langle \frac{U_{ELC}}{3V} \right\rangle \quad (9.3.16)$$

この U_{ELC} は、原理的には、エwald法、PME法、多重極展開法など、どの方法で計算したものを使っても問題ない(はず)。それに、そもそも、(14)を使って計算する長距離力は、普通は静電相互作用のみである。とすると、 U_{ELC} さえあれば、圧力が即計算できるのは、実にありがたい。

[4] LJ力の圧力

LJは、(14)で計算する必要があるが、通常の、さほど精度を要求されない計算では、最小近接原子間だけ計算すればよい。つまり、 $\mathbf{n}=(0,0,0)$ とその周囲の虚像のうち、一番近い原子間だけ計算するので、手間ではない。LJ力の計算サブルーチンに付け加えるだけで済む。表式は煩雑になるので省略。1-4LJについても同様。

[5] 分子内相互作用

分子内で働く力の圧力への寄与は、周期境界の場合でも、虚像からの寄与は考える必要がない。また、静電力とLJ力は2体力のところで述べたように、実像・虚像の寄

与をまとめて計算できる。1-4 静電と 1-4LJ は別に計算すればよい。残るは、共有結合、結合角、ねじれ角である。これらの力のヴィリアル G

$$G = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i \quad (\text{再 } 9.3.8)$$

を計算して、式(9)(10)に代入すれば、圧力が求まる。 G について、少しだけ補足すると、 $\mathbf{r}_i$ の原点を任意にとっても、外力が掛かっていない限り G の値は不変である。つまり、仮に、 $\mathbf{r}_i$ に一律 $\mathbf{r}_0$ を加えた G' は、作用反作用の法則で $\mathbf{f}_i$ の和は0になるから、以下のように、結局 G の値は変わらない。

$$G' = \sum_{i=1}^N (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0) \cdot \mathbf{f}_i = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i - \mathbf{r}_0 \cdot \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i = G - \mathbf{r}_0 \cdot \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i = G$$

実は、2体力による圧力(14)が原子 ij の相対距離だけで書けるのは、この原理によっている。2体のうちのどちらかの座標を原点に取れば、もう片方の座標は相対座標 $\mathbf{r}_{12}$ になり、それでも G の値は不変だからだ(図2)。

さて、共有結合力に関するヴィリアル G_b は、これまた2体力なので、結合している原子対を 1,2 で表すと、

$$G_b = \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{f}_1 + \mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{f}_2$$

座標は $\mathbf{r}_2$ を原点にとれば

$$G_b = (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \cdot \mathbf{f}_{12} + (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_2) \cdot \mathbf{f}_{21} = \mathbf{r}_{12} \cdot \mathbf{f}_{12}$$

である。結合力を第5章の式(5.2.1)の調和振動子で近似する場合は、 $\mathbf{f}_{12}$ に式(5.2.2)を代入して、以下の通り。

$$G_b = \mathbf{r}_{12} \cdot \left\{ -2K_b (r_{12} - r_{eq}) \frac{\mathbf{r}_{12}}{r_{12}} \right\} = -2K_b (r_{12} - r_{eq}) r_{12}$$

(9.3.17)

結合角とねじれ角は、それぞれ3体、4体力なので、ヴィリアル(7)を真面目に計算するしかないようである。

[6] 圧力まとめ：周期境界条件下での AMBER 力場

以上、長々と圧力の計算方法を書いてきたが、AMBER 力場で周期境界下での圧力の公式をまとめてみる¹³。図3のような、タンパク質などの高分子化合物の水溶液を周期境界で計算することを、念頭に置いている。なお、 $(\partial U / \partial U)_{T,r}$ の項もヴィリアル G の中に入れて、揃えて出すことにする。また、MDで時々刻々必要な、瞬間圧力 P_{ins} (10)の形で表式することにす

図 9.3 2 2体力

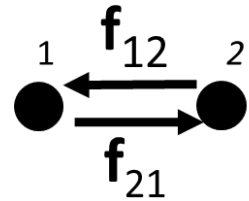
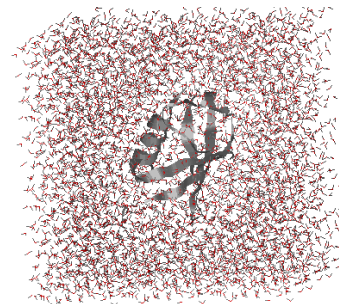


図 9.3 3 圧力計算が必要となること多い、タンパク質+水系



¹³ 筆者自身は圧力一定プログラムを書いたことがないし、さまざまな MD プログラムで、ヴィ

る。

MD のステップごとに、下の式で圧力を計算する。

$$P_{ins} = \frac{k_B N T_{ins}}{V} + \frac{1}{3V} (G_b + G_a + G_t + G_{LJ} + G_{14LJ} + G_{ELC} + G_{14ELC}) \quad (9.3.18)$$

ただし、ヴィリアルはそれぞれ以下の形で、通常は、対応する力の計算サブルーチンで同時に計算する。

G_b : 結合長。実像内のみで計算。 i, j は結合している原子対で、 N_b はその数。

$$G_b = -2 \sum_{i,j}^{N_b} K_b^{ij} (r_{ij} - r_{eq}^{ij}) r_{ij}$$

G_a : 結合角。実像内のみで計算。 i, j, k は結合角を形成する原子トリオで、 N_a はその数。力 $\mathbf{f}$ の形は、第5章参照。

$$G_a = \sum_{i,j,k}^{N_a} (\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i + \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{f}_j + \mathbf{r}_k \cdot \mathbf{f}_k)$$

G_t : ねじれ角。実像内のみで計算。 i, j, k, l はねじれ角を形成する原子の組で、 N_t はその組の総数。力 $\mathbf{f}$ の形は、第5章参照。

$$G_t = \sum_{i,j,k,l}^{N_t} (\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i + \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{f}_j + \mathbf{r}_k \cdot \mathbf{f}_k + \mathbf{r}_l \cdot \mathbf{f}_l)$$

G_{LJ} : LJ 力。通常は、最小近接法で計算。 i, j は 1-5 以上の距離にある原子対で、 N_{LJ} はその数。2 体力 $\mathbf{f}_{ij}$ の形は、第5章参照。

$$G_{LJ} = \sum_{i < j}^{N_{LJ}} \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{f}_{ij}$$

G_{14LJ} : 1-4LJ 力。実像内のみで計算。 i, j は 1-4 の位置にある原子ペアで、 N_{14} はその数。2 体力 $\mathbf{f}_{ij}$ の形は、第5章参照。普通の LJ に比べて 1/SCNB という係数を掛けて、弱めていることに注意。

$$G_{14LJ} = \sum_{i,j}^{N_{14}} \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{f}_{ij}$$

G_{ELC} : 静電力。実像内と無限個の虚像からの寄与を計算。なんらかの方法で（直接和、エワルド和、多重極展開など）、静電ポテンシャル U_{ELC} を求めておけば、それと完全に一致する。

$$G_{ELC} = U_{ELC}$$

G_{14ELC} : 1-4 静電力。実像内のみで計算。14LJ と同様に、 i, j は 1-4 の位置にある N_{14} 個の原子対について計算する。静電ポテンシャル U_{14ELC} を求めておけば、それと完全に一致する。普通の静電ポテンシャルに比べて 1/SCEE という係数を掛けて、弱めていることに注意。

$$G_{14ELC} = U_{14ELC}$$

リアルをどう実装しているかまでは、調べていない。よって、ここに挙げたように定義通りに実装されているかどうかは、残念ながら、確証はない。

第9章のまとめ

MD では、温度や圧力を制御して、さまざまなアンサンブルを実現することができる。本章で、温度と圧力の定義と計算方法の説明が終わったので、次章では、MD での温度・圧力制御の方法と実装の説明にはいる。

付録 9A1. 温度と運動エネルギーの関係

カノニカルアンサンブルにおける、温度 T と運動エネルギー K の関係 (9.2.2) を証明する。 K の位相平均 (9.1.1) を、位相空間分布関数 $\phi_{NVT}(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ (9.1.5) で取ると、以下のように計算できる。

$$\begin{aligned}
 \langle K \rangle &= \frac{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} K(\mathbf{p}) f_{NVT}(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} f_{NVT}(\mathbf{p}, \mathbf{r})} = \frac{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} K \exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r}))}{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} \exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r}))} \\
 &= \frac{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta\left(\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r})\right)\right)}{\int d\mathbf{r} d\mathbf{p} \exp\left(-\beta\left(\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j} + U(\mathbf{r})\right)\right)} \\
 &= \frac{\int \exp(-\beta U(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \int \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}}{\int \exp(-\beta U(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \int \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}} \\
 &\quad \text{座標 } \mathbf{r} \text{ に関する積分は約分できて、} \\
 &\quad \text{運動量 } \mathbf{p} \text{ に関する部分だけが残る、} \\
 &= \frac{\int \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}}{\int \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}} = \sum_{i=1}^N \frac{\int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}}{\int \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}} = *
 \end{aligned}$$

この*の分子部分は、

$$\begin{aligned}
 &\int \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p} \\
 &= \int d\mathbf{p}_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right) \prod_{j=1, j \neq i}^N \int d\mathbf{p}_j \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) \\
 &= \int d\mathbf{p}_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right) \prod_{j=1, j \neq i}^N \int d\mathbf{p}_j \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) \frac{\int d\mathbf{p}_i \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)}{\int d\mathbf{p}_i \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)} \\
 &= \frac{\int d\mathbf{p}_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)}{\int d\mathbf{p}_i \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)} \prod_{j=1}^N \int d\mathbf{p}_j \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right)
 \end{aligned}$$

$$= \frac{\int d\mathbf{p}_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)}{\int d\mathbf{p}_i \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)} \int \exp\left(-\beta \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j^2}{2m_j}\right) d\mathbf{p}$$

と変形できるから、*に入れると

$$\begin{aligned} * &= \sum_{i=1}^N \frac{\int d\mathbf{p}_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)}{\int d\mathbf{p}_i \exp\left(-\beta \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i}\right)} \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{2m_i} \frac{\int dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz} (p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2) \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right)}{\int dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz} \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right)} = \# \end{aligned}$$

ここで、 $a^2 = 2m_i / \beta$ とおき、#の分母を極座標変換すると、ガウス積分¹⁴を使って

$$\begin{aligned} \int dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz} \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right) &= \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^\pi \sin\theta d\theta \int_0^\infty dr r^2 \exp\left(-\frac{r^2}{a^2}\right) \\ &= 2\pi \times 2 \times \sqrt{\pi} \frac{a^3}{4} = \pi\sqrt{\pi}a^3 \end{aligned}$$

同じく、#の分子を変換して、

$$\begin{aligned} \int dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz} (p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2) \exp\left(-\beta \frac{p_{ix}^2 + p_{iy}^2 + p_{iz}^2}{2m_i}\right) \\ = \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^\pi \sin\theta d\theta \int_0^\infty dr r^4 \exp\left(-\frac{r^2}{a^2}\right) = 2\pi \times 2 \times \sqrt{\pi} \frac{3a^5}{8} = \frac{3\pi}{2} \sqrt{\pi} a^5 \end{aligned}$$

この分母・分子を#に代入し、 a と β を戻せば、

$$\langle K \rangle = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2m_i} \frac{\frac{3\pi}{2} \sqrt{\pi} a^5}{\pi \sqrt{\pi} a^3} = N \frac{3a^2}{4m_i} = \frac{3Nk_B T}{2} \quad (\text{再 9.2.2})$$

となって、求める関係が得られた。

温度と運動エネルギーの関係 (9.2.2)は、そもそも温度の定義としてもいい気がするが、真面目に統計力学の手続きで導くと、こんな感じになるわけ。

付録 9A2. 圧力とヘルムホルツの自由エネルギーの関係

本文では、出発点として、圧力 P とヘルムホルツの自由エネルギー F の以下の熱力学的な関係式を用いた。

$$P = -\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T \quad (\text{再 9.3.1})$$

¹⁴ ガウス積分の公式 $\int_0^\infty x^{2n} \exp\left(-\frac{x^2}{a^2}\right) dx = \sqrt{\pi} \frac{(2n)!}{n!} \left(\frac{a}{2}\right)^{2n+1}$

この関係がなぜ成り立つかを、田崎(2000)の熱力学の教科書に沿って説明する。具体的には、熱力学量の F (系がなしうる最大の仕事) と、力学的な P (面積あたりの力) とを結びつける。

まず、ヘルムホルツの自由エネルギー F の定義から始める (この教科書では、 $F = E - TS$ を定義としてはいない)。ある熱力学系が、温度 T での等温過程で、 $X_1 \rightarrow X_2$ (X は示量変数、たとえば体積 V) に変化するときに行うことが可能な最大の仕事を $W_{\max}(T; X_1 \rightarrow X_2)$ とする。そうすると、 F は

$$F(T; X) = W_{\max}(T; X \rightarrow X_0(T)) \quad (9A2.1)$$

で定義される。ただし、 $X_0(T)$ は X の基準値で、 (T) は定温条件を示す。こう書くと難しいように思えるが、要するに、ヘルムホルツの自由エネルギーは、温度一定条件で、ある熱力学系がなしうる最大の仕事のことで、(熱がつかない) 力学におけるポテンシャルエネルギーに対応する。

さて、シリンダーに入った流体を熱力学系と考える (図1)。シリンダーの右側は真空とするが、物質の温度 T は一定である。面積 A のピストンに力 f を加えて押さえつつ、準静的過程で、物質の体積を、 V から $V + \Delta V$ に変化させたとする。この時、ピストンの移動距離を Δx とすると、 $\Delta V = A\Delta x$ である。この変化が極めて微小なものとするれば、力 f はこの間、一定とみなせる。この時、力学的な圧力は、面積当たりの力だから、

$$P = f/A \quad (9A2.2)$$

である。一方、 F の変化 ΔF は、この熱力学系が外に対して行った仕事だから、力 $\times$ 距離で

$$\Delta F = -f\Delta x = -f\Delta V/A \quad (9A2.3)$$

である。外力 f の逆方向の力だから $-$ 符号が付いている。

式(3)を使えば (2) は、

$$P = -\Delta F/\Delta V$$

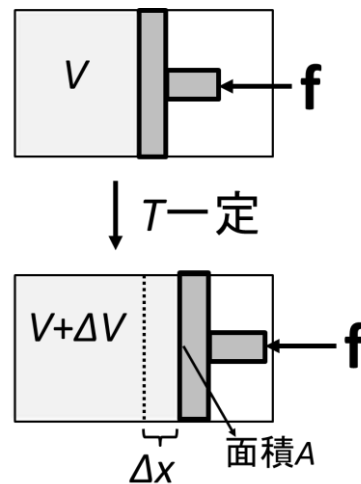
になるが、この式の、 T 一定条件での、 $\Delta V \rightarrow 0$ の極限を取れば、偏微分の定義から

$$P = -\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T \quad (\text{再 } 9.3.1)$$

になる。というわけで、式(9.3.1)の関係が得られた。

「温度を一定にして、ヘルムホルツの自由エネルギーを体積で偏微分して、 $-$ を付けると圧力になる」と言われてもチンプンカンプンだが、上記のように説明される

図 9A2.1 圧力の定義



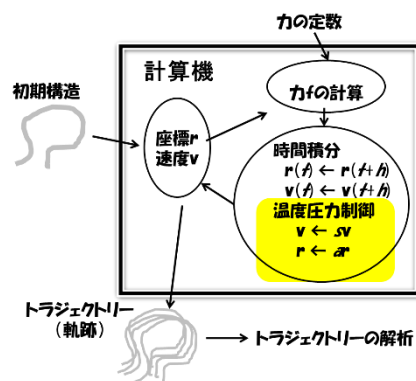
と、物理的イメージが湧きやすい、と思う。

第9章の参考文献

- 田崎晴明 (2000), 熱力学、培風館.
- Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd Ed., Oxford Univ. Press.
- Andersen, H. C. (1980), J. Chem. Phys. 72, 2384-2393. DOI:10.1063/1.439486.
Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature.
- Hummer, G., Grønbech-Jensen, N. (1998), J. Chem. Phys. 109, 2791-2797.
DOI:10.1063/1.476834. Pressure calculation in polar and charged systems using Ewald summation: results for the extended simple point charge model of water.
- Leouwerse, M. J., Baerends, E. J. (2006), Chem. Phys. Lett. 421, 138-141.
DOI:10.1016/j.cplett.2006.01.087. Calculation of pressure in case of periodic boundary.
- Winkler, R. G. (2002), J. Chem. Phys. 117, 2449. DOI:10.1063/1.1488581.
Virial pressure of periodic systems with long range forces.

第 10 章 アンサンブル

第 9 章の統計熱力学の知識に基づいて、この第 10 章では、MD で扱われるアンサンブルを解説する。第 9 章で概念的に紹介したアンサンブルを具体的に MD で実現するためには、温度や圧力の制御が必要になる。それらの方法のアルゴリズムは理論的性質などを議論する。



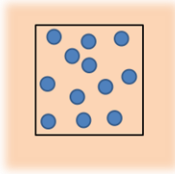
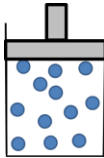
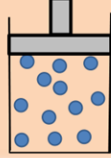
内容

第 10 章 アンサンブル	275
10.1. MD におけるアンサンブル	276
10.2. NVE-MD	278
10.3. NVT-MD	279
10.3.1. 速度スケール法	279
10.3.2. ガウスの拘束法	280
10.3.3. Berendsen 法	283
10.3.4. Nosé 法	285
10.3.5. Nosé-Hoover (NH) 法	293
10.3.6. Nosé-Hoover Chains (NHC) 法	298
10.3.7. NVT-MD まとめと補足	302
10.4. NPH _e -MD	303
10.5. NPT-MD	309
10.6. 非ハミルトン力学によるアンサンブルの解析	312
10.6.1. 非ハミルトン力学による解析手順	312
10.6.2. NVE-MD	314
10.6.3. NVT-MD (Gauss の拘束法)	315
10.6.4. NVT-MD (Nosé-Hoover 法)	318
10.6.5. NPT-MD (MTK 法)	323
10.6.6. 重心凍結	326
第 10 章のまとめ	327
付録 10A1. ヤコビ座標	327
第 10 章の参考文献	330

10.1. MD におけるアンサンブル

本章は、第 9 章「分子動力学法のための統計力学」だけでなく、第 3 章「時間積分」の続きでもある。というのは、ここで紹介するアルゴリズムは、第 3 章で紹介した速度ヴェルレ法の発展形がほとんどだからだ。

表 10.1.1 (表 9.1.1 の再掲) 代表的アンサンブル

アンサンブル名 (規定するマクロな物理量)	NVE	NVT	NPH _e	NPT
通称	ミクロカノニカルアンサンブル、定エネルギーアンサンブル	カノニカルアンサンブル、定温アンサンブル	等エンタルピー等圧アンサンブル	等温等圧アンサンブル、圧力アンサンブル
位相空間分布関数 $\phi(\mathbf{p}, \mathbf{r})$	$\delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - E)$	$\exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r}))$	$\delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV - H_e)$	$\exp(-\beta (H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV))$
概念図: 原子の入った四角の箱が物質系、ベージュの四角が熱浴、ピストンが定圧装置を示す				

この章で紹介するアンサンブル作成アルゴリズムは、NVT-MD、NPT-MD のように、「一定にする巨視的な量」-MD というように総称を付ける。NVT-ensemble、NPT-ensemble というようには呼ばない。というのは、例えば、原子数 N -体積 V -温度 T が一定になるようなアルゴリズムを使っても、それが、表 1 の NVT アンサンブル (カノニカルアンサンブル) になる、つまり、位相空間分布関数が $\exp(-\beta H(\mathbf{p}, \mathbf{r}))$ に比例する、とは必ずしも限らないからである。それについては、アルゴリズム毎に説明する。なお、アルゴリズムを器械になぞらえて、温度制御アルゴリズムを thermostat (温度制御装置)、圧力制御アルゴリズムを barostat (圧力制御装置) と呼ぶことが

ある。表1内の模式図では、ベージュの熱浴が thermostat、ピストンが barostat を示している。

これら熱浴やピストンは実在しない、観念上の存在である。一方、実在する、physical system、つまり分子系のことを、本章では、「物質系」と呼ぶことにする。あらためて、この章で使う記号を説明しておく。設定温度を T_0 、実現する瞬間温度を T で表す。 T は第9章の T_{ins} (式9.2.5) なのだが、添え字の ins (instantaneous の略) が煩雑なので、省略して T と表記することにした。 T は、時間 t の関数 $T(t)$ である。また、本章で頻出するボルツマン定数 k_B は k 、自由度 N_f は g と、それぞれ略記する。

$$T = \frac{2}{gk} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} \quad (10.1.1)$$

ところで、自由度を N_f ではなく g と書く理由は、単に略記したいからだけではなく、 g は特定のアンサンブルを実現するための調節可能なパラメーター (adjustable parameter) としても扱われることを示唆するためでもある。8.1 節で、自由度は「系の質点の座標のうち独立に決定できる物の数」ないし「熱平衡で $kT/2$ の運動エネルギーが分配される数」と定義されると書いたが、本章で紹介される様々なアルゴリズムでは、自由度 g は、例えば、「カノニカルアンサンブルが実現するために、つまり、確率密度が $e^{-\beta H}$ になるように、設定されるパラメーター」だったりする。かっちり定義されたニュアンスの N_f ではなく、軽い感じの g を使うことで、それを示唆したい、というわけ。

圧力も、温度と同様に、設定圧力を P_0 、瞬間圧力 P_{ins} (9.3.9) を P と記述する。もちろん、 P も時間 t の関数 $P(t)$ である (次式は周期境界条件下での瞬間圧力、詳細は9.3 節参照)。

$$P = \frac{k_B N T}{V} + \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{f}_i - \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_{T,r} \quad (10.1.2)$$

逆温度 $1/(kT)$ は、説明なしで β と書くことがある。差し支えない場合は、第3,9章に合わせて、 N 原子の座標ベクトル $(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ と運動量ベクトル $(\mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2, \dots, \mathbf{p}_N)$ を、それぞれ、 $\mathbf{r}$ 、 $\mathbf{p}$ と略記する。

本章で紹介する方法の実装アルゴリズムは一つには定まらない。だが、ここでは、原則として、第3章で紹介した速度ヴェルレ法の拡張の形のアルゴリズムを示すことにする。Tuckerman や Martyna 流に従って指数摂動展開を使うと、自然に速度ヴェルレ法の拡張になるからである。

以下、10.2-5 節では、個々のアルゴリズムの原理と実装を説明する。最後の10.6 節で、個々のアルゴリズムがどんなアンサンブルを生成するか、非ハミルトン力学を用いて、解析する。なお、本章では、Nosé (1991)、Tuckerman (2010)、Allen & Tildesley (2017)、奥村 (2008, 2009)、森下 (2015ab) の総説や教科書を頻繁に参照し

た。

10.2. NVE-MD

NVE-MD、つまり原子数 N 、体積 V 、エネルギー E が一定の MD 法のアルゴリズムと性質は、すでに、第3章「時間積分」で詳しく説明したが、復習しておく。

ハミルトニアン、つまり全エネルギーは

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (\text{再 2.5.1})$$

また、時間発展演算子 $\mathbf{G}(h)$ は、以下の通り。なお、第3章では、高次項を落として近似したことを示すために、 $\mathbf{G}^*(h)$ と記述したが、煩雑なので、本章では*は削って、 $\mathbf{G}(h)$ と記述する。第3章と同じく、単時間刻み幅法を STS、多重時間刻み幅法を MTS と書く。

$$\text{STS: } \mathbf{G}(h) \equiv \exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) \exp(h\mathbf{D}_K) \exp\left(\frac{h}{2}\mathbf{D}_U\right) \quad (\text{再 3.8.16})$$

$$\text{MTS: } \mathbf{G}(h_s) = \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right) \left(\exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right) \exp(h_f\mathbf{D}_K) \exp\left(\frac{h_f}{2}\mathbf{D}_f\right) \right)^L \exp\left(\frac{h_s}{2}\mathbf{D}_s\right) \quad (\text{再 3.11.2})$$

ただし、

$$\mathbf{D}_K = \frac{\mathbf{p}}{m} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \quad (\text{再 3.8.11})$$

$$\mathbf{D}_U = f(\mathbf{r}) \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}} \quad (\text{再 3.8.12})$$

また、位相 $(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ の出現確率密度、つまり、位相空間分布関数が

$$\varphi_{NVE}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - E) \quad (9.1.4)$$

になるのはすでに説明した通り。つまり、NVE-MD は、NVE アンサンブル(ミクロカノニカルアンサンブル)を実現する。

NVE-MD のコードは以下の通りだが、次節以降、このコードを基準に、いろいろ付け加わっていくことになる。具体的には、「**速度の更新**」の部分がアルゴリズムにより、七変化する。

コード 10.2.1 NVE-MD/STS (コード 3.3 速度ヴェルレ法と同じ)

DO $i = 1, nstep$

$\mathbf{v} = \mathbf{v} + \mathbf{f} * h / (2 * m)$ **速度の更新**

$\mathbf{r} = \mathbf{r} + \mathbf{v} * h$

CALL calfor($\mathbf{r}, \mathbf{f}, U$) 座標 $\mathbf{r}$ を読んで、力 $\mathbf{f}$ とポテンシャル U を返す

$$v = v + f \cdot h / (2 \cdot m) \quad \text{速度の更新}$$

END DO

10.3. NVT-MD

NVT-MD、つまり原子数 N 、体積 V 、温度 T が一定の MD 法は、温度を一定にするのがメインなので、定温 MD と呼ばれる。NVT-MD 法のアルゴリズムは数多い。それらは大別すると、物質系の温度を一定の値に拘束（固定）してしまう方法と、対象系を熱浴にカップルさせ温度を一定の値の周りに揺らがせる方法の、二つに分けられる。この節で紹介する方法を例に挙げると、前者が速度スケーリングとガウスの拘束法、後者がバーレンゼン法、能勢法、能勢・フーバー法、能勢・フーバー・チェインズ法にあたる。

いろいろ難しい式は出てくるが、温度が高いと対象分子の速度が速すぎるし、低いと速度が遅すぎるわけだから、結局のところ、NVT-MD とは「設定温度付近になるように粒子（原子）速度を調整」するアルゴリズムである。

なお、この 10.3 節では、重心（並進）運動の凍結は、とりあえず、考慮しない。だが、実際には、8.1 や 8.4 節で述べたように、NVT-MD の場合は重心運動を凍結したほうがよい。その時は、原則としては、自由度 g を重心の分 3 だけ減らす。NVT-MD と重心の凍結に関する議論は、10.6 節で、非ハミルトン力学を用いて行う。

10.3.1. 速度スケーリング法

速度スケーリング法 (Velocity scaling; Woodcock, 1971) は、NVT-MD 法の中で、最も単純なものである。この方法には、ハミルトニアンも時間発展演算子もない。することは、瞬間温度 T と設定温度 T_0 が一致するように、原子速度（運動量）をスケールするだけである。つまり、MD のステップで速度を計算したら、その速度からスケール因子

$$s = \sqrt{\frac{gkT_0}{\sum_i \frac{p_i^2}{2m_i}}} = \sqrt{\frac{T_0}{T}} \quad (10.3.1.1)$$

を計算し、それぞれの原子の速度を $\mathbf{v} \rightarrow s\mathbf{v}$ へと変換する。自由度は、拘束条件一つが入るため、 $g=3N-1$ である。保存量は、運動エネルギー（＝温度）である。

コードは、以下の通り。NVE-MD のコード 10.2.1 に、vscale という、速度をスケールするためのサブルーチンが付け加わっている。

コード 10.3.1.1 NVT-MD/STS 速度スケーリング法

```

DO i = 1, nstep
  V = v + f*h/(2*m)
  r = r + v*h
  CALL calfor(r, f, U)
  v = v + f*h/(2*m)
  CALL vscale(v, T0)      速度を s (式 1) だけスケールする
END DO

```

この方法は、一瞬で温度を変化させる必要があるときには有効である。さらに、エネルギー極小化のための Quench Dynamics (7.3 節) に用いられることもある。また、すべてのステップでスケーリングするならば、時間刻み幅 $h \rightarrow 0$ の極限で、次に紹介する温度拘束法に一致する (Nosé, 1991)。すでに書いたように、温度制御とは、このスケーリング法のように、瞬間温度 T が設定温度 T_0 に近づくように、原子の速度を調節することを示す。だから、スケーリング法は、温度制御アルゴリズムのプロトタイプなのである。

とはいうものの、スケーリング法は、積分精度が悪いし、いろいろと物理的性質がよろしくないで、本計算 (production run、物理量計算用の MD) では使わない。本計算では、このあと紹介する別の方法を使う。なお、本書では紹介しないが、速度スケーリングに確率的なスケーリングを導入して、カノニカルアンサンブルを実現する方法もある (Canonical sampling through velocity rescaling, CSV 法、Bussi et al., 2007)。

10.3.2. ガウスの拘束法

次に、ガウスの最小拘束原理 (Gauss' s principle of least constraint) を用いた定温アルゴリズム「ガウスの温度拘束法 (Gauss' s constraint method, Gaussian thermostat)」を紹介する。この方法で MD を行えば、温度は一定値のまま揺らぐ、一方、座標空間はカノニカル分布になる (Nosé 1991)。

この方法は、Hoover *et al.* (1982) と Evans (1983) で、独立に発表された。だが、直後にガウスの原理との関係が明らかにされ (Evans *et al.*, 1983, Nosé, 1991, Evans & Morris, 2008)、ガウスの温度拘束法と呼ばれるようになった。この方法のアルゴリズムにはいくつかの実装方法があるが、以下では Zhang (1997) の実装を紹介する。Zhang は、RESPA の方法を応用して、数学的に厳密な拘束アルゴリズムを開発し、さらに多重時間刻みにも展開した。

前節の速度スケーリング法では、毎回、物質系の原子の速度を温度一定になるよう

にスケールした。だが、ガウスの温度拘束法では、温度一定になるように速度に拘束条件を課し、それを使って運動方程式を立てるところが、大きく違う。

温度拘束法の運動方程式の導出の詳細は 10.6.3 節を参照してもらうことにして、概略は以下の通りである。まず、温度一定の拘束条件は、

$$\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} = \frac{gkT_0}{2} \quad (10.3.2.1)$$

で、この拘束条件のため、自由度 g は 1 だけ減る (8.1 節の [4] 参照)。また、10.6.3 節で見るように、この条件により、座標空間がカノニカルアンサンブルになる。

$$g = 3N - 1 \quad (10.3.2.2)$$

ガウスの最小拘束原理により、拘束条件 (1) の下での運動方程式は、

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{f}_i + \zeta \mathbf{p}_i \quad (10.3.2.3)$$

である。ただし、

$$\zeta = - \frac{\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i \cdot \mathbf{f}_i}{m_i}}{\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i}} \quad (10.3.2.4)$$

式(3)と(4)が拘束法の運動方程式で、摩擦力に似た項 $\zeta \mathbf{p}_i$ で温度調節を行う。拘束法に限らず、NVT-MD 一般に、通常の分子内力と分子間力の $\mathbf{f}_i$ に加えて、摩擦力のような項が付け加える。だが、自然界の摩擦力は常に物質を減速するように働くのに対し、NVT-MD の摩擦力は減速だけでなく加速するようにも働く。だから、 ζ が正になったり負になったりして、温度 T が設定温度 T_0 と一致するように、ネガティブフィードバック機構で、調節する。

運動方程式(3)を解いて MD を行くと、ポテンシャルエネルギー部分はカノニカルアンサンブルになり、一方、運動エネルギー部分は常に設定温度 T_0 になる。つまり、位相空間分布関数 $\phi(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ は、以下の形になる(10.6.3 節)。

$$\phi(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \propto \delta\left(\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} - \frac{gkT_0}{2}\right) \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r})}{kT_0}\right) \quad (10.3.2.5)$$

では、具体的に、Zhang (1997) に従って、運動方程式(10.7)に基づく時間積分アルゴリズムを作成する (例によって、原子 i に関する和は表記せず、ベクトルもスカラー表示する)。運動方程式(3)のリウヴィル演算子は、

$$\mathbf{D}_H = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + (f + \zeta p) \frac{\partial}{\partial p} \quad (10.3.2.6)$$

である。これによる時間発展演算子は、式(3.8.9)を使って、

$$\mathbf{G}(h) = \exp\left[h\left(\frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + (f + \zeta p) \frac{\partial}{\partial p}\right)\right]$$

$$\approx \exp\left[\frac{h(f+\zeta p)}{2} \frac{\partial}{\partial p}\right] \exp\left[h \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r}\right] \exp\left[\frac{h(f+\zeta p)}{2} \frac{\partial}{\partial p}\right] \quad (10.3.2.7)$$

になる。 p の時間発展は、式2.5.9で $F=p$ とにおいて、

$$\frac{dp}{dt} = (f + \zeta p) \frac{\partial}{\partial p} p = f + \zeta p \quad (10.3.2.8)$$

を解いて求めることができ、その結果、次の解が得られる¹。

$$p(t) = \frac{1-\gamma}{\eta-\gamma/\eta} \left[p(0) + f(0) \frac{1+\gamma-\eta-\gamma/\eta}{(1-\gamma)\alpha} \right]$$

$$\alpha = \sqrt{\frac{\sum_i \frac{f_i^2(0)}{m_i}}{\sum_i \frac{p_i^2(0)}{m_i}}}, \quad \eta = \exp(-\alpha t), \quad \gamma = \frac{\zeta(0)-\alpha}{\zeta(0)+\alpha} \quad (10.3.2.9)$$

式(9)を使って、速度部分を時間積分すれば、温度を一定にすることができる。

このアルゴリズムを使って NVT-MD を行うならば、例えば、300 K で MD をしたければ、300 K の初期温度を与えればよい。あとはずっと 300.0 K のまま、時間積分が進んで行く²。方程式を解析的に解くことの威力を感じさせる。

式(9)を使った、温度拘束法の疑似コード¹を示す。単一時間刻み STS だけでなく、多重時間刻み MTS のプログラムも簡単に作成できるが、本書では省略する（原報 Zhang, 1997 を参照）。

ところで、温度拘束法には、有限個の原子集団に本来あるべき温度揺らぎが、まったく存在しない不自然さがある。とは言え、通常の MD では、座標空間さえカノニカル分布になっていれば事足りることも多いため、温度拘束法はしばしば利用される。

コード 10.3.2.1: NVT-MD/ガウスの拘束法

```
DO i = 1, nstep
    CALL temp_const(h/2, m, f/m, v)      ! 温度（速度）を拘束
    r = r + h * v                        ! 座標更新
    CALL calfor (r, f)                   ! 座標 r で力 f を計算する
    CALL temp_const(h/2, m, f/m, v)      ! 温度（速度）を拘束
END DO

SUBROUTINE temp_const(τ, m, α, v)
    入力   τ      ! 時間刻み幅   (実引数は h/2)
           m      ! 質量
```

¹ 変数 η は、原報では β だが、ここでは逆温度との重複を避けるため、 η にした。

² 筆者がこの方法をプログラムに実装して試験したら、300.0000 K みたいに、完璧に温度が一定のままだったので、逆に「バグか？」と心配になったほどである。

```

      a      != 力/質量 (f/m)
  入出力 v      != 速度
  sigmaMVA = Σ mi vi ai
  sigmaMVV = Σ mi vi vi
  sigmaMAA = Σ mi ai ai
  ζ      = -sigmaMVA/sigmaMVV
  α      = SQRT(sigmaMAA/sigmaMVV)
  η      = exp(-α τ)
  γ      = (ζ - α)/(ζ + α)
  c1     = (1 - γ)/(η - γ/η)
  c2     = (1 + γ - η - γ/η)/(1 - γ) α
  v      = c1 * (v + c2*a)

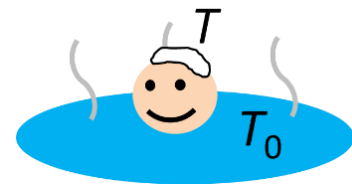
END SUBROUTINE vconstrain

```

10.3.3. Berendsen 法

これ以降は、何らかの形で、物質系を熱浴 (heat reservoir) に浸して、温度 T の揺らぎを許容しつつ、設定温度 T_0 付近に保つ方法を紹介する。図1に概念を示す。お湯が熱浴(heat reservoir)で、丸顔が物質系である。熱浴は、その熱容量は無限大で、物質系と熱のやり取りをしても温度は常に T_0 に保たれている、というものを仮定する。

図 10.3.3.1 熱浴



最初に紹介する Berendsen 法 (Berendsen et al., 1984) は、Weak coupling to an external bath と呼ばれ、文字通り、物質系を熱浴に弱く接触させる方法である。この方法は、大雑把には、速度スケーリング法を改良して、ゆっくり温度変化が起こるようにしたもの、と言える。Berendsen の方法では「保存量」がないため、正確な精度評価はできない。また、得られるアンサンブルは、カノニカルとミクロカノニカルの間間的なものとなる (Morishita, 2000)。

以下では、天下り式に熱浴法の運動方程式を与え、”RESPA っぽい”方法を用いて、速度ヴェルレ法の枠内でのアルゴリズムを導出する。Berendsen の原報では速度ヴェルレ法ではなく、蛙飛び法という時間積分法を用いているが、ここでは速度ヴェルレ法を使ってみた (両者は等価)。

さて、この方法の運動方程式は以下の式で与えられる。

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{f}_i + \gamma \mathbf{p}_i \quad (10.3.3.1)$$

ただし、ここで、 γ は熱浴とのカップリングを行うための摩擦係数のようなもので、以下で定義される。

$$\gamma = \frac{1}{2\tau} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \quad (10.3.3.2)$$

τ は物質系と熱浴との結合を調節するための時間定数、 T_0 と T は例によって熱浴の温度（＝設定温度）と物質系の瞬間温度である。 γ は拘束法の ζ (10.3.2.4)に対応する。

さて、形式的にリウヴィル演算子（と言っていいかどうかは知らないが） $\mathbf{D}$ を定義する（ハミルトニアン H は存在しないので、 $\mathbf{D}_H$ とは書かない）。

$$\mathbf{D} = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial q} + f \frac{\partial}{\partial p} + \gamma p \frac{\partial}{\partial p}$$

これに基づく時間発展演算子を、以下のように分解した。

$$\begin{aligned} \mathbf{G}(h) &= \exp \left[h \left(\frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + f \frac{\partial}{\partial p} + \gamma p \frac{\partial}{\partial p} \right) \right] \\ &\approx \exp \left(\frac{h}{2} \gamma p \frac{\partial}{\partial p} \right) \exp \left(\frac{h}{2} f \frac{\partial}{\partial p} \right) \exp \left(h \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} \right) \exp \left(\frac{h}{2} f \frac{\partial}{\partial p} \right) \exp \left(\frac{h}{2} \gamma p \frac{\partial}{\partial p} \right) \end{aligned}$$

この演算子からアルゴリズムを作るときは、以下のように近似する。

$$\exp \left(\frac{h}{2} \gamma p \frac{\partial}{\partial p} \right) p \approx p \exp \left(\frac{h}{2} \gamma \right) \quad (10.3.3.3)$$

γ は本来は $\mathbf{p}_i - \mathbf{p}_N$ の関数であるが、短い時間刻み h の間ではほとんど変化しないので、一定とおいたわけである。なお、近似を進めて、

$$p \exp \left(\frac{h}{2} \gamma \right) \approx p \left(1 + \frac{h}{2} \gamma \right)$$

としても問題ないが、以下の疑似コードでは(3)式を採用した。

コード 10.3.3.1 NVT-MD/Berendsen 法

DO i = 1, nstep

γ	$= 1/(2\tau) * (T_0/T - 1)$	! 新しい温度 T での γ の計算
v	$= v * \exp(h/2 * \gamma)$	! 温度制御
v	$= v + h/2 * f/m$	! 速度の更新
r	$= r + h * v$	! 座標の更新
CALL calfor (f)		! 新しい座標 R での力 F の計算
v	$= v + h/2 * f/m$	! 速度の更新
CALL calkin(v, T)		! 新しい速度 V での温度 T の計算
γ	$= 1/(2\tau) * (T_0/T - 1)$	! 新しい温度 T での γ の計算
v	$= v * \exp(h/2 * \gamma)$	! 温度制御

```
CALL calkin(V,T)           ! 新しい速度 V での温度 T の計算
END DO
```

このアルゴリズムでは、時間定数（結合定数、Coupling constant） τ を使って、熱浴との結合の強さを調節できる。 τ を無限大にすれば、熱浴との結合がなくなり、ミクロカノニカルアンサンブルになる。一方、 τ を小さくして時間ステップ h と同じにすると、速度スケーリング法（一応、カノニカルアンサンブル）になる。アンサンブルの性質は、ミクロカノニカルとカノニカルの間的なものになる（Morishita, 2000）。以下では、上述の τ の両極限の性質を簡単に示しておく。

τ を無限大にすれば、式(2)の γ が 0 になり、結果として運動方程式(1)の右辺は第 1 項のみが残る。これは、孤立系の運動方程式そのものだから、ミクロカノニカル MD になる。

一方、 τ を h と同じにしてしまうと、スケーリング法になるのは、以下のように示すことができる。コード(1)では温度制御を二回行っているので、 γ の変化が緩やかだとして、時間ステップ h の間に運動量が $p \rightarrow p'$ に変化すると

$$p' \approx p \exp\left(\frac{h}{2}\gamma\right)^2 = p \exp\left(h \frac{1}{2\tau}\left(\frac{T_0}{T} - 1\right)\right) \approx p \left(1 + h \frac{1}{2\tau}\left(\frac{T_0}{T} - 1\right)\right)$$

となる。ここで、 $h = \tau$ とおくと近似的に、

$$p' = p \left(1 + \frac{1}{2}\left(\frac{T_0}{T} - 1\right)\right) \approx p \sqrt{1 + \left(\frac{T_0}{T} - 1\right)} = p \sqrt{\frac{T_0}{T}}$$

となる。これは速度スケーリング法と一致する（式 10.3.1.1）。

この方法を使って、MD の本計算を行う、つまり物理量や構造を計算するためのトラジェクトリーを作成するときには、 τ を長めに設定して、ダイナミクスへの影響を小さめにするほうが良い。

この Berendsen の方法は、生体分子では 20 世紀中は標準的に使われていたが、今では、精密な物理量を計算したいときには使われない。だが、アンサンブルの物理学的性質にさほどこだわらない場合には利用される。破綻することが少ない、安定な方法であるからだろうし、また、GROMOS, AMBER, GROMACS などの有力ソフトに導入されているのも一因だろう。

なお、Berendsen 法には定圧バージョン（NPT-MD）もあるが、アルゴリズムは原著論文を参照のこと（Berendsen et al., 1984）。10.5 節に、実例が載せてある。

10.3.4. Nosé 法

Nosé 法は、カノニカル MD を行う上で、基礎となる方法である（Nosé, 1984ab）。この方法に基づいて開発された、Nosé-Hoover 法（10.3.5 節）、Nosé-Hoover chains 法

(10.3.6 節)、Nosé-Poincaré 法 (Bond et al., 1999、本書では扱わない)、MTK 法 (10.5 節) などが広く使われている。Nosé 法でも、Berendsen 法と同じく、図 10.3.3.1 のように、シミュレーション対象の物質系を熱浴粒子に接触させて温度を制御する。対象系を、物質だけでなく、熱浴粒子にまで拡張しているので、拡張系の方法 (Extended system method) と呼ばれる。運動量空間と座標空間が一体となってカノニカルアンサンブルになることが理論的にわかっている。

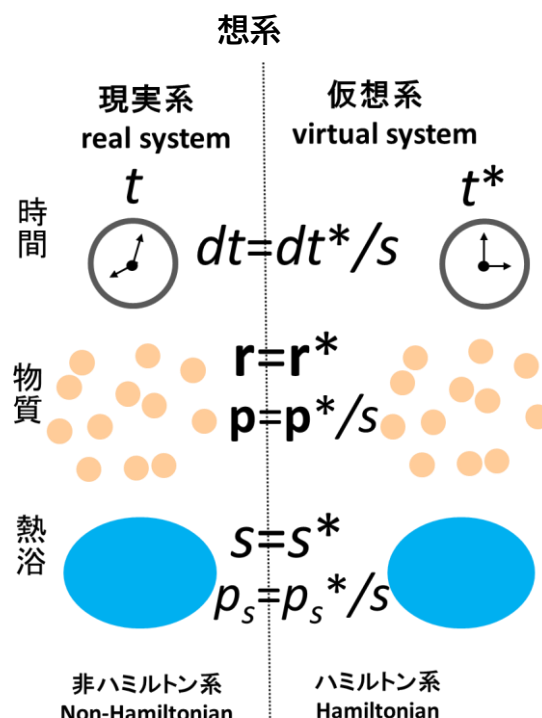
以下、特に Nosé (1991) と Tuckermann (2010) に倣って、Nosé 法の原理と実装を説明する。加えて、本節と次節は、奥村(2008)、森下(2015ab)の解説も参考にした。この Nosé 法だけ、他の NVT-MD 法に比べて突出して理論的説明が長いが、重要な方法なので悪しからず。

図 10. 3.4.1 Nosé 法の現実系と仮想系

[1] 基本概念～仮想系と現実系

まずは、Nosé (1984ab)の基本的な考え方から始める。Nosé の方法では、通常の現実系 real system ($t, \mathbf{p}_i, \mathbf{r}_i$), $i=1, N$ と、そのパラレルワールドとして、時間の流れが違っている仮想系 virtual system ($t^*, \mathbf{p}_i^*, \mathbf{r}_i^*$)を考える³ (図 1)。

この二つの系は、運動量 (速度) のスケール因子 s で、 $\mathbf{p}_i = \mathbf{p}_i^*/s$ の関係でつながっており、温度が高く、つまり運動量 $\mathbf{p}_i$ が大きくなれば、それを減らすように s が大きくなり、逆に、 $\mathbf{p}_i$ が小さくなれば s も小さくなる。このようなネガティブフィードバック機構で現実系の温度を一定値に制御する。その点では他の温度制御法と同じなのだが、この因子 s (= 熱浴粒子の座標) を含んだ運動方程式



³ Virtual system の直訳は「実質的な系」である。しかし、少なくともこの文脈では、仮想的な世界だと理解するのが適切なので、「仮想系」と訳した。そして、仮想系の物理量には*を付けてある。Nosé (1984ab, 1991) の原著論文では、仮想系の物理量は (t, p, r) 、現実系のは (t', p', r') と記述しているが、本書では、現実系を何も付けない (t, p, r) という記述に統一するため、原著論文と違う記法になっているので注意。なお、この「仮想系」を「拡張系 Extended system」と呼ぶことがある。というより、こっちのほうが元祖なのだが、その後、まったく別の意味で「拡張アンサンブル」という言葉が使われるようになって (レプリカ交換法やマルチカノニカル法など) 紛らわしいので、本書では、仮想系と呼ぶことにした。

は、仮想系はミクロカノニカル、現実系はカノニカルアンサンブルになるように立てている。仮想系と現実系の物理量は以下の対応関係にある（図1）。

時間	$dt = dt^*/s$	
物質の運動量	$\mathbf{p} = \mathbf{p}^*/s$	
物質の座標	$\mathbf{r} = \mathbf{r}^*$	
熱浴の運動量	$\mathbf{p}_s = \mathbf{p}_s^*/s$	
熱浴の座標	$s = s^*$	(10.3.4.1)

現実系、仮想系ともに、物質と熱浴の座標はどちらも同じである。だが、時間の流れが違い、現実時間 t と仮想時間 t^* は、 $dt=dt^*/s$ の関係になっている。ここで、 s は時々刻々変化するため、 $t=t^*/s$ ではないことに注意。現実系と仮想系では時間の流れが違いため、分子も熱浴も速度が $1/s$ だけ変わっている。

仮想系はハミルトン系なので、正準方程式が成り立っている。時間 t^* も正常に流れている。一方、現実系のほうは、正準方程式が成り立たない。そして、物質の温度が高くなれば時間 t が速く流れて、速度を抑え、結果的に温度が下がるように調節する。逆に、温度が低くなれば、 t は遅く流れる。このように、Nosé 法の現実系は、古典力学の範疇をはみだす系、つまり、非ハミルトン系（2.10 節）なのである。

[2] 仮想系のハミルトニアンと運動方程式

以上の、大雑把なカラクリを頭に入れたところで、まずは、仮想系の運動方程式を立てる。仮想系のハミルトニアン H_N^* を次式で定義する（ N は Nosé の頭文字）。なお、 s^* と $\mathbf{r}^*$ は仮想系も現実系も同じなので、これ以降は $s, \mathbf{r}$ と記述する。

$$H_N^* = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^{*2}}{2m_i s^2} + U(\mathbf{r}) + \frac{\mathbf{p}_s^{*2}}{2Q} + gkT_0 \ln s \quad (10.3.4.2)$$

右辺第1項は、物質の運動エネルギー、第2項は物質のポテンシャルエネルギーである。第3項は熱浴の運動エネルギー。ここで、 Q は熱浴の質量だが、 Q の次元は[質量(M)]ではなく、[エネルギー(ML²T⁻²)] [時間(T)²]、つまり[ML²]である。第4項は、熱浴のポテンシャルになるわけだが、後述するように、実はこの関数形を使うことで現実系がカノニカルアンサンブルになるのである。 g は系の自由度。ここでは g のままにしておいて、後でカノニカルアンサンブルを実現するのに適切な値を決める。

仮想系のハミルトニアン H_N^* から、正準方程式、つまり運動方程式を導いてみる。ここで、第2章の正準方程式を再録すると、

$$\frac{dr_i}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p_i}, \quad \frac{dp_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial r_i} \quad (\text{再 2.5.2})$$

であるが、ハミルトニアン(2)の共役な座標と運動量は、 $(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_{i,s}^*)$ と (s, p_s^*) であるので、それぞれを(2.5.2)に代入すると、仮想系の正準方程式、つまり運動方程式は以下の連立微分方程式になる。ただし、 $-\partial U / \partial \mathbf{r}_i$ は物質内の力なので $\mathbf{f}_i$ と書いた。

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt^*} = \frac{\partial H_N^*}{\partial \mathbf{p}_i^*} = \frac{\mathbf{p}_i^*}{m_i s^2}$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i^*}{dt^*} = -\frac{\partial H_N^*}{\partial \mathbf{r}_i} = \mathbf{f}_i$$

$$\frac{ds}{dt^*} = \frac{\partial H_N^*}{\partial p_s^*} = \frac{p_s^*}{Q}$$

$$\frac{dp_s^*}{dt^*} = -\frac{\partial H_N^*}{\partial s} = \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^{*2}}{m_i s^2} - gkT_0 \right) / s \quad (10.3.4.3)$$

運動方程式(3)を解けば、仮想系でのダイナミクス、つまり $(\mathbf{p}^*, \mathbf{r}, s, p_s^*)$ の時間 t^* に沿った変化を計算できる。また、ハミルトニアン $H_N^*(2)$ が仮想時間 t^* について保存される、つまり、

$$\frac{dH_N^*}{dt^*} = 0 \quad (10.3.4.4)$$

であることは、(2)を t^* で微分し(3)を使って変形すれば、容易に確認できる。以上で説明した仮想系の運動方程式は、ハミルトンの正準方程式なので、式(2)のハミルトニアン H_N^* は本物の「ハミルトニアン」である。

[3] カノニカルアンサンブルの実現 (1) 仮想時間 t^* でサンプル

再確認するが、Noséの方法は、カノニカルアンサンブルを作り出すための方法である。そのことを、仮想系と現実系のアンサンブルを導出して確かめてみる。仮想系については、 $H_N^*(2)$ を保存エネルギーとしたミクロカノニカルアンサンブルになるのは自明である。問題の現実系のアンサンブルであるが、物質 $(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ のエネルギー $H(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ の部分

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) \quad (10.3.4.5)$$

は、カノニカルアンサンブルになる。そして、仮想時間 t^* でサンプルする場合⁴、 $g=3M+1$ にする必要がある。これらを以下で示す。具体的には、仮想系のミクロカノニカル分配関数 Z^* を、式(1)を用いて現実系に変換してカノニカル分配関数になるために「パラメーター」 g をどう設定すればよいか、調べる。

仮想系の分配関数 Z^* は、 H_N^* が保存エネルギーの場合の、ミクロカノニカル分配関数だから、 H_N^* は一定値 E をとる。よって、

$$Z^* \equiv \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta(H_N^* - E)$$

⁴ 仮想時間 t^* でサンプルする、というのは、MD を仮想時間 t^* に沿って実行し、ある物理量の時間平均を取ることを指す。

$$= \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^{*2}}{2m_i s^2} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_s^{*2}}{2Q} + gkT_0 \ln s - E \right) \quad (10.3.4.6)$$

である。ただし、 $\delta()$ はディラックのデルタ関数。分配関数の前につく定数 $1/(M! h^{3N})$ は、ここでは省略した。(6)を、変換式(1)の中の $\mathbf{p}=\mathbf{p}^*/s$ を使って変換すると、 $d\mathbf{p}^*=s^{3N}d\mathbf{p}$ だから、

$$Z^* = \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} s^{3N} ds dp_s^* \delta \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_s^2}{2Q} + gkT_0 \ln s - E \right)$$

であるが、式(5)、つまり物質のハミルトニアン $H(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ を代入すれば

$$= \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} s^{3N} ds dp_s^* \delta \left(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + \frac{p_s^2}{2Q} + gkT_0 \ln s - E \right) \quad (10.3.4.7)$$

になる。

まずは変数 s についての積分を実行しよう。(7)式の δ 関数の入力変数を、 s の関数 $f(s)$ とみなし、

$$f(s) \equiv H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + \frac{p_s^2}{2Q} + gkT_0 \ln s - E \quad (10.3.4.8)$$

これに δ 関数に関する、次の公式を当てはめる。

公式： $x=x_0$ で唯一の0を取る関数 $f(x)$ について次の式が成り立つ。

$$\delta(f(x)) = \delta(x-x_0) / |f'(x_0)| \quad (10.3.4.9)$$

式(8)を0とおけば、簡単な計算で、 $f(s_0)=0$ となる s_0 は、

$$s_0 = \exp \left(\frac{E - H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - \frac{p_s^2}{2Q}}{gkT_0} \right) \quad (10.3.4.10)$$

だとわかるが、指数関数だから $s_0 > 0$ 。そして、 $1/|f'(s_0)|$ を計算すれば

$$\frac{1}{|f'(s_0)|} = \frac{s_0}{gkT_0}$$

となるので、公式(9)より

$$\delta(f(s)) = \frac{\delta(s-s_0)}{|f'(s_0)|} = \frac{s_0 \delta(s-s_0)}{gkT_0}$$

以上の準備をしたところで、分配関数(7)をさらに変形する。

$$\begin{aligned} Z^* &= \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* s^{3N} ds \frac{s_0 \delta(s-s_0)}{gkT_0} \\ &= \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{s_0}{gkT_0} \int s^{3N} \delta(s-s_0) ds \\ &= \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{s_0}{gkT_0} s_0^{3N} = \frac{1}{gkT_0} \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* s_0^{3N+1} \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{gkT_0} \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \exp \left\{ \frac{3N+1}{gkT_0} \left(E - H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - \frac{p_s^{*2}}{2Q} \right) \right\} \quad (10.3.4.11)$$

以上で、 Z^* を s に関して積分できた。式(11)はパラメーター g を含むが、もし、

$$g = 3N+1 \quad (10.3.4.12)$$

を採用すれば、(7)は、

$$Z^* = \frac{1}{(3N+1)kT_0} \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \exp \left\{ \frac{1}{kT_0} \left(E - H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - \frac{p_s^{*2}}{2Q} \right) \right\} \quad (10.3.4.13)$$

という、簡単な形になり、ボルツマン因子が見えてくる。 E に関する項は積分の外に出し、さらに p_s^* についての積分も実行すると、現実系 $(\mathbf{p}, \mathbf{q})$ についての分配関数になる。

$$Z^* = \frac{e^{E/kT_0} \sqrt{2\pi Q kT_0}}{(3N+1)kT_0} \int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} \exp \left(-\frac{H(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT_0} \right) \quad (10.3.4.14)$$

Z^* の積分の前の係数は、本質には関係ないから気にしなくていい。 Z^* はボルツマン因子を位相空間で積分しているから、カノニカルアンサンブルの分配関数である。 Z^* に*が付いているのは、仮想時間 τ でサンプルしていることを示す。つまり、位相空間分布関数が

$$\phi(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \exp \left(-\frac{H(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT_0} \right) \quad (10.3.4.15)$$

になっている。

以上、仮想系 $(\mathbf{p}^*, \mathbf{r}, p_s^*, s)$ がミクロカノニカルアンサンブルならば、仮想時間 τ でサンプルし、自由度を $g=3N+1$ に設定すれば、現実系の $(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ がカノニカルアンサンブルになることを示した。補足説明しておく、 s_0 が式(10)の形、つまりボルツマン因子になっているのが、最終的にカノニカルアンサンブルになることの肝である。それは、熱浴のポテンシャルが、 $kT_0 \ln s$ の形をしているからで、要するに、最終的にカノニカル分布になるように、熱浴ポテンシャルの関数形が選んであったということである。

[4] カノニカルアンサンブルの実現 (2) 実時間 t でサンプル

以上、仮想時間 τ でサンプルする場合に、 $g=3N+1$ にすれば、現実系の物質の座標と速度がカノニカル分布になることを示した。だが、MD を実時間 t で実行するとどうなるか、と言うと、 $g=3N$ に設定すれば、カノニカルアンサンブルになる、というのが答えである。それを以下で示す。方針として、任意の物理量 $F(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ の実時間 t での平均が、カノニカルアンサンブルでの平均と一致するには、 g をどう設定すればいいのか調べる。仮想系での位相平均を $\langle \rangle^*$ 、現実系での位相平均を $\langle \rangle$ と表記する。

任意の物理量 $F(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ の実時間 t での時間平均は、

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} dt F(\mathbf{p}(t), \mathbf{r}(t)) \quad (10.3.4.16)$$

であるが、これを仮想系での時間平均で表すために、
式(1)で変換すると

$$= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} dt F(\mathbf{p}^*(t)/s(t), \mathbf{r}^*(t)) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s(t^*)} F(\mathbf{p}^*(t^*)/s(t^*), \mathbf{r}^*(t^*))$$

になる。1/τ を τ* で表したいが、(1)の第 1 式を積分すれば

$$\tau = \int_0^{\tau} dt = \int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s(t^*)}$$

になり、また、τ → ∞ なら τ* → ∞ だから、

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \lim_{\tau^* \rightarrow \infty} \frac{1}{\int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s}} \int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s(t^*)} F(\mathbf{p}^*(t^*)/s(t^*), \mathbf{r}^*(t^*))$$

分母分子にそれぞれ 1/τ* を掛けると

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \frac{\lim_{\tau^* \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau^*} \int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s(t^*)} F(\mathbf{p}^*(t^*)/s(t^*), \mathbf{r}^*(t^*))}{\lim_{\tau^* \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau^*} \int_0^{\tau^*} \frac{dt^*}{s(t^*)}}$$

という形になり、この分子は F/s を、分母は 1/s を、それぞれ、仮想時間で平均したものである。よって、「仮想系でエルゴード仮説が成り立つならば」、位相平均に等しい。つまり、

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \frac{\langle F(\mathbf{p}^*/s, \mathbf{r}^*)/s \rangle^*}{\langle 1/s \rangle^*} \quad (10.3.4.17)$$

である。さて、この右辺はなんぞや？ というと、F を仮想空間で 1/s の重み付きで平均した値である。この式で、分母も分子も、1/s が掛かっているというのが、g が 3M+1 ではなく 3N になることのミソなのである。それは以下で示す。<*> は仮想系での位相平均だから、(17)は、式(7)の分配関数 Z を使って書くと、

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta(H_N^* - E) F(\mathbf{p}^*/s, \mathbf{r}^*)/s}{\frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta(H_N^* - E) \frac{1}{s}}{Z^*}}$$

$$= \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta(H_N^* - E) \frac{F(\mathbf{p}^*/s, \mathbf{r}^*)}{s}}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p}^* ds dp_s^* \delta(H_N^* - E) \frac{1}{s}}$$

(7)-(11)と同じように変形していくと

(途中は似たようなもんだからしよる)

$$= \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{s_0}{gkT_0} \int \frac{F(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{s} s^{3N} \delta(s - s_0) ds}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{s_0}{gkT_0} \int \frac{1}{s} s^{3N} \delta(s - s_0) ds}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{S_0}{gkT_0} \int F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) s^{3N-1} \delta(s - s_0) ds}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* \frac{S_0}{gkT_0} \int s^{3N-1} \delta(s - s_0) ds} \\
&= \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) s_0^{3N-1}}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} dp_s^* s_0^{3N-1}} = \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \exp\left(-\frac{3N}{gkT_0} H(\mathbf{p}, \mathbf{r})\right)}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} \exp\left(-\frac{3N}{gkT_0} H(\mathbf{p}, \mathbf{r})\right)} \quad (10.3.4.18)
\end{aligned}$$

ここで

$$g = 3N \quad (10.3.4.19)$$

とおけば、

$$\bar{F}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) = \frac{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \exp\left(-\frac{H(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT_0}\right)}{\int d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} \exp\left(-\frac{H(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT_0}\right)} = \langle F(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \rangle \quad (10.3.4.20)$$

で、まさに、現実系でのカノニカルアンサンブルになる。

というわけで、現実系でサンプルをする場合、自由度 $g=3N$ を使えば、カノニカルアンサンブルになることが分かった。

[5] 現実系の運動方程式

現実系は自由度 $g=3N$ のカノニカル分布になることがわかったところで、現実系の運動方程式を立ててみる。

変換式(1)を使って、仮想系の運動方程式=正準方程式(3)を、現実系に変換すると、

$$\begin{aligned}
\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} &= \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \\
\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} &= \mathbf{f}_i - \frac{\mathbf{p}_i}{s} \frac{ds}{dt} \\
\frac{ds}{dt} &= \frac{s^2 p_s}{Q} \\
\frac{dp_s}{dt} &= \frac{\left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gkT_0\right)}{s} - \frac{p_s}{s} \frac{ds}{dt} \quad (10.3.4.21)
\end{aligned}$$

になる。変数変換(1)が正準変換(2.7節参照)ではないので、運動方程式(21)は正準方程式ではない。よって、シンプレティック積分アルゴリズムは作れない。だが、保存されるエネルギー H'_N は存在する。 H'_N は偽物の、疑似的なハミルトニアンであることを示すために' が付けてある。 H'_N は(2)を変換して得られる。

$$H'_N = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{s^2 p_s^2}{2Q} + gkT_0 \ln s \quad (10.3.4.22)$$

この量が、実時間 t に関して保存することは、(22)を t で微分して、(21)を代入すればすぐ確かめられる。つまり、 H'_N は保存量であるので、NVE-MD の全エネルギーと同

様に、MDの精度の検証に有効である。しかし、 H'_N (22)から正準方程式(2.5.2)に従って運動方程式を作ろうとしても、運動方程式(21)を得ることはできない。

すでに述べたように、Nosé法のように、ハミルトニアンを定義できないMDを、非ハミルトンMD (Non-Hamiltonian MD) と呼ぶ。2.10節で紹介した、非ハミルトン力学に基づいたMD法ということである。この後の10.6節では、非ハミルトンMDの一般的な解析方法を説明する。なお、Noséの方法を基に、ハミルトン形式を崩さずにNVT-MDを行う方法として、Nosé-Poincaré法が開発され (Bond et al., 1999)、しばしば利用されているが、本書ではこれ以上は言及しない。

最後に、運動方程式を解くための計算コードを示して終わりにしたいところなのだが、実は、現在はここで紹介したNoséの方法をそのまま使うことはほとんどない。通常は、この後示すNosé-Hoover法、Nosé-Hoover chains法、Nosé-Anderson法など、Nosé法に改良を加えたアルゴリズムが利用されている。そこで、Nosé法の計算コードは示さずに次に行くことにする。

10.3.5. Nosé-Hoover (NH) 法

前節で紹介したNosé法が発表された後、Hoover (1985)が、Nosé法に変数変換を施して、より簡便なアルゴリズムを作成した。このアルゴリズムは、Nosé-Hoover thermostat (NH法) と呼ばれ、代表的なカノニカルなNVT-MD法として広く使われるに至った。その後、Tuckerman et al. (1992)がRESPAの枠組に展開し、多重時間刻み幅法でも可能になった。ここでは、このRESPA用のアルゴリズムを紹介することにする。NH法の表式は、前節で紹介したオリジナルのNosé法に比べてわかりやすいので、温度制御の仕掛けやその実装 (プログラムコード) も紹介する。

[1] NH法の運動方程式の導出

出発点は、Nosé法の仮想系の (本物の) ハミルトニアン(10.3.4.2)と運動方程式(10.3.4.3)である。物理量を次の式で変換するが、(10.3.4.1)とは熱浴の部分が少し違うのに注意。

時間	$dt = dt^*/s$	
物質系の運動量	$\mathbf{p} = \mathbf{p}^*/s$	
物質系の座標	$\mathbf{r} = \mathbf{r}^*$	
熱浴の運動量	$p_\eta = p_s^*$	
熱浴の座標	$\eta = \ln s$	(10.3.5.1)

変換(1)で変換した、NH法の現実系における疑似ハミルトニアン H'_{NH} と運動方程式は以下の通りである。

$$H'_{NH} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta \quad (10.3.5.2)$$

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (10.3.5.3a)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \mathbf{p}_i \frac{p_\eta}{Q} \quad (10.3.5.3b)$$

$$\frac{dp_\eta}{dt} = \frac{p_\eta}{Q} \quad (10.3.5.3c)$$

$$\frac{dp_\eta}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gkT_0 \left(\equiv F_\eta(\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N) \right) \quad (10.3.5.3d)$$

この変換により、扱いが難しい変数 s が消えて、(10.3.4.21)のNosé法の現実系の運動方程式に比べて、運動方程式がシンプルになったわけである⁵。式(2)(3)に登場する自由度 g は、現実系なので、 $3N+1$ ではなく $3N$ である。運動方程式(3)を眺めると、実は η は不要、つまり式(3c)の $d\eta/dt = p_\eta/Q$ はなくても構わないことがわかる。だが、 η も運動方程式に入れて、その時間変化を求めれば、それを使って疑似ハミルトニアン H'_{NH} (2) を計算し、その保存具合を確認することで、精度チェックができるわけである。 H'_{NH} が保存すること、つまり $dH'_{NH}/dt=0$ の証明は、運動方程式(3)を用いればすぐ示すことができるので、ここでは省略する。

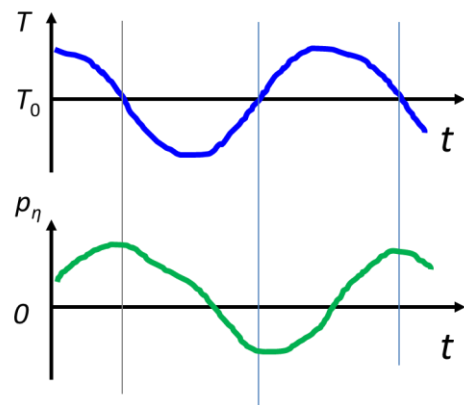
運動方程式(3)の温度制御の仕掛けを調べよう。式(3c)を、瞬間温度 T を用いて書き直し、(3b)と並べて書いてみる。

$$\frac{dp_\eta}{dt} = gk(T - T_0)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \mathbf{p}_i \frac{p_\eta}{Q}$$

温度が上がって $T > T_0$ になれば、 $dp_\eta/dt > 0$ になるので、 p_η が大きくなる。すると、摩擦力 $\mathbf{p}_i p_\eta / Q$ が $\mathbf{p}_i$ を下げる方向に働く。その結果、温度 T が下がる。そして、 $T < T_0$ になれば、今度は、 T を上げる方向に摩擦力が働く。… と、こんな具合に、摩擦力を通じたフィードバック機構で温度制御をしているわけである(図1)。その点では、他の

図10.3.5.1 温度 T と熱浴の運動量 p_η の時間変化



⁵ Hoover は、 η ではなくて、その時間微分 $g = d\eta/dt$ を変数としたのだが、Tuckerman らは、式を η の二次形式にするために、 η を変数にしているので、本書でもそれに倣った。

定温アルゴリズムと共通である。

[2] 熱浴粒子の疑似質量 Q

今までは特に説明してこなかった熱浴粒子の疑似質量 Q について、コメントしておく。既述のように、 Q は $[ML^2]$ の次元を持つ任意パラメーターである。式(3b)の摩擦力 $-p_i p_\eta / Q$ を見ればわかるように、 Q が軽ければ摩擦力が大きくなって温度制御が敏感になるし、逆に Q が重ければ摩擦力が低下して温度制御が鈍感になる。 Q の設定方法は任意だが、 τ という時間の次元を持つパラメーターを入力して、

$$Q = gkT_0\tau^2 \quad (10.3.5.4)$$

で Q に変換して利用することが多い。 τ は熱浴と物質の結合を調節し、短い τ ならば温度調節は敏感、長い τ なら鈍感になる。例えば、MD 開始直後の昇温過程では τ を短くして温度変化に機敏に対応する必要があるが、平衡化後は、 τ を長めに再設定して、温度変化に鷹揚に対応したほうが、ダイナミクスが自然になる。この匙加減は、Berendsen 法の時定数の調節に似ている。

Q の設定については、Nosé (1991) に詳しい考察があり、対象物質の特性時間 (characteristic time ⁶) を τ に設定して、式(4)の $Q = gkT_0\tau^2$ とするのが、効率が良い、という結論だった。一般に、物質 (= 分子集合体) の特性時間は分子の数にはあまり因らないので、対象物質が同じならば同じ τ を入力すればよい。あとは、式(4)が系の大きさ N に比例して Q を調節してくれる、というわけである。

[3] NH 法のアルゴリズム

それでは、NH 法による NTV-MD アルゴリズムを導出してみよう。ここでは、Tuckerman et al (1991) の RESPA の枠組みで MD コードを作ってみる。運動方程式(3)に対応するリウヴィル演算子は、

$$\mathbf{D}_{NH} = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial r} + f \frac{\partial}{\partial p} + \frac{p_\eta}{Q} \frac{\partial}{\partial \eta} - \frac{p_\eta p}{Q} \frac{\partial}{\partial p} + F_\eta \frac{\partial}{\partial p_\eta} \quad (10.3.5.5)$$

である (例によって、 $\mathbf{p}$ や $\mathbf{r}$ は 1 次元のスカラー表記)。ただし、 F_η は、式(3d)の右辺で、物質の瞬間温度 T の関数である。 F_η は熱浴粒子 η に働く力に対応する量なので、 η の添え字が付けてある。

$$F_\eta(\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - gkT_0 = gk(T - T_0) \quad (10.3.5.6)$$

⁶ 特性時間とは何か？ 無責任だが、筆者も正確な定義を知らない。たとえば、系が持っている振動周期の一番速いもの、という考え方もあろう。MD の現場では、まずは、対象系に対して予備的に NVE-MD を行い、その温度変化の周期を特性時間とみなして、 τ に採用する研究者もいる。

リウヴィル演算子 $\mathbf{D}_{NH}$ (5) から得られる時間発展演算子 $\mathbf{G}(h)$ は、MD を行うために分割する必要がある。その方法は無数にあるが、ここでは、単純な例を示す (Komeiji et al., 1997)。演算子を左右対称に並べて、時間発展対称性を保つように、演算子を作っている。

$$\begin{aligned}\mathbf{G}(h) &= \exp(h\mathbf{D}_{NH}) \\ &\approx \exp\left[\frac{h}{2}F_\eta\frac{\partial}{\partial p_\eta}\right]\exp\left[-\frac{h}{2}\frac{p_\eta}{Q}p\frac{\partial}{\partial p}\right]\exp\left[\frac{h}{2}\frac{p_\eta}{Q}\frac{\partial}{\partial \eta}\right] \\ &\quad \exp\left[\frac{hf}{2}\frac{\partial}{\partial p}\right]\exp\left[\frac{hp}{m}\frac{\partial}{\partial r}\right]\exp\left[\frac{hf}{2}\frac{\partial}{\partial p}\right] \\ &\quad \exp\left[\frac{h}{2}F_\eta\frac{\partial}{\partial p_\eta}\right]\exp\left[-\frac{h}{2}\frac{p_\eta}{Q}p\frac{\partial}{\partial p}\right]\exp\left[\frac{h}{2}\frac{p_\eta}{Q}\frac{\partial}{\partial \eta}\right]\end{aligned}\quad (10.3.5.7)$$

この演算子を用いて、時間発展させると、疑似ハミルトニアン H_{NH}' (2) は、時間刻み h の打ち切り誤差の範囲で、保存される。ただし、シンプレクティックではないため、影のハミルトニアンは存在しない。

$\mathbf{G}(h)$ (7) を用いた MD アルゴリズムは、コード I になる。このコードでは、物質原子に合わせて、熱浴粒子も運動量 p_η ではなく速度 $v_\eta = p_\eta/Q$ 、力 F_η ではなく加速度 $G_\eta = F_\eta/Q$ を変数として、積分している。1 ステップの間に、物質速度を $\exp(-hv_\eta/2)$ 倍する操作を 2 回行って、温度制御を行っている。多時間刻み幅法 MTS を使う場合は、座標更新の部分を変えるだけなので、省略する。

コード 10.3.5.1 NVT-MD/NH 法

```
DO i = 1, nstep
    vη      = vη + h/2 * Gη      ! 熱浴速度の更新
    η        = η + t * vη        ! 熱浴座標の更新
    v        = v * exp(-h/2 * vη) ! 温度 (速度) 制御
    — begin: 速度ヴェルレ法 —
    v        = v + h /2 * f/m      ! 物質速度の更新
    r        = r + h * v          ! 物質座標の更新
    CALL calfor (F)                ! 新しい座標 R による力 F を計算する
    v        = v + h/2 * f/m      ! 物質速度の更新
    — end: 速度ヴェルレ法 —
    v        = v * exp(-h/2 * vη) ! 温度制御
    Gη      = (Σ mv2 - gkT0)/Q    ! 熱浴の加速度の計算
    vη      = vη + h/2 * Gη      ! 熱浴座標の更新
END DO
```

NH法に限らず、リウヴィル演算子を分割して時間積分アルゴリズムを作成する方法は、一つではない。例えば、Itoh et al. (2013) では、NH法で6種類の積分法を試して、それぞれの方法の実現するアンサンブルを精密に比較している。ほかにも、Ishida & Kidera (1998)、Ezra (2006)など、いろいろあるので、興味のある向きは調べていただきたい。

NH法は、代表的なカノニカル NVT-MD 法として、広く使われている。ただし、重心運動の寄与を引かないと、カノニカルアンサンブルから外れてしまう(10.6.4節参照)。だが、逆に、重心運動を止めてしまえばカノニカルアンサンブルになるから、実用上、問題ない。一方、物質系の原子数が少ない場合や、ポテンシャルがなめらかでない場合などもカノニカルアンサンブルになりにくいことが知られているが、この問題を回避するためには、次節の Nosé-Hoover Chains 法を使う。

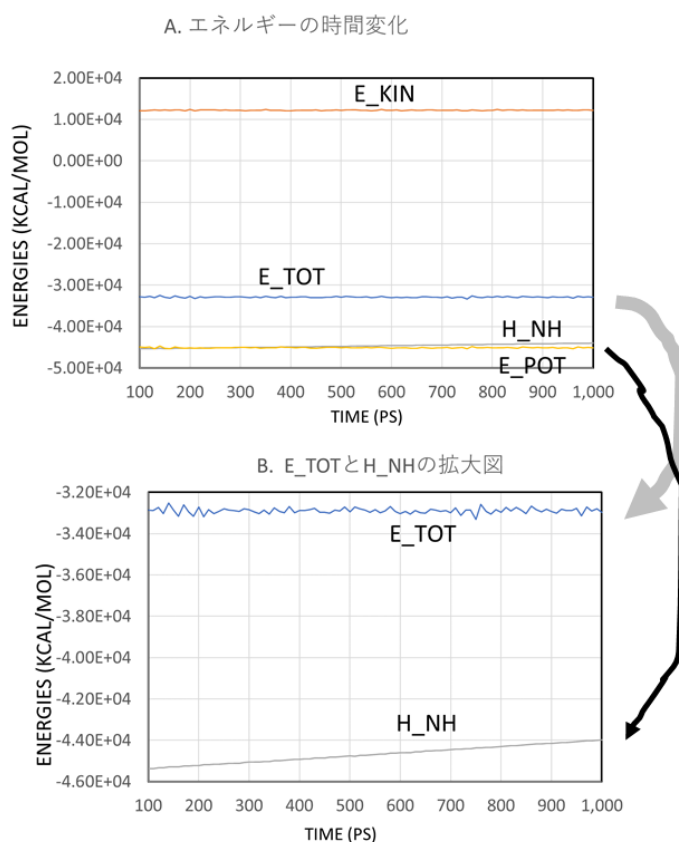
[4] NH 法の実例

NH法の実例を挙げておく。対象は、付録 3A4 で使った、水中のタンパク質/DNA 複合体で、力はエwald法を使い、昇温と平衡化で 100 ps シミュレーションしたあと、NH法で 300 K に温度を設定して、1000 ps まで計算した。時間積分は付録 3A4 の条件 MD5 の多重時間刻み幅法、エwaldの実空間と LJ のカットオフは 15 Å とした。100 ps 以降のエネルギー類をプロットした(図 2A)。

図から見て取れるように、運動エネルギー(E_{KIN})は、300 K に対応した値の周囲でゆらぎ、それに応じて、ポテンシャル(E_{POT})もほぼ安定値の周りを揺らいている。それは、定温アルゴリズムが正しく働いていることを示している。

一方、全エネルギー E_{TOT}

図 10.3.5. 2 NH 法の実例。水中のタンパク質・核酸複合体(計算対象については付録 3A4 参照)。



と、 H_{NH} つまり、式(2)の H'_{NH} については、検討が必要であるので、拡大プロットした (図 2B)。全エネルギー (E_{TOT}) は、安定値の周りを揺らいているが、ここでは保存量ではないので、当然の結果である。だが、保存量である H'_{NH} (H_{NH}) の値がじわじわと上がっているのが気になる。これは、Nosé 法、NH 法、NHC 法に共通してみられる現象で、短時間では疑似ハミルトニアンは保存するが、時間領域を長めにとると、徐々に値が上がっていく。原因は、物質系に発生するノイズを、熱浴が吸い取っているためと考えられる。この例では、かなり高精度のエワルド法であるものの、実空間和と LJ に課した $15\text{\AA}$ のカットオフによりわずかにノイズが発生する (6.2.2 節)。NVE-MD ならば、それにより温度やエネルギーが少しずつ上昇する。だが、Nosé 法のように熱浴につなげてある場合、物質系の熱を熱浴が吸収するため、物質系の温度やエネルギーはほぼ一定に保たれるが、熱浴のエネルギーは上昇する。そのため、保存量であるはずの疑似ハミルトニアンが、わずかずつだが上昇してしまう。

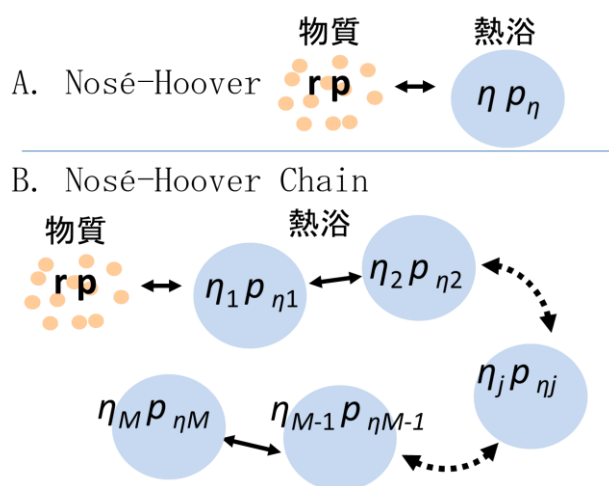
以上のようなからくりだが、図 2 程度の上昇なら、普通は気にしなくて良い。

10.3.6. Nosé-Hoover Chains (NHC)法

Nosé-Hoover Chains (NHC)法は、前節の NH 法を発展させた NTV-MD 法である (Martyna et al., 1992, 1996, Tuckerman et al., 2006)。NH 法は、前述のように、重心を止めないとカノニカルアンサンブルにならないし (10.6.4 節)、止めた場合でも、原子数が少ない系や硬い力が働く系ではカノニカルにならないことが分かってきた (Hoover, 1985)。その理由は、ざっくり言うと、「熱浴粒子自体が揺らぎを持っていない (マクスウェル=ボルツマン分布にならない) から」である。そこで物質に直結している熱浴粒子が揺らぐように、さらに熱浴粒子をくっつける。そのように、熱浴粒子を鎖状につなぐことで、小さな系や硬い系でもカノニカルアンサンブルを実現するようにしたのが、NHC 法である。

というわけで、NH 法では熱浴粒子が 1 個だけだったが (図 1A)、NHC 法では、熱浴粒子を M 個つないで鎖を作っている (図 1B)。物質の構成原子を添え字 i で、熱浴粒子を添え字 j で示すことにするが、 j 番目の熱浴粒子は、座標 η_j 、運動量 p_{η_j} 、質量

図 10. 3.6.1 A. NH 法と B. NHC 法



Q_j , $j=1, \dots, M$ である。図の矢印は、摩擦熱を通した熱のやり取りを示す。この物質と熱浴からなる系の疑似ハミルトニアンは次式の通りで、これが MD における保存量になる。 H'_{NHC} の' は、例によって、偽物の、疑似ハミルトニアンであることを示す。

$$H'_{NHC} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta j}^2}{2Q_j} + gkT_0\eta_1 + kT_0 \sum_{j=2}^M \eta_j \quad (10.3.6.1)$$

また、運動方程式は、次の通り。

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (10.3.6.2a)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad (10.3.6.2b)$$

$$\frac{d\eta_j}{dt} = \frac{p_{\eta j}}{Q_j}, j = 1, M \quad (10.3.6.2c)$$

$$\frac{dp_{\eta 1}}{dt} = \left[\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - gkT_0 \right] - p_{\eta 1} \frac{p_{\eta 2}}{Q_1} \quad (10.3.6.2d)$$

$$\frac{dp_{\eta j}}{dt} = F_j - \frac{p_{\eta j+1}}{Q_{j+1}} p_{\eta j}, j = 1, \dots, M-1 \quad (10.3.6.2e)$$

$$\frac{dp_{\eta M}}{dt} = F_M \quad (10.3.6.2f)$$

F_j , $j=1, M$ は熱浴粒子に掛かる仮想的な力

$$F_1 = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - gkT_0$$

$$F_j = \frac{p_{\eta j}^2}{Q_{j-1}} - kT_0, j = 2, M \quad (10.3.6.2g)$$

式(2)の中の、熱浴粒子 $j=2, M$ に関する部分を除けば、NH 法と一致する。また、熱浴粒子の質量 Q_j は、 τ を任意入力として、

$$Q_1 = gkT_0\tau^2, Q_j = kT_0\tau^2 (j = 2, M) \quad (10.3.6.3)$$

で設定する。1 番目の熱浴粒子だけ、質量に自由度 g が掛かっているが、これは、1 番目の粒子のみが、物質系に直結しているためである (図 1B)。

運動方程式(2)を解いて MD を行くと、熱浴粒子 1 個の NH 法と同様に、仮想的なハミルトニアン (1) はミクロカノニカル分布に従う。また、「物質系の全エネルギー」は、カノニカル分布に従う。NH 法と同様に、NHC 法でも、温度は保存量ではなく、設定温度 T_0 を中心にして揺らぎを持つ。つまり、NH 法と物理的性質は大きく変わらない。だが、NHC 法では、重心運動を止めなくても、硬いポテンシャルの下でも、極端に少数の原子系でも、正しいカノニカルアンサンブルを得ることができる。

余談だが、運動方程式(3e, f)や図 1B を見ればわかるように、熱浴粒子は、ふつうは一本の鎖でつながっているが、一本でなく複数の鎖にすることもあ (Nosé-Hoover

Chains)。つまり、計算対象の物質の部分ごとに、別々の鎖をつけて温度制御するような場合もある。そのような例を、10.5 節の定圧 MD 法で紹介する。なお、熱浴粒子を鎖だけでなく、網目のようにつないでネットワークにする方法もある (Nosé-Hoover Network, Morishita, 2010)。

本題に戻って、運動方程式(2)に対応するリウヴィル演算子は、次式になる (Martyna et al., 1996)。

$$\mathbf{D}_{NHC} = \frac{p}{m} \frac{\partial}{\partial q} + f \frac{\partial}{\partial p} + \mathbf{D}_\eta \quad (10.3.6.4)$$

この中の、

$$\mathbf{D}_\eta = \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} p \frac{\partial}{\partial p} + \sum_{j=1}^{M-1} (F_{\eta j} - \frac{p_{\eta j+1}}{Q_{j+1}} p_j) \frac{\partial}{\partial p_{\eta j}} + F_{\eta M} \frac{\partial}{\partial p_{\eta M}} \quad (10.3.6.5)$$

は、熱浴粒子に関するリウヴィル演算子、また、熱浴粒子にかかる力 $F_{\eta j}$ は、以下の通り。

$$F_{\eta 1} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} - gkT_0, F_{\eta j} = \frac{p_{\eta j-1}^2}{Q_{j-1}} - kT_0 (j = 2, \dots, M) \quad (10.3.6.6)$$

$\mathbf{D}_{NHC}$ による時間発展演算子 $\mathbf{G}(h)$ を分割して時間積分アルゴリズムを作る方法の一つではないが、Martyna et al. (1996) では以下を使っている。

$$\mathbf{G}(h) = \exp(h\mathbf{D}_{NHC}) \approx \exp\left[\frac{h}{2}\mathbf{D}_\eta\right] \exp\left[\frac{hf}{2}\frac{\partial}{\partial p}\right] \exp\left[\frac{hp}{m}\frac{\partial}{\partial q}\right] \exp\left[\frac{hf}{2}\frac{\partial}{\partial p}\right] \exp\left[\frac{h}{2}\mathbf{D}_\eta\right] \quad (10.3.6.7)$$

中間は速度ヴェルレ法そのもの。両端の、熱浴粒子に関する部分は、さらに次のように展開できる。

$$\begin{aligned} & \exp\left[\frac{h}{2}\mathbf{D}_\eta\right] \\ & \approx \exp\left[\frac{h}{4}F_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \\ & \exp\left[-\frac{h}{8}\frac{p_{\eta M-1}}{Q_{M-1}}p_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \exp\left[\frac{h}{4}F_{\eta M-1}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M-1}}\right] \exp\left[-\frac{h}{8}\frac{p_{\eta M-1}}{Q_{M-1}}p_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \\ & \dots \exp\left[-\frac{ht}{2}\frac{p_{\eta 1}}{Q_1}p\frac{\partial}{\partial p}\right] \exp\left[-\frac{h}{2}\sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta j}}{Q_1}\frac{\partial}{\partial \eta_j}\right] \dots \\ & \exp\left[-\frac{h}{8}\frac{p_{\eta M-1}}{Q_{M-1}}p_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \exp\left[\frac{h}{4}F_{\eta M-1}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M-1}}\right] \exp\left[-\frac{h}{8}\frac{p_{\eta M-1}}{Q_{M-1}}p_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \\ & \exp\left[\frac{h}{4}F_{\eta M}\frac{\partial}{\partial p_{\eta M}}\right] \quad (10.3.6.8) \end{aligned}$$

擬似コードは以下の通り。温度調節に関わる部分は、斜体字で示した別のサブルーチン `integ_nhc` で行っている。下記のコードは単一時間刻みだが、多重時間刻みにしたければ、例によって、中間部を変えるだけなので省略する。

コード 10.3.6.1 NVT-MD NHC 法

```

DO i = 1, nstep
    CALL integ_nhc(T0,h/2,v,  $\eta$  (:),  $v_\eta$  (:), Q(:))
                                ! 熱浴粒子を積分し、温度を制御
    v      = v + h /2 * f/m      ! 速度 v の更新
    r      = r + h * v           ! 座標 r の更新
    CALL calfor (F)             ! r による力 F の計算
    v      = v + h/2 * f/m
    CALL integ_nhc(T0, h/2,v,  $\eta$  (:),  $v_\eta$  (:), Q(:))
END DO

SUBROUTINE integ_nhc(T0,h,v,  $\eta$  (:),  $v_\eta$  (:), Q(:))
  — 引数 —
  REAL T0          ! 設定温度
  REAL h           ! 時間刻み。実引数は h/2 だが、
                  ! 仮引数は h である
  REAL v(N)        ! 物質原子の速度
  REAL  $\eta$  (M),  $v_\eta$  (M),  $g_\eta$  (M), Q(M) ! 熱浴粒子の座標、速度、加速度、質量
  — 局所変数 —
  REAL vscale      ! 速度調節 (スケール) 因子
  REAL  $g_\eta$  (M)    ! 熱浴粒子の力/質量
                  ! =  $F_\eta j/Qj$ 
  REAL g           ! 自由度
  — 初期作業 —
  CALL calkin(v,Ekin) ! 運動エネルギー
  vscale = 1         ! 速度調節因子
  RT = R * T0        ! ボルツマン因子 (気体定数) × 設定温度
  — 熱浴粒子速度の積分(0 → h/2) —
   $g_\eta$  (M)= (Q(M-1)* $v_\eta$  (M-1)**2 -RT)/Q(M)
   $v_\eta$  (M)=  $v_\eta$  (M) + h/2*  $g_\eta$  (M)
  DO j = M-1, 2, -1   ! j の降順
       $v_\eta$  (j)=  $v_\eta$  (j) * exp[-h/4*  $v_\eta$  (j+1)]
       $g_\eta$  (j)= (Q(j-1)* $v_\eta$  (j-1)**2 -RT)/Q(j)
  
```

```

      vη(j)= vη(j) + h/2* gη(j)
      vη(j)= vη(j) * exp[-h/4* vη(j+1)]
END DO
vη(1)= vη(1) * exp[-h/4* vη(2)]
gη(1)= (2*Ekin -g * RT)/Q(j)
vη(1)= vη(1) + h/2* gη(1)
vη(1)= vη(1) * exp[-h/4* vη(2)]
— 熱浴粒子座標の積分 (0 → h) —
η(:) = η(:) + h * vη(:)
— 速度スケール因子と運動エネルギー —
vscale = vscale * exp(-h * vη(1))
Ekin = Ekin * exp(-2 * h * vη(1))
— 熱浴粒子速度の積分(h/2 → h) —
vη(1)= vη(1) * exp[-h/4* vη(2)]
gη(1)= (2*Ekin -g * RT)/Q(j)
vη(1)= vη(1) + h/2* gη(1)
vη(1)= vη(1) * exp[-h/4* vη(2)]
DO j = 2, M-1 ! j の昇順
      vη(j)= vη(j) * exp[-h/4* vη(j+1)]
      gη(j)= (Q(j-1)* vη(j-1)**2 -RT)/Q(j)
      vη(j)= vη(j) + h/2* gη(j)
      vη(j)= vη(j) * exp[-h/4* vη(j+1)]
END DO
gη(M)= (Q(M-1)*vη(M-1)**2 -RT)/Q(M)
vη(M)= vη(M) + h/2* gη(M)
— 物質原子の速度の調節 —
v = v * vscale
END

```

なお、Tuckerman et al. (2006) では、 $\exp(-h/2 \mathbf{D}_\eta)$ を、Yoshida (1990) の高次シンプレクティック積分法を使ってさらに分割しているが、専門的すぎるので、ここでは省略する。

10.3.7. NVT-MD まとめと補足

以上、NVT-MD、つまり温度を一定にするための、代表的な方法をいくつか紹介し

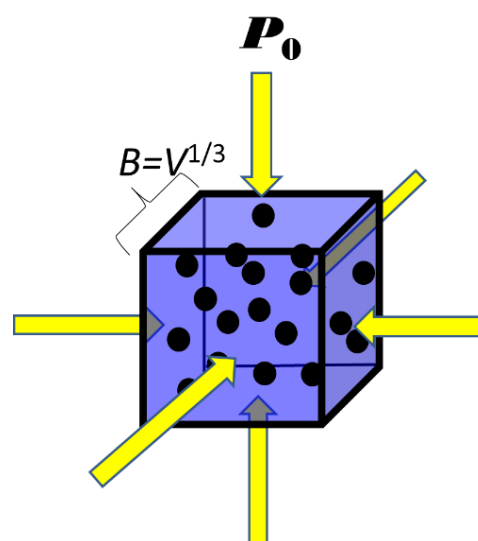
た。これらは、決定論的な方法 (Deterministic method) で、初期条件を決めればトラジェクトリーは一意的に決まる。一方、ここで紹介できなかった定温アルゴリズムに、確率論的な方法 (Stochastic method) があり、この方法では、物質系に、ランダムに熱浴粒子を衝突させて温度を制御する。Andersen (1980) 熱浴や Langevin 熱浴 (Leimkuhler & Matthews, 2013、など) がこれに含まれる。これらの方法に関しては、Allen & Tildesley (2017) の Constant temperature molecular dynamics の項に、概略が載っているので参照のこと⁷。

10.4. NPH_e-MD

前節では、体積一定条件で温度を一定にする方法を紹介してきた。本節と次節では、圧力 P を一定に保つ方法を紹介する。本節と次節の議論も、Tuckerman (2010) に依るところが多い。

定圧 MD 法は、Andersen (1980) 法を嚆矢とする⁸。この論文では、NPH_e-MD (定圧定エンタルピー)⁹ と NTP-MD (定温定圧) が導出されたが、まずは前者を紹介することにする。もっとも、NPH_e-MD は実用的に使われることはほとんどない。しかし、定圧条件における NPH_e アンサンブルは、定積条件における NVE アンサンブルに対応する、理論的に重要なアンサンブルである。また、Andersen の方法は、物質系に圧力制御装置 (ピストン) を組み合わせた、拡張系のプロトタイプでもある。ちなみに、前節で紹介した Nosé の方法とその発展版は、拡張系の熱浴版である。そんなわけで、Andersen の NPH_e-MD 法は、理論的に重要で、

図 10.4.1 問題設定。一辺 B の立方体の箱に、全方向から P_0 の圧力が掛かっている。



⁷ 実は、筆者自身は、確率論的な定温アルゴリズムを実装したことも、使ったこともないので、具体的に解説するのは差し控えた、という次第である。

⁸ さらにこれを非等方的な圧力に展開した、同年の Parrinello & Rahman (1980) も重要。ただし、こちらは、固体結晶を対象としていて、本書の対象範囲を越えているので、紹介するにとどめる。

⁹ 第9章でも書いたように、本書では、エンタルピーを H ではなく、 H_e と記述する。ハミルトニアン H と区別するためである。

また圧力制御の概念を理解するのに適しているので、紹介しておく。

圧力制御の原理自体は簡単である。物質の密度が低くなれば P は下がり、高くなれば上がる。外圧 P_0 は一定だから、MD の最中に、 $P < P_0$ になったら箱を小さくして密度を上げて P が上がるようにし、逆に $P > P_0$ になったら箱を大きくして密度を下げ、 P が下がるようにする。温度制御では原子速度を調節して対処したが、圧力制御は物質原子の座標 $\mathbf{r}$ と箱の体積 V を調節するわけである。よって、 V を力学変数として運動方程式に取り込む必要が出てくる。

以上を前提に、圧力一定の方法の運動方程式を導き出す。

図1に問題設定を示す。一辺 B の立方体に N 個の原子が入っていて、等方的に外圧、つまり設定圧力 P_0 が掛かっているような系を考える。表10.1では一方向からのピストンを描いたけれど、通常のMDでは四方八方から外圧が掛かるわけである。境界条件は、周期境界でも非周期境界でも構わないが、通常は周期境界を使う。系の内圧 P (瞬間圧力) は、式(10.1.2)で計算する(詳細は第9章)。立方体の体積を V とすれば、一辺の長さ B は

$$B = V^{1/3} \quad (10.4.1)$$

である。

運動方程式の体積依存の部分の議論をしやすくするため、物質原子の座標 $\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N$ を B で割って $\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_N$ にする。 $\mathbf{s}_i$ は $0 \leq s_i^x, s_i^y, s_i^z \leq 1$ の無次元ベクトルである。

$$\mathbf{s}_i = \frac{\mathbf{r}_i}{B} = \frac{\mathbf{r}_i}{V^{1/3}} \quad (10.4.2)$$

また運動量 $\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N$ を B 倍して $\boldsymbol{\pi}_1, \dots, \boldsymbol{\pi}_N$ に変換する。

$$\boldsymbol{\pi}_i = B\mathbf{p}_i = V^{1/3}\mathbf{p}_i \quad (10.4.3)$$

以下、 V と B が混在すると紛らわしいので、(1)の関係を使い、 V で議論する。

まずは、ラグランジアン L (= [運動エネルギー] - [ポテンシャル]) を以下のように定義する。

$$L = \sum_{i=1}^N \frac{m_i \dot{\mathbf{r}}_i^2}{2} + \frac{W_V \dot{V}^2}{2} - U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_1) - P_0 V \quad (10.4.4)$$

右辺第1項と第3項は物質系の運動エネルギーとポテンシャルである。右辺第2項は仮想的なピストンの運動エネルギーで、体積の時間変化の自乗にピストンの質量 W_V を掛けたもの。 W_V の単位の次元は $[M]$ ではなく、[エネルギー (ML^2T^{-2})] [体積 (L^3)]⁻² [時間 (T)⁻¹]² = $[ML^{-4}]$ であるのに注意 (Hoover, 1986、ただし、この論文では、より一般的に、空間の次元¹⁰ D を使って、 $[ML^{2-2D}]$ としている)。体積 V を一般化座標とすれば、 V

¹⁰ 空間の次元も、物理量の単位の次元も、どちらも「次元」(dimension)で紛らわしい。ところで、多くの文献で空間次元を d と表記しているが、これでは微分記号と見間違いやすい。そこで、本書では D と大文字表記する。拡散係数 D (第12章) や太字立体のリウヴィル演算子

と共役な一般化運動量 p_V は、次式で定義される。

$$p_V = \frac{\partial L}{\partial \dot{V}} = W_V \dot{V} \quad (10.4.5)$$

式(2)(3)(5)により、物質座標 $\mathbf{r}_i$ と運動量 $\mathbf{p}_i$ の体積 V 依存性を明示できる。Andersen (1980) は、これらの変数 π_i, s_i, V, p_V の関数として、物質と圧力制御装置(ピストン) からの拡張系のハミルトニアン H_A を、次式で定義した。

$$H_A(\mathbf{s}, \boldsymbol{\pi}, V, p_V) = V^{-2/3} \sum_{i=1}^N \frac{\pi_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{s}, V) + \frac{p_V^2}{2W_V} + P_0 V \quad (10.4.6)$$

右辺第1項と第2項は、それぞれ物質の運動エネルギーとポテンシャルエネルギーで、通常のハミルトニアンに(2)(3)を代入すれば得られる。第1項と第2項に体積 V が入っているので、物質系と体積が繋がる、ということがわかる。第3項と第4項は、ラグランジアン(4)で説明したように、ピストンの運動エネルギーとポテンシャルエネルギーである。

H_A から、解析力学の手続きに従い、正準方程式、つまり運動方程式を作ると、以下の通り。

$$\frac{ds_i}{dt} = \frac{\partial H_A}{\partial \pi_i} = \frac{V^{-2/3} \pi_i}{m_i} \quad (10.4.7a)$$

$$\frac{d\pi_i}{dt} = -\frac{\partial H_A}{\partial s_i} = -\frac{\partial U(\mathbf{s}, V)}{\partial s_i} = -\frac{\partial U(\dots V^{1/3} \mathbf{s}_i \dots)}{\partial s_i} = -\frac{V^{1/3} \partial U}{\partial (V^{1/3} \mathbf{s}_i)} \quad (10.4.7b)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\partial H_A}{\partial p_V} = \frac{p_V}{W_V} \quad (10.4.7c)$$

$$\frac{dp_V}{dt} = -\frac{\partial H_A}{\partial V} = \frac{2}{3} V^{-5/3} \sum_{i=1}^N \frac{\pi_i^2}{2m_i} - \frac{1}{3} V^{-2/3} \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial (V^{1/3} \mathbf{s}_i)} \cdot \mathbf{s}_i - P_0 \quad (10.4.7d)$$

ただし、式(7d)の右辺第2項は $\partial U / \partial V$ を変形したもの。

ここで、 $\mathbf{s}$ を $\mathbf{r}$ に再変換する。というのは、結局、MDは無次元化していない $\mathbf{r}$ について行うため、力やヴィリアルは $\mathbf{r}$ に戻さないと計算できないからである。そこで運動方程式(7)の変数を、次の変換式(8)を使って、 $\mathbf{s}$ から $\mathbf{r}$ に戻す。ただし、式(8a, c)は、(2)(3)の再録である。。

$$\mathbf{s}_i = V^{-1/3} \mathbf{r}_i \quad (10.4.8a)$$

D (第3章) とは、まったく別物なので注意。実は、当初は、本書では、空間次元 D の記号を使わずにすべて3にしておもうかと考えていた。だが、圧力に関わる場合、いろいろな論文で D が頻繁に使われているので、結局、それに合わせることにした。 $D=3$ に固定しないで議論する論文が多い理由は、テスト計算に3次元ではなく1次元系(自由粒子や調和振動子)を使うためかも知れない。

$$\frac{ds_i}{dt} = V^{-1/3} \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} - \frac{1}{3} V^{-4/3} \frac{dV}{dt} \mathbf{r}_i \quad (10.4.8b)$$

$$\boldsymbol{\pi}_i = V^{1/3} \mathbf{p}_i \quad (10.4.8c)$$

$$\frac{d\boldsymbol{\pi}_i}{dt} = V^{1/3} \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} + \frac{1}{3} V^{-2/3} \frac{dV}{dt} \mathbf{p}_i \quad (10.4.8d)$$

式(8)の変換を運動方程式(7)に施し整理すると、以下の式(9)になる。ただし、 $\mathbf{f}_i = -\partial U / \partial \mathbf{r}_i$ とおいた。式(9)がNPH_e-MDの運動方程式である。当初の目的の通り、 V が力学変数として、取り込まれているのを再確認して欲しい。これが、Andersen (1980)のオリジナリティである。

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{1}{3V} \frac{dV}{dt} \mathbf{r}_i \quad (10.4.9a)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \frac{1}{3V} \frac{dV}{dt} \mathbf{p}_i \quad (10.4.9b)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P_V}{W_V} \quad (10.4.9c)$$

$$\frac{dp_V}{dt} = \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \left(\frac{p_i^2}{m_i} + \mathbf{f}_i \cdot \mathbf{r}_i \right) - P_0 \quad (10.4.9d)$$

式(9d)を詳しく検討しよう。右辺の和は式(10.1.2)の瞬間圧力 P である ($\partial U / \partial V$ はここでは気にしなくていい)。よって、

$$\frac{dp_V}{dt} = P - P_0 \quad (10.4.10)$$

つまり、 p_V の時間微分は、瞬間圧力と設定圧力の差になる。また、(9c)を時間微分して(10)を代入し、体積 V に関する方程式に変換すれば、

$$\frac{d^2V}{dt^2} = \frac{P - P_0}{W_V} \quad (10.4.11)$$

である。式(11)を見ると、圧力変化に対する体積変化がネガティブフィードバックになっているのがわかる。すなわち、 $P > P_0$ の高圧になれば、 V を大きくする方向に向かって加速し、結果、原子密度が下がって低圧になる。逆に $P < P_0$ の低圧になれば V を小さくする方向に向かって加速し、結果、原子密度が上がって高圧になる。また、ピストンの質量 W_V が小さければ、圧力変化に敏感に反応し、逆に大きければゆっくり反応することもわかる。 $W_V \rightarrow \infty$ の極限で、圧力制御が全くない、ミクロカノニカル MD になる。

この運動方程式(9)は、 H_A から作ったものではあるが、途中の変換式(8)が正準変換ではないので、ハミルトニアンは存在しない。だが、保存エネルギー(疑似ハミルトニアン) H'_A は存在する。例によって、疑似的なものであることを示すために、' が付けてある。

$$H_A'(\mathbf{r}, \mathbf{p}, V, p_V) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_V^2}{2W_V} + P_0 V \quad (10.4.12)$$

式(12)が保存する、つまり、

$$\frac{d}{dt} H_A'(\mathbf{r}, \mathbf{p}, V, p_V) = 0$$

であることは、運動方程式(9)を使えば容易に証明できるので、略。式(12)が保存するので、近似的には、定エンタルピーアンサンブルが実現する。というのは、系のエンタルピーの定義

$$H_e = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + P_0 V \quad (10.4.13)$$

を用いれば、(12)は

$$H_A'(\mathbf{r}, \mathbf{p}, V, p_V) = H_e + \frac{p_V^2}{2W} \quad (10.4.14)$$

と書ける。ここで、右辺第2項の $p_V^2/(2W)$ はピストンの運動エネルギーになるが、この量の時間平均は、熱平衡状態においては、エネルギー等分配則により、

$$\left\langle \frac{p_V^2}{2W} \right\rangle = \frac{kT}{2} \quad (10.4.15)$$

である。これは、 N 個の原子からなる、拘束のない物質系の平均運動エネルギー $3NkT/2$ に比べて、 N が充分大きいなら、無視できる。よって、結局、式(14)の H_A' が厳密に保存するので、 H_e も近似的に保存する、つまり定エンタルピーアンサンブルが、近似的に実現する。

$$\varphi_{NPH_e}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \delta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV - H_e) \quad (\text{再 } 9.1.6)$$

前述のように、 NPH_e -MD は実用的に使われることはほとんどないので、以上の概念的な紹介にとどめて、時間積分アルゴリズムや疑似コードは省略する。

付記：NPT-MD のための準備

本節の議論を基に、次節の NPT-MD を紹介するわけだが、その準備として、運動方程式(9)と疑似ハミルトニアン(12)を、別の変数で表現しておく。さらに、少しだけ項を追加して、位相空間の体積保存を満たすようにする。

運動方程式(9)(12)では体積 V の時間変化を、 $\dot{V}$ を使って表していたが、以下の ε を時間微分した $\dot{\varepsilon}$ を使うことも可能である (Hoover, 1985, 1986, Tuckerman, 2010)。

$$\varepsilon \equiv \frac{1}{D} \ln \frac{V}{V_0} \quad (10.4.16)$$

ε は無次元数である。 V_0 は参照体積だが、この先出てこない。ここでは、単に、 ε を無次元化するために使っていると考えてよい。 D は、すでに説明した通り、空間の次元で、普通は $D=3$ 。 ε の時間微分は

$$\dot{\varepsilon} = \frac{1}{D} \frac{\dot{V}}{V} \quad (10.4.17)$$

になり、単位の次元は $[T^{-1}]$ 。 ε の運動エネルギー K_ε が次式になるように、任意パラメーターの疑似質量 W_ε をおく。 W_ε の単位の次元は $[\text{エネルギー}][T^2] = [ML^2]$ ¹¹。

$$K_\varepsilon = \frac{1}{2} W_\varepsilon \dot{\varepsilon}^2$$

すると、 ε に共役な運動量 p_ε は

$$p_\varepsilon \equiv \frac{\partial K_\varepsilon}{\partial \dot{\varepsilon}} = W_\varepsilon \dot{\varepsilon} \quad (10.4.18)$$

である。

Hoover (1985, 1986) によると、どの変数の組 (V, p_V) 、 (V, p_ε) 、 (ε, p_V) 、 $(\varepsilon, p_\varepsilon)$ を使っても、運動方程式を作ることができる。例えば、すでに紹介した式(9)は (V, p_V) の組である。これを発展させて NPT-MD アルゴリズムを作ってもいいのだろうが、次節で紹介する論文では、以下の (V, p_ε) の組を使った運動方程式を基にして、NPT-MD アルゴリズムを作っている。 g は例によって自由度で、拘束がない場合は $g = DN$ 。

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{r}_i \quad (10.4.19a)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \left(1 + \frac{D}{g}\right) \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{p}_i \quad (10.4.19b)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{DV p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \quad (10.4.19c)$$

$$\frac{dp_\varepsilon}{dt} = DV(P - P_0) + \frac{D}{g} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} \quad (10.4.19d)$$

である。さて、式(19bd)の D/g は、系に拘束がない場合は $1/N$ である。この $1/N$ に比例した小さな項は、「位相空間の体積保存を実現するための補正項」である (Martyna et al, 1994, Tuckerman, 2010)。

運動方程式(19)で実現される運動は、疑似ハミルトニアン(20)が保存量である。それは(20)を時間で微分して、(19a-d)を代入し、圧力 P の定義式(10.3)を使えば、0 になることで確かめられる。

$$H'_{V-p_\varepsilon} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} + P_0 V \quad (10.4.20)$$

運動方程式(19)は、次節の NPT-MD アルゴリズムの出発点となる。

¹¹ W_ε (次元 $[ML^{-4}]$) とは別の量であるので注意。

10.5. NPT-MD

NPT-MD、つまり、原子数 N 、圧力 P 、温度 T を一定に保つ MD 法は、特に実験と計算の比較をする上で、実用性が高い。例えば、生体分子の MD 計算は、多くが NPT-MD 法で行われている。本節では、10.3 節の温度一定アルゴリズムと 10.4 節の圧力一定アルゴリズムを組み合わせ、NPT-MD 法のアルゴリズムを作成する方法を解説する。NPT-MD と言っても、NVT-MD 以上に多種多様なアルゴリズムがあるのだが、ここでは、Nosé-Andersen 法を紹介することにする。

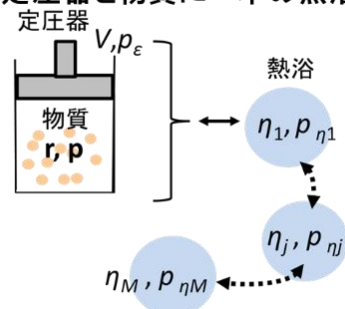
Nosé-Andersen の方法は、10.3.4-6 節の Nosé 法および派生した定温アルゴリズムと、10.4 節の Andersen の定圧アルゴリズムを組み合わせで作られた、NPT-MD 法である。と、ここまでは問題ないのだが、実は、筆者は、「Nosé-Andersen 法」の原報はどの論文を指すべきなのか、把握していない。上述の条件を満たすアルゴリズムは、細部が違うものが、数多く存在しているからである。だが、Martyna, Tobias, Klein (1994) が提唱し、Tuckerman et al. (2006) が改良した MTK 法 (論文著者の頭文字) が、Tuckerman (2010) と Allen & Tildesley (2017) の二冊の教科書で推奨されているので、それを紹介することにする。この方法では、10.4 節の NPH-MD の運動方程式 (10.4.19) を出発点にして、それに 10.3.6 節の NHC 熱浴を組み合わせている (図 10.5.1A)。

以下では、MTK 法の中でも、フル装備の、二本の熱浴の NHC 鎖 (Nosé-Hoover Chains、複数形なのに注目) を、物質と定圧器に別々につないだ方法を紹介する (図 10.5.1B、Tuckerman et al., 2006)。別々に付ける理由は、物質の温度変化に比べて、定圧器の温度変化は桁違いに遅いので、それぞれ時定数が違う熱浴が必要だからである。なお、熱浴粒子の数 M は、物質用と定圧器用それぞれで別の数でも構わないはずだが、ここでは原著論文に従って、同数の M 個にしてある。

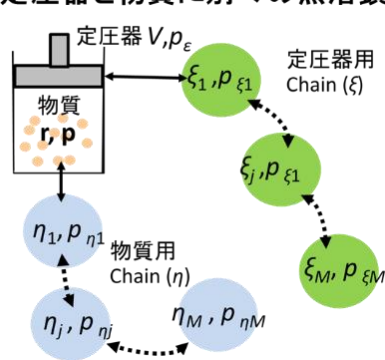
MTK 法も non-Hamiltonian MD の一種であるが、保存エネルギーとしての疑似ハミルトニアン (H'_{NPT}) は存在する (式(1))。様々な変数が出てくるが、 ϵ は定圧器と体積に関する変数を示す記号であり、また、 $\mathbf{r}_i$, $\mathbf{p}_i$, m_i は物質の、 η , p_η , Q は物質につなげた NHC 熱浴の、 ξ , p_ξ , Q' は定圧装置につなげた NHC 熱浴の、それぞれ座標、運動量、質

図 10.5.1 Nosé-Andersen 法による NPT-MD 法

A. 定圧器と物質に一本の熱浴鎖



B. 定圧器と物質に別々の熱浴鎖



量である。

$$H'_{MTK} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} + P_0 V \\ + \sum_{j=1}^M \left(\frac{p_{\eta j}^2}{2Q_j} + \frac{p_{\xi j}^2}{2Q'_j} \right) + kT_0 (g\eta_1 + \sum_{j=2}^M \eta_j + \sum_{j=1}^M \xi_j) \quad (10.5.1)$$

運動方程式は、(2a-f)の通り。これは、10.4 節の NPH_e-MD 法の運動方程式(10.4.19)に 10.3.6.4 の NHC 法の運動方程式 (10.3.6.4)を付け足して作成したもので、前述の通り MTK 方程式と呼ばれる。物質、定圧器、物質の熱浴、定圧器の熱浴、それぞれの座標と運動量が複雑に絡み合って温度と圧力を制御している。 D は前節と同じく、空間の次元で、通常は 3。

物質の方程式

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{r}_i \quad (10.5.2a)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \left(1 + \frac{D}{g}\right) \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{p}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad (10.5.2b)$$

体積と定圧器の方程式

$$\frac{dV}{dt} = DV \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \quad (10.5.2c)$$

$$\frac{dp_\varepsilon}{dt} = DV(P - P_0) + \frac{D}{g} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - \frac{p_{\xi 1}}{Q'_1} p_\varepsilon \quad (10.5.2d)$$

物質に結合している熱浴の方程式

$$\frac{d\eta_j}{dt} = \frac{p_{\eta j}}{Q_j}, j = 1, M \quad (10.5.2e)$$

$$\frac{dp_{\eta j}}{dt} = F_j - \frac{p_{\eta j+1}}{Q_{j+1}} p_{\eta j}, j = 1, M - 1 \quad (10.5.2f)$$

$$\frac{dp_{\eta M}}{dt} = F_M \quad (10.5.2g)$$

ただし

$$F_1 = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - DNkT_0, F_j = \frac{p_{\eta j-1}^2}{Q_{j-1}} - kT_0 \quad (j = 2, M) \quad (10.5.2h)$$

定圧器に結合している熱浴の方程式

$$\frac{d\xi_j}{dt} = \frac{p_{\xi j}}{Q_j}, j = 1, M \quad (10.5.2i)$$

$$\frac{dp_{\xi j}}{dt} = F'_j - \frac{p_{\xi j+1}}{Q'_{j+1}} p_{\xi j} \quad (10.5.2j)$$

$$\frac{dp_{\xi M}}{dt} = F'_M \quad (10.5.2k)$$

ただし

$$F'_1 = \frac{p_{\xi}^2}{W_{\xi}} - kT_0, \quad F'_j = \frac{p_{\xi j-1}^2}{Q_{j-1}} - kT_0 \quad (j = 2, M) \quad (10.5.2l)$$

運動方程式(2)について、簡単に説明する。物質に関する方程式 (2ab)において、座標の時間微分(2a)は、物質速度に加えて、定圧器の速度が加わっている。次に、物質の運動量(2b)の時間微分は、通常の力（右辺第 1 項）、定圧器（第 2 項）と熱浴（第 3 項）からの摩擦力が加わっている。

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \left(1 + \frac{D}{g}\right) \frac{p_{\xi}}{W} \mathbf{p}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad (\text{再 } 10.5.2b)$$

この右辺第 2 項の定圧器からの寄与に掛かっている $(1+D/g)$ は、拘束がなければ、 $D=3$, $g=3N$ なので、 $1+1/N$ である。10.4 節のおしまいで触れたとおり、この $1/N$ が足してあるために、位相空間の体積が変化せず、結果として、正しい NTP アンサンブルが実現できる。式(2cd)の体積と定圧器に関する方程式に出てくる定圧器の運動量 p_{ξ} は、10.4 節参照。物質の熱浴 η と定圧器の熱浴 ξ の方程式(2e-2l)は、よく似た形である。だが、 F_1 と F'_1 (式 2h と 2l) だけは、直接物質と定圧器に結合している部分なので、違った形になっている。

運動方程式(2)を解けば、疑似ハミルトニアン(1)は保存し、NTP アンサンブルが実現する (10.6.5 節参照)。

なお、MTK 法の運動方程式(2)を使った時間積分アルゴリズムも、Nosé 法から派生した他の方法と同じく、リウヴィル演算子から作成することができる (Tuckerman et al., 2006)。詳細は、ここには掲載しないので、原報を参照のこと。

最後になってしまったが、Nosé-Andersen 法の解説記事として、奥村(2009)が分かりやすく優れているので、是非、そちらも参照して欲しい。

付記：NPT-MD での圧力と物質密度

NPT-MD のアルゴリズムを、MTK 法を例に取って紹介したが、実は、筆者自身は MTK 法に限らず、NPT-MD を実装したことはない。それはともかく、世の中の応用ソフトを使って NPT-MD を実行する場合、留意すべき点がある。それは、圧力の値そのものは、強烈に揺らぐことが多い、ということである。例えば、1 気圧に設定したら、 ± 1000 気圧ぐらいの値になる、程度のことは普通である（マイナスの値も取ることに注意）。MD 初心者は、その揺らぎの大きさにびっくりして、何か設定を間違ったのではないかと焦ったりするが、心配することはない。

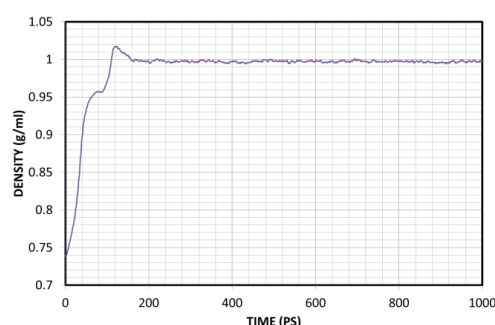
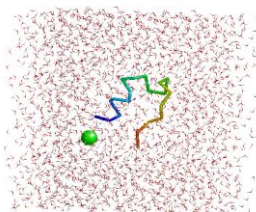
だが、「圧力が平衡に達したのはどう判断すればいいのか」という問題は残る。それに対する答えは、「物質の密度が一定になれば平衡に達したとみなす」である。例

として、シニョリンという極小タンパク質を水和して、Berendsen et al. (1984) の NTP-MD で 1 ns シミュレーションした結果を

載せる (図 1)¹²。タンパク質とイオンは入

っているけれど、対象系のほとんど水分子である。初期構造は、図ではよくわからないが、スカスカである (グラフの時刻 0 では、0.75

図 10.5.1 NTP-MD による密度変化の例。水和したシニョリンを、AmberTools15 で FF14 力場を使って計算。



g/ml)。だが、MD 計算を進めていくと、次

第に密度が高くなり、つまり、体積が縮んで、0.2 ns 程度で、1.0 g/ml に落ち着いて、圧平衡に達したことがわかる。というわけで、圧力が恐ろしく揺らいでも、密度をしっかりとモニターすれば、問題はない。

このように、NTP-MD では、初期構造の密度がいろいろ加減でも、正しい密度に調節してくれる。一方、NTV-MD では密度 (体積) は一定なので、初期構造の密度を正しく作ることが重要になる。なお、場合によっては、密度が一定になるまでは NTP-MD で行い、そのあとは NTV-MD で行うこともある。

10.6. 非ハミルトン力学によるアンサンブルの解析

以上、NVE、NTV、NTH_e、NTP 条件での MD 法を紹介した。これらのうちのいくつかは、2.10 節で紹介した非ハミルトン系の力学を用いて、その性質、つまり実現されるアンサンブルを導くことができる。以下では、その導き方の手順を示してから、本章で紹介した中から代表的なアルゴリズムを解析し、実現する系の分配関数を導いてみる。いくつかの方法については、重心運動のアンサンブルの影響も議論する。

10.6.1. 非ハミルトン力学による解析手順

個々のアンサンブルの議論に入る前に、Tuckerman et al (2001, 2010) で提唱されている、非ハミルトン系の一般的な解析方法を、2.10 節を復習しつつ、紹介する。第

¹² Berendsen の方法は、精密な物性計算ならいざ知らず、少なくとも、構造モデリングには十分である。

2章に合わせて、位相 $(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ は $\mathbf{x}$ と表記する。運動方程式

$$\dot{\mathbf{x}} = \boldsymbol{\xi}(\mathbf{x}, t) \quad (\text{再 2.10.1})$$

で実現する物質系の、平衡条件下における分配関数 Z の形を得るのが目的である。まず、この運動方程式を解いて得られる独立な保存量（拘束）をすべて洗い出す。その結果、次の n_c 個の量が保存（拘束）されるとする。

$$A_k(\mathbf{x}) = \lambda_k \quad (k = 1, \dots, n_c) \quad (\text{再 2.10.16})$$

さらに、位相空間圧縮性を計算し、

$$\kappa(\mathbf{x}, t) \equiv \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \boldsymbol{\xi}(\mathbf{x}, t) \quad (\text{再 2.10.2})$$

その κ を使って、

$$w(\mathbf{x}_t, t) = \int_0^t \kappa(\mathbf{x}_\tau, \tau) d\tau \quad (\text{再 2.10.5})$$

$$\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)} = \exp(-w(\mathbf{x}_t, t)) \quad (\text{再 2.10.7})$$

という順番で、位相空間計量 $\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}$ を求める。なお、熱平衡下では t 依存性は消しとよい。最後に、分配関数

$$Z = \int \prod_{k=1}^{n_c} \delta(A_k(\mathbf{x}) - \lambda_k) \sqrt{g(\mathbf{x})} d\mathbf{x} \quad (\text{再 2.10.18})$$

を求める。あとは、必要に応じて変形する。

この解析手順を使って、本章で紹介したアルゴリズムのいくつかについて、位相空間分布関数と分配関数を求めてみる。なお、8.1と8.4節で議論した、重心運動の凍結とアンサンブルの関係も議論する。その場合には、重心座標 $\mathbf{r}_G$ と運動量 $\mathbf{p}_G$ を明示的に扱えるように、実験室系の座標と運動量 $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, i=1, N$ を、直交座標からヤコビ座標に変換する（Jacobi, 1843、Scheck, 2018）¹³。ヤコビ座標の定義と性質の詳細は付録10A1に回すとして、さわりだけ書いておく。ヤコビ座標は、理論物理学の研究室出身者以外には、耳慣れない言葉だと思う（少なくとも、筆者は知らなかった）。だが、

¹³ ヤコビ座標が、Tuckerman et al. (2001) の原報で Nosé-Hoover や Nosé-Hoover chains の重心運動の効果の解析に使われた座標であるかどうかは、実は明記されていない。だが、原報では、「相対座標 (relative coordinate) に変換した」と記述されていて、これがヤコビ座標を示すのは、まず間違いないと思う。実は、筆者は、最初は「重心座標に対する相対座標 (2.3、2.4、8.1 節)」かな、と考えたのだが、すぐ、それだと辻褄が合わないのに気が付いた。というのは、その場合は、重心座標を分離しても、質点の N 個の座標は N 個のままであるからだ。質点の運動方程式は N 個のうち一つが不要になるから、 $N-1$ 個になるが、疑似ハミルトニアンや拡張系の運動方程式に現れる運動エネルギーは、 N 個の質点の運動量を使わないと計算できない。 $N-1$ では理屈に合わないのだ。困って、同僚の森下徹也氏に相談したところ、2体系の相対座標を拡張したヤコビ座標ならば、重心座標1つと $N-1$ 個の一般化座標に分けることができることを教えてもらった。この座標を試したところ、Tuckerman たちの議論に合致するのが、すぐに確かめられた。

理科系ならば誰でも、初等力学の2体問題で、実験室系の座標を相対座標と重心座標に分離する方法を習ったことがあるはず。この分離方法の拡張がヤコビ座標である。 N 体系の質量、座標、運動量、力 ($m_i, \mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, \mathbf{f}_i, i=1, \dots, N$) を直交座標系からヤコビ座標系 ($\mu_i, \boldsymbol{\rho}_i, \boldsymbol{\pi}_i, \mathbf{F}_i, i=1, \dots, N$) に変換すると、 N 番目のヤコビ座標 $\boldsymbol{\rho}_N$ は質点系全体の重心と一致するので、重心運動と、 $N-1$ 個の疑似的な質点の運動に分離できる。つまり、重心運動の影響を明示的に解析できる。また、直交座標→ヤコビ座標の変換のヤコビアンは1だから、正準変換なので、理論的な扱いが楽である。というわけで、以下の議論で、重心運動を分離する場合には、ヤコビ座標を使っている。

念のため書いておくが、ヤコビ座標は単に理論的な解析に用いるだけであって、ヤコビ座標でMDを実行するわけではないので、ご心配なく。

10.6.2. NVE-MD

まずは、単なる定エネルギー条件という例題で、上記の手続きを試してみる。これはハミルトン系だが、非ハミルトン系はハミルトン系を含有するので、適用可能である。2.5節の議論より、運動方程式は、

$$\dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \mathbf{x} \quad (10.6.2.1)$$

また、拘束条件（保存量）は、

$$\sum_{i=1}^n \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) = E_0 \quad (10.6.2.2)$$

である。ここで、位相空間圧縮性 κ は、第2.5.8節で説明した通り、

$$\kappa = \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i + \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \dot{\mathbf{p}}_i \right) = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \right) = 0 \quad (10.6.2.3)$$

だから、

$$w(\mathbf{x}_t, t) = \int_0^t \kappa(\mathbf{x}_\tau, \tau) d\tau = \int_0^t 0 d\tau = 0$$

$$\sqrt{g} = \exp(-w) = \exp(-0) = 1$$

なので、分配関数 Z は

$$Z = \int \delta \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - E_0 \right) \cdot 1 d\mathbf{x}$$

$$= \int \delta \left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - E_0 \right) d\mathbf{x} \quad (10.6.2.4)$$

という、ミクロカノニカル分配関数になる。

以上、NVE-MDがミクロカノニカルアンサンブルになることを、非ハミルトン系の解析方法を用いて示してみた。同様の方法で、次節以降、より複雑なアルゴリズムのアンサンブルを導いてみる。

実は、8.1と8.4節で少し触れたように、周期的で、かつ外力が掛からない孤立系では、エネルギー一定以外に、重心の運動量一定 $p_G(t)=p_G(0)$ と、重心位置と初期配置の間の $r_G(t)=r_G(0)+p_G(0)t$ という二つの拘束条件がある（周期系では角運動量は保存しないから、考慮なくていい）。その条件まで考慮したアンサンブルについては、Ray & Zhang (1999)がヤコビ座標を使って導出しているが、ここでは省略する。

10.6.3. NVT-MD (Gaussの拘束法)

今度は、10.3.2節のガウスの温度拘束法の「配位」分配関数（座標部分の分配関数）がカノニカル分布、つまり、 $\exp(-\beta U(\mathbf{r}))$ に比例する形、式(10.3.2.5)になることを示す。なお、式(10.3.2.2)では、自明なものとして、天下り的に定義した自由度 $g=3N-1$ は、ここでは、カノニカル分布にするための調節可能なパラメーター (adjustable parameter) として扱う。

分配関数の導出の前に、運動方程式(10.3.2.3)を、Nosé (1991)とEvans & Morris (2008)に倣い、ガウスの最小拘束原理を用いて導出する。まず、ガウスの最小拘束原理を説明する。原子 $i=1, N$ からなる系の、非ホロノミックな拘束条件

$$R(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = 0 \quad (10.6.3.1)$$

の下で運動するときの運動方程式は、原子 i に掛かる通常の力を $\mathbf{f}_i$ 、拘束力を $\mathbf{G}_i$ とすると、

$$m_i \ddot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{f}_i + \mathbf{G}_i \quad (10.6.3.2)$$

である。拘束条件(1)を時間微分すると、

$$\frac{d}{dt} R(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) = \frac{\partial R}{\partial \mathbf{r}} \cdot \frac{d\mathbf{r}}{dt} + \frac{\partial R}{\partial \dot{\mathbf{r}}} \cdot \frac{d\dot{\mathbf{r}}}{dt} + \frac{\partial R}{\partial t} = 0$$

であるが、これに、式(2)を代入し、左辺に拘束力に関する項をもってきて、さらに、 $\mathbf{p}$ 、 $\mathbf{r}$ 、 $\mathbf{G}$ を i について書き下すと、

$$\sum_{i=1}^N \frac{\partial R}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\mathbf{G}_i}{m_i} = - \sum_{i=1}^N \frac{\partial R}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\mathbf{f}_i}{m_i} - \sum_{i=1}^N \frac{\partial R}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \dot{\mathbf{r}}_i - \frac{\partial R}{\partial t} \equiv s(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, t) \quad (10.6.3.3)$$

になる。この式(3)の右辺は、とりあえず、拘束力にはよらない。で、この式の左辺の $\mathbf{G}$ の形には任意性がある。だが、ここで、**拘束力 $\mathbf{G}$ の絶対値が一番小さくなるように自然は働く**という「**ガウスの最小拘束原理**」を適用する。式(3)の左辺は内積だから

$$\frac{\mathbf{G}_i}{m_i} \propto \frac{\partial R}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (10.6.3.4)$$

を満たす拘束力 $\mathbf{G}$ が最小になり、これが実現する、ということになる。

ガウスの最小拘束原理に従って、運動方程式を導出してみよう。温度一定が拘束条件であるから、この場合は(1)の拘束条件は $\dot{\mathbf{r}}$ だけの関数になる。

$$R(\dot{\mathbf{r}}) \equiv \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} \dot{\mathbf{r}}_i^2 - \frac{g k_B T_0}{2} = 0 \quad (10.6.3.5)$$

すると、式(4)は(5)を微分して

$$\frac{\mathbf{G}_i}{m_i} \propto \frac{\partial R}{\partial \dot{\mathbf{r}}_i} = m_i \dot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{p}_i \quad (10.6.3.6)$$

だから、要するに、拘束力 $\mathbf{G}_i$ はそれぞれの運動量 $\mathbf{p}_i$ に比例するように取ればいい。それで比例定数を ζ として、運動方程式(2)に入れると、

$$m_i \ddot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{f}_i + \zeta \mathbf{p}_i \quad (\text{再 } 10.3.2.3)$$

この時点では、 ζ は未定乗数なので、なんらかの方法で決めないといけない。そこで、拘束条件(6)を時間で微分して、 $\mathbf{r}$ の2階微分(加速度)を含む形にすると、

$$\sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \ddot{\mathbf{r}} = 0$$

なので、これに(10.3.2.3)を整理して代入し、

$$0 = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\mathbf{f}_i + \zeta \mathbf{p}_i}{m_i}$$

ζ について解けば、

$$\zeta = - \frac{\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i \cdot \mathbf{f}_i}{m_i}}{\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i}} \quad (\text{再 } 10.3.2.4)$$

となる。つまり、式(10.3.2.4と5)が、温度を拘束した場合の運動方程式である。これ以降の議論がしやすいように、座標、運動量の一階微分($\dot{\mathbf{r}}$ 、 $\dot{\mathbf{p}}$ 、つまり $\dot{\mathbf{x}}$)に関する形に直しておく。

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (10.6.3.7a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{f}_i + \zeta \mathbf{p}_i = \mathbf{f}_i - \frac{\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i \cdot \mathbf{f}_i}{m_i}}{\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i}} \mathbf{p}_i \quad (10.6.3.7b)$$

運動方程式が求まったところで、これ以降は Tuckerman et al (2010) に倣って、この非ハミルトン系の分配関数を求めてみる。拘束条件は、式(5)である。また位相空間圧縮性は(7ab)を代入すると、力 $\mathbf{f}_i$ は $\mathbf{r}$ のみの関数で $\mathbf{p}$ に依らないから $\mathbf{p}_i$ での偏微分は0、また、 $\mathbf{p}_i$ の $\mathbf{r}_i$ での偏微分も0であるから

$$\begin{aligned} \kappa(\mathbf{x}, t) &= \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) \\ &= \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} (\mathbf{f}_i + \zeta \mathbf{p}_i) \right) = \sum_{i=1}^N \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \cdot (\zeta \mathbf{p}_i) \\ &= \sum_{i=1}^N \left(\zeta \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \cdot \mathbf{p}_i + \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial \zeta}{\partial \mathbf{p}_i} \right) = \sum_{i=1}^N \left(3\zeta + \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial \zeta}{\partial \mathbf{p}_i} \right) = 3N\zeta + \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial \zeta}{\partial \mathbf{p}_i} = \# \end{aligned}$$

になる。さて、 ζ の $\mathbf{p}$ による偏微分の項だが、 ζ の定義(10.3.2.4)を繰り返し使うと、

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial \zeta}{\partial \mathbf{p}_i} &= - \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \left(\frac{\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j \cdot \mathbf{f}_j}{m_j}}{\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j}} \right) \\
 &= - \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \left(\frac{\frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j \cdot \mathbf{f}_j}{m_j}}{\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j}} - \frac{\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j \cdot \mathbf{f}_j}{m_j}}{\left(\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j} \right)^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j} \right) \\
 &= - \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \cdot \left(\frac{\frac{\mathbf{f}_i}{m_i}}{\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j}} - \frac{\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j \cdot \mathbf{f}_j}{m_j}}{\left(\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j} \right)^2} 2\mathbf{p}_i \right) = - \frac{\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i \cdot \mathbf{f}_i}{m_i}}{\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j}} + 2 \frac{\sum_{j=1}^N \frac{\mathbf{p}_j \cdot \mathbf{f}_j}{m_j}}{\sum_{j=1}^N \frac{p_j^2}{m_j}} \\
 &= \zeta - 2\zeta = -\zeta
 \end{aligned}$$

と簡単になるので#に戻して、結局、

$$\kappa = \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = 3N\zeta - \zeta = (3N-1)\zeta \quad (10.6.3.8)$$

という形で圧縮性 κ が求まる。 ζ に掛かる係数が $(3N-1)$ になのに留意しつつ（「自由度かな」とカンを働かせてほしい）、先に進む。

$\kappa \rightarrow w \rightarrow \sqrt{g}$ と求めていくために、 κ の表式から ζ を消して、 U や T で表したい。そのため、 U の時間微分を計算してみる。途中の変形で、力や運動量の定義を使うと、

$$\frac{dU}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = - \sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i \cdot \frac{\mathbf{p}_i}{m_i}$$

となるが、これは ζ の分子であり、さらに p_i^2/m_i の和は運動エネルギー $\times 2$ なので、分母を自由度 g の系の温度 T に変換すれば、

$$\frac{dU}{dt} = \zeta \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} = \zeta g k T$$

になる。つまり

$$\zeta = \frac{1}{g k T} \frac{dU}{dt}$$

だから、これを(8)の κ に代入して、

$$\kappa = \frac{3N-1}{g k T} \frac{dU}{dt}$$

この κ を(2.10.4)に代入し、さらに(2.10.7)を使えば

$$w = \frac{3N-1}{g k T} U$$

$$\sqrt{g} = \exp\left(-\frac{3N-1}{g k T} U\right)$$

を得ることができる（ $\sqrt{g}$ は自由度 g とは無関係なので注意！）。分配関数(2.10.18)

は、この $\sqrt{g}$ と拘束条件(5)を使って

$$Z = \int \delta\left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} - \frac{g k T_0}{2}\right) \exp\left(-\frac{3N-1}{g k T} U(\mathbf{r})\right) d\mathbf{x}$$

と表される。この式で、温度 T は一定値 T_0 に拘束されているから、 T_0 と書いてよい。一方、自由度 g は、もし、

$$g = 3N - 1 \quad (10.3.3 \text{ 再})$$

と設定すれば、 $e^{-\beta U(\mathbf{r})}$ の形になる。つまり、座標空間はカノニカル分布になる。

以上、まとめると、ガウスの拘束法の分配関数は、自由度を $g=3N-1$ と設定すれば、

$$Z(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \int \delta\left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} - \frac{g k T_0}{2}\right) d\mathbf{p} \int \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r})}{k T_0}\right) d\mathbf{r} \quad (10.6.3.10)$$

の形に（定数は除く）、位相空間分布関数は、

$$\phi(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \propto \delta\left(\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} - \frac{g k T_0}{2}\right) \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r})}{k T_0}\right) \quad (\text{再 } 10.3.2.5)$$

の形になる。つまり、配位（座標）空間は、カノニカルアンサンブルになることが示された。

10.6.4. NVT-MD (Nosé-Hoover 法)

これ以降は、Nosé 法から派生した方法を二つ解析することにする。まずは、カノニカル MD の代表的方法と言える、NH 法（10.3.5 節）の位相空間分布関数と分配関数を求めてみよう。

運動方程式は、(10.3.5.3a-d)、保存量は(10.3.5.2)の H'_{NH} である。仮想的なエネルギーなので、' が付けてある。

$$H'_{NH} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + g k T_0 \eta \quad (10.3.5.2 \text{ 再})$$

後の便宜のため、物質系部分のハミルトニアンを $H(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ と書くと、 H'_{NH} の初期値を E' とすれば、拘束条件が、

$$H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + g k T_0 \eta - E' = 0 \quad (10.6.4.1)$$

になる。実は、先に挙げた外力 $\sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i = 0$ の時には、重心運動を考慮しないといけなくなるが、この件はとりあえず棚上げして、先に進む。

[1] 重心運動を考慮しない場合

位相空間圧縮性(2.10.2)は、物質 $(\mathbf{r}, \mathbf{p})$ だけでなく、熱浴 (η, p_η) まで位相 $\mathbf{x}$ の要素として扱い、計算する。運動方程式(10.3.5.3)を代入すれば $\partial \dot{\mathbf{p}}_i / \partial \mathbf{p}_i$ 以外の項は全て 0 になるので、

$$\begin{aligned}\kappa(\mathbf{x}, t) &= \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) + \frac{\partial \dot{\eta}}{\partial \eta} + \frac{\partial \dot{p}_\eta}{\partial p_\eta} = \cdots = \sum_{i=1}^N \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \left(\mathbf{f}_i - \mathbf{p}_i \frac{p_\eta}{Q} \right) \\ &= -\frac{p_\eta}{Q} \sum_{i=1}^N \frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial \mathbf{p}_i} = -\frac{3Np_\eta}{Q} = -3N\dot{\eta}\end{aligned}\quad (10.6.4.2)$$

という、時間で積分するのに、おあつらえ向きの形になる。例によって、 $\kappa \rightarrow w \rightarrow \sqrt{g}$ と求めていけば、

$$\sqrt{g} = \exp(3N\eta) \quad (10.6.4.3)$$

が得られる。これと拘束条件(1)を使えば、分配関数(2.10.18)は

$$Z = \int \delta(H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta - E') e^{3N\eta} d\mathbf{r} d\mathbf{p} dp_\eta d\eta = *$$

ここで、 δ 関数の積分に、10.3.4節と同様に公式(10.3.22)を利用する¹⁴。そのために、*の δ 関数の入力、つまり(11)の右辺を η の関数 $f(\eta)$ とみなすと、

$$f(\eta) \equiv H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta - E'$$

これは、

$$\eta_0 = \frac{1}{gkT_0} \left(E' - H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{p_\eta^2}{2Q} \right)$$

のときだけ $f(\eta_0)=0$ の値を取り、 $f'(\eta_0)=gkT_0$ なので、公式(10.3.4.9)より、

$$\delta(f(\eta)) = \frac{\delta(\eta-\eta_0)}{|f'(\eta_0)|} = \frac{\delta(\eta-\eta_0)}{gkT_0}$$

になる。これを*に代入し、さらに δ 関数の基本的な公式を使って、 η について積分すると、

$$* = \int \frac{\delta(\eta-\eta_0)}{gkT_0} e^{3N\eta} d\eta d\mathbf{r} d\mathbf{p} dp_\eta = \int \frac{e^{3N\eta_0}}{gkT_0} d\mathbf{r} d\mathbf{p} dp_\eta$$

が得られるで、 η_0 を入れて変形すれば、

$$\begin{aligned}&= \frac{1}{gkT_0} \int \exp \left(\frac{3N}{gkT_0} \left(E' - H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - \frac{p_\eta^2}{2Q} \right) \right) d\mathbf{r} d\mathbf{p} dp_\eta \\ &= \frac{1}{gkT_0} \exp \left(\frac{3NE'}{gkT_0} \right) \int \exp \left(-\frac{3N}{gkT_0} \frac{p_\eta^2}{2Q} \right) dp_\eta \int \exp \left(-\frac{3N}{gkT_0} H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \right) d\mathbf{r} d\mathbf{p}\end{aligned}$$

積分の前に掛かっている係数と p_η に関する積分は本質には関係ないので、まとめて A と置いてしまってよい。また、自由度 g はこの場合は最初から $3N$ である(10.3.4節のNosé法で $3N$ としたあと、そのまま数学的に変換したのがNH法だから)。ただし、前節の拘束法のときのように、「カノニカルアンサンブルを実現させるには、 $g=3N$ が適

¹⁴ やってることは、10.3.4節のNoséのオリジナルな方法の位相空間分布関数の導出と、本質的に同じである。

切だからこれを採用した」と考えても構わない。いずれにせよ、 $g=3N$ を代入すると、最終的に NH 法の分配関数 Z は係数を A と置いて、

$$Z = A \int \exp\left(-\frac{H(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{kT_0}\right) d\mathbf{r} d\mathbf{p} \quad (10.6.4.4)$$

また、位相空間分布関数は

$$\phi(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \propto \exp\left(-\frac{H(\mathbf{r}, \mathbf{p})}{kT_0}\right)$$

になる。これは、まさに、温度一定の熱浴に接した物質系で実現する、カノニカル分布である。

分配関数を、Gauss 法 (10.6.3.10) と NH 法 (4) で比べれば、前者は配位 (座標) 空間のみがカノニカル分布になっているのに対し、後者は座標・運動量の両方からなる位相空間全体がカノニカル分布になっている。

[2] 重心運動を考慮する場合

ここで立ち止り、Tuckerman et al. (2001) に倣って、NH 法での、重心の並進運動の件を議論してみる。結論を書いてしまうと、重心運動を止めない限り、カノニカルアンサンブルでなくなってしまう (Nosé, 1984b, Cho et al., 1993, Tuckerman et al., 2001)。だが、逆に重心を止めれば、カノニカルアンサンブルになることもわかっている。そもそも、MD では、重心運動 (速度) は 0 に設定するのが、デフォルトのプロトコルである。だから、心配することはない。

以下、第2章 2.4 節の定義の通り、系の重心 $\mathbf{r}_G$ 、重心の運動量 $\mathbf{p}_G$ 、質量の合計を m_G と記述する。計算対象の物質系にトータルで外力が働かない場合は、力の合計は 0、つまり、

$$\sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i = 0 \quad (10.6.4.5)$$

このとき、NVE-MD では $\mathbf{p}_G$ 自体が保存量になるが (2.3 節)、ここで扱う NH 法の場合は、 $\mathbf{p}_G e^\eta$ が保存量になる。つまり、ある 3 次元の定数ベクトル $\mathbf{K}$ を使って、

$$\mathbf{p}_G e^\eta = \mathbf{K} \quad (10.6.4.6)$$

が成り立つ。式(6)は、左辺を時間 t で微分して運動方程式 (10.3.5.3) を適宜代入すると 0 になることから、簡単に証明できる。 $\mathbf{K}$ は、系の全運動量 $\mathbf{p}_G$ と熱浴 η の両方の初期値によって一定値に決まる。 $\mathbf{p}_G$ は 3 次元ベクトルだから、式(6)の条件は、 x, y, z 合わせて 3 つに思えるが、実は 1 つである。というのは、式(6)で $\mathbf{p}_G$ と $\mathbf{K}$ の xyz 成分を別々に書いて変形すると、

$$\frac{p_{Gx}}{K_x} = \frac{p_{Gy}}{K_y} = \frac{p_{Gz}}{K_z} = e^{-\eta} \quad (10.6.4.7)$$

になるので、 $\mathbf{p}_G$ の 3 成分のうち独立なのは 1 つだけで、その 1 つが決まればあとの 2 つは自動的に決まってしまうからである。それで、拘束条件としては、重心運動量の

絶対値 $|\mathbf{p}_G| = p_G$ と定数 $|\mathbf{K}| = K$ の関係のみ、つまり条件(6)ではなく、

$$p_G e^\eta = K \quad (10.6.4.8)$$

を使う。

以下、ハミルトニアン H'_{NH} (式 10.3.5.2) による拘束条件(1)と、運動方程式 (10.3.5.3) を、重心座標 $\mathbf{r}_G$ と運動量 $\mathbf{p}_G$ を明示的に扱えるように、実験室系の座標と運動量 $\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i, i=1, N$ を、ヤコビ座標に変換する。

NH 法の疑似ハミルトニアン (10.6.3.2) と運動方程式 (10.6.3.3) を、 $(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \eta, p_\eta)$ から $(\boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\pi}, \mathbf{r}_G, \mathbf{p}_G, \eta, p_\eta)$ へと変換すると以下の通りになる。前述のように、重心の座標、運動量、質量 $\mathbf{r}_G, \mathbf{p}_G, m_G$ は、ヤコビ座標においては $\boldsymbol{\rho}_G, \boldsymbol{\pi}_G, \mu_G$ と記述されるが、重心を分離したことがわかるように、そのまま $\mathbf{r}_G, \mathbf{p}_G, m_G$ と表記している。

$$H'_{NH} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{2\mu_i} + \frac{p_G^2}{2m_G} + U(\boldsymbol{\rho}, \mathbf{r}_G) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta \quad (10.6.4.9)$$

$$\frac{d\boldsymbol{\rho}_i}{dt} = \frac{\boldsymbol{\pi}_i}{\mu_i}, \quad i = 1, \dots, N-1 \quad (10.6.4.10a)$$

$$\frac{d\boldsymbol{\pi}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \boldsymbol{\pi}_i \frac{p_\eta}{Q}, \quad i = 1, \dots, N-1 \quad (10.6.4.10b)$$

$$\frac{d\eta}{dt} = \frac{p_\eta}{Q} \quad (10.6.4.10c)$$

$$\frac{dp_\eta}{dt} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{\mu_i} + \frac{p_G^2}{m_G} - gkT_0 \quad (10.6.4.10d)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_G}{dt} = -\frac{p_\eta}{Q} \mathbf{p}_G \quad (10.6.4.10e)$$

$$\frac{d\mathbf{r}_G}{dt} = \frac{\mathbf{p}_G}{m_G} \quad (10.6.4.10f)$$

(10e)の右辺には、一般的には外力の合計 $\mathbf{f}_G$ が加わるはずだが、これは、今回の条件 (5) により 0 だから、式には入らない。また、(10e, f)の $\mathbf{p}_G$ は、式(8)のときの議論により、スカラーになる。

$$\frac{dp_G}{dt} = -\frac{p_\eta}{Q} p_G \quad (10.6.4.10e')$$

$$\frac{dr_G}{dt} = \frac{p_G}{m_G} \quad (10.6.4.10f')$$

なお、重心座標 $\mathbf{r}_G$ がどこにあっても系のダイナミクスに影響が出ないので、これ以降は(10f, f')は、議論から抜く。

疑似ハミルトニアン (9)の物質系の部分のハミルトニアンを $H(\boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\pi}, p_G)$ とおき ($\mathbf{r}_G$ は上述の理由で抜く)、拘束値を E' とすれば、拘束条件は次式になる。

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{\pi}, p_G) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta - E' = 0 \quad (10.6.4.11)$$

さて、拘束条件 (8)(11)の下で、運動方程式(10)を解いて実現するアンサンブルを、非ハミルトン力学で導いてみる。例によって圧縮性 κ を計算すると

$$\begin{aligned} \kappa(\mathbf{x}, t) &= \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^{N-1} \left(\frac{\partial \dot{p}_i}{\partial p_i} + \frac{\partial \dot{\pi}_i}{\partial \pi_i} \right) + \frac{\partial \dot{p}_G}{\partial p_G} + \frac{\partial \dot{\eta}}{\partial \eta} + \frac{\partial \dot{p}_\eta}{\partial p_\eta} \\ &= \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\partial}{\partial \pi_i} \left(\mathbf{F}_i - \pi_i \frac{p_\eta}{Q} \right) - \frac{\partial}{\partial p_G} \left(p_G \frac{p_\eta}{Q} \right) = -\frac{p_\eta}{Q} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\partial \pi_i}{\partial \pi_i} - \frac{p_\eta}{Q} \frac{\partial p_G}{\partial p_G} \\ &= -\frac{3(N-1)+1}{Q} p_\eta = -[3(N-1)+1]\dot{\eta} \end{aligned} \quad (10.6.4.12)$$

となる。さらに、 $\kappa \rightarrow w \rightarrow \sqrt{g}$ と求めていけば、

$$\sqrt{g} = \exp([(3N-1)+1]\eta) \quad (10.6.4.13)$$

が得られる。これと拘束条件(8)(11)を使えば、分配関数(2.10.18)は

$$\begin{aligned} Z &= \int \delta(p_G e^\eta - K) \delta \left(H(\mathbf{p}, \mathbf{\pi}, p_G) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta - E' \right) e^{((3N-1)+1)\eta} \\ &\quad d^{N-1}\mathbf{p} d^{N-1}\mathbf{\pi} dp_G dp_\eta d\eta \end{aligned} \quad (10.6.4.14)$$

(14)を η と p_η について積分すると、

$$Z = \frac{1}{K} \int d^{N-1}\mathbf{p} \int dp_G \int d\mathbf{\pi}^{N-1} \frac{\left(\frac{K}{p_G}\right)^{3(N-1)+1}}{\sqrt{E' - H(\mathbf{p}, \mathbf{\pi}, p_G) - gkT_0 \ln\left(\frac{K}{p_G}\right)}} \quad (10.6.4.15)$$

である。

この式(15)で重要なのは、非積分関数が、 $e^{-\beta H}$ ではなく、別物になってしまっている、つまり、「物質系の質点に掛かる力の総和が0のときには(式(5))、NH法はカノニカルアンサンブルを生成しない」という悲しいお知らせである。MDで扱う力は、普通は物質系の内部相互作用だけだから、総和が0の条件にあてはまってしまう。これは由々しき問題である。

だが、幸いなことに、原著論文 (Tuckerman et al., 2001) には、あっさりと「 $K=0$ 、すなわち、 $p_G(0)=0$ という特殊条件を選べば、同じ方法で解析すると、 $(N-1)VT$ アンサンブルの位相空間分布関数を得ることができる」と書いてある。つまり、重心運動を最初から止めてしまえば、自由度 $3(N-1)$ のカノニカルアンサンブルになる、ということである。以下、それを簡単に示しておく。式(9)(10)で、 $\mathbf{r}_G, \mathbf{p}_G$ を0にすれば、

$$H'_{NH} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{2\mu_i} + U(\mathbf{p}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + gkT_0\eta \quad (10.6.4.16)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \frac{\mathbf{\pi}_i}{\mu_i}, \quad i = 1, \dots, N-1$$

$$\frac{d\pi_i}{dt} = \mathbf{F}_i - \pi_i \frac{p_\eta}{Q}, \quad i = 1, \dots, N-1$$

$$\frac{d\eta}{dt} = \frac{p_\eta}{Q}$$

$$\frac{dp_\eta}{dt} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{2\mu_i} - gkT_0 \quad (10.6.4.17)$$

になる。 H'_{NH} (16)は式(10.3.5.2)で、運動方程式(17)は式(10.3.5.3)で、 N の代わりに $N-1$ と置いたものに等しい。だから、式(4)を導いたときの議論が、自由度を $3(N-1)$ に変えるだけで、そのまま成り立ち、カノニカルアンサンブル、つまり位相空間分布関数が $e^{-\beta H}$ に比例することがわかる。

すでに述べたように、ヤコビ座標は単に理論的な議論のために導入しただけで、「ヤコビ座標を用いて MD を行う」わけではないので、ご安心を。「疑似コード 10.3.5.1 のアルゴリズムで普通の三次元直交座標を使い」、「第 8.4 節で紹介した方法で初期速度（と、誤差の蓄積が嫌ならば、ステップ毎の瞬間速度）から重心運動を抜き」、「自由度 $3(N-1)$ を使って温度を計算する」、この三つを行えば、NH 法でカノニカルアンサンブルが実現する。何も心配することはない。メデタシメデタシ。

10.6.5. NPT-MD (MTK 法)

最後に、10.5 節の NTP-MD の一種の MTK 法のアンサンブルを求める。結果を先走ると、物質系の重心運動の有無に関わらず、NTP アンサンブル、つまり、位相空間分布関数が

$$\phi_{NTP}(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \propto \exp(-\beta(H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + PV)) \quad (\text{再 } 9.1.7)$$

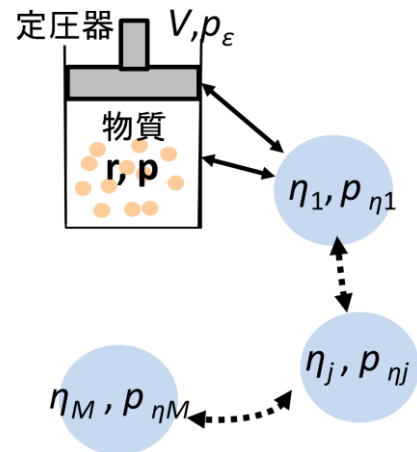
になる。

本節では、少し手抜きをして、図 10.5.1B の NHC 二本鎖ではなく、図 1 の一本鎖の系について考える。Tuckerman et al. (2001) の原報が一本鎖を扱っていること、一本鎖だけでも充分数学的に複雑であること、一本鎖で本質的なことは証明できると、と言い訳しておく。

保存量の疑似ハミルトニアン H'_{NPT} は、二本鎖の熱浴(10.5.1)よりも簡単で、

$$H'_{MTK} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_\epsilon^2}{2W_\epsilon} + P_0 V + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta j}^2}{2Q_j} + kT_0[(g+1)\eta_1 + \sum_{j=2}^M \eta_j]$$

図 10.6.5.1 一本の NHC 鎖に、物質と定圧器をつなぐ。



(10.6.5.1)

になる。一番目の熱浴 η_1 に $(g+1)$ が掛かっているのは、 g は物質の自由度（とりあえず、これから決めるパラメーター）、 1 は定圧器の自由度である。また、運動方程式 (10.5.2) も以下のように簡単になる。

$$\begin{aligned}
\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} &= \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{r}_i \\
\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} &= \mathbf{f}_i - \left(1 + \frac{D}{g}\right) \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{p}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \\
\frac{dV}{dt} &= DV \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \\
\frac{dp_\varepsilon}{dt} &= DV(P - P_0) + \frac{D}{g} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} p_\varepsilon \\
\frac{d\eta_j}{dt} &= \frac{p_{\eta_j}}{Q_j}, j = 1, M \\
\frac{dp_{\eta_1}}{dt} &= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \frac{p_\varepsilon^2}{W_\varepsilon} - (g+1)kT_0 - \frac{p_{\eta_2}}{Q_2} p_{\eta_1} \\
\frac{dp_{\eta_j}}{dt} &= \frac{p_{\eta_{j-1}}^2}{Q_{j-1}} - kT_0 - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j}, j = 2, M-1 \\
\frac{dp_{\eta_M}}{dt} &= \frac{p_{\eta_{M-1}}^2}{Q_{M-1}} - kT_0
\end{aligned} \tag{10.6.5.2}$$

この運動方程式の位相空間圧縮性 κ は

$$\begin{aligned}
\kappa &= \nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) + \frac{\partial \dot{V}}{\partial V} + \frac{\partial \dot{p}_\varepsilon}{\partial p_\varepsilon} + \sum_{j=1}^M \left(\frac{\partial \dot{\eta}_j}{\partial \eta_j} + \frac{\partial \dot{p}_{\eta_j}}{\partial p_{\eta_j}} \right) \\
&\quad 0 \text{ になる項を除くと} \\
&= \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}{\partial \mathbf{r}_i} + \frac{\partial \dot{\mathbf{p}}_i}{\partial \mathbf{p}_i} \right) + \frac{\partial \dot{V}}{\partial V} + \frac{\partial \dot{p}_\varepsilon}{\partial p_\varepsilon} + \sum_{j=1}^M \frac{\partial \dot{p}_{\eta_j}}{\partial p_{\eta_j}} \\
&= \frac{NDp_\varepsilon}{W_\varepsilon} - N \left(1 + \frac{D}{g} \right) \frac{Dp_\varepsilon}{W_\varepsilon} - \frac{NDp_{\eta_1}}{Q_1} + \frac{Dp_\varepsilon}{W_\varepsilon} - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} - \sum_{j=2}^M \frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \\
&= \left(\frac{g-DN}{g} \right) \frac{Dp_\varepsilon}{W_\varepsilon} - \frac{(DN+1)p_{\eta_1}}{Q_1} - \sum_{j=2}^M \frac{p_{\eta_j}}{Q_j}
\end{aligned}$$

さて、 $p_\varepsilon/W_\varepsilon$ の係数を 0 にするために、 $g=DN$ とおく。

これは、拘束がないので自由度が $3N$ ということである。すると、

$$= -\frac{(DN+1)p_{\eta_1}}{Q_1} - \sum_{j=2}^M \frac{p_{\eta_j}}{Q_j} = -(DN+1)\eta_1 - \sum_{j=2}^M \eta_j$$

という、時間で積分するのに、おあつらえ向きの形になる。そして、 $\kappa \rightarrow w \rightarrow \sqrt{g}$ と求めて、最後に

$$\eta_c = \sum_{j=2}^M \eta_j$$

とおけば

$$\sqrt{g} = \exp[(DN + 1)\eta_1 + \eta_c] \quad (10.6.5.3)$$

が得られる。拘束条件は、(1)の疑似ハミルトニアンが一定値 E' に等しい、つまり、

$$H'_{MTK} = H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) + \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} + P_0V + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j} + kT_0((DN + 1)\eta_1 + \eta_c) = E' \quad (10.6.5.4)$$

である。 $H(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ は物質系のハミルトニアン。

まずは、 $\sum \mathbf{f}_i \neq 0$ の場合のアンサンブルを求める。すると、拘束条件は、式(4)のみになる。このとき、分配関数(2.10.18)は

$$\begin{aligned} Z &= \int \delta(H'_{NTP} - E') \exp[(DN + 1)\eta_1 + \eta_c] dV d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} d^M p_\eta d\eta_1 d\eta_c dp_\varepsilon = \\ &\quad \eta_1 \text{ を変数にしてデルタ関数を積分すると、} \\ &= \int \exp \left[(DN + 1) \frac{1}{kT_0(DN + 1)} \left(E' - H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} - P_0V - \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j} - kT_0\eta_c \right) \right. \\ &\quad \left. + \eta_c \right] dV d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} d^M p_\eta d\eta_c dp_\varepsilon \\ &= \int \exp \left[\frac{1}{kT_0} \left(E' - H(\mathbf{p}, \mathbf{r}) - \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} - P_0V - \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j} \right) \right] dV d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} d^M p_\eta dp_\varepsilon \end{aligned}$$

η_c は、非積分関数から消えるのに注意。積分変数を整理して、最終的に、

$$Z = e^{-\frac{E'}{kT_0}} \int e^{-\frac{1}{kT_0} \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon}} dp_\varepsilon \int e^{-\frac{1}{kT_0} \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j}} d^M p_\eta \int e^{-\frac{P_0V}{kT_0}} dV \int e^{-\frac{H(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT_0}} d^N \mathbf{r} d^N \mathbf{p} \quad (10.6.5.5)$$

の形になる。式(5)の黄色の部分¹は、位相空間分布関数が $e^{-\beta(H+PV)}$ に比例すること、つまり、生成されるアンサンブルがNTP アンサンブル(9.1.7)であることを示している。

というわけで、MTK 法で $\sum \mathbf{f}_i \neq 0$ の場合は、NTP アンサンブルになることがわかった。では、 $\sum \mathbf{f}_i = 0$ の場合のアンサンブルはどうなるのか、というと、やはりNTP アンサンブルになることが証明されている (Tuckerman et al., 2001)。ただし、一般的な証明は、数学的にかなりごたごたしているので、ここで紹介するのはやめる。以下では、重心速度を0に止めた場合に限定して、NTP アンサンブルになることを示しておく。

$\sum \mathbf{f}_i = 0$ のときは、(1)の保存エネルギー H'_{MTK} に加えて、10.6.4 節に類似の、物質系の重心の運動量 $\mathbf{p}_c$ に関する次式が拘束条件になる (K は初期条件により決まる定数)。

$$p_G \exp \left[\left(1 + \frac{D}{g} \right) \varepsilon + \eta_1 \right] = K \quad (10.6.5.6)$$

さらに、例によって、物質系の位相 $(\mathbf{p}, \mathbf{r})$ をヤコビ座標 $(\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\rho}, \mathbf{p}_G, \mathbf{r}_G)$ に直し、系のダイナミクスに無関係な $\mathbf{r}_G$ を省いて、保存エネルギーと運動方程式を書き直せば、

$$H'_{MTK} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{2\mu_i} + \frac{\mathbf{p}_G^2}{2m_G} + U(\boldsymbol{\rho}) + \frac{p_\varepsilon^2}{2W_\varepsilon} + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta j}^2}{2Q_j} + gkT_0\eta_1 + kT_0\eta_c + P_0V \quad (10.6.5.7)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \frac{\boldsymbol{\pi}_i}{\mu_i} + \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{p}_i, \quad i = 1, \dots, N-1$$

$$\frac{d\boldsymbol{\pi}_i}{dt} = \mathbf{f}_i - \left(1 + \frac{D}{g} \right) \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \boldsymbol{\pi}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i, \quad i = 1, \dots, N-1$$

$$\frac{d\mathbf{p}_G}{dt} = - \left(1 + \frac{D}{g} \right) \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon} \mathbf{p}_G - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \mathbf{p}_G$$

$$\frac{dV}{dt} = DV \frac{p_\varepsilon}{W_\varepsilon}$$

$$\frac{dp_\varepsilon}{dt} = DV(P - P_0) + \frac{D}{g} \left(\sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{m_i} + \frac{\mathbf{p}_G^2}{m_G} \right) - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} p_\varepsilon$$

$$\frac{dp_{\eta j}}{dt} = \frac{p_{\eta j}}{Q_j}, \quad j = 1, \dots, M$$

$$\frac{dp_{\eta 1}}{dt} = \left[\sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{m_i} + \frac{\mathbf{p}_G^2}{m_G} + \frac{p_\varepsilon^2}{W_\varepsilon} - gkT_0 \right] - p_{\eta 1} \frac{p_{\eta 2}}{Q_2}$$

$$\frac{dp_{\eta j}}{dt} = \left[\frac{p_{\eta j-1}^2}{Q_{j-1}} - kT_0 \right] - p_{\eta j} \frac{p_{\eta j+1}}{Q_{j+1}}, \quad j = 2, \dots, M-1$$

$$\frac{dp_{\eta M}}{dt} = \left[\frac{p_{\eta M-1}^2}{Q_{M-1}} - kT_0 \right] \quad (10.6.5.8)$$

重心の初期速度が0という条件では式(6)で $k=0$ だから、常に $p_\varepsilon=0$ 。これを、式(7)(8)に入れば、結局、式(1)(2)で、 N を $N-1$ に置き換えただけの式になる。だから、得られる分配関数は、式(5)で $N \rightarrow N-1$ に変えただけになる。つまり、重心運動を最初から止めてしまえば、NTP アンサンブル、正確には $(N-1)$ TP アンサンブルが実現する。

10.6.6. 重心凍結

かくして、10.6 節では、いくつかの方法を選んで、非ハミルトニアン力学で実現されるアンサンブルを調べた結果、「物質系の重心速度を0に凍結してしまえば良い」という結論に達したわけである。では、なぜ、物質系の重心の自由度が残っている

と、問題なのか？ それは、重心速度分布がマクスウェル＝ボルツマン分布（MB 分布、詳細は 13 章）にならないからである。

第 8.1 節で紹介した、自由度の熱力学的定義を再掲してみる。

「定義 B（熱力学的）：熱平衡状態において時間平均 $k_B T/2$ の運動エネルギーが分配される数のことを自由度と呼ぶ。」

だが、一般的に MD において、物質系の重心速度が平均 $k_B T/2$ になる保証はない。また、NVE-MD ならば重心に対して $k_B T/2$ の初期速度を与えればその速度は一定のままだが、速度分布に揺らぎがないのだから、当然 MB 分布にならない。本章で紹介した NTV-MD や NTP-MD でも、物質系の重心速度分布は MB 分布になる保証は全くない。つまり、熱平衡とは呼べない状態になるのである。

というわけで、少なくとも本章で紹介した方法では、重心速度を 0 に凍結にして、重心の自由度を除く必要があるわけである。

第 10 章のまとめ

以上、いくつかのアンサンブルを MD で実現するための温度や圧力の制御アルゴリズムとその理論的な背景を解説した。

特に、重要なアルゴリズムに関しては、実現されるアンサンブルを、非ハミルトン力学に基づいて、導いてみた。面倒な数学的議論を重ねると、物質系全体の重心を止めるか止めないかで、アンサンブルが変わるケースが出てくることがわかった。だが、通常の MD では、物質系の重心運動を止めてしまうことが普通だし、そして、重心運動を止めてしまえば、望み通りの NTV アンサンブルや NTP アンサンブルが得られるのだから、エンドユーザーは心配する必要はないと思う。

なお、ここで紹介した以外にも、いろいろなアンサンブル用アルゴリズムが開発され、使われている。例えば、タンパク質・生体膜系の MD には、より複雑なアンサンブルが必要となる（Ikeguchi et al., 2004）。本章で紹介しきれなかったものは、各自、必要に応じて調べていただきたい。

付録 10A1. ヤコビ座標

10.6.4 節で利用したヤコビ座標は、重心運動を分離して解析するのに適した座標である。名前の通り、Jacobi (1848) による変換方法で、さほど知られていないが、調べた限りでは、Scheck (2018) の力学の教科書の問 2.24 として紹介されている。この変換のヤコビ行列式は 1 になるため（証明略）、2.7 節で紹介した正準変換の一種であり、そのため、理論的に扱い易い。力学で 2 体問題を解くときは、2 体の位置座標を、重心座標と相対座標に変換して解くが、ヤコビ座標は、この変換を N 体系に拡張

した方法である。そこで、話を簡単かつ直観的にするため、初等力学の2体問題を拡張する形で、ヤコビ座標を定義する。

対象として、 N 個の質点系（座標 $\mathbf{r}_i$ 、運動量 $\mathbf{p}_i$ 、質量 m_i 、掛かる力 $\mathbf{f}_i$ 、 $i=1, N$ ）を、相対座標に変換する（図1）。出発点は、直交座標での運動方程式(1)である。

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{f}_i, \quad i = 1, \dots, N \quad (10A1.1)$$

N 個の質点に、1から N の番号を振る（図1）。順番は任意、つまりどうでもいい。また、1から i までの質量の部分とを

$$M_i = \sum_{k=1}^i m_k \quad (10A1.2)$$

と定義する。

まずは1番目と2番目の質点を選び、その相対座標ベクトル、つまりヤコビ座標を $\boldsymbol{\rho}_1$ と定義する（図2）。

$$\boldsymbol{\rho}_1 = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$$

どっかの力学の教科書から2体問題の答えをそのまま持ってくると、運動方程式(1)を変換して得られる $\boldsymbol{\rho}_1$ に関する運動方程式は、

$$\mu_1 \boldsymbol{\rho}_1 = \mathbf{F}_1$$

ただし、 μ_1 は換算質量で

$$\mu_1 = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} = \frac{m_1 m_2}{M_2}$$

相対運動に働く力は

$$\mathbf{F}_1 = \frac{m_2}{M_2} \mathbf{f}_1 - \frac{m_1}{M_2} \mathbf{f}_2$$

運動量は

$$\boldsymbol{\pi}_1 \equiv \mu_1 \frac{d\boldsymbol{\rho}_1}{dt} = \frac{m_1 m_2}{M_2} \frac{d\mathbf{r}_1}{dt} - \frac{m_1 m_2}{M_2} \frac{d\mathbf{r}_2}{dt} =$$

$$\frac{m_2}{M_2} \frac{m_1 d\mathbf{r}_1}{dt} - \frac{m_1}{M_2} \frac{m_2 d\mathbf{r}_2}{dt} = \frac{m_2}{M_2} \mathbf{p}_1 - \frac{m_1}{M_2} \mathbf{p}_2$$

である。

2番目のヤコビ座標 $\boldsymbol{\rho}_2$ は、1, 2番目の質点の重心と、3番目の質点の座標の間の、相対座標ベクトルである。質点1,2の重心は、質量 M_2 、座標

$(m_2 \mathbf{r}_1 + m_1 \mathbf{r}_2)/M_2$ の質点と同等で、そこに掛かる力は $\mathbf{f}_1 + \mathbf{f}_2$ だから（第2章の重心系の議論参照）、1番目のヤコビ座標

の議論と式の変数や添え字を適宜入れ替えるだけで、2番目のヤコビ座標を定義できる。

図10A1.1 対象の N 体系。適当に番号を振る。

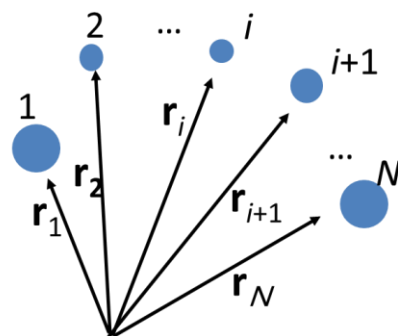
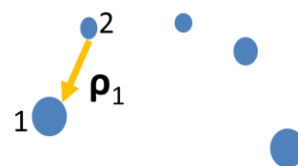


図10A1.2 1番目のヤコビ座標 = 2体系の相対座標



$$\rho_2 = \frac{1}{M_2} (m_2 \mathbf{r}_1 + m_1 \mathbf{r}_2) - \mathbf{r}_3$$

$$\mu_2 = \frac{m_3 M_2}{M_2 + m_3} = \frac{M_2 m_3}{M_3}$$

$$\mathbf{F}_2 = \frac{m_3}{M_3} (\mathbf{f}_1 + \mathbf{f}_2) - \frac{M_2}{M_3} \mathbf{f}_3$$

$$\boldsymbol{\pi}_2 = \frac{m_3}{M_3} (\mathbf{p}_1 + \mathbf{p}_2) - \frac{M_2}{M_3} \mathbf{p}_3$$

この調子で、 i 番目 ($i < N$) のヤコビ座標は、質点 1 から i までの重心と、質点 $i+1$ の相対座標として定義する (図3)。

$$\rho_i \equiv \frac{1}{M_i} \sum_{k=1}^i m_k \mathbf{r}_k - \mathbf{r}_{i+1}$$

$$\mu_i = \frac{M_i}{M_{i+1}} m_{i+1}$$

$$\mathbf{F}_i = \frac{m_{i+1}}{M_{i+1}} \sum_{k=1}^i \mathbf{f}_k - \frac{M_i}{M_{i+1}} \mathbf{f}_{i+1}$$

$$\boldsymbol{\pi}_i = \frac{m_{i+1}}{M_{i+1}} \sum_{k=1}^i \mathbf{p}_k - \frac{M_i}{M_{i+1}} \mathbf{p}_{i+1} \quad (10A1.3)$$

i が N に達してしまうと、もう相対座標を定義できなくなる。そこで、最後の N 番目の座標には、全質点の重心を割り当てる (図4)。これは、2 体系で、相対座標と、重心座標の二つに分けて運動方程式を解くのに対応している。

$$\mu_N = \sum_{k=1}^N m_k = m_G$$

$$\rho_N = \frac{1}{M_N} \sum_{k=1}^N m_k \mathbf{r}_k = \mathbf{r}_G$$

$$\boldsymbol{\pi}_N = \sum_{k=1}^N \mathbf{p}_k = \mathbf{p}_G$$

$$\mathbf{F}_N = \sum_{k=1}^N \mathbf{f}_k = \mathbf{f}_G \quad (10A1.4)$$

以上、おおざっぱな説明だが、ヤコビ座標の概略はつかめたのではないかと思います。運動方程式は、 $i=1, \dots, N$ 全てについて、

$$\mu_i \ddot{\rho}_i = \mathbf{F}_i \quad (10A1.5)$$

を解くことになる。

また、運動エネルギー E_K は、ヤコビ座標系では、次式で表される (証明略)。

$$E_K \equiv \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} = \sum_{i=1}^N \frac{\boldsymbol{\pi}_i^2}{2\mu_i} \quad (10A1.6)$$

図 10A1.3 i 番目のヤコビ座標。質点 1.. i の重心 (×) と 質点 $i+1$ の相対座標。

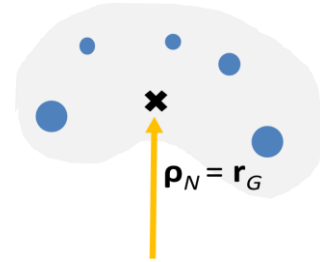
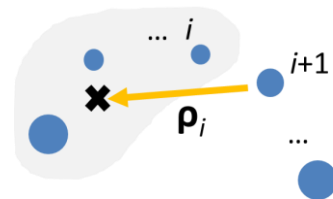


図 10A1.4 N 番目のヤコビ座標 (×)。 N 体系の重心そのものである。



あるいは、 N 番目は重心であることを明示すると、(6)は

$$E_K = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\pi_i^2}{2\mu_i} + \frac{\mathbf{p}_G^2}{2m_G} \quad (10A1.7)$$

になり、運動エネルギーを、内部運動と重心運動に分けて示すことができる。式(7)は、式(10.6.4.9)と(10.6.4.10d)の変換で、使っている。

第 10 章の参考文献

- 奥村久士 (2008), アンサンブル 10, 29-33. DOI:10.11436/mssj.1998.10.44_29. 分子動力学シミュレーションにおける温度・圧力制御 第 1 回 能勢の熱浴と能勢・フーバー熱浴.
- 奥村久士 (2009), アンサンブル 11, 22-26. DOI:10.11436/mssj.11.3_22. 分子動力学シミュレーションにおける温度・圧力制御 第 4 回 アンダーセンの方法と能勢・アンダーセンの方法.
- 森下徹也 (2015a), アンサンブル 17, 50-54. DOI: 10.11436/mssj.17.50. 拡張系 MD 手法のアドバンスなレビューと最近の発展 【2 回】 能勢の熱浴, 能勢-Hoover 法 (その 1) .
- 森下徹也 (2015b), アンサンブル 17, 116-120. DOI:10.11436/mssj.17.116. 拡張系 MD 手法のアドバンスなレビューと最近の発展 【3 回】 能勢の熱浴, 能勢-Hoover 法 (その 2) .
- Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd Ed., Oxford Univ. Press.
- Andersen, H. C. (1980), J. Chem. Phys. 72, 2384-2393. DOI:10.1063/1.439486. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature.
- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W., DiNola, A., Haak, J. R. (1984), J. Chem. Phys. 81, 3684-3690. DOI:10.1063/1.448118. Molecular dynamics with coupling to an external bath.
- Bond, S. D., Leimluher, B. J., Laird, B. B. (1999), J. Comput. Phys. 151, 114-134. DOI:10.1006/jcph.1998.6171. Nosé-Poincaré Method for Constant Temperature Molecular Dynamics.
- Bussi, G., Donadio, D., Parrinello, M. (2007), J. Chem. Phys. 126, 014101. DOI:10.1063/1.2408420 Canonical Sampling through Velocity Rescaling.
- Cho, K., Joannopoulos, J. D., Kleinman, L. (1993), Phys. Rev. E. 47, 3145-3151. DOI:10.1103/PHYSREVE.47.3145. Constant-temperature molecular dynamics with momentum conservation.

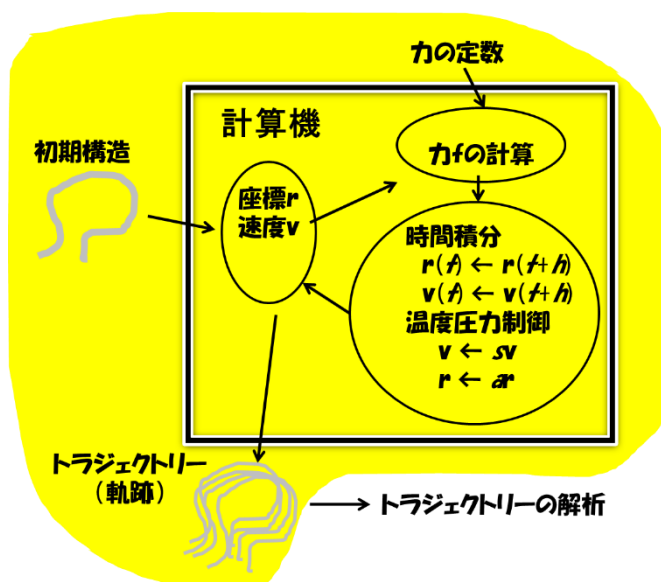
- Evans, D. J. (1983), J. Chem. Phys. 78, 3297-3302. DOI:10.1063/1.445195.
Computer “experiment” for nonlinear thermodynamics of Couette flow.
- Evans, D. J., Hoover, W. G., Failor, B. H., Moran, B., Ladd, A. J. C.
(1983), Phys. Rev. A 28, 1016-1021. DOI:10.1103/PhysRevA.28.1016.
Nonequilibrium molecular dynamics via Gauss’ s principle of least
constraint.
- Evans, D. J., Morris, G. P. (2008), Statistical mechanics of nonequilibrium
liquids, 2nd. Ed., Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Ezra, G. S. (2006), J. Chem. Phys. 125, 034104. DOI:10.1063/1.2215608.
Reversible measure-preserving integrators for non-Hamiltonian
systems.
- Hoover, W. G. (1985), Phys. Rev. A 31, 1695-1697.
DOI:10.1103/PhysRevA.31.1695. Canonical dynamics: equilibrium phase-
space distributions.
- Hoover, W. G. (1986), Phys. Rev. A 34, 2499-2500.
DOI:10.1103/PHYSREVA.31.1695. Constant-pressure equations of
motions.
- Hoover, W. G., Ladd, A. J., Morran, B. (1982), Phys. Rev. Lett. 48, 1818-
1820. DOI:10.1103/PhysRevLett.48.1818. High-strain-rate plastic flow
studied via nonequilibrium molecular dynamics.
- Ikeguchi, M. (2004), J. Comput. Chem. 25, 529-541. DOI:10.1002/jcc.10402.
Partial rigid-body dynamics in NPT, NPAT and NP gamma T ensembles for
proteins and membranes.
- Ishida, H., Kidera, A. (1998), J. Chem. Phys. 109, 3276.
DOI:10.1063/1.476919. Constant temperature molecular dynamics of a
protein in water by high-order decomposition of the Liouville
operator.
- Itoh, S. G., Morishita, T., Okumura, H. (2013), J. Chem. Phys. 139, 064103.
DOI:10.1063/1.4817194. Decomposition-order effects of time
integrator on ensemble averages for the Nosé-Hoover thermostat.
- Jacobi, C. G. J. (1843), Crelles Journal für die reine und angewandte
Mathematik, 26, 115-131. DOI:10.1515/crll.1843.26.115. Sur
L’élimination des noeuds dans le problème des trois corps.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Takata, R., Shimizu, A., Itsukashi, K., Taiji, M.
(1997), J. Comp. Chem. 18, 1546-1563. DOI:10.1002/(SICI)1096-
987X(199709)18:12<1546::AID-JCC11>3.0.CO;2-I. Fast and accurate

- molecular dynamics simulation of a protein using a special-purpose computer.
- Leimkuhler, B., Matthews, C. (2013), J. Chem. Phys. 138, 174102.
DOI:10.1063/1.4802990. Robust and efficient configurational molecular sampling via Langevin dynamics.
- Martyna, G. J., Klein, M. L, Tuckerman, M. E. (1992), J. Chem. Phys. 97, 2635–2643. DOI:10.1063/1.463940. Nosé-Hoover chains – the canonical ensemble via continuous dynamics.
- Martyna, G. J., Tobias, D. J., Klein, M. L. (1994), J. Chem. Phys. 101, 4177–4189. DOI:10.1063/1.467468. Constant pressure molecular dynamics algorithms.
- Martyna, G. J., Tuckerman, M. E., Tobias, D. J., Klein, M. L. (1996), Mol. Phys. 87, 1117–1157. DOI:10.1080/00268979600100761. Explicit reversible integrators for extended system dynamics.
- Morishita, T. (2000), J. Chem. Phys. 113, 2976–2982. DOI:10.1063/1.1287333. Fluctuation formulas in molecular-dynamics simulations with the weak coupling heat bath.
- Morishita, T. (2010), Mol. Phys. 108, 1337–1347.
DOI:10.1080/00268971003689923. From Nosé-Hoover chain to Nosé-Hoover network: design of non-Hamiltonian equations of motion for molecular-dynamics with multiple thermostats.
- Nosé, S. (1984a), J. Chem. Phys. 81, 511–519. DOI:10.1063/1.447334. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods.
- Nosé, S. (1984b), Mol. Phys. 52, 255–268. DOI:10.1080/00268978400101201. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble.
- Nosé, S. (1991), Prog. Theor. Phys. Suppl. 103, 1–46. DOI:10.1143/PTPS.103.1. Constant temperature molecular dynamics methods.
- Parrinello, M., Rahman, A. (1980), Phy. Rev. Lett. 45, 1196–1199.
DOI:10.1103/PhysRevLett.45.1196. Crystal structure and pair potentials: a molecular dynamics study.
- Ray, J. R., Zhang, H. (1999), Phys. Rev. E 59, 4781–4785.
DOI:10.1103/PhysRevE.59.4781. Correct microcanonical ensemble in molecular dynamics.
- Scheck, F. (2018), Mechanics – from Newton’s laws to deterministic Chaos, 6th edition. Springer-Verlag GmbH, Berlin.

- Tuckerman, M. E. (2010), *Statistical mechanics: theory and molecular simulation*, Oxford Univ. Press.
- Tuckerman, M. E., Alejandre, J., López-Rendón, R., L., Jochim, A. L., Martyna, G. J. (2006), *J. Phys. A.: Math. Gen.* 39, 5629–5651. DOI:10.1063/1.463940. A Liouville-operator derived measure-preserving integrator for molecular dynamics simulations in the isothermal–isobaric ensemble.
- Tuckerman, M. E., Berne, B. J., Martyna, G. J. (1992), *J. Chem. Phys.* 97, 1990–2001. DOI:10.1063/1.463137. Reversible multiple time scale molecular dynamics.
- Tuckerman, M. E., Liu, Y., Ciccotti, G., Martyna, G. J. (2001), *J. Chem. Phys.* 115, 1678–1702. DOI:10.1063/1.1378321. Non-Hamiltonian molecular dynamics: Generalizing Hamiltonian phase space principles to non-Hamiltonian systems.
- Woodcock, L. V. (1971), *Chem. Phys. Lett.* 10, 257–261. DOI:10.1016/0009-2614(71)80281-6. Isothermal molecular dynamics calculations for liquid salts.
- Yoshida, H. (1990), *Phys. Lett. A* 150, 262–268. DOI:10.1016/0375-9601(90)90092-3. Construction of higher order symplectic integrators.
- Zhang, F. (1997), *J. Chem. Phys.* 106, 6102–6106. DOI:10.1063/1.473273. Operator-splitting integrators for constant-temperature molecular dynamics.

第 11 章 分子動力学計算の実行

本章と次章はシリーズの前後編で、第 11 章「トラジェクトリーの作成」、第 12 章「トラジェクトリーの解析」と言い換えるとわかりやすいかも知れない。ともあれ、本章では、右図に示すように、前章までに解説した MD の様々な要素技術を駆使して、トラジェクトリーを作成するところまでを解説する。と言っても、計算対象と目的によりやり方がいろいろ変わるが、原則、筆者の専門である、水溶液中の生体高分子を中心に紹介することにする。



なお、付録 IIAI で、MD の対象に液体が多い理由に関して、筆者なりに考察しているので、暇だったら、眺めて欲しい。

内容

第 11 章 分子動力学計算の実行	334
11.1. トラジェクトリーの定義	335
11.2. MD 用ソフトウェアパッケージの構成	335
11.3. トラジェクトリー作成の留意点	336
11.4. トラジェクトリー作成	341
11.5. トラジェクトリーの精度と平衡化の基準	344
11.6. トラジェクトリー作成の Tips	346
第 11 章のまとめ	349
付録 IIA1. 物質の三態と MD	349
付録 IIA2. マクスウェル=ボルツマン分布の生成	351
第 11 章の参考文献	353

11.1. トラジェクトリーの定義

まずは、作成する対象のトラジェクトリー (trajectory、軌跡) とは何ぞや、ということだが、すでに 1.4 節でも簡単に説明したが、具体的には、次のように定義しておく：

トラジェクトリーとは、MD 計算により時々刻々出力される、原子座標と速度のデータの集合である。数式を使えば、原子 $i=1, \dots, N$ の系の時刻 $t = \tau_0, \dots, \tau$ における座標 $\mathbf{r}_i(t)$ と速度 $\mathbf{v}_i(t)$ の集合となる。

トラジェクトリーは、無味乾燥な数字の羅列である。だが、これを二次的に処理して解析することで、分子の動きや物理量などを得ることができるわけだ。トラジェクトリーの解析方法は次章で詳しく解説することにして、本章では、MD を実行してトラジェクトリーを作成するところまでを説明する。

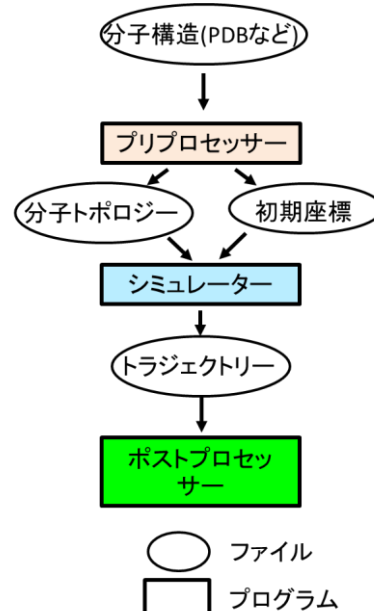
11.2. MD 用ソフトウェアパッケージの構成

現在多く利用されている、MD、特に生体分子用のソフトウェアパッケージには、AMBER、CHARMM、NAMD、GROMACS などがある。パッケージとは、単一のプログラムではなく、MD を行うための様々な機能を持ったプログラムの集合体である。そのプログラム構成はパッケージにより違ってくるだろうが（筆者だって全部は知らない）、個々のプログラムはその機能により、大まかには三つに分類できる（図 1）。

プリプロセッサ Preprocessor は、MD のための前処理を行うプログラム群を指す。生体分子で言えば、PDB からタンパク質など計算対象分子の三次元構造を入力し、分子モデリングを行い、MD のための分子トポロジーファイルと初期座標ファイルを作成する。

シミュレーター Simulator (エンジン Engine) は、実際に MD やエネルギー極小化を行うプログラム群である。プリプロセッサで作成した、トポロジーファイルと初期座標ファイルを入力し、その分子系のエネルギー類、原子座標、原子速度の時々刻々のデータ、つまりトラジェクトリーを作成し出力する。

図 11.2. 1 MD ソフトウェアパッケージの構成



ポストプロセッサー Postprocessor は、シミュレーターで作成したトラジェクトリーから、二次的な情報を取り出すための、解析プログラム群である。これには、分子アニメーション作成、構造解析、エネルギー解析、他、様々なプログラムが含まれる。ポストプロセッサーの入力データとして、トラジェクトリーはもちろん、トポロジーファイルや初期座標ファイルなどを使うこともある。

以上、MD 用ソフトウェアパッケージの大雑把な構成と機能を示した。もちろん、こんな知識がなくても、Graphic User Interface (GUI) を備えた統合的環境を使えば、画面に映った分子を見ながらボタンを押していくだけで、シミュレーションの準備、実行、解析まであっさりできてしまう。そのような便利な環境を使うのは大いに結構だと思うが、図 1 程度のことは頭に入れておいたほうがいい。

11.3. トラジェクトリー作成の留意点

次節以降では、トラジェクトリー作成の技術的な面を解説するが、それに先立って、留意点を挙げておく。

[1] まず、MD 計算の目的を決める

そもそも何のために MD を行うか、目的をはっきりさせ、解析方法も計画したうえで、トラジェクトリー作成に取り掛かる必要がある¹。

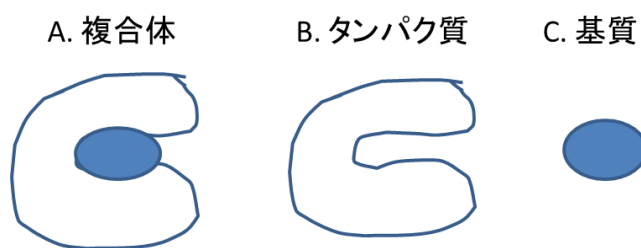
[2] 対照計算（コントロール）を設定する

MD で何か研究をする場合、複数の条件でトラジェクトリーを作成して、その差を議論することが必要である。

例えば、「タンパク質が基質を結合した状態の、タンパク質と基質の構造揺らぎの変化をシミュレーションする」のが目的だとしよう。

その場合、図 1A のタンパク質/基質複合体の MD に加えて、B のタンパク質単体と C の基質単体の MD もそれぞれ行い、A の結果と比較する必要がある。A の複合体だけ MD を行って、構造の揺らぎを見ても、それだけでは何も言えない。だが、B のタンパク質だけの MD を行って、A よりも有意に揺らぎが大きければ、「基質がくっつくこと

図 11.3. 1 複合体の解析



¹ なあんで、実は、「とりあえずやってから考えよう」で計算を始めて、途中から目的を絞っていくことも多いのだけれど、ははは。

で構造揺らぎが小さくなった」と結論づけることができる。基質に関しても、A の複合体状態と C の単体状態の MD を比較することで、初めて、構造や揺らぎに変化があるかどうか分かるわけである。

これは、通常の実験でよく言われる「コントロール（対照）を取れ！」と全く同じである。計算機シミュレーションも実験である以上、コントロールが必要なのである。どのようなコントロールを取るべきかは、目的により変わる。

また、MD に限らず、さまざまな計算化学手法で、分子の何か、つまり物性値や構造パラメーターなどを計算する場合、絶対値はあてにならないが、何か二つの条件の計算結果の差はそれなりに信頼できることが多い。これは、計算に含まれる誤差が、差を取ればキャンセルして小さくなることがあるからである。だから、必ず、コントロール計算を行って、「差」を議論すべきである。

[3] 周期境界条件のトラジェクトリーファイル

第 4.4 節で説明したように、周期境界条件で MD を行う場合、イメージング（ラッピング）というアルゴリズムを使って、分子を基本ボックス内に収める。その場合、トラジェクトリー（座標のスナップショットの集合）の解析で、移動した分子の扱いが面倒になることがある（11.6 節 Q5、第 12 章）。その面倒を避けたければ、座標トラジェクトリーファイルを二種類作っておくと良い。一つは「A: イメージングにより分子が基本ボックス内に収まっている座標ファイル」、もう一つは「B: イメージングなしの座標ファイル」である。解析の種類によって、A と B ファイルを使い分ける。

ただし、この「イメージング有無の座標ファイル AB 両方を保存できる」機能は全ての MD ソフトに備わっているわけではない。ない場合は、あきらめて、A ファイルを使って解析することになる。

[4] メモリーとディスク

MD 計算に先立って、必要なメモリーとディスクの量を、大雑把に推定しておくとうい。ここでは、並列計算機ではなく、1 CPU の計算機を使って、 N 体系を、倍精度計算（64 bit = 8 byte）する場合について、求めてみる。

まず、メモリー。浮動小数点数のデータ数を数えてみる。原子 i について、座標 r_i 、速度 v_i 、力 f_i それぞれ x, y, z 成分で 3 つずつ、質量 m_i 、電荷 q_i 、LJ パラメーター ϵ_i と R_i 、合計 13 個のデータが必要になる。実際には、一時的に使う配列など、他にもいろんなデータが必要になるので、多めに推定して、 $20N$ 個のデータを格納したい。データ 1 つにつき 8 byte だから、結局、 $20N \times 8 = 160N$ byte 程度のメモリーが必要になる。では、例えば $N=10$ 万個だったらの程度になるかというと、

$$160 \text{ byte} \times 100,000 = 16 \text{ MB (Mega Byte)}$$

のメモリーがあれば良い、ということになる。

次に、ディスク量を推定する。全シミュレーション時間を T 、そのうち時間 t 毎にディスクに書きだすとする。書き出すのは、普通は、座標と速度のみなので、 $6N$ のデータ領域が必要（先のイメージングなし座標も保存するなら $9N$ ）。64 bit をフルに出力する（10 進数で 15 桁）ことにすると、必要なディスク領域は $64 \times 6N \times (t/T) = 384 Nt/T$ bit である。先の例の $N=10$ 万体を、 $T=100$ ns シミュレーションして、 $t=0.1$ ns 毎に出力すると、

$$384 \times 100,000 \times 100/0.1 \text{ bit} = 4.8 \text{ GB}$$

のディスク領域が必要になる。

こんな感じで、大体の量を推定しておくといよい。

[5] 並列化効率の測定

余裕があるなら、自分の対象系と計算機に対する、MD 計算の並列化効率 (Parallel performance、Parallel efficiency、以下 P_e) を計測しておく。

MD に限らず、一般的に、 N 個の Processing Unit (PU²) を使った場合の並列化効率 $P_e(N)$ は次式で定義する。

$$P_e(N) = 100 \times \frac{T_{ref}}{N \times T_N} (\%) \quad (11.3.1)$$

ただし、

T_{ref} : 1 個の PU での計算時間

T_N : N 個の PU での計算時間

を指す。式(1)は、 N 個の PU を使って計算時間が $1/N$ になれば 100%、無駄があればあるほど下がっていく、という至極わかりやすい定義である。

計算時間 T_{ref} と T_N について、二つ補足説明しておく。一つは、この場合の計算時間は「CPU が動いた時間 (CPU time)」ではなく、「経過時間 (elapsed time または wall clock time)」を測る必要がある。もう一つは、 $T_{ref}=T_1$ とは限らないことである。というのは、理想的には、 T_{ref} は「プログラムの並列化バージョン (MPI などの並列化ライブラリーを利用)」ではなく「逐次計算バージョン」を使うことが求められているからである。もっとも、その場合、プログラムソースを逐次版と並列版の二種類をメンテしなければならず、開発者にとっては負担である。そのため、逐次バージョンが存在しない場合は、並列化バージョンのソフトで PU 一台だけを動かし T_1 を測定して、 T_{ref} の代用とする。

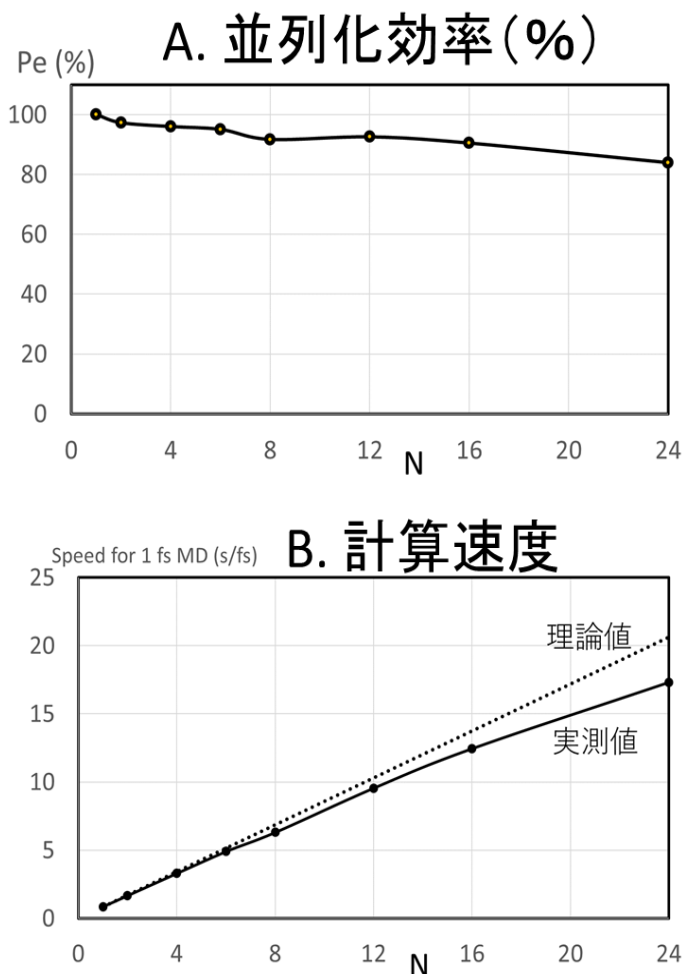
MD では、「1 step あたりの計算時間」か「単位 MD 時間あたり (1 fs や 1 ps) の計算時間」を計測して、 P_e を計算する。筆者自身は、後者を使うことにしている。と

² PU は、ここでは、CPU とか、コアとか、ノードとか、いろいろな用語や対象を指す。要するに、計算を担うことのできる、マシンの最小単位を、PU という言葉で示している。

というのは、多重時間刻み幅法（第 3 章）を頻繁に使うため、「ステップ当たりの計算時間」が定義できないからである。図 2A に、一例を示す。これは、付録 8A2 で使ったタンパク質（ユビキチン）+ 水系で、計算条件は付録 8A2 に書いた通りである³。計算時間は、1 ps MD を流し、その時間を 1/1000 にして、1 fs あたりの経過時間として求めた。MD のステップを重ねるのは、何度も計算時間を測定することに対応する。多くの測定値を平均することで、誤差を減らすことができるわけである。なお、前述の T_{ref} は、プログラムの並列化版ではなく、逐次版で計測した値である。幸い、この例では、並列化版で $N=1$ で計測した T_1 と、ほぼ完全に一致している（ $N=1$ の P_e が 100%）。

ところで、並列化効率を示す場合に、図 2A のように P_e をグラフにして出すのではなく、図 2B のように、計算速度

図 11.3. 2 並列計算の例。水中のユビキチンタンパク質を PEACH ver. 8.5 を使い、Intel Xenon Gold 6252 (2.1 GHz) で計算。MD の詳しい条件は、付録 8A1 参照。実空間は、原子分割法(6.2.2 節)で計算。横軸の N は PU の数。



³ ここに載せたのは、筆者が作成したソフト、PEACH ver. 8.5 を使って、筆者の手元の 24 コアの計算機で計測したデータである。正確に比較したわけではないが、現在の標準的な MD ソフトと比べると、そもそもの計算速度が遅く、並列化効率も悪いのではないかと思います。古いままのソフトなのでご勘弁願いたい。別の、新しい応用ソフトのデータを載せることも考えたが、人が作成したソフトのベンチマークは、下手に載せるとトラブルの原因になり兼ねないので、やめた。自作のソフトなら、しょぼい性能でも、自分が笑いものになるだけで済む。それに、ここでは並列化効率の原理や示し方を説明するだけなので、ソフト自体の性能が低いことは大した問題ではない。

(計算時間の逆数) を N の関数として示すことの方が多い。この方が、「 N を増やせば増やすほど、速度が上がる」という好印象を人に与えるからかもしれない。計算速度で示す場合は、図 2B のように、必ず理論値 (効率 100% の計算速度) のグラフも載せて、それと実測値を比較するようにする。

[6] MD は厳密には再現性がない

コンピューターを使った計算結果には再現性があるだろう、と普通の人は考える。だが、MD の場合、数値レベルでの厳密な再現性はない。シミュレーションソフト、初期構造、計算条件を、すべて同一にしても、計算機やコンパイラーを変えると、MD の結果は変わってしまう可能性がある。一例を図 3 に示す。同じソフトと入力データで MD を行っているが、違

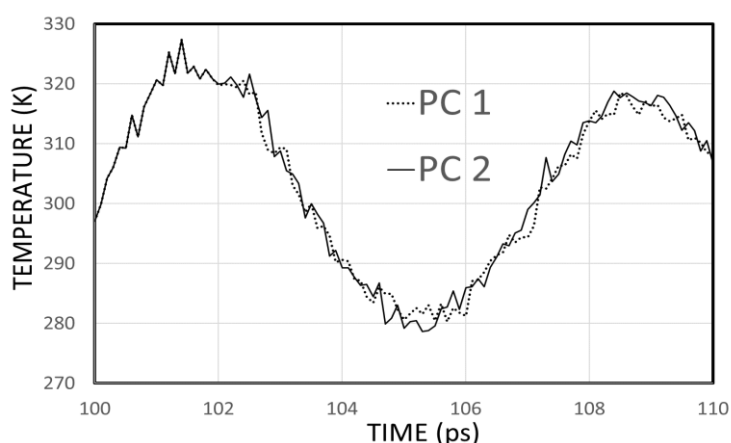
うメーカーの計算機を二種類使って比べたところ、2 ps 経ったあたりで、温度が変わる、つまりトラジェクトリーが違ってしまったのが分かる。これは、逐次計算 (並列化していない計算) のデータだが、並列計算の場合は、同一の計算機で同一の実行プログラムを流しても、結果が変わることさえある。

なぜ、結果が変わるか
というと、計算機やコン

パイラーにより丸め誤差の扱いが異なることの影響が大きい。また、並列計算では演算の順序が実行の度に変わる可能性があり、それにより微妙な誤差が生ずることもある。MD は前のステップの結果を引き継いで計算を続けるアルゴリズムだから、小さな誤差でも積み重なって、別のトラジェクトリーを描くことになる。

このように、わずかな違いが結果として大きな違いをもたらすことを、カオスの振る舞い (Chaotic Behavior) と呼ぶ。タンパク質や核酸の MD でもカオスは報告されていて、それは、特にカットオフ法のような系にノイズが入りやすい計算条件の場合に顕著である (Braxenthaler et al., 1997, Louise-May et al., 1996, など)。よって、カットオフを避けること、できるだけ長い計算時間を掛けたり、あるいは、初期条件を変えて計算を繰り返し、結果の平均を取るなど、などが重要となる。

図 11.3. 3 計算機(PC)による結果の違い。付録 8A2 のユビキチン。100 ps 昇温した後、まったく同じ入力データと条件を使って、二種類の PC(1と2)で MD したときの温度変化。



他にも留意点は多いが、とりあえず、このくらいにして、次に進むことにする。

11.4. トラジェクトリー作成

それでは、「トラジェクトリーの作成＝MD 計算の実行」方法を解説する。図 11.2.1 は、MD 計算自体の流れを示す図にもなっているので、適宜参照しつつ説明する。ただし、本章では、プリプロセッサとシミュレーターを扱い、解析担当のポストプロセッサは次章に回す。

[1] 準備

さて、まずは、目的と対象分子を選び、それに合わせて計算条件を決める。そして、対象分子の実験構造の座標ファイル入手する。タンパク質や核酸なら Protein Data Bank (PDB) で探せばよい。

次に、入手した実験構造を基に、プリプロセッサを使って、分子モデリングを行う。その詳細は第 4 章で述べたから繰り返さないが、大雑把には、水素などの欠損原子の座標を作成し、溶媒水を発生させ、さらに電荷を中和するために、適切な数のイオンを発生させる。

このように、プリプロセッサを使って MD 計算の準備をした結果、分子トポロジーと原子座標の二つのファイルができる。これらは、計算対象の分子系に関する、MD シミュレーションに必要なデータがすべて入っている。

- ・トポロジーファイル： 対象系の全原子の数、原子種、アミノ酸・塩基・溶媒・イオンの種類と数、部分電荷、結合原子対、他、すべての力場パラメーター。

- ・座標ファイル： 対象系の全原子の三次元座標。

なぜ二つに分けるか、というと、分けておいたほうが便利だからである。MM-MD では分子トポロジーは変化しないが、座標は変化する。それで、初期座標は別ファイルにしておいたほうが、あとあとの解析などで重宝する。なお、この二つに分ける方式は、AMBER が採用していて、PEACH もそれに倣ったのであるが、他のソフトも、筆者がざっと調べた限りでは、この方式のものが多くようである。ただし、違う方式、たとえばトポロジーと初期構造を一つのファイルにしておく、みたいなソフトもあるかも知れない。

ともあれ、第 4 章でも述べたが、プリプロセッシング、つまり初期構造のモデリングとトポロジーファイルの作成は、熟練を要する。下手なことをすると、自分の思いがなかった力場パラメーターが割り当てられてたり、予期しない分子構造になったりしてしまう。もちろん、現代のソフトウェアパッケージは、ユーザーの負担や間違いを減らすため、細部に渡るエラートラップ、便利な GUI、適切なデフォルト値、わ

かりやすいチュートリアル、などが完備している。だからと言って油断してはいけない。すらすら動くソフトほど、大きな間違いに気づかなかったりするものだ。健闘を祈る。

[2] エネルギー極小化

プリプロセッサプログラムを使った準備が終われば、今度はシミュレータープログラムの実行に移る。通常は、いきなり MD を始めるのではなく、まずはエネルギー極小化 (EM、第 7 章) で初期構造の歪をある程度取り除く。というのは、モデリングで作った初期構造は、一部原子が重なっていて、このまま MD を行くと、急激に反発力が働いて、そのせいで、時間積分が破綻する確率が高い。それを、EM することで、未然に防ごう、ということである。

EM の方法は、第 7 章 (拘束なし) と第 9 章 (拘束あり) に、最急降下法 (Steepest Descent, SD)、共役勾配法 (Conjugate Gradient, CG)、冷却法 (Quenched Dynamics, QD) を載せておいた。また、それ以外にも様々な方法がある。だが、単に、MD 開始前に、目立つ歪を取っておく、という目的のためだけなら、SD を数 100 ステップも行えば充分で、しかも、収束しなくても構わない。つまり、凝ってもしょうがない。応用ソフトを使っている人は、そのソフトの推奨プロトコルを使うといいだろう。

[3] 初期温度の発生

MD を開始する時には、系の原子それぞれに対して初期温度、つまり初期速度を与える。初期速度については、今まで解説してこなかったので、少し詳しく記述する。

実は、初期速度を与えなくても、MD は開始できる。というのは、EM 後の構造が完全にエネルギー 0 ということは滅多になくて、普通はわずかに歪んでいる。だから、初期速度が 0 でも、その歪みエネルギーを緩和する向きに力が働いて、MD が始まってくる。この方法では、開始時に、力の方向に原子が動くため、時間積分が初期に破綻する恐れが少ない。

だが、もう少し、物理学っぽくやりたいなら、マクスウェル=ボルツマン分布 (Maxwell-Boltzmann distribution、MB 分布、詳細は第 13 章) で初期速度を与える。つまり、ある原子 i が $v_i^x \sim v_i^x + dv_i^x$ の速度を持つ確率を $p(v_i^x) dv_i^x$ とすれば、

$$p(v_i^x) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi kT}} \exp\left(-\frac{m_i v_i^{x2}}{2kT}\right) \quad (11.4.1)$$

となるように、正規乱数を用いて速度を発生させる。ただし、原子 i の速度の x 成分を v_i^x 、質量を m_i 、与える初期温度を T 、 k はボルツマン因子。同様に、 y, z 成分も発生させる。なお、発生させたあと、全運動量 (重心速度) と角運動量が 0 になるように補正する (第 8.4、8.5 節)。

この方法は、初期構造のどこかに極端に大きな歪が存在すると、時間積分が破綻するかも、という欠点がある。だが、0.1-5K 程度の低温を与えて、そのまま、低温でしばらく様子を見て（第 7 章 QD）、その後、徐々に温度を上げて行けば、大抵はうまくいく（昇温、heating と呼ばれる、次項参照）。

分子系が熱平衡に達すれば、初期速度の発生方法とは無関係に、速度は MB 分布になる。だから、直後に分子構造が壊れたり時間積分が破綻したりしない限り、初期速度の与え方に凝る必要はない。通常は、前述の通り MB 分布に従う初期速度を与えるが、別の分布、例えば一様分布だったとしても、すぐに MB 分布に移行する（付録 11A2）。

なお、11.3 節で触れたように、初期速度を少しだけ変え、それ以外の条件を同じにして MD 計算を流せば、同一条件での別のトラジェクトリーを得ることができる。それにより、結果の再現性を確かめたり、多くの平均を取って信頼性を上げたりすることが可能である。初期速度は、MD ソフトにより違いはあるが、基本的には、初期速度発生のための乱数の種（seed、“19384”みたいな適当な数字）を変えることで、別のものにすることができる。

[4] QD、昇温、本計算

初期速度を与えて MD を開始したら、Quenched dynamics (QD) と昇温 (heating) を行う。

QD では、低温 (10 K 以下ぐらい)、かつ定温 (Woodcock の速度スケーリング法、または極端に短い時定数での Berendsen 法や Nosé-Hoover 法) で MD を行うことを指す（詳細は、7.4 節）。時間ステップは、通常の長さ (0.5-2 fs 程度) でもいいが、もし温度が急激に上がるようならば、0.1 fs 程度に短く設定する。QD は EM と同様にポテンシャルを下げる働きがあり、また、連続的に MD へと移行できるメリットがある。筆者の経験では、QD を数 10 ステップも行えば、最初期の破綻のほとんどは防げる。

続いて、昇温する。時間ステップは通常の長さに設定し、NTV-MD か NTP-MD で、じっくりと温度を上げて常温まで持っていく。どれだけ時間を掛けるべきかは、特に指標はない。20 年ぐらい前までは、計算時間がもったいないからと 10 ps ぐらいで常温付近にまでもっていったものだが、今は、もっとゆっくり、100 ps とか 1 ns ぐらい掛ける人が多いようだ。なお、昇温時には、熱浴を使った定温アルゴリズムなら

(Berendsen や Nosé-Hoover など、詳細は第 10 章)、本計算よりも時定数を短めに設定する。時定数が長過ぎると、設定温度を上げて、実際の温度が上がるのに時間が掛かりすぎるからである。

温度が常温になった時点で、本計算 (production run) を始める。つまり、温度を常温に設定し、その他の条件も固定して、延々と計算を続ける。時間ステップは、共有結合長の拘束がないなら 0.2-0.5 fs、拘束ありなら 1.0-2.0 fs 程度を使う。も

し、NTP-MD から NTV-MD に切り替える必要がある場合は、対象物質系の”密度”が一定になってからにする (10.5 節)。熱浴にカップリングするときは、時定数を長めに取れば、系のダイナミクスへの熱浴の影響が少なくなる。

なお、「分子系の自然なダイナミクスを調べたいから、圧力制御や温度制御を外したい」という理由で、本計算を NVE-MD で行うことも可能である。ただし、その NVE-MD が短時間ならともかく、数 ns 以上にまで及ぶ場合は、リスクである。というのは、NVE-MD では、よほど高精度な力の計算アルゴリズムを使わない限り、温度が上がる傾向にあるからだ。第 6 章で、「静電力をカットオフすると、系にノイズが入って温度が上がる」、と書いた。では、PME や元祖エwald法なら絶対大丈夫か、と言うと、そうでもない。1 ステップ毎に、ほんの少しだがノイズが入る。長く MD を行うと、どうしてもそれが見えてくる。筆者自身の経験では (Komeiji & Uebayasi, 1999)、MD 専用計算機を使い、元祖エwald法で、かなり高精度の NVE-MD 計算を行ったが、4 ns の間に 300→305 K 程度に温度が上昇した。この程度なら誤差の範囲だが、これが 10 ns、100 ns、1000 ns、... と延びて行けば、誤差の範囲と言えないくらい温度が上昇する可能性が高い。そんなわけで、数 10 ns 以上の MD が普通になっている現代では、やはり NVE-MD ではなく、NVT-MD か NPT-MD アルゴリズムを使ったほうが無難だと思う⁴。

ところで、トラジェクトリー作成の際に、分子系の一部分の構造はそのままに保ちたいことがある。たとえば、タンパク質の高精度の X 線結晶構造が初期構造で、その初期構造はあまり動かさずに、周囲の水やイオンを最適な配置にしたい、というような場合である。そのときは、8.3 節や付録 8A2 で説明したように、タンパク質部分だけに拘束や束縛を掛けて MD を行う。

11.5. トラジェクトリーの精度と平衡化の基準

以上、トラジェクトリーの作成の概略を説明した。そこで、トラジェクトリーの精度が充分か、平衡化しているか、などをどう判断するかが問題になってくる。様々な指標があるけれど、ここでは基本的な指標を四つ挙げておく。

[1] 保存エネルギー：精度

NVE-MD における全エネルギー (ハミルトニアン) の保存性は、MD の精度、つまり力やエネルギー計算アルゴリズムや時間積分の条件が妥当かどうかを示す、第一義的な指標である (第 3 章)。一方、NVT-MD や NPT-MD では、全エネルギーは保存しないの

⁴ これは、生体分子の MM-MD による長時間ダイナミクスの解析の話。もっと小さい系の、一瞬の化学反応やエネルギー移動の FPMD による解析なら、NVE-MD がデフォルトの選択肢だろう。

で、精度の指標にはなりえない。だが、Nosé 法、およびそこから派生した定温・定圧法には、疑似ハミルトニアンという保存量があるから、それを精度の指標にする（第 10 章）。なお、保存量のないアルゴリズム（Berendsen の方法など）には、同様の精度指標は存在しない。

保存量は、「平衡に達したかどうかには関係なく保存」する。だが、計算対象の分子系が不安定な場合には、局所的に時間積分が破綻して、そのせいで保存量の値が不連続に変化することがある。その場合は、しばらくして系が安定化してくると、保存するようになる。だから、MD の最初期に保存量の値が飛んでも、しばらく様子を見て、それが一時的なものか恒久的なものかを見極めることが必要である。

また、短時間で見ると高精度で保存しても、長時間観察すると少しずつ値がずれていく場合もある（10.3.5 節など）。それは、さほど心配しなくても良いと思う。

[2] 運動エネルギー（温度）：熱平衡

熱平衡に達したどうかは、温度とその揺らぎがだいたい一定に達したかどうかで判断する。温度は、MD が巡航に進んでいるか否かの、第一番の指標である。

[3] ポテンシャルエネルギー：構造緩和

分子の構造が緩和（平衡化）したかどうかは、ポテンシャルエネルギー U とその揺らぎがだいたい一定に達したかどうかで判断する。 U は、分子構造 $\mathbf{r}$ の関数 $U(\mathbf{r})$ だから、分子構造が緩和すれば、 U の値もほぼ一定になるからである。

ところで、分子系が相転移のような大規模な構造変化を起こしたときは、 U の値も大きく変化する。例えば、有名な水→氷の相転移のシミュレーションでは、水から氷になるときに U の値が大きく低下している（Matsumoto et al., 2002）。だから、MD 計算が長く安定に走っていて、突如 U の値が大きく変化した場合は、分子構造を調べるとよい。面白い rare event が起きているかも知れない。

[4] 分子密度：圧平衡

圧力一定の MD を行う場合に、圧平衡に達し方どうかは、圧力そのものよりも、分子密度を指標にする。というのは、圧力は、例えば 1 気圧に設定しても、-1000~1000 気圧ぐらい揺らぐのが普通で、指標にしにくい。そこで、分子の密度が一定になったかどうかで、平衡に達したかどうか判断する。水が系のほとんどを占める場合は、1 g/ml 程度に収まるはず（一例は、第 10 章の、図 10.5.1）。

以上、MD の精度や平衡化の指標を四つほど挙げてみた。実際の分子構造にまで立ち入れば、*RMSD*（次章）をはじめ、他にもいろいろ指標がある。だが、まずは、ここで挙げた四つを調べるのが先決である。

11.6. トrajジェクトリー作成の Tips

最後に、トラジェクトリーを作る上でのコツやら何やら、Tips を列挙しておく。これらは、筆者自身の経験、人からの相談、インターネットに載っている情報、原著論文の注記⁵、などを参考に作成した。すでに、本章や他の章で解説した内容がほとんどだが、より分かりやすいように、Q&A の形にしておく。Q の後の()内に、関連する章や節を挙げておいた。

Q1. EM 計算が全然収束しない。どうすればいい？ (11.4 節)

A. MD の初期構造の EM 計算は、極端な歪を取るために行うものなので、収束しなくても構わない。SD 数 100 ステップ、あるいはそれに加えて CG 数 100 ステップぐらいで、次に進んで大丈夫である。

Q2. EM 計算をしても、次に MD に進んだ段階ですぐ破綻してしまう。(7.3 節、11.7 節)

A. EM 後、すぐに本計算（通常の時間幅と温度）には移らず、QD を挟むと良い。これは、低温かつ短い時間ステップで、数 10 ステップ MD を行うことを指す。QD にはポテンシャルを下げる働きがあり、加えて、連続的に MD へと移行できるメリットもある。筆者の経験では、これをすれば、最初期の破綻のほとんどは防げる。

Q3. NVT-MD（体積温度一定）で、水に大きな穴が空いてしまった。(10.5 節、11.4 節)

A. 体積一定の MD ならば、初期構造の水の数が足りないと、穴が空くことがある。それを避けるには、初期構造を作る際に、密度が大体 1 g/ml になるように、水の数調節すべきである。あるいは、NTP-MD を使えば、密度を自動的に調節できるから、この問題は起きない。もし、何かの理由で、本計算は NTV-MD で行う必要がある場合でも、平衡化は NTP-MD で行い、密度（圧力ではない）が一定になった時点で、NTV-MD に切り替えるとよい。

⁵ この手の情報は、原著論文にはあまり書いてない。書いてあっても、本文の隅や欄外などに、ひっそりと記述してあることがほとんどである。

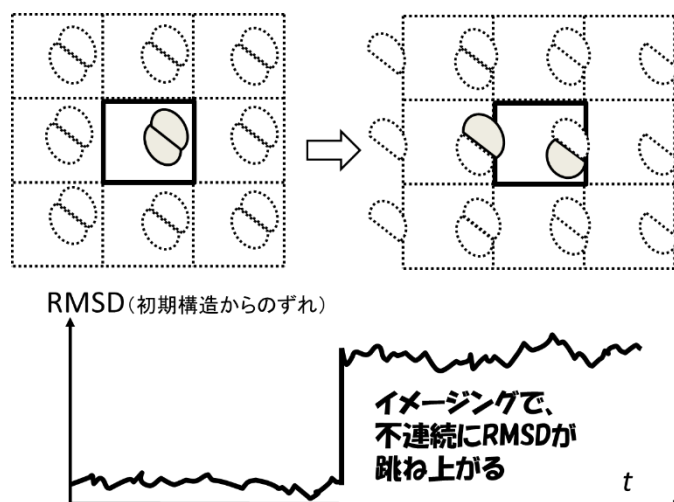
Q4. NTP-MD（圧力温度一定）では、圧力が極端に揺らいでしまう。圧平衡に達したかどうか、どうすれば判断できるのか？（10.5 節、11.4 節）

A. 圧力は、例えば 1 気圧に設定しても、-1000~1000 気圧ぐらい揺らぐのが普通。そこで、平衡に達したかどうかは、圧力の値ではなく、密度を見て判断する。水が系のほとんどを占める場合は、1 g/ml 程度に収まるはず（図 10.5.1 に例が載せてある）。

Q5. 水溶液中の、あるタンパク質の 2 量体の MD を周期境界で行っていた際に、初期構造からのずれの *RMSD* が 2 Å 程度で計算が順調に走っていたのに、突然、数 10 Å にまで跳ね上がってしまった。温度などは大きな変化がなく連続的に動いている。なぜ？⁶（4.4 節、12.4 節）

図 11.6. 1 二量体のイメージング

A. 分子アニメーションを見ればわかるだろうが、おそらく、2 量体の一つがイメージングを起こして、箱の端から端へ移動しただけである（図 1）。イメージングを起こしても、MD が破綻したわけではなく、二量体間の相互作用も、実像と虚像の間の相互作用として保たれているから、全く心配することはない。解析プログラムが、実像だけを見て、初期構造と比較しているから、*RMSD* が跳ね上がったように見えてるだけである。



注意が必要なのは、MD 計算実行中ではなく、出力トラジェクトリーの解析段階である。というのは、2 量体としての構造や、その相互作用を解析するときには、イメージングで平衡移動した分子を戻すことが必要で、そういう機能が入った解析プログラムを使う/作るか、あるいは、解析プログラムにかける前に、座標ファイルを補正する必要がある。なお、ソフトによっては、MD 実行中に、溶質だけになんらかの束縛を掛けて、基本ボックスの中央付近に留まらせることができる機能を持っているものもあるらしいので、その機能を使ってトラジェクトリーを作成しても良い。また、11.3 節の[3]に記したように、イメージングなしの座標トラジェクトリーも作成できるなら、

⁶ これは筆者自身も MD 初心者だったときに経験したことで、*RMSD* のグラフを見て肝を冷やした記憶がある。

それを使って解析すると良い。

Q6. 数 10 ns 安定に走っていたのに、突如、温度が上昇し、破綻してしまったが、どうすればいいのか？ (11.8 節[3])

A. こういうことは、普通は起こらない。破綻の原因は、これだけではよくわからないが、可能性としては、突如、相転移のような、大規模な分子構造変化が起こったのではないだろうか？ 破綻前後の分子構造とポテンシャルエネルギーの変化を調べて、善後策を考えて欲しい。急速冷却したければ、温度上昇直前から、しばらくの間だけ、速度スケール法で、温度を無理やり一定に抑え込むことも可能。

Q7. タンパク質の MD はうまく走らせることができるのに、核酸の MD はすぐ構造が崩れてしまう。溶媒水やイオンも入れているのだが？ (4.1 節)

A. 原因はよくわからない。核酸は、分子全体が一様に荷電しているため、安定に MD を走らすのは、タンパク質に比べれば難しい。だが、「溶媒水を explicit water にし、イオンで電荷を中和し、静電相互作用をカットオフではなく、PME や元祖エワルド法で高精度で計算すれば、安定に計算できる」というノーハウが 20 世紀の終わりには確立した。ところが、21 世紀に入って 20 年経っても、場合によっては、核酸、特に RNA の MD は難しいらしい。対処法として、核酸に特化した力場 (4.1 節[2]参照) を試してみたらどうだろう？

Q8. タンパク質の荷電アミノ酸残基の近くに配置したカウンターイオンが、タンパク質から離れて動き回ってしまう。止めることはできないのか？ (4.5 節、8.8 節、12.7 節)

A. 水中のイオンは拡散するのが常態である。そのアミノ酸残基と周囲の分子構造がイオンをトラップするような特殊な構造になっていない限り、止めるのは無理と思ってよい。何かの理由で、どうしても、イオンを止める必要があるなら、そのアミノ酸との間に人工的な束縛ポテンシャルを掛ける必要がある。

Q9. あるタンパク質のコンフォメーションを可能な限りたくさんサンプルしたい。計算機資源が少ないので、効率よくするサンプルする方法はないか？

A. 仮に、100 ns の MD を行うだけの資源しかなかったとする。その場合、100 ns のトラジェクトリーを 1 本作るより、別々の初期速度を与えて、10 ns のトラジェクトリー

一を 10 本作るほうが、より様々なコンフォメーションをサンプルできる（この件に関する論文はあまり見当たらないが、例えば、Knap et al., 2018 など）。これをさらに推し進めれば、レプリカ交換法のような（Sugita et al., 1999、本書では取り上げてない）拡張アンサンブル法を使って、さらに効率を上げることも可能。

Q10. MD の結果を論文にする場合に、どこまで計算条件を書くべきだろうか？

A. MD、特に MM-MD は、今日、方法がかなり標準化されている。だが、やはり、実験の論文と同じく、専門家が読めば、結果を再現できるように、方法を詳細に書くべきである。最近、Journal of Chemical Information and Modeling (JCIM) が、MD の結果に関するガイドラインを公表したので、参考までに挙げておく（Soares et al., 2023）。それによると、以下の条件を記述すべきという：初期構造の作成方法、力場、極小化計算、時間ステップ、全シミュレーション時間、レプリカ数、拘束条件、定温定圧アルゴリズム、長距離力の計算方法、ソフトウェア、箱の大きさ、原子数、溶媒や膜の種類、収束条件、他。加えて、入出力データの公開も義務付けている。それは結構ハードルが高いと思うが、今後、他の雑誌でも要求されるようになるかも知れない。

他にいくらかでもあるだろうが、とりあえず To be continued ということでおく。

第 11 章のまとめ

MD 計算で作成されるトラジェクトリーは、時々刻々の分子座標と速度のデータの集合である。トラジェクトリーの精度や平衡化の程度は、保存エネルギー、運動エネルギー、ポテンシャルエネルギー、分子密度などを見て判断する。トラジェクトリーの作成には、特に初期構造のモデリング、EM、昇温などにいろいろコツが必要である。

次章では、作成したトラジェクトリーの解析方法を説明する。

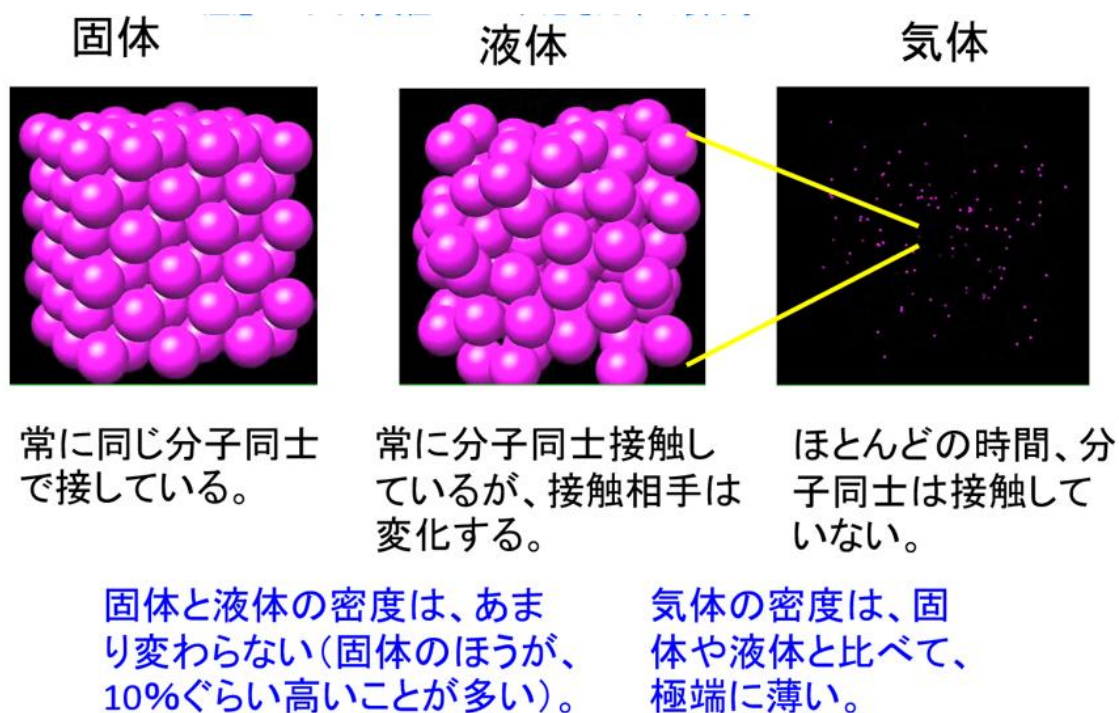
付録 11A1. 物質の三態と MD

正確な統計を取ったわけではないが、MD、特に MM-MD の解析対象は、物質の三態の中では、圧倒的に液体が多い。水溶液中の生体分子も、液体に含んでいいだろう。気体や固体の MM-MD 計算もあることはあるが、数は少ない。あるいは、あっても、「気液界面の動態」とか「液相 - 固相の相転移」のように液体が絡むことが多い。

MD の対象はなぜ液体が多いのか。逆に、気体と固体があまり対象にされないのはな

ぜか。その理由は、おそらく、気体には「理想気体」、固体には「周期性結晶」という良い物理学的モデルがあって、計算機を回さなくても、紙と鉛筆で、その物性の本質がわかるような理論解析ができるからではないかと思う。理想気体は、あらゆる物質の気相に関しての、普遍的で優れたモデルである。何しろ $pV = nRT$ で、大体のことはわかってしまうのだから、恐れ入る。また、固体のモデルの周期性結晶も、理想気体

図 11A1. 1 物質の三態のシミュレーション (Ar)。筆者作成の、高校生向けの資料より。



ほどではないにせよ、周期的なものは数学的な扱いが楽になるため、理論的解析が楽である。

翻って、液体には、理想気体や周期性結晶のような、簡単な物理モデルがない。もちろん、古くからいろいろな液体モデルは提唱されて、部分的に成功は収めてはいるものの、どれも普遍性に欠ける。結局、例えば、水 H_2O ならば、H と H と O をあらわに扱って、その集合体の運動方程式を、紙と鉛筆ではなく、計算機で解かないと、なかなかその物性が計算できない。まして、その水の中に、タンパク質やら核酸やら脂質やらの不規則な構造の分子が溶けていれば、ますます単純な物理モデルを作れない。しょうがないから、MD などの計算機シミュレーションが必要になる。とまあ、こんなわけで、液体や生体分子を対象に MD 計算が広まったのだらうと、思う。

ところで、物質の三態の違いは、MD のアニメを見れば、すぐわかる。図 1 は、筆者が高校生や大学初年生向けに作った MD の講義資料のスナップショットで、実際のスラ

イドでは物質の三態を動画で見られるようにしてある。これらを見比べると、固体と液体はだいたい同じ密度だが、気体は極端に薄いことがわかる。また、動画を見れば、固体中の分子は決まった構造の周りを振動しているだけだが、液体では常に周囲と衝突しつつ拡散していて、さらに、気体はほとんどの時間を自由に飛び回っていてたまに別の分子と衝突するだけ、というのが、一目瞭然である。

というわけで、物質の相転移まで MD で定量的に再現するのは難しいのだが、少なくともそれぞれの相の分子的描像を直観的に理解するには MD は便利である。

付録 11A2. マクスウェル=ボルツマン分布の生成

この付録では、分子同士が頻繁に衝突するなら、マクスウェル=ボルツマン分布 (Maxwell=Boltzmann

distribution、MB 分布) は一瞬のうちに生成する、ということ、例を上げて説明する。なお、熱平衡状態での MB 分布の性質については、第 13 章で念入りに記述したので、そちらを参照して欲しい。

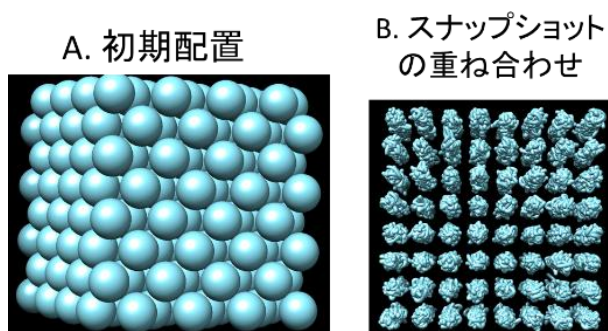
解析対象は、256 個の Ar に模した LJ 粒子で、周期的な箱に入っている (図 1A)。これに 100 K の初期速度を与えて、Nosé-Hoover 法で温度を一定に保ちつつ、50 ps の長さの MD を行った (設定温度 $T_0=100\text{K}$ 、時定数 $\tau = 0.2 \text{ ps}$)。時間ステップは 5 fs

で、通常より長い、共有結合がない分子系なので、問題ない。分子構造は、この間、固体状態を保っていた (図 1B)。だが、ここでは、50 ps 間の挙動ではなく、最初期の数 ps の間の速度分布関数の変化を解析してみた。

結果の速度分布関数を、図 2 に示す。時刻 t における分布を、温度 $T_0=100\text{K}$ での理論値 (P_{theor} 、式(11.4.1)) と MD での計算値 (P_{vx} , P_{vy} , P_{vz} , それぞれ分子速度の x, y, z 成分の分布) をプロットしてみた。なお、MD の初期は温度変化が大きいため、温度の実現値 T を併記した。 $t=0$ の初期値以外は、0.05 ps 間、つまり 10 ステップの平均を使っている。だから、例えば、 $t=0.02 \text{ ps}$ のグラフは、実際は、 $t=0.02 \text{ ps}$ から 0.025 ps のデータを平均したものである。

時刻 $t=0$ は、要するに初期速度の分布だが、一様乱数を使って与えた速度なので、MB 分布ではない。これが、MD によりどう変化していったかということ、 $t=0.1 \text{ ps}$ で

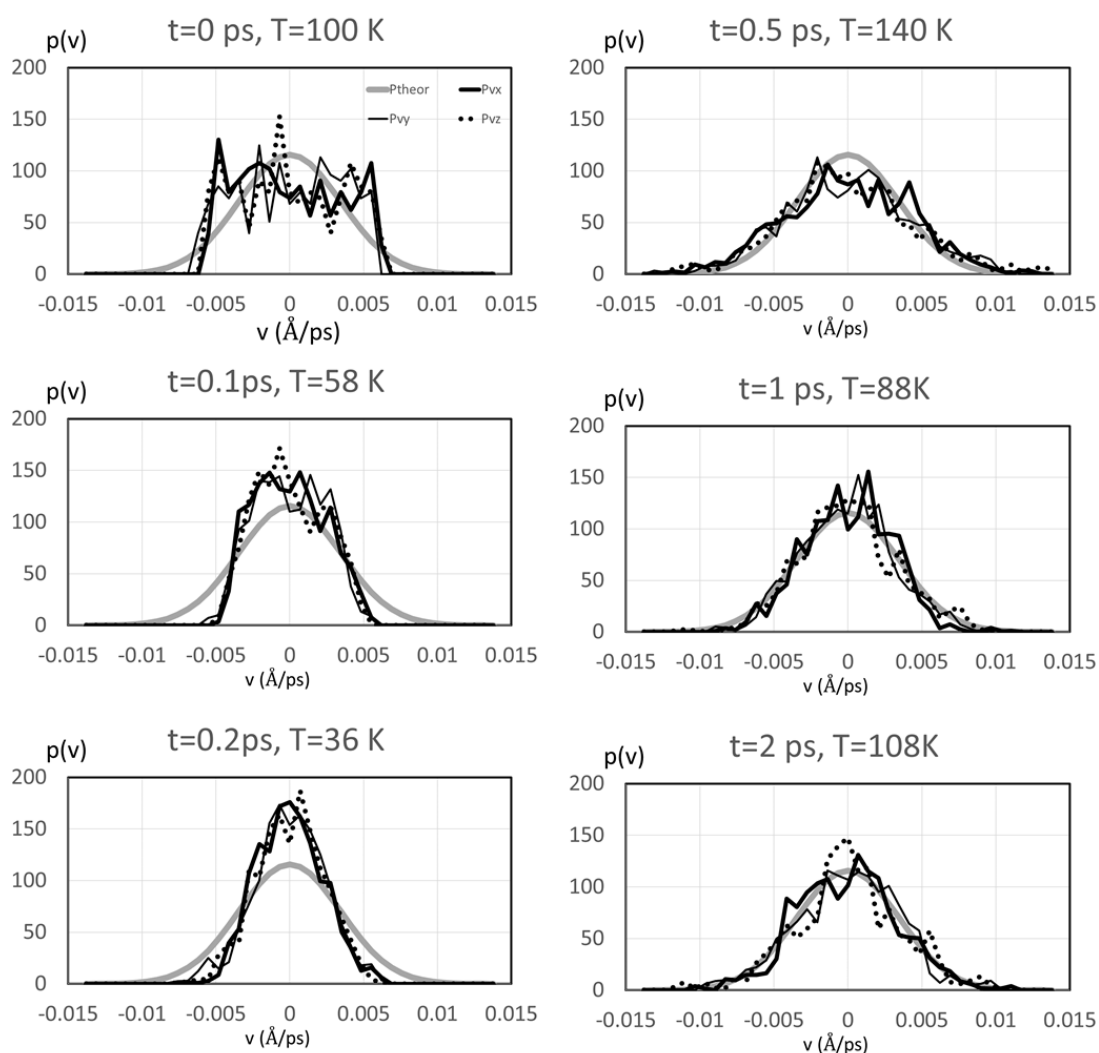
図 11A2. 1 対象分子系。A では分子半径はリアルに表現してあるが、B では分子半径を小さくして、揺らぎの範囲がわかるように、表示してある。筆者の自作テストプログラムの結果を、Chimera 1.1 で可視化。



は、まだ一様分布っぽいですが、 $t=0.2$ ps ではすでに MB 分布に近い、釣り鐘状になっている。理論値より尖っているのは、温度 T がまだ不安定で、たまたま 36 K という低い値を取っているからである。逆に 0.5 ps では、釣り鐘が低いですが、これは温度がたまたま 140 K という高い値になっているからで、分布そのものは、すでに MB 分布になっている。 $t=1$ ps および 2 ps では、温度も 100 K に近く、分布のグラフも理論値に近いものになっている。

こんなふうに、初期速度として一様分布を与えても、わずか 1 ps 以内に、MB 分布が生成したわけだ。

図 11A2. 2 速度分布の時間変化(0-2 ps)。理論値(Ptheor)と、MD の実測値の x,y,z 成分(Pvx, Pvy, P vz)を表示。



以上、初期速度が MB 分布でなくても、すばやく MB 分布に移行する例を示した。

「MB 分布って、工夫しなくても、簡単にできちゃうんだよ。」

とは、とある高名な MD の先生の言葉である。今回の結果はそれを裏付けている。

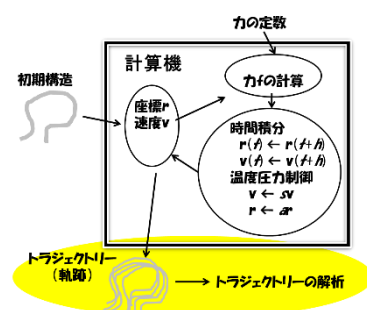
なお、この結論は、分子が常に衝突している固体状態や液体状態だから言えることで、分子の衝突頻度が低い気体状態では（図 11A1.1 を見て欲しい）、MB 分布の生成には、桁違いに長い時間が掛かる。

第 11 章の参考文献

- Braxenthaler, M., Unger, R., Auerbach, D., Given, J. A., Moulton, J. (1997), *Proteins* 29, 417-425. DOI:10.1002/(SICI)1097-0134(199712)29:4<417::AID-PROT2>3.0.CO;2-5. Chaos in protein dynamics.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M. (1999), *Biophys. J.* 77, 123-138. DOI:10.1016/S0006-3495(99)76877-3. Change in conformation by DNA-peptide association: Molecular dynamics of the Hin-recombinase-hixL complex.
- Louise-May, S., Auffinger, P., Westhof, E. (1996), *Curr. Opin. Str. Biol.* 6, 289-298. DOI:10.1016/S0959-440X(96)80046-7. Calculations of nucleic acid conformations.
- Matsumoto, M., Saito, S., Ohmine, I. (2002), *Nature* 416, 409-413. DOI:10.1038/416409a. Molecular dynamics simulation of the ice nucleation and growth process leading to water freezing.
- Knapp, B., Ospina, L., M. Deane, C. M. (2018), *J. Comput. Theor. Chem.* 14, 6127-6138. DOI:10.1021/acs.jctc.8b00391. Avoiding False Positive Conclusions in Molecular Simulation: The Importance of Replicas.
- Soares, T. A, Cournia, Z., Naidoo, K., Amaro, R., Wahab, H., Merz, K. M. Jr. (2023), *J. Chem. Inf. Model.* 63, 3227-3229. DOI:10.1021/acs.jcim.3c00599. Guidelines for Reporting Molecular Dynamics Simulations in JCI Publications.
- Sugita, Y., Okamoto, Y. (1999), *Chem. Phys. Lett.* 314, 141-151. DOI:10.1016/S0009-2614(99)01123-9. Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding.

第 12 章 トrajジェクトリーの解析

前章では、MD トrajジェクトリーの作成法を説明したが、本章では、作成したトrajジェクトリーを解析する方法を、おおまかに説明する。解析法と言っても、計算対象と目的によりいろいろ変わるが、水溶液中の生体高分子の MM-MD の解析方法を中心に紹介することにする。だが、これらの方法の多くは、そのまま、または修正すれば、他の種類の分子にも、あるいは FPMD のトrajジェクトリー解析にも、応用できる。



内容

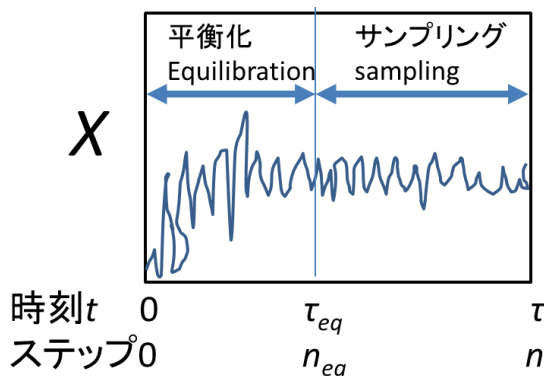
第 12 章 トrajジェクトリーの解析	354
12.1. トrajジェクトリー解析の基本	355
12.2. トrajジェクトリーの可視化と重ね合わせ	357
12.3. 部分系のエネルギー	360
12.4. 根平均自乗変位 - RMSD	361
12.5. 根平均自乗揺らぎ - RMSF	363
12.6. 分子の概形を示す量 - 回転半径、二体分布関数、溶媒露出面積	365
12.7. 分子のドメイン構造 - コンタクトマップ、動的相関図	370
12.8. 生体分子の構造・コンフォーメーション	372
12.9. 溶媒やイオンの拡散 - 拡散係数	375
12.10. 溶媒やイオンの分布 - 動径分布関数、配位数	377
12.11. 集団運動	381
12.11.1. NMA と PCA の条件設定	382
12.11.2. 基準振動解析 (NMA)	383
12.11.3. 主成分分析 (PCA)	391
12.11.4. NMA と PCA の比較	398
12.12. フーリエ解析	399
第 12 章のまとめ	409
付録 12A1. 拡散係数の理論	409
付録 12A2. 実対称行列の対角化	415
第 12 章の参考文献	416

12.1. Trajectory解析の基本

本章では、Trajectory解析の技術的な面を解説する。古典的な MM-MD の解析法を扱うが、多くは、そのまま、あるいは修正すれば、疎視化 MD や量子力学的な第一原理 MD (1.1 節) の解析にも応用できる。

Trajectoryが平衡化したかどうかは、おおまかには、まず、エネルギー類から判断する。このことは、すでに、前章の 11.8 節で述べた通りで、まずは、保存エネルギー、運動エネルギー（温度）、ポテンシャルエネルギー、さらに NTP-MD なら分子密度の時間変化をプロットする。それぞれの値と揺らぎが落ち着いたしばらくしたあたりで、平衡化が成立した、と判断する。

いよいよ、平衡化したTrajectoryを使って、対象分子系に関するある量 X を求めることにする。 X は、この章の残りでいろいろ紹介するが、物理量や分子構造パラメーターである。もちろん、すでに説明したエネルギー類も X に含まれる。先のエネルギー類と同じように、まず、 X の時間変化を求めて、図 1 のようなグラフを描く。通常は、最初は X の値が大きく揺らぐが（図 1 平衡化）、やがて、値と揺らぎが落ち着くので、Trajectoryのそれ以降の部分を使って（図 1 サンプルング）、 X の時間平均と揺らぎを計算する。つまり、時間平均 $\langle X \rangle$ 、

図 12.1.1 ある量 X の時間変化

$$\langle X \rangle = \frac{1}{\tau - \tau_{eq}} \int_{\tau_{eq}}^{\tau} X(t) dt = \frac{1}{n - n_{eq}} \sum_{j=n_{eq}+1}^n X_j \quad (12.1.1)$$

と、ゆらぎ

$$\sqrt{\langle (X - \langle X \rangle)^2 \rangle} = \sqrt{\frac{1}{\tau - \tau_{eq}} \int_{\tau_{eq}}^{\tau} (X(t) - \langle X \rangle)^2 dt} = \sqrt{\frac{1}{n - n_{eq}} \sum_{j=n_{eq}+1}^n (X_j - \langle X \rangle)^2} \quad (12.1.2)$$

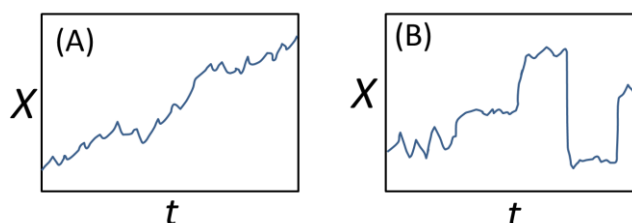
を計算する。両式とも積分と和の両方で示したが、実際には和を使う。なお、和を求めるためのスナップショットのサンプルングは、原則は、等間隔で行う。だから、ある部分だけ 1 ps 毎、残りの部分は 10 ps 毎、というようなバイアスの掛かったサンプルングは、特別な理由がない限りは、行わない。

もし、 X がエネルギー類（運動エネルギーとポテンシャル）よりも早く平衡化してしまった場合は、エネルギー類が平衡化したとみなせる部分でサンプルングすべきで

ある。逆に、 X の平衡化がエネルギー類よりも遅い場合は、 X が平衡化したとみなせる部分でサンプリングする必要がある。

なお、図 1 は、理想的な例で、こんなにうまく行くことのほうが珍しい。図 2 に二つほど、例外を挙げてみた。図 2A では、じわじわと X の値が上がっていく。これは、単に平衡化の時間が足りないだけなのか、MD の条件に問題があるのか（カットオフで NVE-MD をして温度を計算するとうなる）、あるいは、 X がそもそもこうなる性質のものなのか（拡散する分子の座標変位の自乗など）、グラフだけではわからない。また、図 2B は、 X の値が、ときどき不連続に変化する場合で、例えば、分子内の特定の二面角などはこういう挙動を示すことが多い。このような場合は、平衡状態下で X が様々な値を取りうる、と解釈すべきで、一定の値に収まらないから平衡化されていない、と結論するのは早計である。図 2 に示した以外にも、いろいろ、解析時に頭を抱えてしまうデータは多い。

図 12.1.2 解析が難しい例



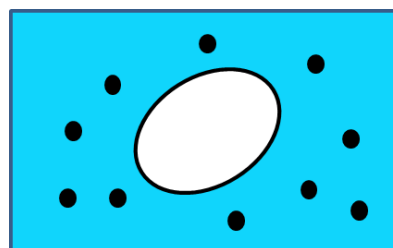
というわけで、その通りに行かないことも多いけれど、図 1 のように時系列データをグラフ化し、それに基づいて式(1)(2)で平均と揺らぎを計算する、というのは MD の解析の基本である。

どれだけ長いトラジェクトリーが必要か、も悩ましい問題である。もちろん、平衡化もサンプリングも、時間を掛けられるならば、長いほど良い。だが、計算機資源に限りがある以上、無限に長くはできない。また、対象分子により、見たい物理現象により、平衡化に掛かる時間もサンプリングに必要な時間も違う。大雑把には、ある物理量を収束させるのに必要なシミュレーションの時間は、

平均 < ゆらぎ < ゆらぎの相関である。

本章の解析対象の典型例は、図 3 のような、水

図 12.1.3 典型的な解析対象:水和した生体分子



(solute、タンパク質や核酸)の周りを水色の溶媒分子 (solvent、通常は水) と黒点のイオン (ion、たとえば Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-) が取り巻いているような分子系である。この様な系のシミュレーションでは、溶質は一定の平均構造の周りを振動しているとして解析し、一方、溶媒とイオンは拡散する分子とみなして解析する。溶質も拡散することはするけれど、拡散運動自体は、解析から除いてしまう。

だが、最近は対象系の巨大化、複雑化が進んでいる。例えば、分子混雑

(Molecular crowding) のMDを行ったでしょう。これは、図4に模式的に示すように、様々な種類の溶質、溶媒、イオンがひしめき合う系なので、タンパク質などの溶質も拡散するものとして解析する必要がある (Isseki et al., 2016 など)。他にも、図3に示した典型例の解析方法がそのままでは適用できない対象が増えてきている。その場合は臨機応変に対応しよう。

図 12.1. 4 巨大な解析対象の例: 分子混雑



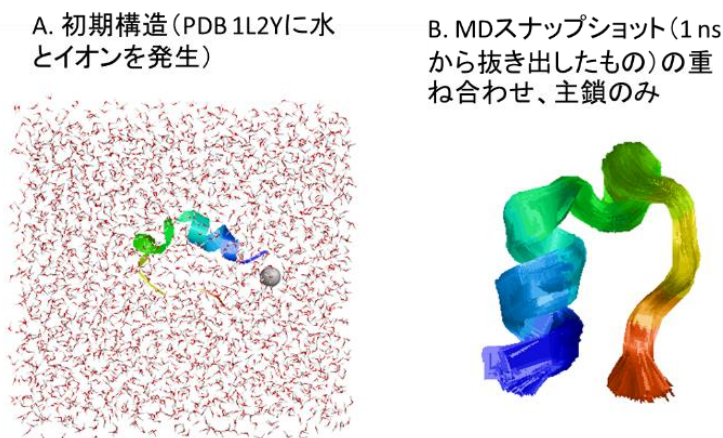
注記：周期境界の解析には注意が必要である。例えば、前章 11.6 節 Q5 のようなことが起こる。必要な場合は、そのつど説明する。

12.2. トrajジェクトリーの可視化と重ね合わせ

MD の結果解析とプレゼンテーションには、trajジェクトリーの可視化が大切である。可視化やそれに続く解析計算には、分子構造の重ね合わせが必要になることが多い。

trajジェクトリーを作成したら、まずは、アニメーション動画を作成し、それを視て、大雑把な様子をつかむことが必要である。特に、MD のプロトコール自体に問題があった場合は、動画からわかることが多い。ある有名な MD ラボの出身者によると、「うちの先生は、MD の結果のほとんどは動画を見ればわかる、といつも言ってる」のだそうだ。また、筆者の知り合いのある実験家は「MD なんて動画出してなんぼのもんやろ」などと毒づく。

図 12.2. 1 初期構造と重ね合わせの例(シニヨリン)。AMBER Tools 15 の MD 計算結果を Chimera 1.1 で表示。



それはちょっと言いすぎだと思うが、ともあれ、MD の解析や研究発表にはまず動画である。PDF 形式の論文の場合、動画を本文に入れることは、2023 年時点では、まだ、あまり見かけないが¹、補足資料 (supplementary material) にすることは普通である。

動画以外に、スナップショットの重ね合わせ図 (overlay) も作成するとよい。特に、タンパク質などの MD では、どこが揺らぎやすくどこが固いか、重ね合わせ図を出せば、一目瞭然である。ただし、溶媒まで重ね合わせると、図がぐちゃぐちゃになるので、普通は、溶媒は除いて表示する。論文では、「水やイオンも含めた対象分子系の全体像 (初期構造か代表的なスナップショット)」と「溶質分子 (タンパク質や核酸など) のスナップショットの重ね合わせ」の二つを合わせて表示することを推奨する²。図 1 に一例を示しておく。

また、分子構造のスナップショットの重ね合わせは、可視化だけではなく、その後の構造解析でも必要となる。重ね合わせアルゴリズムはおそらく複数存在すると思うが、筆者は、McLachlan (1979) の最小自乗フィット (Least square fit) を使っている。このアルゴリズムでは、 N 個の原子からなる分子の構造を $\mathbf{r}_i$, $i=1, N$ とすると、それを、以下のようにして、基準構造 $\mathbf{r}_i^{ref}$ に重ね合わせる (図 2)。

[1] 両方の重心の位置を合わせる。つまり、

$$\sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i = \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i^{ref}$$

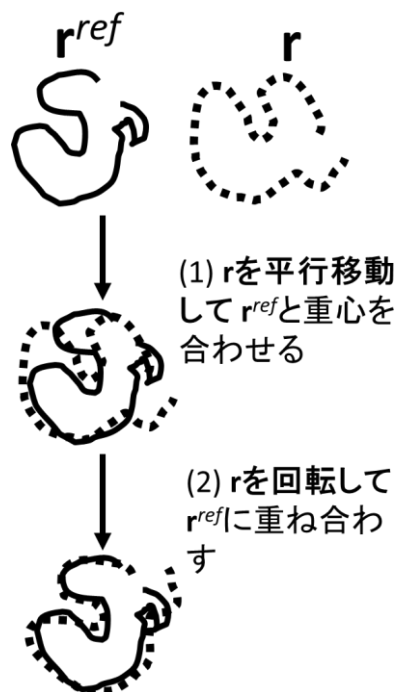
になるように、 $\mathbf{r}$ を平行移動させる。ただし、 m_i は原子 i の質量。そして、

[2] 次の条件を満たす回転行列 $\mathbf{U}$ を求め (計算法は省略)、

$$\min_{\mathbf{U}} \sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{U} \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^{ref})^2 \quad (12.2.1)$$

$\mathbf{r}$ を重心周りに回転させて、 $\mathbf{U} \mathbf{r}_i$ にする。

図 12.2. 2 分子構造の最小自乗フィット



¹ 動画付き PDF はすでにあるので、論文 PDF に動画を埋め込むのが主流になるのも、時間の問題だろう。

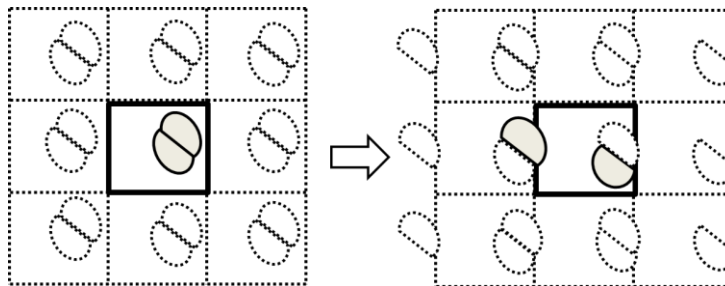
² MD などの計算分子科学の論文の中には、今でも、分子グラフィクスが全く載っていないものがある。そのような「文字と数式とグラフだけ」の論文は、読者が、どんな対象系の計算なのか把握するのに苦勞する。やはり、分子グラフィクスは不可欠だと考えたい。

もし、構造の一部を重ね合わせから除外したければ（たとえば水素原子を無視するとか）、その原子の質量 m_i を 0 と置けばよい。前述のように、この最小自乗フィットは、構造の表示だけでなく、次節以降の解析の前処理で頻繁に使う。なお、補足も参照のこと。

ところで、対象分子が二つ以上からなる複合体を周期境界条件で MD 計算した場合は、重ね合わせの際に注意が必要である。というの

図 12.2.3 イメージングの落とし穴

は、複合体の構成分子の一部がイメージングを起こした場合（図 3）、第 11.6 節の Q5 に記したように、イメージングした分子を引き戻してから、重ね合わせをしなければ



いけない。とにかくにも、まずはアニメーションを見て、複合体の構成分子がイメージングしたかしないか、確かめることだ。

動画やスナップショットは、グラフィクスが付いた統合的 MD パッケージならば、その機能を使って作成できる。だが、MD 機能のみのプログラムでトラジェクトリーを作成したときは、分子グラフィクス作成ソフトがいくつか出回っているので、それらの中から、適宜、自分に使いやすいものを選ぶとよい（VMD、Humphrey et al., 1996；UCSF ChimeraX、Goddard et al., 2018, Pettersen et al., 2021 など）。

補足：構造重ね合わせ条件

本節では、重ね合わせ条件として McLachlan (1979) を紹介した。これは、すでに述べたように、以下の条件を満たす回転行列 $\mathbf{U}$ を求めて、それで $\mathbf{r}_i$ を回転させる方法である。

$$\min_{\mathbf{U}} \sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{U} \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^{ref})^2 \quad (\text{再 } 12.2.1)$$

一方、重ね合わせの条件として有名な Eckart (1935) の条件は、以下の式を満たす回転行列 $\mathbf{T}$ を求めて回転させる。

$$\sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{T} \mathbf{r}_i) \times \mathbf{r}_i^{ref} = 0 \quad (12.2.2)$$

式(1)と(2)の二つの条件の関係は語られることが少ないが、幸いなことに、Kudin & Dymarsky (2005) が解析している。結論だけ述べると、条件(1)を満たす $\mathbf{U}$ は条件(2)の解 $\mathbf{T}$ になる、つまり、 $\mathbf{U}=\mathbf{T}$ である。だから、最小自乗フィットすれば、自動的に Eckart 条件は満たされる。証明は、彼らの論文を読んでいただきたいし。

12.3. 部分系のエネルギー

対象分子系全体に関するエネルギーについては、すでに計算方法や解析のポイントを述べたので繰り返さない。ここでは、対象分子の部分系に関するエネルギーの計算方法とその意味を書いておく。

[1] 部分温度

一般に、ある分子系の温度 T は、

$$T = \frac{2}{gk_B} \langle E_{kin} \rangle = \frac{1}{gk_B} \sum_{i=1}^N m_i \langle v_i^2 \rangle \quad (12.3.1)$$

で定義される。ただし、 k_B はボルツマン定数、 g は系の自由度、 E_{kin} は運動エネルギーである（第8, 10章参照）。それと同様に、その部分系 J の温度 T^J を定義できる。

$$T^J = \frac{2}{g^J k_B} \langle E_{kin}^J \rangle = \frac{1}{g^J k_B} \sum_{i \in J} m_i \langle v_i^2 \rangle \quad (12.3.2)$$

部分系 J というのは、例えば全体系が「タンパク質/イオン/水」ならば、タンパク質、イオン、水、のどれかでもいい。あるいは、もっと細かく、タンパク質のアミノ酸残基のそれぞれなどでも構わない。 g^J は、部分系 J の自由度である。自由度については8.1節に詳しく書いた通りで、部分系の原子数を n 、その中の拘束数（たとえば結合長など）を n_c とすると、 $g^J = 3n - n_c$ だから、

$$T^J = \frac{1}{(3n - n_c)k_B} \sum_{i \in J} m_i \langle v_i^2 \rangle \quad (12.3.3)$$

と表せる。さらに、その部分系 J の質量を m_G^J 、重心速度を $\mathbf{v}_G^J$ とすれば、重心温度 T_G^J と内部温度 T_{in}^J も定義できる。

$$T_G^J = \frac{1}{3k_B} m_G^J \langle v_G^{J^2} \rangle \quad (12.3.4)$$

$$T_{in}^J = \frac{1}{(3(n-1) - n_c)k_B} \sum_{i \in J} m_i \langle (\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_G^J)^2 \rangle \quad (12.3.5)$$

これらの温度は、**熱平衡に達している、かつ充分長いサンプリング時間を取った場合**、すべて等しくなる。つまり、誤差の範囲で、

$$T = T^J = T_G^J = T_{in}^J \quad (12.3.6)$$

が成り立つ。逆に関係(6)が成り立たない時は、熱平衡が成り立っていないか、サンプリング時間が短すぎるかのどちらか、または両方である。

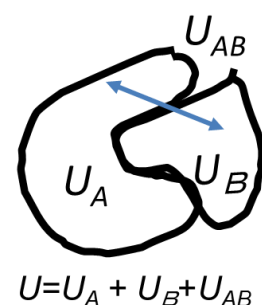
部分温度は、1990年代に、「静電相互作用をカットオフ法で計算すると熱平衡に達しない」ことを示すために、しばしば使われた（詳細は6.2.2節）。カットオフ法が廃れた現在では、普通のMM-MDで部分温度を確かめることはあまり見かけない。だが、FPMDの化学反応シミュレーションで、熱エネルギーが伝わる様子を解析したりす

る場合には、部分温度が必要になるだろう。

[2] ポテンシャルエネルギーの分割

MD では、対象分子系のポテンシャルエネルギーは、結合長、結合角、ねじれ角、L.J. 力、静電力など、種類別に分割して出力される。しかし、分子系の一部分を取り出して、その内部エネルギーや、外部との相互作用エネルギーを計算したい場合は、MD トrajジェクトリーの座標データから、新たに計算しなおす必要がある。具体的な例を一つ上げると、図 1 のような二つの分子 AB からなる分子系のポテンシャルエネルギー U を、それぞれの内部エネルギー (U_A と U_B) と、二つの間の相互作用エネルギー (U_{AB}) に分割したいことがある。これは、解析プログラムを使って計算する。

図 12.3. 1 エネルギーの分割



ポテンシャルエネルギーの分割は、例えば、基質とタンパク質の相互作用解析などに使われる。ただし、自由エネルギーではないため、直接実験値と比較できないことが多い。結合の自由エネルギーの計算には、エントロピー項まで含めて計算することが必要で、様々な方法が提唱されて使われている。結合自由エネルギーに限らず、自由エネルギー計算は、対象を生体分子に限っても、それ自体が一つの研究分野となっているほど多くの研究がなされている。しかし、というよりも、ゆえに、本書では、付録 14A1 でブルームーン法を解説しただけで、あとは最近の教科書や総説を紹介するにとどめる (Chipot & Pohorille, 2007、岡崎・吉井 2011 の第 14 章、Williams-Noonan et al., 2018, Song & Merz, 2020、他多数)。

12.4. 根平均自乗変位 - RMSD

MD を行えば、当然、分子構造が揺らぐが、その構造が、何らかの基準構造に比べてどの程度変化したかを、総括的に示す指標が必要になる。例えば、図 12.1.3 の典型的な計算対象なら、中心となる溶質分子 (solute) の構造のスナップショットが、初期構造からどの程度ずれたか調べたい。MD に限らず、何か二つの分子構造の違いを比べるときに、基本となる指標は、二つの構造の Root Mean Square Deviation/Difference (RMSD) である (「根平均自乗変位」と訳されるが、この日本語は、あまり使われない)。RMSD は対象分子が N 原子から成るとして、比較参照する構造を $\mathbf{r}^{ref}$ 、その参照構造からのずれを計算したい構造を $\mathbf{r}$ とすれば、12.1 節に従って、 $\mathbf{r}$ を $\mathbf{r}^{ref}$ に重ね合わせてから、

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^{ref})^2} \quad (12.4.1)$$

の式で計算する。*RMSD*は、大雑把には「分子の中の原子一個あたりのずれの大きさ」を示している。

*RMSD*という言葉自体は、任意の二つの数値の差の自乗平均の自乗根を示すから、必ずしも構造指標を指すとは限らない³。だが、MDに限らず、生体分子の計算科学の分野では、なんの注釈もつけずに *RMSD* と言えば、二つの分子構造の差、特に、計算で得られたモデル構造（式 1 の $\mathbf{r}$ ）と比較対象の実験構造（式 1 の $\mathbf{r}^{ref}$ ）の差を指すのが普通である。

式(1)では、分子の構成原子すべてについて和を取っているが、特定の原子についてのみ和を取ることもある。たとえば、水素原子以外の重い原子、タンパク質の C^α 、主鎖の原子、側鎖の原子、などを選んで計算する。また、式(1)では計算対象の原子はすべて同等に扱っているが、原子の質量で重み付けをすることもある。それを *RMSD_w* と書くと、

$$RMSD_w = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N m_i} \sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^{ref})^2} \quad (12.4.2)$$

になる。

生体分子の MD 構造と実験構造の間の *RMSD* の大きさには、分子の部位毎に差がある。通常は、タンパク質の *RMSD* は

$$C^\alpha < \text{主鎖} < \text{側鎖}$$

の順に大きくなり、一方、二本鎖 DNA の *RMSD* は、

$$\text{塩基対} < \text{糖リン酸主鎖}$$

になる。これは、外の溶媒に露出している部分のほうが、揺らぎが相対的に大きいため、初期構造からのずれも大きくなるからである。また、タンパク質の N 末端や C 末端、二本鎖 DNA の 5' 末端や 3' 末端は、他の部分に比べて *RMSD* が大きいのがほとんどである。これも、末端部は露出してふらふらしていることが多いからである（例えば、図 12.2.1B を見よ）。そのため、論文によっては、注記の上、末端部は *RMSD* の計算から除いていることもある。

生体分子の典型的な MD では、溶質の初期構造として実験構造を使い、MD スナップショットと初期構造の *RMSD* の時間変化を求めて、それが小さな値に収まれば、一応、MD は成功と判断して、さらに解析を進める。一方、*RMSD* が時間とともに上昇傾向にある場合は、平衡化が足りないか、MD の条件（力場や力の計算方法など）に問題があると判断する。

と、あっさり書いたけれど、じゃあ、一体、どの程度の値に収まればいいのか？ 結晶構造と溶液構造は違うものなのに、*RMSD* が大きいからと言って MD が失敗と決めつけていいのか？ タンパク質のドメイン構造にもよるのではないかな？ などなど、簡

³ 例えば、第 3 章の式(3.2.3)では、エネルギーのずれを *RMSD(E)* と呼んでいる。

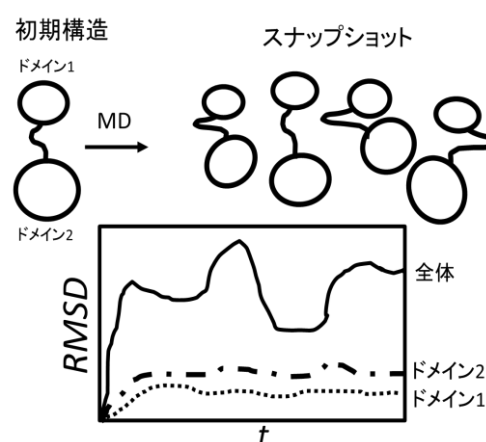
単には言えない。でも、比較的小さい、百から数百残基の単一ドメインの球状タンパク質で、初期構造の解像度が割と高精度なら、主鎖の RMSD が 1-3 Å 程度で落ち着けば、成功と判断していいと思う、知らんけど。

前段で、単一ドメインの球状タンパク質、と書いたが、では複数ドメインから成るタンパク質は？ と言うと、全体の RMSD だけでは、MD の安定性を判断できない。例えば、図1のように、二つのドメインが柔軟な鎖でつながっているようなタンパク質を考える（カルモジュリンやトロポニンCを思い浮かべると良い、事例は、Komeiji et al., 2002 など）。MD で鎖部分がふらふら揺らげば、全体の RMSD の値は大きくかつ不安定になる。だが、それぞれのドメイン毎に最小フィットし、RMSD を独立に計算した結果、安定な値に落ち着いているならば、ドメイン構造が保たれているので MD は成功と判断してよい。

ところで、分子構造予測のシミュレーションでは、実験に基づかない初期構造から出発するから、最終的に実験構造との RMSD が小さくなればなるほど良いわけである。DNA の A ⇌ B 構造転移や (Yang & Pettitt, 1996, Cheatham & Kollman, 1996 など)、タンパク質のフォールディングのシミュレーションでは (Lindorff-Larsen et al., 2011 など)、RMSD が小さくなったことで、予測が成功したことを表現している。

このように、RMSD は MD トラジェクトリーの構造に関する、基本的な指標である。一般的には、計算した構造と実験構造の RMSD が小さく、かつ安定することが、良いとされている。ただし、すでに議論したように、RMSD だけでは、計算の信頼性は判断できず、ケースバイケースの判断が必要である。

図 12.4.1 二つのドメインからなるタンパク質の RMSD



12.5. 根平均自乗揺らぎ - RMSF

MD で平衡状態に達してからの分子構造の揺らぎは、Root Mean Square Fluctuation (RMSF) で示す。RMSF は、先の RMSD と名前が似ているが、RMSD が構造の「ずれ (deviation)」を示すのに対し⁴、RMSF は構造の「揺らぎ (fluctuation)」を直接示

⁴ もちろん、揺らぎが大きければずれも大きくなるから、RMSD も、揺らぎを反映する指標になる。

す指標である。

$RMSF$ の計算には、トrajekトリーが平衡化し $RMSD$ もだいたい安定した部分のスナップショットを、数多く抜き出して使う。それらのスナップショットは、12.2 節の方法で、参照構造に最小自乗フィットさせる。参照構造は $RMSD$ と同様に初期構造でも構わない。そうしてから、スナップショットの時間平均構造 $\langle \mathbf{r} \rangle$ を計算する。原子 i の $RMSF$ を $RMSF(i)$ と書けば、

$$RMSF(i) = \sqrt{\langle (\mathbf{r}_i - \langle \mathbf{r}_i \rangle)^2 \rangle} \quad (12.5.1)$$

で計算する。要するに、原子の位置座標が、平均的にどれくらい揺らいているかを示す、「標準偏差」である。式(1)は、式(2)を使って、X線結晶解析で得られる等方性温度因子 (temperature factor, B factor) と比べることが可能である (Brooks et al., 1988)。PDB ファイルに入っている、ある原子 i の温度因子 B_i を次式で変換すると、

$$b_i = \sqrt{\frac{8B_i}{3\pi^2}} \quad (12.5.2)$$

b_i は、原子の位置の揺らぎを示す量なので、 $RMSF(i)$ と対応している。ただし、 b_i は、結晶状態での原子の様々な揺らぎを含んでおり、 $RMSF(i)$ と厳密に対応するわけではない。だから両者が定量的に一致しなくても構わない。半定量的に一致、つまり揺らぎのパターンが概ね一致すれば、MD 計算に大きい問題はない、と判断できる。なお、1980-90 年代には、式(2)を使って、MD の結果と X 線結晶解析の結果を比較することが多かった。だが、2020 年代の近頃は、あまり見かけない気がする。そもそも結晶状態をシミュレーションしているわけではないし、最近では、実験を再現するよりも、もっと挑戦的なモデリングに MD が使われることが多いからかも知れない。

さて、式(1)の $RMSF(i)$ は原子の位置揺らぎだが、通常は、もっと大きい構造単位、例えば、アミノ酸残基やヌクレオチド単位の揺らぎを示すことのほうが多い。このような構造単位 I の揺らぎ $RMSF(I)$ は、いくつかの定義が考えられる。一つは、 I に属する N_I 個の原子 i の座標 $\mathbf{r}_i$ の $RMSF(i)$ (式 1) の自乗平均のその自乗根を取る。

$$RMSF(I) = \sqrt{\frac{1}{N_I} \sum_{i \in I} RMSF(i)^2} = \sqrt{\frac{1}{N_I} \sum_{i \in I} \langle (\mathbf{r}_i - \langle \mathbf{r}_i \rangle)^2 \rangle} \quad (12.5.3)$$

もう一つは、何か I を代表する位置座標 $\mathbf{R}_I$ について、式(1)のように、

$$RMSF(I) = \sqrt{\langle (\mathbf{R}_I - \langle \mathbf{R}_I \rangle)^2 \rangle} \quad (12.5.4)$$

を計算する。この代表的位置座標 $\mathbf{R}_I$ の選び方もいろいろで、 I の構成原子の幾何平均、

$$\mathbf{R}_I = \frac{1}{N_I} \sum_{i \in I} \mathbf{r}_i$$

I の重心、

$$\mathbf{R}_I = \frac{1}{\sum_{i \in I} m_i} \sum_{i \in I} m_i \mathbf{r}_i$$

あるいは、特定の原子、特にタンパク質の場合 C^α の座標

$$\mathbf{R}_I = \mathbf{r}(C^\alpha)$$

を取ったりする。

$RMSF(I)$ を式(1)(3)(4)のどれで計算しても問題はないが、論文にはその定義ははっきりと書くべきである。

なお、生体分子の $RMSF$ の大きさには、分子の部位毎に差がある。これは、 $RMSD$ の場合と全く同じで、通常は、タンパク質は

$$C^\alpha < \text{主鎖} < \text{側鎖}$$

の順に大きくなり、一方、二本鎖 DNA は、

$$\text{塩基対} < \text{糖リン酸主鎖}$$

になる。また、タンパク質は N 末端や C 末端、二本鎖 DNA は 5' 末端や 3' 末端の $RMSD$ が、他の部分に比べて大きいのがほとんどである。つまり、 $RMSD$ と同様に、溶媒に露出している部分ほど揺らぎ易いのである。

12.6. 分子の概形を示す量 - 回転半径、二体分布関数、溶媒露出面積

分子の概形を抽象化して示す量を説明する。もちろん、このような量はいくつもあるが、ここでは代表的なものを三つほど挙げるにとどめる。どれも、対象分子のスナップショットの構造 $\mathbf{r}$ から計算する。対象としては、タンパク質や核酸のような生体分子を念頭においているが、それ以外の分子にも適用できる。

[1] 回転半径/慣性半径

ある分子のスナップショット構造 $\mathbf{r}_i$, $i=1, N$ に対して、分子の回転半径または慣性半径 (Radius of gyration, R_g) を次式で定義する。

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N m_i \Delta r_i^2}{\sum_{i=1}^N m_i}} \quad (12.6.1)$$

ただし、 Δr_i は、分子の重心からの構成原子 i の距離

$$\Delta r_i = \left| \mathbf{r}_i - \frac{\sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i}{\sum_{i=1}^N m_i} \right| \quad (12.6.2)$$

である。式(1)は、IUPAC による回転半径の定義で (Stepto et al., 2015)、高分子科学の分野で広く使われている⁵。回転半径は、分子内の質量分布を示すパラメーター

⁵ 剛体力学や材料科学では、式(1)の Δr_i を、重心からの距離(2)ではなく、物体の慣性軸からの距離に取って R_g を定義するようだ。だが、本書ではその定義はとらない。

で、重心近くに質量が凝縮すれば小さくなるし、重心から遠くに質量が分布すれば大きくなる。そのため、生体分子だけでなく、一般的な高分子ポリマー鎖の凝集具合を示すために、広く使われている（図1）。

式(1)はスナップショットに対する計算だが、MDのトラジェクトリーから時間平均を計算する場合は、通常のように式(12.1.1)の X に式(1)の R_g の時間平均 $\langle R_g \rangle$ を取ればよい。ただし、IUPACの推奨に合わせて（Steputo et al., 2015）、式(2)の Δr_i の自乗の時間平均 $\langle \Delta r_i^2 \rangle$ を使って

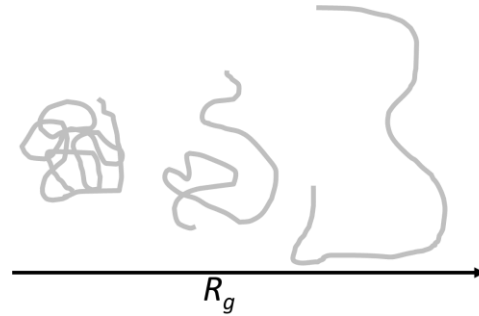
$$\langle R_g \rangle' = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N m_i \langle \Delta r_i^2 \rangle}{\sum_{i=1}^N m_i}} \quad (12.6.3)$$

の式で計算するほうが良いかも知れない。

回転半径が、タンパク質のMDの解析に用いられたのは、おそらく、Pickover & Engelman (1981)が嚆矢だろう。その後、フォールディングやアンフォールディングのMDを行うときに、タンパク質分子の折り畳み具合を示すパラメーターとしてよく使われるようになった（図1）。最近の例では、タンパク質構造の自由エネルギー地形を描くための変数の一つとして、回転半径が使われている（Xiang et al., 2017）。また、MDで求めた

回転半径を、X線小角散乱（Small Angle X-ray Scattering、SAXS）で得られた実験値と、比較することもできる（わかりやすい解説は、苅口ら、2013）。

図12.6.1 高分子ポリマー(タンパク質を含む)の回転半径



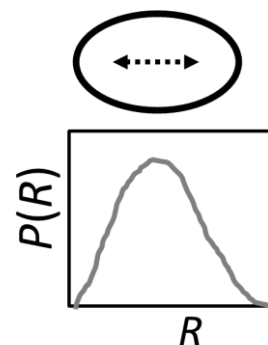
[2] 二体分布関数

二体分布関数（pair distribution function）は、回転半径と同様に、分子の形状をおおまかに示す関数である。 $P(R)$ は、分子内の「原子対の距離」 R のヒストグラムである。つまり、タンパク質などの分子が N 個の原子から成るとすれば、 $N(N-1)/2$ 個の原子対 ij があるから、その距離

$$R_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$$

の分布をグラフにするわけである。さて、この二体分布関数のグラフはいろいろな文献で見かけるのだが、横軸は距離で決まっているが、縦軸が何を示すのか書いていないことが多い。実際のところ、グラフの形さえわかれば縦軸は任意でも構わないし、単純なヒストグラムで構わない。だが、筆者自身は、二体分布関数を、下の式で定義した確率密度分布関数 $P(R)$ として

図12.6.2 $P(R)$ の例1:単一ドメインタンパク質



示すことにしている (Komeiji et al., 2002)。つまり、 $0 \leq R$ で積分すれば 1 になるように正規化している。

$$P(R) = \frac{\Delta n(R)}{n\Delta R} \quad (12.6.4)$$

ここで、 n は分子内の原子対の総数、つまり $n = N(N-1)/2$ である。また、 $\Delta n(R)$ は、原子間距離 R_{ij} が、

$$R - \frac{\Delta R}{2} \leq R_{ij} < R + \frac{\Delta R}{2}$$

になるような原子対の数である。式(4)は、スナップショットに対する式だが、MD のトラジェクトリーで平均を取る場合は、

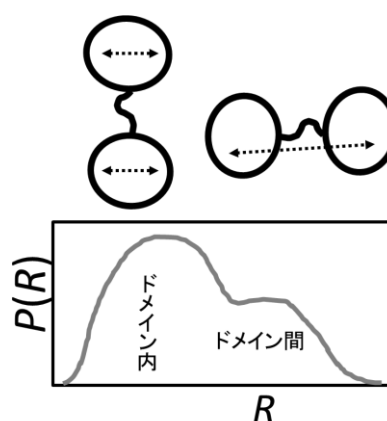
$$P(R) = \frac{\langle \Delta n(R) \rangle}{n\Delta R} \quad (12.6.5)$$

を使う。

$P(R)$ のグラフの外形は、対象分子の形状により変わる。単一ドメインから成る、球状のタンパク質ならば、グラフは、ヒトコブラクダのような形になる (図 2)。一方、二つのドメインが鎖でつながっているようなタンパク質 (例によって、カルモジュリンを思い浮かべて欲しい) ならば、 $P(R)$ はフタコブラクダになる (図 3)。一つ目のこぶはドメイン内の、二つ目はドメイン間の、原子間距離の分布になる。

$P(R)$ も、回転半径と同様に、EXAFS の実験データと比較できる。実は、正確に比較する場合は、式(4)(5)ではなく、原子の散乱係数で重み付けしなければならない。しかし、グラフの概形の比較だけならば、式(4)(5)のままで良い。そして、ほとんどの場合、グラフの概形に関する議論ができれば充分である。

図 12.6.3 $P(R)$ の例 2: 二つドメインを持つタンパク質



[3] 溶媒露出面積

溶媒露出面積 (Solvent Accessible Surface Area, SASA、または単に ASA) は、タンパク質などの溶質分子が、溶媒に露出しているかを示す量である。SASA は、Lee & Richards (1971) により、タンパク質の静的な構造、つまり X 線結晶構造の解析法の一つとして提案されたが、その後、結晶構造だけでなく、MD のスナップショットに対しても応用されるようになった。SASA は、単に、溶質の構造解析法としてだけでな

く、水和（自由）エネルギーの推定や、溶媒の連続体近似などにも利用されている。

まず、Lee & Richards (1971) に従って、SASA を定義する。図4の概念図を使って説明する。ただし、図は2次元だが、実際には3次元である。灰色の丸印が、溶質分子（タンパク質など）の構成原子である（ $i=1, \dots, N$ の添え字を付けておく）。

構成原子 i の van der Waals 半径を R_i^{vdw}

とする。一方、白の丸印は、溶媒分子を示し、その半径を R_s とする。その溶媒球を、必ず溶質の原子と接触するようにしつつ、溶質分子の表面をまんべんなく転がしたとき、溶媒球の中心が描く曲面の面積を SASA と定義する。この定義ならば、溶質の内側に埋もれている原子の表面は入らないので、実際に溶媒と接する表面の面積が計算できる。

次に、SASA の具体的な計算方法を、Shrake & Rupley (1973) に従って、説明する。

まずは、図5のように、溶質の構成原子 i を一つ選び、その SASA の A_i を計算する。図5Aのように、 i の中心 $\mathbf{r}_i$ の周りに、半径 $R_i = R_i^{vdw} + R_s$ の球を発生させる。その表面に、図5Bのように、 n 個のサンプル点 $k=1, \dots, n$ を、均等に、発生させる。そして、図5Cのように、個々のサンプル点 k の座標 $\mathbf{r}_k$ について、溶質の構成原子 $j=1, N$ の中心との距離 $r_{kj} = |\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_j|$ を計算し、 $j=i$ で r_{kj} が最小となるサンプル点 k だけが、表面に露出していると判断する⁶。その、露出しているサンプル点が n_i 個あったとする。原子 i の SASA の A_i は、

$$A_i = 4\pi R_i^2 \times \frac{n_i}{n} \quad (12.6.6)$$

である。 $4\pi R_i^2$ は、球の表面積だから、そのうち、露出している部分の割合を掛ければ、露出部の面積が計算できる、ということ。

このように、個々の原子の A_i が求まれば、それを足し合わせて、溶質分子全体の SASA を、

$$A = \sum_{i=1}^N A_i$$

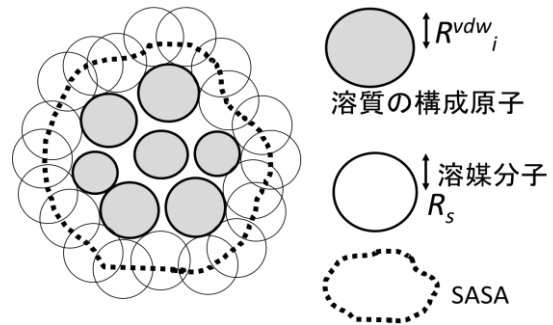
で計算する。また、溶質の部分構造 I 、たとえばアミノ酸残基の SASA は

$$A_I = \sum_{i \in I} A_i$$

というように、 I に所属する原子の SASA を足し合わせれば良い。

さて、この方法で SASA を計算するならば、パラメーターの R_s 、 R_i^{vdw} 、 n に値が左右される。溶媒分子の半径 R_s は、通常、水分子の半径に合わせて 1.4–1.8 Å 程度の値が

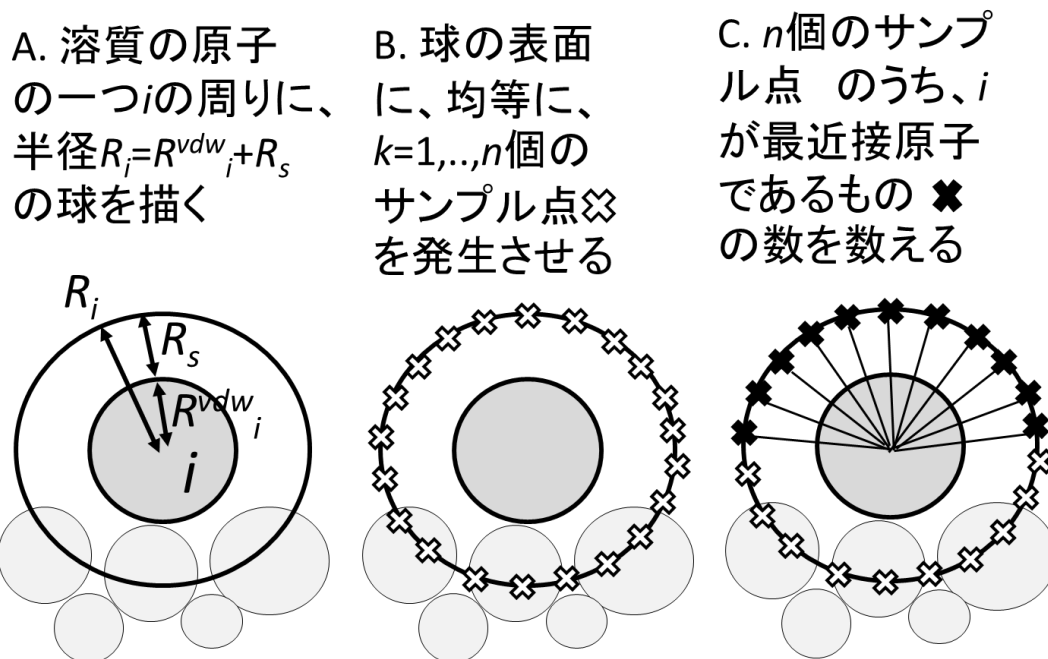
図12.6.4 SASA の概念



⁶ これは、真面目に全 N 原子について調べると計算時間を食うので、筆者は、 i に近い原子に關してのみ、調べるようにプログラムした。

使われる。一方、溶質の構成原子の半径 R_{vdw}^i にどういう値を使うかは、おそらく、プログラムによりまちまちだと思う。筆者は、AMBER 力場の LJ 力の R_i (5.3 節) の値を流用している。なお、サンプル点の数 n は、 n を増やしても結果が変わらなくなった時点の値を使えば問題ない。

図 12.6. 5 SASA の計算方法



ともあれ、SASA の値は、これらのパラメーターにより多かれ少なかれ左右される。だから、SASA は、普通は、半定量的なものだと思って、利用すべきである。一つの論文内で SASA を比較している場合は定量性があるが、別々の論文、特に別著者や別研究グループの論文に掲載されている SASA は、定量的に比較しないほうが無難である。

なお、SASA の計算法としては、ここで紹介した Shrake & Rupley (1973) 以降、いくつか別の方法が出ているが、論文を列挙するだけにとどめておく (Fraczkiewicz & Braun, 1998, Weiser et al., 1998, Klenin et al., 2011)。

以上、溶質分子、特にタンパク質の形状のおおまかな特徴を表す量を三つほど紹介した。これらは、古くから、おもに、タンパク質の X 線結晶解析による静的構造を対象にしていた解析方法だが、生体分子の MD が盛んになる 1980 年代以降には、MD の解析方法として使われることが多くなった。

12.7. 分子のドメイン構造 - コンタクトマップ、動的相関図

今度は、生体分子、特にタンパク質のドメイン構造や協同運動の表示法を示す。

[1] コンタクトマップ

コンタクトマップ (Contact map、Distance map と呼ばれる) は、タンパク質のアミノ酸残基間の距離を2次元図に表示したものである。筆者の知る限り、適切な和訳語は見当たらず、カタカナ英語の「コンタクトマップ」が普及している。

まず、アミノ酸残基数 N のタンパク質に対し、そのアミノ酸残基 I, J の組に関して、残基間距離の行列 R_{IJ} ($I, J=1, \dots, N$) を計算する。タンパク質の静的な分子構造、例えば結晶構造やMDのスナップショットに対しては、そのアミノ酸残基 I の座標 $\mathbf{R}_I$ と J の座標 $\mathbf{R}_J$ を使い、

$$R_{IJ} = |\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|$$

を計算する。一方、MDのトラジェクトリーの複数のスナップショットを平均する場合は、それぞれのスナップショットの残基間距離の時間平均

$$R_{IJ} = \langle |\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J| \rangle$$

を使う。

R_{IJ} の計算に必要な、アミノ酸残基 I の座標 $\mathbf{R}_I$ は何に取るべきかだが、それは、12.5節のRMSFの計算と同様、いくつかオプションがある。コンタクトマップでは、残基の重心か、または主鎖の C^α 原子の座標が使われることが多い。また、側鎖を強調して調べたいときは、 C^β 原子の座標を使うこともある。

さて、行列 R_{IJ} が求まったら、それを2次元プロットする。 R_{IJ} がある値以下 (例えば $6\text{\AA}$ 以下) の場合だけ、色を付ける、というようにプロットする。より一般的には、値に応じて色分けをした等高線を描くことになるが、その場合、「値が小さいほど目立つ」ようにすることが大事である。なお、 $R_{II}=0$ なので、対角線は必ずコンタクトがある。また、 $R_{IJ}=R_{JI}$ だから、 $I \leq J$ のデータだけをプロットすればよい。その場合は、三角形のマップになる。図1の例では、 $I \leq J$ のデータのみプロットしているので、マップは左上半分のみで、右下は空白になる。ただし、重複は気にせず、 $I > J$ のデータをプロットすることも多く、その場合は、対角線を挟んで線対称になる。

図12.7.1 コンタクトマップの例

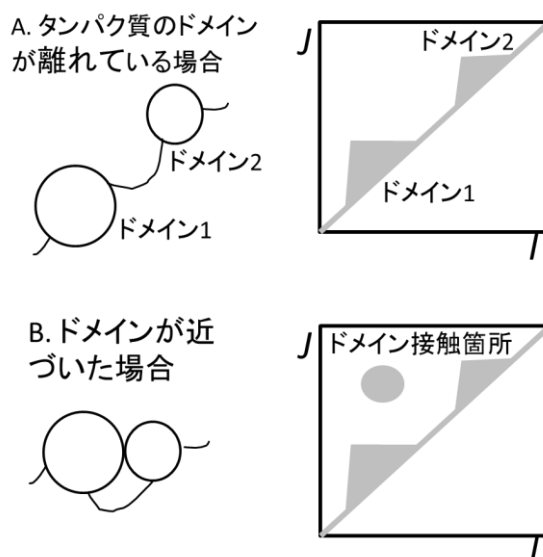


図1に、二つのドメインから成るタンパク質のコンタクトマップを模式的に示す。図1Aのように、二つのドメインが離れている場合は、対角線に沿って、二つ三角形ができる。二つのドメインが近づくと、図1Bのように、ドメインが接触している部分を示す島ができる。

現実のタンパク質のコンタクトマップはもっと複雑だが、基本、こんな感じで、ドメイン構造を記述する。

[2] 動的相関図

先のコンタクトマップは、タンパク質の静的な構造からドメインを定義・記述する方法だが、一方、タンパク質の動的な運動からドメインを定義・記述する方法もある。その一つが、動的相関図

(Dynamic(cal) Cross Correlation Map/Matrix, DCCM) である。動的相関図は、タンパク質のドメイン内やドメイン間の協動的な動き (Collective motion) の程度を示す。コンタクトマップと同様な二次元マップであり、両方を比べて議論することが可能である。

DCCM を描く場合、コンタクトマップとは違い、必ず、MD のスナップショットを相互に最小自乗フィットさせる (12.1 節の方法を使う)。次に、タンパク質内の二つのアミノ酸残基 I, J の間の動的相関 C_{IJ} を、次式で定義する。

$$C_{IJ} = \frac{\langle \Delta \mathbf{R}_I \cdot \Delta \mathbf{R}_J \rangle}{\sqrt{\langle \Delta \mathbf{R}_I^2 \rangle \langle \Delta \mathbf{R}_J^2 \rangle}} \quad (12.7.1)$$

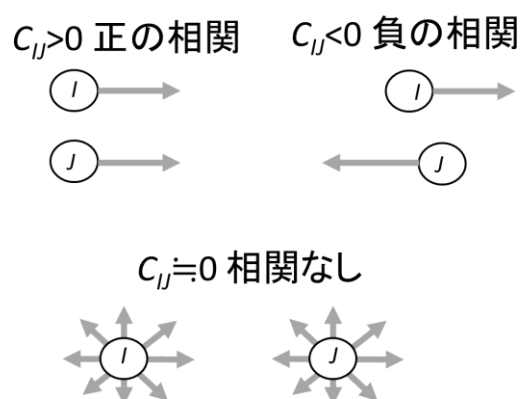
ここで、 $\Delta \mathbf{R}_I$ は残基 I の平均構造からのずれ

$$\Delta \mathbf{R}_I = \mathbf{R}_I - \langle \mathbf{R}_I \rangle$$

である。 $\mathbf{R}_I$ はコンタクトマップと同様に、残基 I の重心や主鎖の C^α を使うことが多い。

C_{IJ} は Dynamical cross correlation (動的相関) と呼ばれ、式(1)からわかるように、残基の I と J の位置揺らぎの相関を表す、「相関係数」である。よって、一般の相関係数と同様に、値は、 $-1 \leq C_{IJ} \leq 1$ の範囲に収まる。図2に模式的に示したように、 I と J が同じ方向に揺らぐときは $C_{IJ} > 0$ 、逆方向なら $C_{IJ} < 0$ 、お互いばらばらなら $C_{IJ} \approx 0$ になる。 C_{IJ} を、コンタクトマップと同様に、2次元の等高線にプロットしたものが DCCM で、1990 年代初頭から使われるようになった (Harte et al., 1990, 1992, Ichiye & Karplus, 1991, Komeiji et al., 1991、など)。

図12.7.2 動的相関 C_{IJ}



ただし、DCCM にはいくつか問題点がある。式(1)の定義から自明のように、二つの構造単位の平行な協同運動しか記述できない。また、中心付近の固いドメイン内の協同運動は観測しにくい (Komeiji et al., 1994)。加えて、揺らぎの相関であるため収束が遅く、再現性があまり高くない (Hünenberger et al., 1995)。だから、DCCM だけで、対象分子全体の協同運動やドメイン構造の議論をするのは危険で、他の方法、特にコンタクトマップと組み合わせて総合的に議論したほうが良い。そんなこともあり、筆者自身は、Komeiji et al. (1994) を最後に、DCCM を論文に使ったことはない。

だが、論文や学会発表では、30 年経った今でも、目にすることがある。1990 年代は MD で追える時間領域 100 ps 程度だったのに対し、今は 10 ns 以上が普通なため、収束が悪い件は、問題ではないのかも知れない。また、DCCM だけでなく、他の様々な方法、特に、主成分分析 (PCA、12.11 節) と組み合わせることが多い (Scarabelli & Grand, 2013、Kumari et al., 2021、Ngidi et al., 2022 など)。

そんな感じで、DCCM は、協同運動やドメイン構造の解析法の一つとして、他の方法と組み合わされて利用されている。

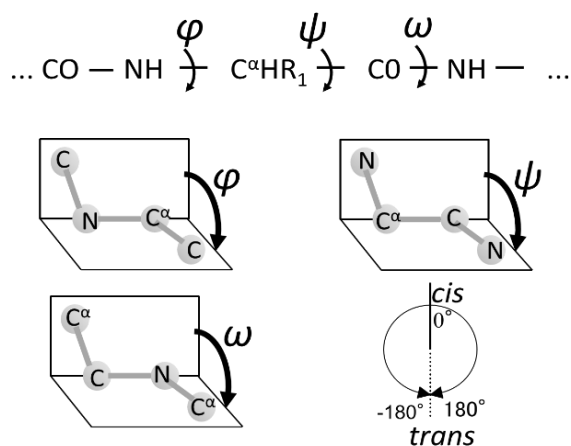
12.8. 生体分子の構造・コンフォーメーション

この節では、生体分子の構造 (structure) ・コンフォーメーション (conformation) の表し方を紹介する。12.6 と 12.7 節で紹介した、回転半径、二体分布、コンタクトマップなどは、必ずしも生体分子に限らず、様々なポリマーの解析に利用されている。だが、本節では、生体分子、より具体的には、タンパク質や核酸に特化した方法を紹介することにする。

ところで、「分子構造」と言う言葉は静的なきっかりとしたもの、「コンフォーメーション」は動的なもの、というようなニュアンスがある。だが、生体分子の場合、特に MD で構造揺らぎを採り入れている場合、その境界はあいまいである。だから、本書では、構造とコンフォーメーションは、あまり厳密には区別していない。

[1] ラマチャンドラン・プロット
ラマチャンドラン・プロット

図 12.8.1 IUPAC-IUB の命名法による、タンパク質主鎖のコンフォーメーション



(Ramachandran plot, Ramachandran et al., 1963) は、タンパク質の主鎖のコンフォメーション、特に二次構造を簡単に表示する方法である。タンパク質の二次構造は、その主鎖のねじれ角（二面角）の分布に、その特徴が現れる。タンパク質のねじれ角については、IUPAC-IUB (1970)に命名法が標準化されている。ラマチャンドラン・プロットは、そもそも X 線結晶構造の特徴の記述用に作られたが、その後、対象が NMR 構造や MD のトラジェクトリーに拡大している。IUPAC の命名法では、主鎖のコンフォメーションは、 ϕ 、 ψ 、 ω の三つの二面角で示される。それぞれは 4 つの原子を用いて、図 1 のように定義される。これら 4 つの原子座標からの二面角の計算方法は、5.2 節を参照。 ϕ 、 ψ 、 ω を -180° から 180° の値を持つように定義すると、*trans* 型は $\pm 180^\circ$ 、*cis* 型は 0° 、*gauche* 型は $\pm 60^\circ$ 付近の値を取る。主鎖のコンフォメーションは、 ϕ と ψ の二つの二面角によって決まる。残る ω は、コンフォメーション変化にほとんど寄与しない。なぜなら、CO-NH ペプチド結合が二重結合性のせいで回転しないため、 180° 付近の値しかとらないからである。よって、 ϕ と ψ の二次元プロットが広く使われている。これが、ラマチャンドラン・プロットである。

図 2 に、模式的なラマチャンドラン・プロットと、代表的な二次構造の α ヘリックスと β シートの大雑把な位置を示している。 α ヘリックスは、 ϕ 、 ψ とともに *gauche* 構造を取り、一方、 β シートは *trans* 構造に近いため、図 2 のような位置

を占める。実例も図 3 に挙げておく。それぞれの二次構造に応じて、模式図に示した場所に、(ϕ , ψ) のポイントが、数多く分布しているのが見て取れる。

図 12.8. 2 模式的なラマチャンドラン・プロット

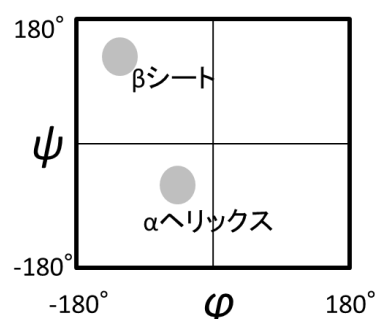
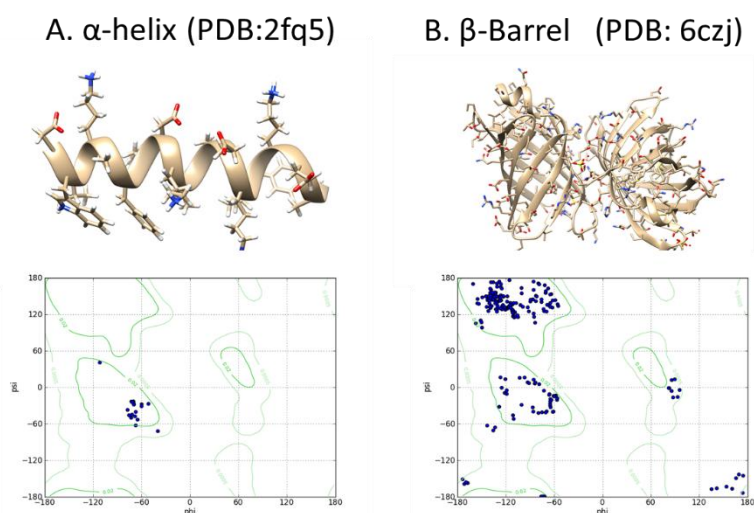


図 12.8. 3 ラマチャンドラン・プロットの実例。PDB から得た結晶構造を使い(A. Mishra et al., 2006, B. Dou et al., 2018)、Chimera1.1 で構造とプロットを表示。



ラマチャンドラン・プロットは、発表から半世紀以上経った今でも広く使われている (Carugo et al., 2013 が半世紀間の歴史や最近の動きを解説している)。また、ラマチャンドラン・プロットと同様のアイデアで、糖鎖のコンフォメーションを表示することもある (Salisbury et al., 2008)。簡便かつ応用が利く方法だから、長く使われているのだと思う。

[2] 核酸の構造

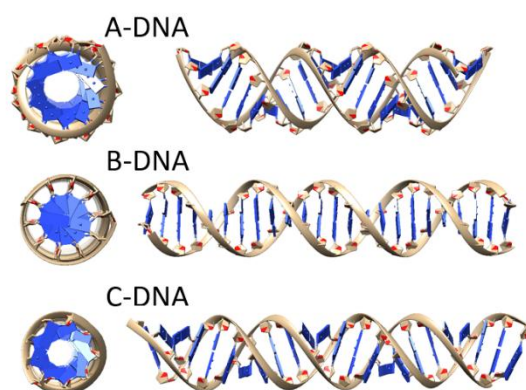
核酸、つまり DNA と RNA は、タンパク質に比べると、構造のパターンがある程度決まっている。基本的には、相補塩基対が Watson-Crick pair を作り、リン酸主鎖が外に露出して、二重らせん構造を取る。だが、もちろん、まったく同じ形をしているわけではない。核酸も、基本型の枠内で、あるいは枠からはみ出して、構造の多型性 (Structural polymorphism) を示す、つまり、条件によりいろいろな形を取る。例として、図 4 に、DNA 右巻き二重らせんの代表的な、A、B、C 型構造を挙げた (最も標準的な形は、B-DNA)。だが、これ以外にも、条件によって、左巻きとか、1 本鎖とか、3 重らせんとか、超らせん (coiled-coil) などなど、様々な構造を取ることが知られている。また、RNA は、DNA 以上に多様な立体構造を取る。

このような、核酸の立体構造の様々な側面を表現するために、核酸に特化した構造パラメータ⁷が提案され、ソフトウェアと一体化して使われて来た。

20 世紀末頃は、核酸の MD の結果を "Curves" という名前のアルゴリズム (ソフトウェア) で解析するのが主流だった (Lavery & Sklenar, 1988, Ravishanker et al., 1988)。筆者自身も、このソフトを著者から提供してもらい、自分の解析に使ったことがある (Komeiji & Uebayasi, 1999)。

時は流れて、2023 年現在、よく使われているのが、3DNA というソフトである (Lu & Olson, 2003, Colasanti et al., 2013, Li et al., 2019)。また、3DNA を基盤に開発された RNA 解析用ソフト DSSR (Dissecting the Spatial Structure of RNA, Lu et

図 12.8. 4 代表的な右巻きらせん DNA。Web 3DNA 2.0 で作成したモデル構造を、Chimera 1.1 で描画。



⁷ propeller (塩基対の角度) とか shear (塩基対のずれ) などの言葉が核酸構造に関する議論でよく耳にするとと思う。これらが、核酸の構造パラメータである。

al., 2015) と合わせて、x3DNA-DSSR と呼ぶようである。次の Webpage から公開されているので、誰でも使うことができる。

<https://x3dna.org/>

図 4 の座標データは、このページの中の、Web-3DNA ver. 2 で作成した。核酸の構造パラメーターは、核酸の構成原子の 3 次元座標から、定義式を用いて計算される。だが、数が多いので、とてもここには列挙できない。興味を持たれた読者は、この Web ページを覗いて欲しい。構造パラメーターの定義も載っているし、実際の DNA 構造を入力して、解析することもできる。

12.9. 溶媒やイオンの拡散 - 拡散係数

すでに何度も述べたように、生体分子の MD を行う場合、通常、イオンや溶媒分子（普通は水）を取り入れることが多い。そのような MD のトラジェクトリーを用いれば、生体分子の周囲のイオンや溶媒の挙動を解析することができる。あるいは、溶媒だけの MD を行って、純粋な状態での溶媒分子の物性を解析することもある。なお、溶媒分子集合に関する解析を MD で行う場合は、通常は、溶質分子よりも短い時間で収束することが多い。というのは、溶媒分子は数が多いから、時間平均だけでなく、数平均が取れるからである。

イオンや溶媒の解析を行うときには、初歩的かつ当たり前の話ではあるが、11.6 節の Q7 ですでに書いたように、「イオンや溶媒分子は拡散 (diffusion) する、つまり、一カ所に留まらないのが普通である」ことは頭に入れておいて欲しい。それから、拡散と振動 (oscillation) の区別も付けて欲しい。拡散は「行ったきり」、振動は「行ったり来たり」である。

さて、水やイオンの挙動の基本的な部分は、拡散係数と動径分布関数で表現できる。大雑把には、前者は溶媒分子の動きを、後者は溶媒分子の集合体を作る構造を、それぞれ表わしている。また、動径分布関数を、例えばタンパク質や核酸など、特定の溶質分子の周りの分布に拡張することもある。本節では拡散係数を、次節では動径分布関数を説明する。

拡散係数 (diffusion coefficient、通常 D で表す)⁸は、分子の拡散の速さを示す物理量である。つまり、ある分子の D が大きいほど、拡散しやすく、小さいほど拡散しにくい。特に、一様な液体中での、液体分子自身の拡散係数は、自己拡散係数 (Self diffusion coefficient) と呼ばれている。拡散係数の物理学的な定義や理論的な背景は、付録 I2A1 を参照のこと。

⁸ 拡散係数 D は「拡散定数 (Diffusion constant)」と呼ばれることもある。だが、 D は、ボルツマン定数やプランク定数などと違って、普遍的な物理定数ではないので、注意。

拡散係数 D は、MD のトラジェクトリーから、次の、アインシュタインの式で計算する。

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2 \rangle}{6(t - t_0)} \quad (12.9.1)$$

$\mathbf{r}(t)$ は、対象分子の時刻 t における座標で、通常は、分子の重心を使う。式(1)の $|\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2$ は、時刻 $t_0 \rightarrow t$ 間の、分子の移動距離の自乗。 $\langle \rangle$ は「 t_0 に関する平均」を示し、つまり、初期時刻を変えてデータを取って平均する。 D の次元は、 $[L^2][T^{-1}]$ である。単位は、cgs 単位系の cm^2s^{-1} を使うことが多い。 D は、MD トラジェクトリーから個々の分子に関して計算することができるので、通常、対象分子すべての D を計算して、その平均を取ることで、精度を上げる。

式(1)で D を計算するには、図1のように、時間と自乗変位をグラフにする。最初の立ち上がりは直線に乗らない。初めだけは、

$$|\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2 \cong \frac{3k_B T}{m}(t - t_0)^2 \quad (12.9.2)$$

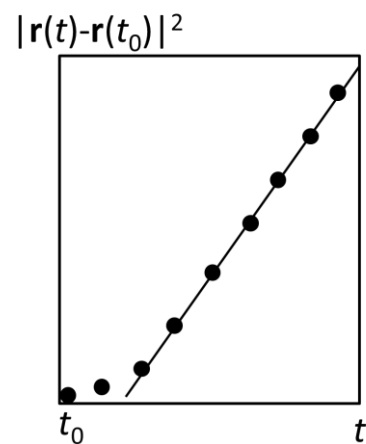
に従って、 $(t - t_0)^2$ に比例するからである（付録12A1 参照）。ともあれ、 t を充分長く取れば、直線になるので、直線部分を、最小二乗法で直線にフィットさせ、その傾きを6で割れば D が求められる。 $|\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2$ を求めるときに、周期境界でイメージングを起こした分子の $\mathbf{r}(t)$ は、その分を補正する必要がある⁹。

ところで、拡散係数 D を求める方法には、式(1)の分子の移動距離を使う方法（アインシュタイン公式）以外に、速度相関関数を用いる方法がある（グリーン＝久保公式）。

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{3} \int_{t_0}^t \langle \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{v}(t_0) \rangle dt \quad (12.9.3)$$

公式(1)と(3)は、 $t \rightarrow \infty$ の極限で一致する（付録12A1 を参照）。筆者自身は、式(1)しか使ったことがないが、文献上は、式(3)を使った例もある（Bizzarri & Cannistraro, 2002 など）。式(3)では、速度を使って D を計算するから、周期境界でイメージングが起きても、影響を受けない、というメリットがある。と言うものの、一般的には、(1)のアインシュタインの公式のほうが使われることが多い。そちらの方が、式(3)よりも収束が速いからだそう（岡崎・吉井、2011）。

図12.9.1 自乗変位



⁹ x, y, z 成分のどれかが、突如 $B/2$ (B は箱の一边) よりも 増えた/減った ときは、 B だけ 引く/足す。

MDで D を求める場合は、力場定数、力の計算アルゴリズム、系のサイズ、時間の長さなどの計算条件により、値が大きく左右される。ゆえに、計算値を実験値と比べる場合は、オーダーが合えば小成功、実験値の半分から2倍程度の範囲に収まれば成功、1桁合えば大成功、2桁合ったらただの偶然、ぐらいに考えたほうが良い。特に、MDで計算する水の拡散係数は、様々な計算条件で値がぶれることが知られている (Tsimpanogiannis et al., 2018 が詳しい)。

生体分子シミュレーションの場合、拡散係数は、古くから「生体分子を取り囲む水」の挙動を記述するのに用いられてきた。つまり、タンパク質や核酸を取り巻く水の拡散係数を計算して、バルクの水と比較し、生体分子の水への影響が解析されて来たわけである (Wong & MacCammon, 1986, Komeiji et al., 1993, Bizzarri & Cannistraro, 2002、他、多数)。だが、近年は、ウィルスの殻を通した水の拡散 (Andoh et al., 2014) やら、細胞質内での、イオンや水だけでなく、タンパク質自体の拡散 (Isseki et al., 2016, Ostrowski et al., 2019) など、以前には考えられなかった大規模な分子の拡散現象も、MDで解析されている。

12.10. 溶媒やイオンの分布 - 動径分布関数、配位数

今度は、溶媒やイオンの分布状態を示す、動径分布関数 (radial distribution function, RDF) と配位数 (coordination number, CN) について述べる。さらに、RDFを不定形の溶質周囲の溶媒分布にも拡張する。

図 12.10.1 動径分布関数。原子種 A(●)周囲の、原子種 B(○)の分布。図は2次元で表現している

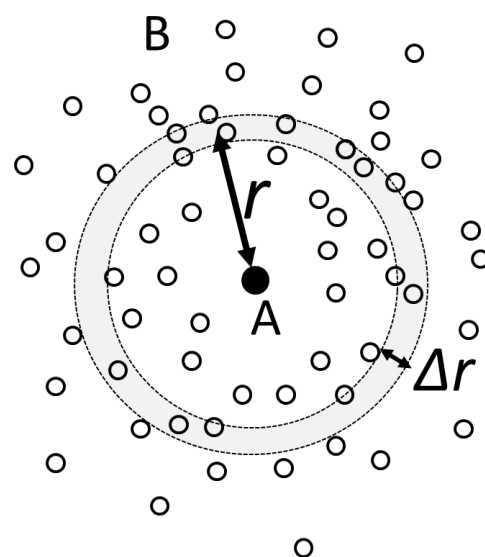
[1] 動径分布関数

まず、RDFこと動径分布関数だが、原子種 A の周りの、原子種 B の動径分布関数 $g(r)$ を次の式で定義する (図 2)。

$$g(r) = \frac{\langle \Delta N(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r D_B} \quad (12.10.1)$$

ただし、 r は AB 間の距離、 Δr は r の差分 (普通は 0.05-0.1 Å ぐらい)、 D_B は、この空間内全体での原子種 B の数密度 (数/体積)、 $\langle \Delta N(r) \rangle$ は、 $r \pm \Delta r/2$ 内に存在する B の数の時間平均である。

式(1)の意味するところは、「A から距離 r 離れた空間付近の、B の密度の、全体の平均密度との比率」である。それは、 $4\pi r^2 \Delta r = \Delta V$ が、図 1 の灰色の部分 (3次元ならば球殻) の体積であるから、その部分の密度



を $\rho_B(r) = \langle \Delta N(r) \rangle / \Delta V$ とおけば、

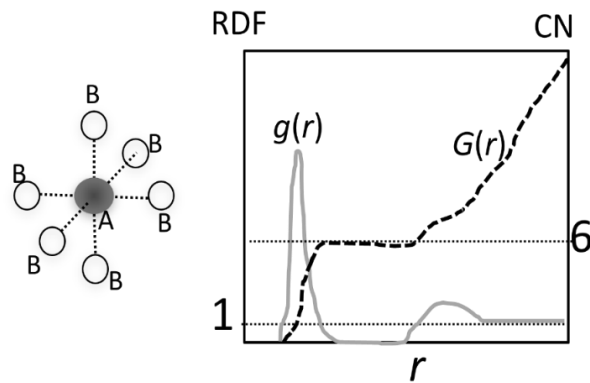
$$g(r) = \frac{\rho_B(r)}{D_B} \quad (12.10.2)$$

と書き直せる。だから、 $g(r)$ は、 r 近傍の密度と全体密度の比である。

A の付近には B も含めて他の原子が近づけないので、 $g_{AB}(0)=0$ 、また、A から遠く離れると B への影響がなくなるはずなので $g_{AB}(\infty)=1$ である。ただし、周期境界で $g_{AB}(r)$ が意味を持つのは、基本ボックスの一辺 B の半分、つまり、 $r < B/2$ の範囲だけである。

RDF は、X 線散乱で実験から求めることができるので、MD と実験の比較に使われる。また、RDF や次の配位数は、水やイオン分布について計算される他に、たとえば、タンパク質の特定の原子の周りの水やイオンの分布を表現するのに使われることが多い (Komeiji et al., 1993、他多数)。

図 12.10. 2 RDF と CN(概念図)



[2] 配位数

次に、CN と配位数 $G(r)$ は、単純に、「A 原子から、距離 r 以内にある、B 原子の総数」である。動径分布関数 $g(r)$ を用いて定義すれば、式(3)になる (却ってわかりにくい)。

$$G(r) = D_B \int_0^r 4\pi y^2 g(y) dy \quad (12.10.3)$$

$G(r)$ は、 $r \rightarrow \infty$ において、当然 $O(r^3)$ で発散してしまう。だから、通常は、A に直接配位している B の数のことを CN と呼ぶことが多い。

RDF と CN について、図 2 で模式的に説明する。A 原子に B 原子が 6 配位しているでしょう。これは、ほとんどの金属錯体が持つ配位構造で、その場合は、A が金属イオン、B が配位子 (水の O 原子) に相当する。RDF は、直接配位した B による鋭い第 1 ピークがあり、それより遠方に第 2、第 3 のピークがある場合もあるが、最後は 1 に収束する。 $G(r)$ は、第 1 ピークを積分すると、この場合は 6 になる。前述のように、普通は、この第 1 ピーク以内の数 6 を CN と呼ぶ。

[3] 溶質周囲の溶媒分布

さて、動径分布関数 RDF は、原子 A の周囲の溶媒やイオンの分布を示す方法だが、

これを原子 A ではなく、大きさや形を持った溶質分子 S の周囲の分布に拡張することができる (図 3、図 1 の RDF と対比しやすいように、描いてある)。まず定義から、溶質分子 S (図 3 の濃い灰色) の周囲の原子 B の分布関数 $\gamma(r)$ ¹⁰ を次の式で定義する。

$$\gamma(r) = \frac{\langle \Delta N(r) \rangle}{\Delta V(r) D_B} \quad (12.10.4)$$

ただし、 r は、**溶質分子表面**から B への距離、 D_B は、先と同様にこの空間内全体での B の数密度、 $\langle \Delta N(r) \rangle$ は、 $r \pm \Delta r/2$ に存在する B の数の時間平均、また $\Delta V(r)$ は、 $r \pm \Delta r/2$ の殻の体積である

(図 3 のうすい灰色)。この式で、 $\rho_B(r) = \langle \Delta N(r) \rangle / \Delta V(r)$ と定義すると、 $\gamma(r) = \rho_B(r) / D_B$ と書いて、これは RDF の式(2)に一致する。つまり、式(4)が RDF の拡張であるのが分かる。また、 $\gamma(r)$ も $g(r)$ と同様に、 r が無限大、つまり溶質分子 S の影響がなくなるぐらいの距離では 1 になる。なお、式(4)は、筆者自身が使っているものだが

(Komeiji et al., 1993, Komeiji & Uebayasi, 1999)、細部は違っても、同様の情報が得られる式を使っている研究者は多いと思う。

さて、式(4)を使って $\gamma(r)$ を計算するには、溶質表面からの距離 $r \pm \Delta r/2$ にある B の数 $\Delta N(r)$ の計算とその殻構造空間の体積 $\Delta V(r)$ の計算、の二つが必要になる。以下、図 4 で説明する。例によって、中央の実線が実像、周囲の点線が虚像で、図は 2 次元だが実際は 3 次元である。

B と S の距離 r は、というと、B の実像と S の実像とすべての虚像の原子の間の距離のうち最短のものと定義する。図 4 では、左横の S の虚像の中の原子との最小距離が r になる。こうして、全ての B について r を計算し、 $\Delta N(r)$ を数えればよい。文章で書くのとわかりにくいので図で説明すると、図 5A のような直方体の溶媒を、図 5B のように移動して再配置してから、溶媒分布を計算する、というだけである。

図 12.10. 3 溶質 S 周囲の原子 B の分布

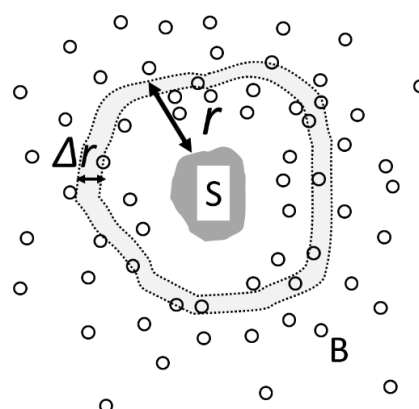
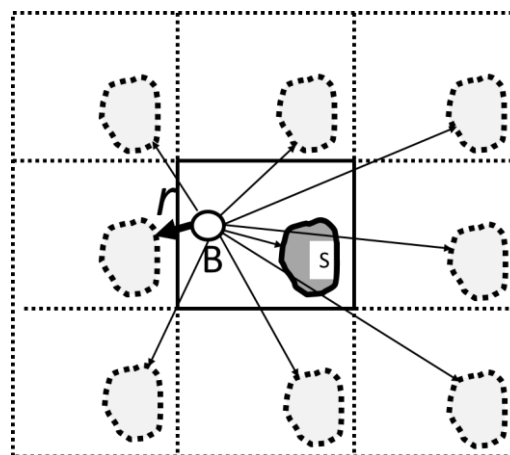


図 12.10. 4 溶媒 B (白丸) と溶質 S (灰色) の間の距離 r の計算



¹⁰ $\gamma(r)$ に特定の呼称があるかどうかは、筆者は知らない。

また、溶質表面から $r \pm \Delta r/2$ の部分の体積 ΔV は、12.6 節の溶媒露出面積と同じ方法で計算する。具体的には、式(12.6.2)で、溶質 S のすべての対象原子 i について、 $R_i=r$ において、その露出面積 A_i を計算し、 i について足し合わせれば、 S の表面から r の曲面の面積 $A(r)$ が求められる。あとは、 $\Delta V = A(r) \Delta r$ で体積をもとめ、最終的に式(4)で $\gamma(r)$ を求める。

前段落で「溶質 S のすべての対象原子 i について」というわかりにくい書き方をした。と言うのは、「タンパク質や核酸の H 原子は無視して、他の重い原子 (C, N, O, S) だけ対象原子とする」場合があるからだ。実は、筆者自身は、タンパク質・核酸の水和に関する論文では、溶質 (タンパク質・核酸) と水の距離 r は、溶質の H 以外の原子と水の O との距離で定義している (Komeiji et al., 1993, 1999, 2017, など)。そのほうが、データ解析がしやすく、本質もわかりやすいからである。

最後に、タンパク質と核酸周囲の、水分子 (O 原子) の分布例を示す (図 6)。2.7 Å 付近の鋭い第 1 ピークは、溶質と水素結合をしている水分子を示す。また、3.6 Å 付近のなだらかな第 2 ピーク (というより”丘”) は、溶質の疎水性の高い部分を取り巻いて殻構造を作っている水分子である (Komeiji et al., 1993)。第 1 ピークは DNA が高く、第 2 ピークはタンパク質の方が高い。これは、DNA は大きく帯電していて表面に親水性部分が多いのに対し、少なくとも、このユビキチンタンパク質は全電荷が 0 であり、表面の親水性の部分も DNA に比べれば少ないことによる。

以上、12.9 と 12.10 節で、溶媒やイオンの挙動の解析法のごく基本的なものを紹介

図 12.10. 5 トrajekトリー解析のための、周期境界での溶媒の移動

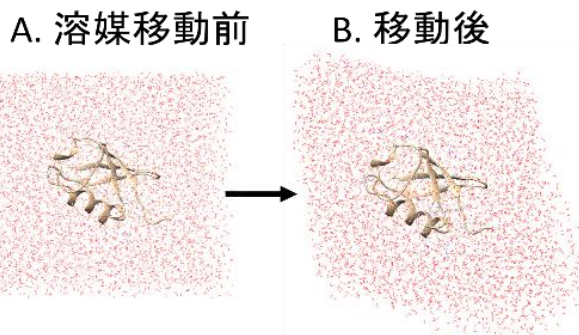
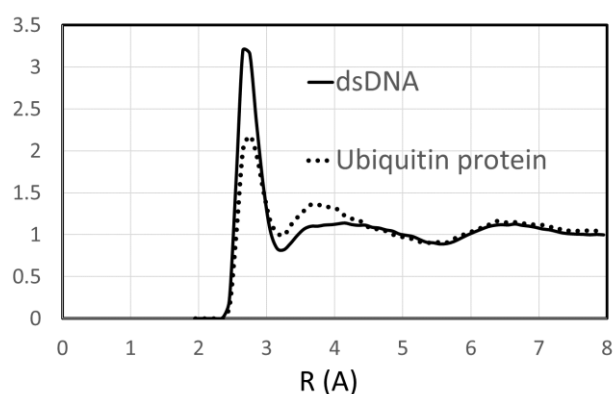


図 12.10. 6 タンパク質と核酸(溶質)の周囲の、溶媒分布。表面からの距離 R は、溶質の非水素原子と、溶媒の O 原子の距離。付録 8A2 の、拘束なし(free) のデータを抜き出したもの。



した。タンパク質と溶媒の相互作用は、ここで挙げた拡散係数や密度分布に加えて、様々な方法を使って研究がなされている。とてもその全貌を紹介することはできないので、最近、筆者の目に止まった論文を引用するにとどめておく (Persson et al., 2018, Kruchinin et al., 2022)。

12.11. 集団運動

本節では、分子の構造揺らぎを振動解析して、ゆらぎの中から重要なものを集団運動 (collective motion) として抜き出すため方法を解説する。具体的には、基準振動解析 (Normal Mode Analysis、NMA)、主成分分析 (Principal Component Analysis、PCA) の二つを解説する。

この二つは、得られる情報に類似点が多く、比較対照されることが多い。なお、振動解析法として、フーリエ解析も重要であるが、NMA、PCA とは、少し異質なため、次の第 12.12 節で説明することにする。

分子構造は様々な揺らいでいるが (図 1 左)、その構造揺らぎの中には、共有結合の素早い伸縮から、ドメイン間のゆっくりした動きまで (図 1 右)、様々な時間領域の運動が含まれている。これらの様々な動きを、振動の重ね合わせとして、分子の構成原子の集団変数 (collective variable) の運動 (collective motion) として取り出すことが必要になる。初等力学から例を取れば、図 2 のような二つの質点の連成振動を考えるとよい。質点座標 x_1, x_2 をうまく一次結合して、調和振動になるような q_1, q_2 を探すことができれば。この

q_1, q_2 が集団変数である。逆に、 x_1, x_2 は、調和振動を結合したものになる。本節で紹介するのは、そのような一次結合のを見つけ方や、結果として

現れた、調和振動の振動数の求め方である。

なお、NMA は MD トrajekトリーの解析方法ではなく、そもそも分子の揺らぎを調和振動の揺らぎであると仮定して、分子のエネルギー極小構造からその揺らぎを推測する方法である。だから、NMA 自体が、MD とは別種の分子シミュレーション法である。一方、PCA は MD のトrajekトリーの揺らぎから振動を取り出す方法である。

図 12.11. 1 集団運動の抜き出し

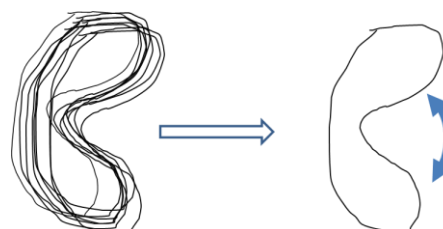
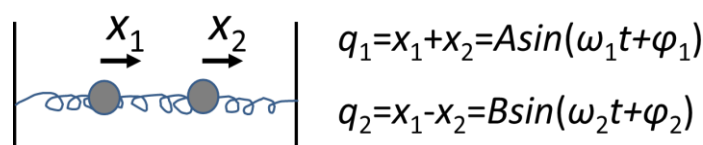


図 12.11. 2. 連成振動



12.11.1. NMA と PCA の条件設定

NMA と PCA それぞれの方法の解説に入る前に、両者に共通している条件などを説明しておく。

計算対象は、 N 個の原子からなる分子系とする。原子の座標ベクトル $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N$ の xyz 成分を独立させて、 $x_1, x_2, x_3, \dots, x_{3N-2}, x_{3N-1}, x_{3N}$ とする。それに合わせて、質量 $m_i, i=1, 3N$ は、 $m_1=m_2=m_3, m_4=m_5=m_6, \dots, m_{3N-2}=m_{3N-1}=m_{3N}$ と番号を付けなおす。

座標は、次のように前処理をする。NMA では、エネルギー極小化を掛けた構造 x_i^0 を基準にして、それからの構造のずれに質量の自乗根を掛けたものを座標とする。

$$X_i = \sqrt{m_i}(x_i - x_i^0), \quad i = 1, 3N \quad (12.11.1.1) \quad ,$$

一方、PCA の場合は、MD のトラjekトリーから並進回転を除いた上で (12.2 節)、時間平均構造 $\langle \mathbf{x} \rangle$ を求め、平均からのずれに質量の自乗根を掛ける。

$$X_i(t) = \sqrt{m_i}(x_i(t) - \langle x_i \rangle), \quad i = 1, 3N \quad (12.11.1.2)$$

式(2)の X_i は MD の出力なので、 (t) を付けて時間の関数であることを強調した。式(1)の X_i も、ある意味では時間の関数なのだが、ここでそれを強調すると却って混乱するので、 (t) は付けてない。NMA と PCA での行列演算の記述の都合で、 $\mathbf{X}$ は列ベクトルで定義しておく。

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} X_1 \\ \dots \\ X_{3N} \end{pmatrix} \quad (12.11.1.3)$$

なお、12.12 節で紹介するフーリエ解析では、座標だけでなく、速度を解析することもある。その場合、並進・回転運動を除き (8.5 節)、質量の自乗根を掛けた速度

$$V_i(t) = \sqrt{m_i}v_i(t), \quad i = 1, 3N \quad (12.11.1.4)$$

を解析対象とする。座標や速度に質量の自乗根を掛ける理由は、自乗するとエネルギーに変換しやすいからである。 V^2 の次元は $[\text{ML}^2\text{T}^{-2}]$ で、これはエネルギーそのものである。詳細は、個々の議論で行う。

振動解析での最重要出力は振動数 (周波数) であるので、振動数の表し方とその単位について、説明しておく。本節の議論では、原則、理論的に扱いやすい角振動数 ω を使うことにする。ただし、一般的には、実験と比較しやすい振動数 ν を使うほうが多い。なお、 ω の SI 単位は rad/s だが、ラジアンは無次元数だから、次元は $[\text{T}^{-1}]$ である。振動数 $\nu(\text{s}^{-1})$ も次元は $[\text{T}^{-1}]$ である。一方、その逆数の振動周期 T_f (単位 s 、次元 $[\text{T}]$) を使うこともある。いずれにせよ、 ω 、 ν 、 T_f は以下の式で相互に換算できるので、どれを使っても物理学的には等価である。

$$\nu = \frac{\omega}{2\pi} \quad (12.11.1.5)$$

$$T_f = \frac{1}{\nu} = \frac{2\pi}{\omega} \quad (12.11.1.6)$$

筆者自身は、振動周期 T_f が好きである。「この分子の中で、最も遅い振動の周期は 20 ps である」みたいな表現が、MD 屋の直観では、一番しっくりくるからだ。だが、分子科学では、 ω や ν や T_f ではなく、波数 k を使うことが多いようだ。次元は [L^{-1}]、単位は m^{-1} または cm^{-1} (カイザー)、換算式は、光速を $c(=2997924.58 \text{ cm/s})$ とし

$$k = \frac{\nu}{c} \quad (12.11.1.7)$$

である。光速 c で割った波数を使う理由は、分子振動の分光スペクトル分析での標準的な単位だかららしい。例えば、量子化学プログラム Gaussian の振動解析の結果は、波数 k で出力される。その場合、

$$T_f = \frac{1}{kc} \quad (12.11.1.8)$$

を使って、 T_f に変換すれば、直観的にわかりやすくなる。

振動解析の第一義的目的地は、この振動数の分布のスペクトルを出すことである。一般的に、スペクトル (仏 *spectre*、英 *spectrum*) とは、複雑な情報や信号を、成分に分解し、成分ごとの強度を配列したものを指す。本節での文脈では、複雑な MD トrajジェクトリーの揺らぎを、振動に分解して、その強度をグラフ化したものが (角) 振動分布スペクトル ((angular) frequency distribution spectrum) である。角振動分布関数を $g(\omega)$ と書くと、

$$[\text{角振動数が } \omega_1 \text{ から } \omega_2 \text{ の値を取る振動の数}] = \int_{\omega_1}^{\omega_2} g(\omega) d\omega \quad (12.11.1.9)$$

が、その定義になる。 $g(\omega)$ は、NMA と PCA、両方で得られるので比較に使われる。また、12.12 節で説明するように、フーリエ変換を使って得ることもできる。

12.11.2. 基準振動解析(NMA)

すでに述べたように、NMA は、MD のトrajジェクトリーの解析方法ではなく、一点構造に対する計算方法である。だが、NMA は分子振動の基本的な計算方法であり、MD トrajジェクトリーを PCA やフーリエ変換するときの、比較用の基準データを与えてくれる。

NMA は、以下のような計算方法である。

- ・ 分子の揺らぎを、基準調和振動の重ね合わせだと仮定し、
- ・ 分子のエネルギー極小構造を対象に、
- ・ 分子のポテンシャルの 2 次微分行列 (Hessian、ヘシアン) を計算し、

・ヘシアンを対角化して、基準振動を算出する。

以下では、NMA のアルゴリズムを、まず、わかりやすい1次元1体系で説明したあと、それを3次元 N 体系に拡張する。なお、この項目は、Kitao & Gō (1991)、Kitao et al. (1991)、山本 (2023) などを参考に記述した。

[1] 1次元1体系のNMA

まずは、超わかりやすい、1次元1体系を使って、NMA の概念とアルゴリズムを説明する。対象の質点の座標を x 、質量を m 、エネルギー極小座標を x_0 、ポテンシャルを $U(x)$ とおく (図1)。式(12.11.1.1)にならい、座標 x を、 x_0 からの相対座標に質量の自乗根を掛けた X に変換しておく。

$$X = \sqrt{m}(x - x_0) \quad (12.11.2.1)$$

ポテンシャル $U(X)$ の極小点 $x=x_0$ 、つまり $X=0$ の近傍での運動を考える。この付近で $U(X)$ が連続2階微分可能ならば、テーラー展開できる。

$$U(X) = U(x_0) + \left(\frac{dU}{dX}\right)_{X=0} X + \frac{1}{2!} \left(\frac{\partial^2 U}{\partial X^2}\right)_{X=0} X^2 + O(X^3) \quad (12.11.2.2)$$

右辺第1項は定数で、議論に関係ないので0とおいてしまっても良い。第2項の係数の1階微分は「ー力」だが、極小点では力は働かないから、これも0。第3項の2階微分は、極小点では上に凸だから、定数 $H>0$ とおける。それ以上は高次の微小量なので無視すれば、 $U(X)$ は、

$$U(X) \cong \frac{1}{2} H X^2, H > 0 \quad (12.11.2.3)$$

と近似できる。これは、調和ポテンシャルだから、結局、「滑らかな安定点の周りの微小振動は調和振動(単振動)で近似できる(図1)」という広く知られた法則の一例になる。

さて、近似ポテンシャル(3)の下での運動方程式は、もちろん初等力学で簡単に立てられるが、ここでは、後のために、ラグランジアンを使って求めておく。運動エネルギー K は、

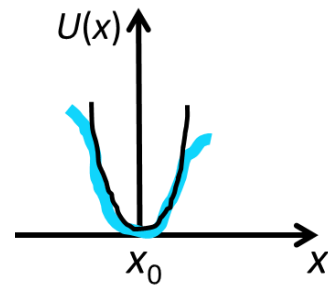
$$K = \frac{1}{2} m \dot{x}^2 = \frac{1}{2} \dot{X}^2$$

だから、ラグランジアン L は、

$$L = T - U = \frac{1}{2} \dot{X}^2 - \frac{1}{2} H X^2 \quad (12.11.2.4)$$

であり、この L に対するオイラーラグランジュ方程式

図 12.11.2.1 ポテンシャル関数の調和近似。
本物(青)を、二次関数(黒)で近似する。



$$\frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial \dot{X}} - \frac{\partial L}{\partial X} = 0$$

は、

$$\ddot{X} = -HX \quad (12.11.2.5)$$

になる。この式(5)が運動方程式で、これを解けば、角振動数 ω が

$$\omega^2 = H \quad (12.11.2.6)$$

の調和振動になる。 H は、ここでは 1×1 行列、つまり、スカラーだから、対角化は不要。この角振動数 ω の調和振動がこの系の「基準振動 (mode、モード)」である。

以上、1次元1質点のNMAを、大真面目に解説してみた。次に、これと同じ手続きで、3次元 N 質点の基準振動を求めてみる。

[2] 3次元 N 体系のNMA

今度は、3次元 N 質点のNMAの標準的なアルゴリズムを紹介する。

NMAに先立って、12.11.1節で述べたように、分子のポテンシャルエネルギー極小化構造を求める。ここで、エネルギー極小化計算 (EM、第7章) は、可能な限り高精度、つまり、各原子に掛かる力が誤差の範囲で0になるまで、行う必要がある。第7章や第11章では、MDの準備のためのEMは収束しなくても構わない、と書いたが、NMAではそうはいかない。というのは、すでに説明したように、式(1)の右辺第2項の係数、つまり、 $dU/dx = -f$ は、 x_0 では0だからである。質点 N 個の分子でも同様に、EMで力 $\mathbf{f}$ を0にしておく必要がある。

EMで最適化された分子構造 $\mathbf{x}=\mathbf{x}_0$ を使って、式(12.11.1.1)を使い、式(1)と同様に、座標 $\mathbf{x}$ から $\mathbf{X}$ に変換する。ポテンシャル (式2) の $3N$ 次元バージョンは、2次の項まで近似すれば

$$U(\mathbf{X}) \approx U(\mathbf{x}_0) + \sum_{i=1}^{3N} \left(\frac{\partial U}{\partial x_i} \right)_{x_i=0} X_i + \frac{1}{2!} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial x_j} \right)_{x_i=0, x_j=0} X_i X_j \quad (12.11.2.7)$$

式(7)の右辺は、第1項と第2項は式(1)と同様の理由で0と置ける。そして、

$$h_{ij} = \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial x_j} \right)_{x_i=0, x_j=0} \quad (12.11.2.8)$$

と表記すると、式(5)は、

$$U(\mathbf{X}) \approx \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} h_{ij} X_i X_j \quad (12.11.2.9)$$

と書ける。 h_{ij} を要素とする $3N \times 3N$ 行列 $\mathbf{H}$ は、ヘシアン (Hessian、ヘッセ行列) と呼ばれる。 h_{ij} の解析解があるならばそれを使って $\mathbf{H}$ を構築するが、なければ数値解を使う。

次に、運動方程式を立てる。ラグランジアン、

$$L = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \dot{X}_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} h_{ij} X_i X_j$$

を使って、オイラー＝ラグランジェ方程式

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial \dot{X}_i} - \frac{\partial L}{\partial X_i} = 0$$

を立てると、運動方程式は、

$$\ddot{X}_i + \sum_{j=1}^{3N} h_{ij} X_j = 0, \quad i = 1, 3N \quad (12.11.2.10)$$

という、連立微分方程式になる。これは、行列の形に書くとすっきりする。

$$\frac{d^2}{dt^2} \begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_{3N} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} h_{1,1} & \cdots & h_{1,3N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{3N,1} & \cdots & h_{3N,3N} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_{3N} \end{pmatrix}$$

さらに略記して、

$$\frac{d^2 \mathbf{X}}{dt^2} = -\mathbf{H}\mathbf{X} \quad (12.11.2.11)$$

とすると、形の上では、1次元の(5)と同じになる。だが、(11)は行列に関する微分方程式だから、そのままでは解けない。というわけで、伝家の宝刀「対角化」の出番になる。

$\mathbf{H}$ の対角化の概略を書いておく。 $\mathbf{H}$ の要素は実数かつ、式(9)でわかるように、 $h_{ij}=h_{ji}$ なので、 $\mathbf{H}$ は実対称行列である。だから、付録12A2で書いたように、直交行列 $\mathbf{U}$ を用いて、対角化できる(12A2の $\mathbf{M}$ 、 $\mathbf{\Lambda}$ 、 $\mathbf{A}$ は、ここでは $\mathbf{H}$ 、 $\mathbf{\Omega}$ 、 $\mathbf{U}$ に対応する)。また $\mathbf{X}=0$ で $\mathcal{U}(\mathbf{X})$ は極小値を取るが、その場合、 $\mathbf{H}$ の固有値は全て非負になる。よって、 $\mathbf{H}$ を対角化すると

$$\mathbf{H} = \mathbf{U} \mathbf{\Omega} \mathbf{U}^T \quad (12.11.2.12)$$

ただし、 $\mathbf{\Omega}$ は、

$$\mathbf{\Omega} = \begin{pmatrix} \omega_1^2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \omega_{3N-6}^2 \end{pmatrix} \quad (12.11.2.13)$$

の対角行列。この対角行列の要素、つまり固有値は、全部非負だから、実変数 ω の自乗で定義して問題ない。もちろん、 ω はあとで角振動数になるので、最初からこう書いたにただけである。また、固有値の数は、並進回転の自由度6の分だけ減るから、 $3N-6$ になる。固有値は縮重しないものとし¹¹、大きさの順番に並べておく。

$$\omega_1^2 > \omega_2^2 > \omega_3^2 > \cdots > \omega_{3N-6}^2 \quad (12.11.2.14)$$

¹¹ 縮重がある場合の対処法は、山本(2023)などを参照。いずれにせよ、こういう例外処理は、数学者が解決を付けてくれているし、プログラムライブラリーもうまく対処しているから、あまり気にしなくてよい、たぶん。

また、対角化のための直交行列 $\mathbf{U}$ の要素は

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} u_{1,1} & \cdots & u_{1,3N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{3N-6,1} & \cdots & u_{3N-6,3N} \end{pmatrix} \quad (12.11.2.15)$$

と書いておく。 $\mathbf{\Omega}$ と $\mathbf{U}$ は、もちろん紙と鉛筆ではなく、計算プログラムライブラリーを用いて求める。

運動方程式に話を戻す。運動方程式(11)に対角化の式(12)を代入し、左から $\mathbf{U}$ を掛けて整理すると、

$$\frac{d^2}{dt^2} \mathbf{UX} = -\mathbf{\Omega UX} \quad (12.11.2.16)$$

となる。ここで、

$$\mathbf{Q} = \mathbf{UX}$$

つまり、

$$\begin{pmatrix} Q_1 \\ \vdots \\ Q_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_{1,1} & \cdots & u_{1,3N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{3N-6,1} & \cdots & u_{3N-6,3N} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_{3N} \end{pmatrix}$$

を要素毎に書いて、

$$Q_i = \sum_{j=1}^{3N} u_{ij} X_j = u_{i1} X_1 + u_{i2} X_2 + \cdots + u_{i,3N} X_{3N} \quad (12.11.2.17)$$

と定義する。 $\mathbf{Q}$ を「基準座標 (normal coordinate)」と呼ぶ。逆に、

$$\mathbf{X} = {}^t \mathbf{UQ} \quad (12.11.2.18)$$

を使って、 $\mathbf{Q} \rightarrow \mathbf{X}$ の変換もできる。この式を書き下すと、

$$\begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_{1,1} & \cdots & u_{3N-6,1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{1,3N} & \cdots & u_{3N-6,3N} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Q_1 \\ \vdots \\ Q_{3N-6} \end{pmatrix}$$

になる。要素毎には

$$X_i = \sum_{j=1}^{3N-6} u_{ji} Q_j = u_{1j} Q_1 + u_{2j} Q_2 + \cdots + u_{3N-6,j} Q_{3N-6} \quad (12.11.2.19)$$

が成り立つ。

変換式(18)を使えば、運動方程式(11)は基準座標の運動方程式に変換される。

$$\frac{d^2}{dt^2} \mathbf{Q} = -\mathbf{\Omega Q} \quad (12.11.2.20)$$

要素毎に書き下せば、

$$\frac{d^2 Q_i}{dt^2} = -\omega_i^2 Q_i \quad (12.11.2.21)$$

になり、これは、調和振動子の運動方程式である。だから、 Q_i の運動 (時間変化) は、角振動数 ω_i の調和振動 = 基準振動である。

以上、3次元 N 体系の NMA のアルゴリズムの概略を述べた。NMA では、式(17)で定義した基準座標 Q_i が「集団変数」であり、基準振動が「集団運動」になるわけである。

式(17)でわかるように、基準座標は、分子系の構成原子の座標 $\mathbf{X}$ の一次結合だから、
「原子が集団になって一つの変数になり、調和振動している」ということである。あるいは、逆に $\mathbf{Q} \rightarrow \mathbf{X}$ の変換式(19)を見れば、「個々の原子の運動は、集団座標の振動の重ね合わせである」とも言える。

[3] 基準座標と振動を用いたエネルギーの表示

ここでは、エネルギーの表示を3次元直交座標 $\mathbf{X}$ から基準座標 $\mathbf{Q}$ で書き換える。

まずは、運動エネルギー K 。以下では、 $\mathbf{X}$ と $\mathbf{Q}$ に関する数式のうち、時間微分 $\dot{\mathbf{X}}$ と $\dot{\mathbf{Q}}$ についても成り立つものは、説明なく使う。 X には質量の自乗根を掛けてあるので、

$$\dot{X}_i^2 = m_i \dot{x}_i^2$$

だから、

$$K = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} m_i \dot{x}_i^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \dot{X}_i^2 = \frac{1}{2} {}^t \dot{\mathbf{X}} \dot{\mathbf{X}}$$

と書いて、これに式(19)を代入すれば

$$= \frac{1}{2} {}^t ({}^t \mathbf{U} \dot{\mathbf{Q}}) ({}^t \mathbf{U} \dot{\mathbf{Q}}) = \frac{1}{2} {}^t \dot{\mathbf{Q}} \mathbf{U} {}^t \mathbf{U} \dot{\mathbf{Q}} = \frac{1}{2} {}^t \dot{\mathbf{Q}} \mathbf{E} \dot{\mathbf{Q}} = {}^t \dot{\mathbf{Q}} \dot{\mathbf{Q}} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N-6} \dot{Q}_i^2$$

(12.11.2.22)

と変形できる。つまり、運動エネルギーは、個々の基準振動の運動エネルギーの単純な足し合わせである。

次に、ポテンシャルエネルギー U (式9) を書き換える。

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} h_{ij} X_i X_j$$

行列表示すれば

$$= \frac{1}{2} (X_1 \dots X_{3N}) \begin{pmatrix} h_{1,1} & \dots & h_{1,3N} \\ \dots & \dots & \dots \\ h_{3N,1} & \dots & h_{3N,3N} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1 \\ \dots \\ X_{3N} \end{pmatrix} = \frac{1}{2} {}^t \mathbf{X} \mathbf{H} \mathbf{X}$$

(18), (12) を使い、

$$= \frac{1}{2} {}^t ({}^t \mathbf{U} \mathbf{Q}) ({}^t \mathbf{U} \mathbf{U}) ({}^t \mathbf{U} \mathbf{Q}) = \frac{1}{2} {}^t \mathbf{Q} \mathbf{U} {}^t \mathbf{U} \mathbf{U} {}^t \mathbf{U} \mathbf{Q} = \frac{1}{2} {}^t \mathbf{Q} \mathbf{Q} \mathbf{Q}$$

対角行列 $\mathbf{Q}$ の定義(13)を代入し

$$= \frac{1}{2} (Q_1 \dots Q_{3N-6}) \begin{pmatrix} \omega_1^2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots \\ 0 & \dots & \omega_{3N-6}^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Q_1 \\ \dots \\ Q_{3N-6} \end{pmatrix}$$

$$= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N-6} \omega_i^2 Q_i^2 \quad (12.11.2.23)$$

式(23)は、元の直交座標 $\mathbf{X}$ での表示 (式9) と違い、交差項 ($Q_i Q_j$ みたいな項) を含

まず、それぞれの調和振動子 Q_i のポテンシャルの和になっている。

このように、NMA により、分子全体の複雑な振動が、互いに独立な基準座標の調和振動に分解できたわけである。振動分布 $g(\omega)$ (式 12.11.1.9) は、適当な ω の幅を取って、その中に入る Q_i の数を数えれば、つまりヒストグラムを作れば描くことができる。

[4] 分子構造の熱揺らぎ

すでに述べたように、NMA は一点構造に対する計算である。だが、調和近似の範囲内で、分子構造の熱揺らぎを計算することが可能である。以下、温度 T における、座標 X の揺らぎの計算方法とその原理を示す。

基準座標 Q の揺らぎの導出には、熱平衡状態におけるエネルギー等分配則を使う。つまり、「1 自由度の調和振動子には、時間平均にして、 $k_B T/2$ のポテンシャルエネルギーが分配される」という法則を使う。さて、式(23)の通り、対象分子系のポテンシャルは、基準振動のポテンシャルの和で書けるが、 i 番目の基準振動のポテンシャル U_i は、

$$U_i = \frac{1}{2} \omega_i^2 Q_i^2$$

だから、温度 T の定温条件（カノニカルアンサンブル）で時間平均 $\langle \rangle$ を取ると、等分配則より、

$$\langle U_i \rangle = \langle \frac{1}{2} \omega_i^2 Q_i^2 \rangle = \frac{1}{2} k_B T \quad (12.11.2.24)$$

が成り立つ。これを整理すると、

$$\langle Q_i^2 \rangle = \frac{k_B T}{\omega_i^2} \quad (12.11.2.25)$$

という、良く知られた形になる。この意味を考えると、角振動数 ω_i が小さいほど、つまり「ゆっくりした基準振動ほど、構造揺らぎが大きい」ことを意味する。

基準座標 Q の振動揺らぎを、直交座標 X の揺らぎに変換する。式(18)を自乗して、

$$X_i^2 = \left(\sum_{j=1}^{3N-6} u_{ji} Q_j \right)^2 = \sum_{j=1}^{3N-6} \sum_{k=1}^{3N-6} u_{ji} u_{ki} Q_j Q_k$$

この時間平均を取れば、

$$\langle X_i^2 \rangle = \sum_{j=1}^{3N-6} \sum_{k=1}^{3N-6} u_{ji} u_{ki} \langle Q_j Q_k \rangle$$

になるのだが、二つの違う周期の固有振動は相関しないから (Kitao & Gō, 1991)、 $j \neq$

k の場合は $\langle Q_j Q_k \rangle = 0^{12}$ 、よって、 $j=k$ の項だけ残り

$$\langle X_i^2 \rangle = \sum_{j=1}^{3N-6} u_{ji}^2 \langle Q_j^2 \rangle = u_{1i}^2 \langle Q_1^2 \rangle + u_{2i}^2 \langle Q_2^2 \rangle + \cdots + u_{3N-6,i}^2 \langle Q_{3N-6}^2 \rangle \quad (12.11.2.26)$$

になる。式(26)に式(25)を代入すれば、

$$\langle X_i^2 \rangle = k_B T \sum_{j=1}^{3N-6} \frac{u_{ji}^2}{\omega_j^2} \quad (12.11.2.27)$$

が、 i 番目の座標の揺らぎである。NMA の結果から、個々の原子の揺らぎを計算することができるわけである。

さらに、式(26)の和を取れば、

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{3N} \langle X_i^2 \rangle &= \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N-6} u_{ji}^2 \langle Q_j^2 \rangle = \sum_{j=1}^{3N-6} \langle Q_j^2 \rangle \sum_{i=1}^{3N} u_{ji}^2 \\ &\text{式 (12A2.4) より、} \quad \sum_{i=1}^n u_{ji}^2 = 1 \text{ だから、} \\ &= \sum_{j=1}^{3N-6} \langle Q_j^2 \rangle \end{aligned} \quad (12.11.2.28)$$

となるので、直交座標 $\mathbf{X}$ の自乗揺らぎの和との基準座標 $\mathbf{Q}$ の揺らぎの和は等しい。関係(27)を使えば、分子の揺らぎのうち、それぞれの基準振動がどれだけ寄与しているかわかる。

最後に、式(27)を、12.5 節の *RMSF* に変換する式を出しておく。 X_i^2 の単位の次元は、 $[M][L]^2$ だが、これを $[L]$ 、つまり Å とか nm 単位で表せるようにしたい。そのために、*RMSF* を、12.5 節の単純な定義ではなく、以下のように、各原子の質量を考慮して定義する。原子座標の質量の自乗根を掛けない形を $\mathbf{r}_k = (r_k^x, r_k^y, r_k^z)$, $k=1, N$ 、その極小化構造を $\mathbf{r}_k^0$ 、系の全質量を M (m_k , $k=1, N$ の和) とすると、原子の揺らぎに関する自乗平均を *MSF*($\mathbf{r}$) と書くと、

$$\begin{aligned} MSF(\mathbf{r}) &= \frac{1}{M} \sum_{k=1}^N \langle m_k (\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_k^0)^2 \rangle \\ &= \frac{1}{M} \sum_{k=1}^N \langle m_k \{ (r_k^x - r_k^{0x})^2 + (r_k^y - r_k^{0y})^2 + (r_k^z - r_k^{0z})^2 \} \rangle \end{aligned}$$

座標を $\mathbf{r}$ から $\mathbf{x}$ (xyz の三要素をばらした形) へと書き換え、
式(12.11.1.1)を使うと

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{M} \sum_{i=1}^{3N} \langle m_i (x_i - x_i^0)^2 \rangle = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^{3N} \langle X_i^2 \rangle \\ &\text{式(27)、(24)より} \end{aligned}$$

¹² 振幅や位相は無視して、 $Q_j = \sin(\omega_j t)$ 、 $Q_k = \sin(\omega_k t)$ とおくと、 $\omega_j \neq \omega_k$ ならば、

$$\begin{aligned} \langle Q_j Q_k \rangle &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T \sin(\omega_j t) \sin(\omega_k t) dt = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_0^T (\cos(\omega_j - \omega_k)t - \cos(\omega_j + \omega_k)t) dt \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \left[\frac{\sin(\omega_j - \omega_k)t}{\omega_j - \omega_k} - \frac{\sin(\omega_j + \omega_k)t}{\omega_j + \omega_k} \right]_0^T = 0 \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{M} \sum_{i=1}^{3N-6} \langle Q_i^2 \rangle = \frac{k_B T}{M} \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{1}{\omega_i^2}$$

この MSF(r) の自乗根を取ると、RMSF(r) は、

$$RMSF(r) = \sqrt{\frac{k_B T}{M} \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{1}{\omega_i^2}} \quad (12.11.2.29)$$

として求まる。NMA の論文に出てくる RMSF は、おそらく、式(29)、または類似の式で計算されたものだと思う。

以上まとめると、NMA とは「エネルギー極小構造の分子を入力し、その振動が調和振動の重ね合わせであると仮定して、基準振動の振動数を算出し、さらに二次的に、有限温度での分子構造の揺らぎが算出できる」分子構造の解析方法である。

なお、タンパク質を対象に NMA を行う場合、筆者の知る限り、溶媒は連続体近似を使うことが多いようだ。MD のように、水分子を大量に入れて水和させた系は、常温では拡散するから、エネルギー極小構造周囲で振動するのは極低温だけである。だから、NMA には向かない。

ところで、今日、タンパク質のような巨大分子の MM 計算で NMA を行った論文は、あまり見かけない。だが、NMA による振動解析は、低分子化合物の量子化学計算（電子状態計算）で必須の機能として広く利用されている。

12.11.3. 主成分分析 (PCA)

MD トラジェクトリー解析での PCA は、分子の構造揺らぎに大きく貢献している集団運動を取り出す方法である。だから、前節の 12.11.2 で説明した NMA に似ている。だが、計算対象が一点構造ではなく MD トラジェクトリーであることと、取り出す運動が必ずしも調和振動である必要がない、という二点において、NMA とは違っている。大雑把に両法を比較すると、NMA では、分子構造とそのポテンシャル曲面を使って、分子の揺らぎを原子集団の調和振動の重ね合わせとして出力する。一方、PCA では、逆に、分子の構造揺らぎを入力して、そこから、原子集団の動き（調和振動とは限らない）を取り出して出力する。

タンパク質の MD のトラジェクトリー解析に最初に PCA¹³を導入したのは Levy et al. (1984) だが¹⁴、その後、Kitao、Hayward、Gō らにより研究が進み、MD の解析法として定着した (Kitao et al., 1991、Hayward et al., 1994、Hayward & Gō, 1995、

¹³ PCA は、一般的には、多変量解析の方法の一つである。特に最近では、ビッグデータの次元の縮約法として重要性を増している。だから、インターネット上に大量に資料が転がっているで、自分に合った説明を探して欲しい。

¹⁴ この原著論文では、PCA ではなく、quasi-harmonic analysis と呼んでいる。

Kitao & Gō, 1999)。なお、同じ頃に提案された、Essential Dynamics (ED, Amadei et al., 1993) も PCA の一種だが、Kitao らとの方法との違いは、後で説明する。

以下では、[1]と[2]で PCA の原理とアルゴリズムを説明し、そのあと、[3]で、求めた主成分を調和振動子であると仮定した場合の取り扱いについて述べる。

[1] 分子に対する PCA の計算方針

計算対象は、12.11.1 節で説明した通り。\$N\$ 個の原子からなる分子系の、MD の平均構造からの揺らぎである。

$$X_i(t) = \sqrt{m_i}(x_i(t) - \langle x_i \rangle), \quad i = 1, 3N$$

(再 12.11.1.2)

説明済みではあるが、 $X(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ は時間 \$t\$ の関数であることに注意。なお、Amadei et al. (1993) の ED は、質量の自乗根を掛けない、普通の座標に対して PCA を行う点が、Kitao らと違っている。だが、質量

の自乗根を掛けることで、PCA の結果を NMA と直接比較でき、また物理学的意味も明確になるので、本書ではこちらを紹介する。

PCA の原理を説明するが、3 次元 \$N\$ 体系では絵が描けないので、2 次元空間における、1 質点の運動を考える (図 1)。図 1A のように、ある質点 (●) が、2 次元平面を、トラジェクトリー (曲線) を描きながら運動している。MD や MC シミュレーションでは、トラジェクトリーは曲線ではなく、図 1B のように、点の集合体になる。つまり、

図 1C が、解析対象のデータである。なお、簡単のため、トラジェクトリーの平均座標を原点においてある。このトラジェクトリーの「標本点 (つまり、個々のスナップショット)」が \$t=t_1, t_2, \dots, t_M\$ の \$M\$ 個あるとすると、それぞれの標本点の座標は \$(X_1(t_1),

図 12.11.3. 1 PCA の対象。2 次元 1 体系のトラジェクトリーと標本点。

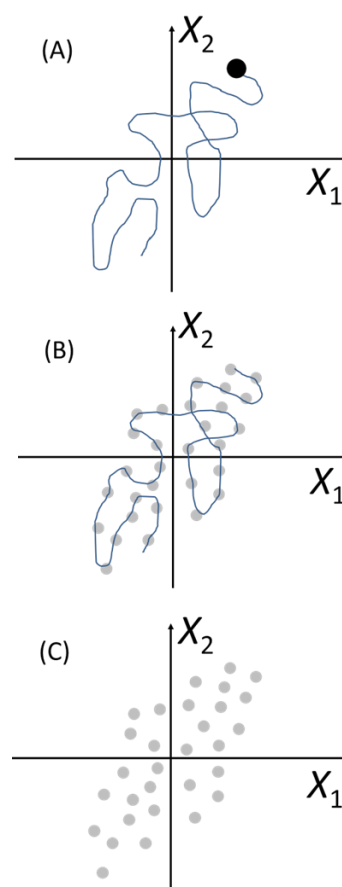
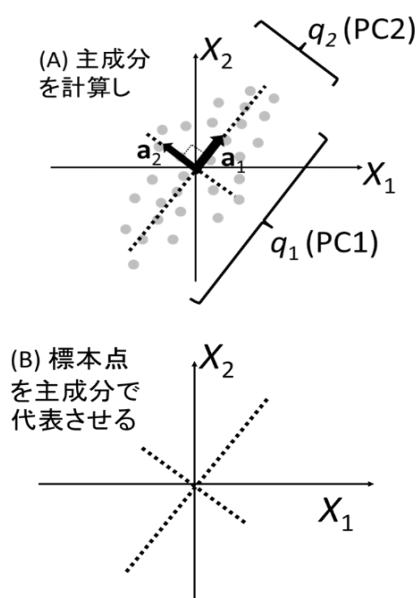


図 12.11.3. 2 主成分 (PC1 と PC2)



$X_1(t_1), (X_1(t_2), X_2(t_2)), \dots, (X_1(t_M), X_2(t_M))$ である。

この M 個の標本点から、この質点の動き（揺らぎ、ばらつき）の特徴を抽出したい。どうしたらいいか？ おそらく、自然に思いつくのは、一番揺らいている方向とその大きさを調べることだろう。つまり、図 2A のような点線を引く、ということである。この最も大きい揺らぎへの X の射影 q_1 を第 1 主成分（First Principal Component, PC1）、また、この軸の単位方向ベクトル $\mathbf{a}_1$ を第 1 主成分ベクトル（First Principal Axis）と呼ぶ。次に考えるのは、その q_1 と $\mathbf{a}_1$ で代表させてしまった直線では表現できない揺らぎ部分を、第 1 主成分と直交する軸で探して、 $q_2, \mathbf{a}_2$ で表す。つまり、PCA により、 M 個の標本点のばらつき具合を、図 2B の 2 本の点線に縮約することに成功したわけだ。図 1, 2 は 2 次元なので、第 2 成分には選択の余地がないが、3 次元空間の N 体系の場合は、 $3N$ 次元が対象なので、理論上は $3N$ 個まで主成分が抽出できる。ただし、あらかじめ並進回転運動を除いておくと、その自由度 6 だけ減って、 $3N-6$ 個になる（NMA と同じ）。

[2] PCA の理論と方法

[1] で方針を出したところで、具体的に何をするかという、

「 X の分散共分散行列 $\mathbf{C}$ を作り、それを対角化すると、得られた固有値は、大きい順に、主成分 1、2、3、…の揺らぎ（分散） $\langle q_1^2 \rangle$ 、 $\langle q_2^2 \rangle$ 、 $\langle q_3^2 \rangle$ 、…になる。また、固有ベクトルが、軸ベクトル $\mathbf{a}_1$ 、 $\mathbf{a}_2$ 、 $\mathbf{a}_3$ 、…になる」

PCA とはこれだけのことである。だが、なぜ、そうなるのか、の説明は、以下に書くように、ちょっと数学がメンドクサイ。だから、[2] は最後のまとめだけ読んで、[3] へ行っていていただいて、全然構わない。

まずは、MD のトラジェクトリーから、重み付き座標 X の分散共分散行列 $\mathbf{C}$ を求める。

$$\mathbf{C} = \langle \mathbf{X}^T \mathbf{X} \rangle = \begin{pmatrix} \langle X_1 X_1 \rangle & \dots & \langle X_{3N} X_1 \rangle \\ \dots & \dots & \dots \\ \langle X_{3N} X_1 \rangle & \dots & \langle X_{3N} X_{3N} \rangle \end{pmatrix}$$

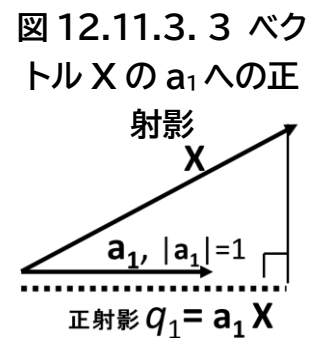
(12.11.3.1)

X は時間平均構造からのずれなので、 $\langle X \rangle = 0$ である。だから、(1) のように簡単に書ける。また、 $\mathbf{C}$ は対称行列、つまり、 $\mathbf{C} = {}^T \mathbf{C}$ である。

さて、 n 次元空間のベクトル $X(t)$ の、大きさ 1 の軸ベクトル $\mathbf{a}_1 = (a_{11}, a_{12}, \dots, a_{1n})$ への正射影 $q_1(t)$ は（図 3）、行列記法では、 $\mathbf{a}_1$ が行ベクトル、 X が列ベクトルなので、

$$q_1(t) = \mathbf{a}_1 X(t) = a_{1,1} X_1(t) + a_{1,2} X_2(t) + \dots + a_{1,3N} X_{3N}(t) \quad (12.11.3.2)$$

と書ける。その正射影の自乗 $q_1(t)^2$ の時間平均、つまり分散 $V(\mathbf{a}_1)$ が極大になるような、軸 $\mathbf{a}_1$ を探す。以下、 q_1 と $\mathbf{a}_1$ の添え字 1（実は主成分 1、1 番揺らぎの大きい方



向)は煩雑なので、とりあえず省く。

$$\begin{aligned}
 V(\mathbf{a}) &= \langle q(t)^2 \rangle = \langle (\mathbf{a}X(t))^2 \rangle = \langle (\mathbf{a}X(t))^T (\mathbf{a}X(t)) \rangle = \langle (\mathbf{a}X(t)) ({}^T X(t) {}^T \mathbf{a}) \rangle \\
 &= \langle \mathbf{a}X(t) {}^T X(t) {}^T \mathbf{a} \rangle \\
 &\quad \text{ベクトル } \mathbf{a} \text{ は時間によらないから、時間平均 } \langle \rangle \text{ の外に出して} \\
 &= \mathbf{a} \langle X(t) {}^T X(t) \rangle {}^T \mathbf{a} \\
 &\quad \langle \rangle \text{ 内は、式(1)の行列 } \mathbf{C} \text{ そのものだから、} \\
 &= \mathbf{a} \mathbf{C} {}^T \mathbf{a} \quad (12.11.3.3)
 \end{aligned}$$

かくして、問題は、式(3)の $V(\mathbf{a})$ を、

$$|\mathbf{a}|^2 = \mathbf{a} {}^T \mathbf{a} = 1 \quad (12.11.3.4)$$

という拘束条件の下で最大化する、という問題に帰着する。

この問題は、ラグランジェの未定乗数法を使って解く。すなわち、未定乗数を λ とおき、 $\mathbf{a}$ と λ の関数

$$F(\mathbf{a}, \lambda) = V(\mathbf{a}) + \lambda(1 - \mathbf{a} {}^T \mathbf{a}) \quad (12.11.3.5)$$

を最大化する $\mathbf{a}$ と λ を求めれば良い。それには、 F を $\mathbf{a}$ と λ で偏微分して、0 となる条件を探す必要がある。

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda} = 1 - \mathbf{a} {}^T \mathbf{a} = 0 \quad (4) \text{ の拘束条件と同じ}$$

$$\frac{\partial F}{\partial \mathbf{a}} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{a}} (\mathbf{a} \mathbf{C} {}^T \mathbf{a}) - \lambda \frac{\partial}{\partial \mathbf{a}} (\mathbf{a} {}^T \mathbf{a})$$

行列やベクトルで書いてあるので、一見、面倒だが、
ベクトルによる偏微分の公式を使って、

$$= (\mathbf{C} + {}^T \mathbf{C}) {}^T \mathbf{a} - 2\lambda {}^T \mathbf{a}$$

と計算でき、さらに、 $\mathbf{C}$ は対称行列だから $\mathbf{C} = {}^T \mathbf{C}$ 、ゆえに

$$= 2(\mathbf{C} {}^T \mathbf{a} - \lambda {}^T \mathbf{a}) = 0$$

つまり、

$$\mathbf{C} {}^T \mathbf{a} = \lambda {}^T \mathbf{a} \quad (12.11.3.6)$$

が得られる。この式(6)を眺めれば、どっかで見たような形。つまり、行列 $\mathbf{C}$ を対角化して固有値と固有ベクトルを求めれば、それが、 λ と ${}^T \mathbf{a}$ になる。 $\mathbf{C}$ は対称行列だから、NMA のヘシアン $\mathbf{H}$ と同じく、付録 12A2 の式をそのまま使える。また、 λ は何か、
と言うと、式(6)の両辺に左から $\mathbf{a}$ を掛けると、

$$\mathbf{a} \mathbf{C} {}^T \mathbf{a} = \mathbf{a} \lambda {}^T \mathbf{a} = \lambda \mathbf{a} {}^T \mathbf{a} = \lambda \quad (\because (4)) \quad (12.11.3.7)$$

つまり、 λ は式(3)で定義した、 $\mathbf{a}$ 方向の正射影の分散 $V(\mathbf{a})$ そのものである。固有値を大きさの順に $\lambda_1, \lambda_2, \dots$ と並べ、対応する固有ベクトルを ${}^T \mathbf{a}_1, {}^T \mathbf{a}_2, \dots$ とする。 $\lambda_1, \lambda_2, \dots$ を対角要素とした行列を Λ 、 $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \dots$ を縦に並べた行列を $\mathbf{A}$ 、つまり、

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & & 0 \\ & \dots \lambda_i \dots & \\ 0 & & \lambda_{3N-6} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \mathbf{a}_1 \\ \dots \\ \mathbf{a}_{3N-6} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{1,1} & \dots & a_{1,3N-6} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{3N-6,1} & \dots & a_{3N-6,3N} \end{pmatrix}$$

と書く。すでに述べたように、固有値は並進・回転の自由度 6 だけ減って $3N-6$ 個なの
に注意。すると、 $\mathbf{C}$ は、

$$\mathbf{C} = {}^t\mathbf{A}\mathbf{A} \quad (12.11.3.8)$$

と対角化される（対角化計算自体は、例によってプログラムライブラリーに任せてお
けばよろしい）。(2)式を主成分 i について書けば

$$q_i(t) = \mathbf{a}_i X(t) = a_{i,1}X_1(t) + a_{i,2}X_2(t) + \dots + a_{i,3N}X_{3N}(t) = \sum_{j=1}^{3N} a_{ij}X_{3N}(t) \quad (12.11.3.9)$$

だから、主成分（集団座標）をまとめて、 $\mathbf{q} = {}^t(q_1, q_2, \dots, q_{n-6})$ は

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{A}\mathbf{X}(t) \quad (12.11.3.10)$$

と書ける。逆に

$$\mathbf{X}(t) = {}^t\mathbf{A}\mathbf{q}(t) \quad (12.11.3.11)$$

を使って、 $\mathbf{q} \rightarrow \mathbf{X}$ への変換も可能である。

以上を、ざっとまとめる。揺らぎが大きい方向とその大きさを求めるには、分散共
分散行列 $\mathbf{C}$ を求め、対角化する。その固有値の大きい順に i 番目の λ_i が、 i 番目の主
成分 (PC _{i}) の分散

$$\lambda_i = \langle q_i^2 \rangle \quad (12.11.3.12)$$

になり、その方向ベクトル $\mathbf{a}_i$ は PC _{i} の軸である。異なる軸 $\mathbf{a}_i$ は相互に直交する。主成
分 q_i は、

$$q_i = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2 + \dots + a_{in}X_n \quad (\text{再 } 12.11.3.9)$$

と書き下せる。逆に、式(11)は

$$X_i = a_{1i}q_1 + a_{2i}q_2 + \dots + a_{n-1,i}q_{n-6} = \sum_{j=1}^{n-6} a_{ji}q_j \quad (12.11.3.13)$$

と書き下すこともできる。つまり、行列 $\mathbf{A}$ を求めれば、 $\mathbf{X} \Leftrightarrow \mathbf{q}$ の変換が自由にでき
る。

[3] PCA と熱揺らぎ

PCA で求めた主成分について、その熱平衡下での揺らぎに関する解析法を紹介す
る。

[1][2]では、主成分 q_i の運動については、特に仮定は設けていなかった。だが、こ
れ以降は、NMA のように、調和振動子だと仮定して議論を進める。というのは、[2]の
結果の式(10)(11)と、NMA の式(12.11.2.18 と 19)を見比べると、NMA での行列 $\mathbf{U}$ が
PCA の行列 $\mathbf{A}$ に、ベクトル $\mathbf{Q}$ が $\mathbf{q}$ に、それぞれ対応していることが示唆される。もち

ろん、これらは同一ではないが、類似のものと仮定することは可能である。なお、MD の対象の運動が、完全に調和振動だけならば、NMA と PCA の結果は一致するはずだが、MD では非調和性の運動も含まれるから、完全には一致しない。逆に、その（不）一致の度合いで、MD で得られた運動の（非）調和性を推定できる。

では、個々の q_i が、もし調和振動ならば、振動数がどうなるか、調べることにする。この振動数を有効振動数（effective frequency）と呼び、角振動数 ω_i^{eff} で表す。NMA では、温度 T において、基準振動 Q_i と角振動数 ω_i の間には

$$\langle Q_i^2 \rangle = \frac{k_B T}{\omega_i^2} \quad (\text{再 12.11.2.25})$$

の関係があった。ここで、NMA の $\langle Q_i^2 \rangle$ と PCA の $\langle q_i^2 \rangle$ を類似のものであると対比させて、

$$\langle q_i^2 \rangle = \frac{k_B T}{\omega_i^{eff^2}} \quad (12.11.3.14)$$

つまり、

$$\omega_i^{eff} = \sqrt{\frac{k_B T}{\langle q_i^2 \rangle}} = \sqrt{\frac{k_B T}{\lambda_i}} \quad (12.11.3.15)$$

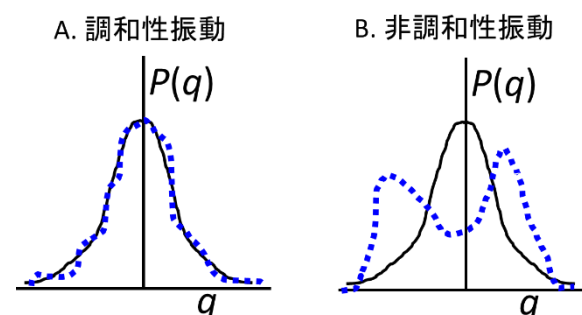
を、PCA の ω_i^{eff} の定義とする。

さて、PCA で求めた主成分が、調和振動しているかどうか？ それは、主成分 i 、つまり集団座標 $q_i(t)$ の出現確率分布が、調和振動子の分布かどうか調べればわかる（Hayward et al., 1994）。温度 T のカノニカル分布（ミクロカノニカルではない）での調和振動子の座標分布関数は、付録 5A1 の式(5A1.23)で与えられる。それを、 q_i に適用すれば、 q_i の確率密度分布関数 $P(q_i)$ は

$$P(q_i) = \frac{\omega_i^{eff}}{\sqrt{2\pi k_B T}} \exp\left(-\frac{\omega_i^{eff^2} q_i^2}{2k_B T}\right) \quad (12.11.3.16)$$

という、ガウス型関数（正規分布）になる。MD トrajジェクトリーを PCA 処理して得られた個々の q_i の時間分布が(16)に近ければ近いほど、調和性が高い。図 4 に概念図を示す。一般的に、値が大きい主成分は、図 4B のように調和振動から大きく外れるが、それよりも小さい成分は、図 4A のように調和性が強くなる。だが、タンパク質の構造揺らぎのほとんどは、第 1、2、3 主成分あたりが占めるから、非調和性が強い、と言える。

図 12.11.3. 4 PCA 主成分の確率密度（概念図）。実線が正規分布、点線が PCA

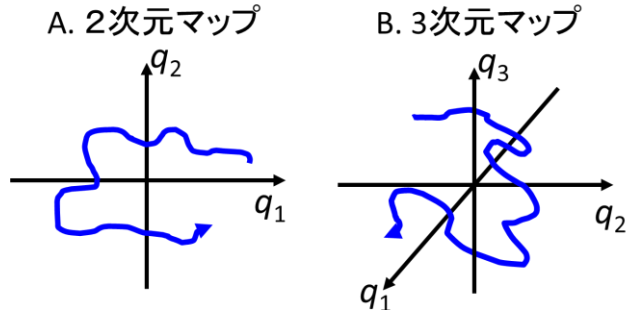


[4] PCAの結果表示

PCAの結果は、いろいろな形で表示される。

目にすることの多いのは、主成分のマップで、これで、大まかな揺らぎの様子を表すことができる。たとえば、第1成分 $q_1(t)$ と第2成分を $q_2(t)$ のトラジェクトリーを2次元マップの形にプロットする(図

図12.11.3.5 主成分のマッピング(概念



5A)。あるいは、第3成分まで入れて、3次元にする場合もある(図5B)。主成分 q は、式(9)の形をそのまま使ってもよいが、その場合は、単位の次元が $[L][M^{1/2}]$ で、あまりピンと来ないかも知れない。そこで、分子系の全質量 M の自乗根で割って、単位の次元を長さ $[L]$ にすることが多いようだ。あるいは、 q_i 自体の標準偏差 (root mean square) で割って、無次元化することもある。

また、分子構造のトラジェクトリーを、主成分に投影 (projection) して、画像 (動画) にすることもある。それには式(13)を使う。

$$X_i = a_{1i}q_1 + a_{2i}q_2 + \cdots + a_{n-6,i}q_{n-6} \quad (\text{再 } 12.11.3.13)$$

このうち、1番目の主成分の X_i への投影を、 $(X_i)^1$ とおくと、

$$(X_i)^1 = a_{1i}q_1 \quad (12.11.3.17)$$

であるが、これを、式(1)に戻せば、座標 i への主成分1の投影は、

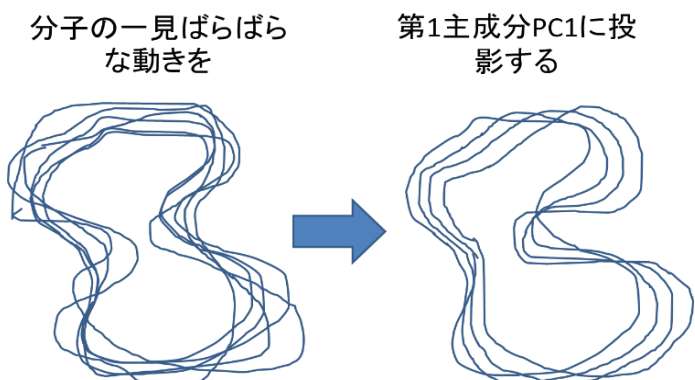
$$(x_i(t))^1 = \langle x_i \rangle + \frac{1}{\sqrt{m_i}}(X_i(t))^1 = \langle x_i \rangle + \frac{1}{\sqrt{m_i}}a_{1i}q_1(t), \quad i = 1, n \quad (12.11.3.18)$$

になる。これを、例えば、図6のように画像化すれば良い。分子は、一見無秩序に揺らいているように見えるが、PCA

で最も揺らいている成分 (PC1) にトラジェクトリーを投影すると、主たる動きをつかむことができる。もちろん、PC2、PC3、…に投影することも可能である。

PCAから得られるデータの表現方法は他にもいろいろあるが、代表的なものを紹介した。PCAは、タンパク質などのトラジェクトリーから、本質的な集団運動を抽出する方法として定着している。

図12.11.3.6 分子構造揺らぎの、主成分への投影(概念図)



なお、PCA も ED も、収束性はあまりよろしくない。何しろ、揺らぎとその相関に関する量だからだ。MD トラジェクトリー中のどの時間領域を使うかで、時間に依存しないはずの A が大きく変わったりする (Balseira et al., 1996)。一方、Van der Spoel et al. (1996) は、Balseira らの結論は、単にタンパクが大きすぎるためのサンプリング時間の不足によるものだと指摘している。つまるところ、PCA や ED の信頼性は、系の大きさに見合うだけの時間をサンプルできるかできないかに掛かっているわけである。これは、MD の結果、すべてについて言えることである。

12.11.4. NMA と PCA の比較

NMA と PCA は、どちらも、タンパク質の揺らぎを集団運動として捉えて抜き出すためのアルゴリズムである。この二つの方法は、得られるデータも似ているし、計算自体も対称行列の対角化が主体、など関連性が強い。そのため、この二つの方法は、比較して議論されることが多い。そこで、その比較での注意点などを書いておく。

まず、両方の比較対象原子を同じにすることが必要になる。NMA は、対象分子の全原子を計算しなければいけない。一方、PCA は、一部の原子、たとえば、 C_α とか、主鎖だけとか、あるいはアミノ酸残基の重心とかを対象にして計算することが可能である。この違いは、NMA はそれ自体が、MD とは別種の、分子シミュレーション法であるのに対し、PCA は MD シミュレーションの結果を二次的に処理しているだけからである。だが、いずれにせよ、二つを比較する場合は、PCA で扱う原子は、NMA と同じものを使わなければいけない。

また、両方の分子の向きをできるだけそろえなければいけない。これは、NMA の q_i と PCA の q_i の比較には関係ないが、それらの方向を表す主軸ベクトル $\mathbf{u}_i$ と $\mathbf{a}_i$ の比較には必要な作業である。そのためには、NMA で使ったエネルギー極小化した分子構造に対して、MD スナップショットを重ね合わせてから PCA を行う (Hayward & Kitao, 1994)。

NMA と MD の計算条件をそろえることも重要。つまり、MM-MD ならば力場パラメータを、FPMD ならば電子状態計算の条件 (基底関数、電子相関の扱い、など) を、NMA 計算に用いたものと同じものを使う。

さて、そのようにして得られた $\mathbf{u}_i$ と $\mathbf{a}_j$ を比較するには、二つの内積

$$g_{ij} = \mathbf{u}_i \cdot \mathbf{a}_j = \mathbf{u}_i^T \mathbf{a}_j \quad (12.11.3.19)$$

を計算する。どちらも、正規直交系で大きさ 1 なので、その内積は絶対値が 1 に近いほど、似ている。任意の i について

$$\sum_{j=1}^n g_{ij}^2 = 1 \quad (12.11.3.20)$$

も成り立つが、 g_{ij}^2 が 1 に近いほど、NMA の $\mathbf{u}_i$ と PCA の $\mathbf{a}_j$ が似ていることになる (Kitao et al., 1991)。

また、NMA と PCA のどちらでも簡単に描けるのは、振動スペクトル分布 $g(\omega)$ (式 12.11.1.9) である。横軸は、NMA の ω や PCA の ω^{eff} をそのまま使うか、あるいは、振動数 ν か波数 k に変換する。横軸を適切な区間に区切って、縦軸に、その区間に入る振動の数、つまりヒストグラムを描けばよい。

NMA と PCA の比較は、引用文献に数多く掲載されている (Kitao et al., 1991, Hayward et al., 1994)。基本的には、「PCA の非調和性を調べるため、NMA と比較する」ことが多いようだ。

12.12. フーリエ解析

今度は、前節の NMA と PCA とは別の振動解析法である、フーリエ解析 (Fourier Analysis) を紹介する。フーリエ解析とは、これ以降で説明する、フーリエ級数やフーリエ変換を利用した解析法の総称である。

フーリエ解析は、物理学や工学のあらゆる分野で使われているが、MD のトラjekトリーの振動解析に利用されたのは、Berens et al. (1983) の液体水の解析が最初らしい。その後、タンパク質の振動解析にも使われるようになった (Sessions et al., 1988, Dauber-Osguthorpe & Osguthorpe, 1990ab, Kitao et al., 1991, Hayward et al., 1994, など)。なお、現在は、MM-MD によるタンパク質のような巨大分子の振動解析よりも、FPMD による低分子の振動解析に使われることが多いようである (筆者らも、FPMD でアンモニアクラスターの振動解析をしたことがある、Ninomiya et al., 2020)。

以下、フーリエ解析の原理と、フーリエ解析を使って、MD のトラjekトリーから、分子の振動状態を解析する方法、具体的には、分子内の振動スペクトル分布やエネルギー分布を求めたり、分子運動から高周波の速い運動を除いたりする方法を、解説する。前節までの NMA と PCA の結果とも対応していて、相互の結果を比較できる。本節の内容のうち、特に原理の説明は、田近・茂木(2014)、小出(2018)、神山・佐藤(2020)を参照した。

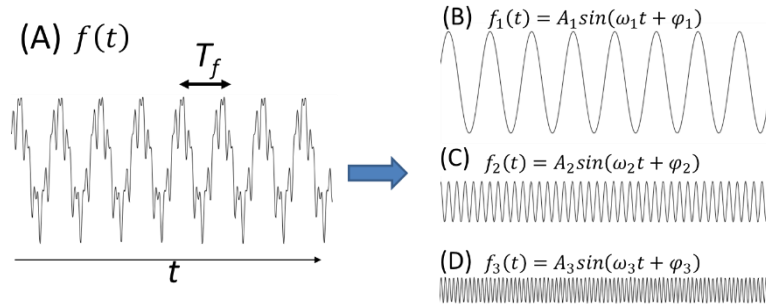
困ったことに、フーリエ解析に関しては、用語やら表式やらが、学問分野や研究者によってまちまちである。混乱を避けるのはまず不可能だが、少しは低減するために、本書では用語と式をできるだけ正確、かつ統一的に定義するよう試みた。特に、振動数 ν と角振動数 $\omega (=2\pi\nu)$ の両方使って議論すると、紛らわしいこと甚だしいので、原則、後者の ω のみで議論した。

以下、[1]-[3]で、時系列データのフーリエ解析の一般論を述べたあと、[4][5]で MD トrajekトリーへの応用を説明することにする。

[1] フーリエ解析とは

そもそも、フーリエ解析とは何か、まずは、厳密な話は抜きにして、図1を使ってざっくり説明する。周期 T_f を持つ、時間 t の周期関数 $f(t)$ を考える (図1A)。 $f(t)$ をフーリエ級数 (後述) に展

図12.12.1 フーリエ解析の概要



開すると、図1BCDのように、ここでは三つの、振幅・振動数・位相の違う正弦波 $f_1(t)$ 、 $f_2(t)$ 、 $f_3(t)$ に分解することができる。このデータを二次処理すると、例えば、速い振動 $f_2(t)$ と $f_3(t)$ を除いて、一番遅い $f_1(t)$ 成分だけを取り出すこともできる。逆に、速い成分だけを取り出すことも可能である。また、振動数やエネルギー分布のスペクトルも計算できる。

このように、ある関数を正弦波の重ね合わせて表現する数学的方法が、フーリエ解析である。

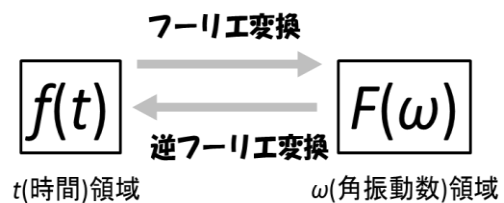
なお、本節では、時系列データを扱うが、フーリエ解析は空間に対して行うこともある。その実例は、第6章のエワルド法の議論を参照のこと。

[2] フーリエ変換

と、フーリエ解析の概念を大雑把に説明したところで、もうちょっと正確に説明する。

[1]で示した例のように、周期関数を正弦波の和で表した級数を、フーリエ級数とよぶ (Fourier series)。[1]の例では、 $f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ が、フーリエ級数である。

図12.12.2 フーリエ変換と逆変換



$f(t)$ が周期関数でない場合は、図1の周期 T_f を無限大にし、級数展開を拡張して積分にする。正弦関数は、数学的に扱いやすいように、複素指数関数にしてしまう。このような変換をフーリエ変換 (Fourier Transform, FT)、またはフーリエ積分と呼ぶ。 $f(t)$ のフーリエ変換 $F(\omega)$ を、以下の式で定義する¹⁵。ただし、 I は虚数単位であ

¹⁵ FT が存在する十分条件は、 $f(t)$ が絶対積分可能、つまり $\int_{-\infty}^{\infty} |f(t)| dt < \infty$ を満たすこと

る¹⁶。

$$\text{フーリエ変換: } F(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \exp(-I\omega t) dt \quad (12.12.1)$$

このとき、

$$\text{フーリエ逆変換: } f(t) = \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(I\omega t) d\omega \quad (12.12.2)$$

が成り立つ¹⁷。この関係を、「 $F(\omega)$ と $f(t)$ は、互いに、フーリエ変換(FT)、逆フーリエ変換(Inverse FT)の関係にある」という(図2)。すなわち、FTとは、時間 t の領域と、角振動数 ω の領域を、相互に行き来するためのツールである。その定義上、 $F(\omega)$ は、複素数である。式(2)では、 $\exp(I\omega t)$ が波で、 $F(\omega)d\omega$ はその重みである。 $|F(\omega)|$ は、角振動数 ω の波の振幅の大きさになる。

FTの関係にある $f(t)$ と $F(\omega)$ の間には、以下のパーセヴァル(Parseval)の等式が成り立つ(証明略)。

$$\int_{-\infty}^{\infty} |f(t)|^2 dt = 2\pi \int_{-\infty}^{\infty} |F(\omega)|^2 d\omega \quad (12.12.3)$$

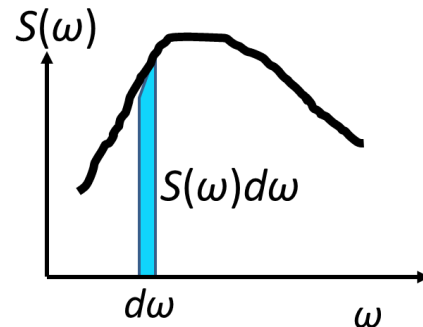
この等式の左辺は $f(t)$ の持つ全エネルギーと解釈できるので¹⁸、右辺はそのエネルギーを振動数ごとに分解して足し合わせたもの、と解釈できる。よって、

$$2\pi |F(\omega)|^2 = \text{エネルギー密度} \\ (\text{Energy density})$$

と定義する。

さて、一般的には、式(3)の両辺は発散してしまう。だが、エネルギー密度を測定時間 τ (MDの

図12.12.3 パワースペクトル(概念図)。色付きの部分が、 $\omega \sim \omega + d\omega$ の波のエネルギーへの寄与。



である。ただし、必要条件ではないので、これを満たさない関数でもFTを定めることができる場合もある。あまり気にする必要はないと思うが、気になる人は、小出(2018)などを参照。

¹⁶ 例によって、ここでも、原子のインデックス i, j と区別するため、虚数単位は I と表記する。

¹⁷ フーリエ変換(正変換)と逆変換の定義において、係数 $1/(2\pi)$ の掛け方には、(1)正変換に掛ける、(2)逆変換に掛ける、(3)両方に $1/(2\pi)^{1/2}$ を掛ける、の三通りの流儀がある。どれも等価なのだが、文献を比べ読みするときに紛らわしいことこの上ない。ここでは、田辺・茂木(2014)に合わせて、定義(1)を採用した。

¹⁸ この量が、実際に、エネルギー $[ML^2T^{-2}]$ になるかどうかは、 $f(t)$ が表す物理量の次元次第なのだが、ここでは、エネルギーと呼んでおく。[4]で見ると、MDのトラジェクトリー解析では、質量の自乗根で重み付けした速度を $f(t)$ とすれば、エネルギーになる。

場合はトラジェクトリーの長さ)で割った量、つまり、単位時間あたりの時間平均エネルギーなら、発散しない。

$$S(\omega) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{2\pi |F(\omega)|^2}{\tau} \quad (12.12.4)$$

この $S(\omega)$ をパワー密度スペクトル (Power Density Spectrum)、または単にパワースペクトルと呼ぶ。図3に概念図を示す。色を付けた部分が、角振動数 $\omega \sim \omega + d\omega$ の波が運ぶエネルギーである。 $S(\omega)$ は偶関数である (証明略)。

[3] 自己相関関数とウィーナー＝ヒンチンの定理

$S(\omega)$ については、ウィーナー＝ヒンチンの定理 (Wiener-Khinchin theorem) と呼ばれる定理が成り立つ。これは、「定常過程において、 $S(\omega)$ と自己相関関数 (autocorrelation function) は、互いにフーリエ変換＝逆変換の関係にある」という定理である。[4]で簡単に触れるが、MDのトラジェクトリーから $S(\omega)$ を描く場合は、この定理に基づき、速度の自己相関関数が使われることがある。

まずは、自己相関関数の定義から始める。時間 t の関数 $a(t)$ の、その時間平均からの変動

$$f(t) = a(t) - \langle a(t) \rangle \quad (12.12.5)$$

の、自己相関関数 $C(\tau)$ を次式で定義する。

$$C(u) = \langle f(t+u)f(t) \rangle \quad (12.12.6)$$

u は lag (ラグ、つまり、time lag) と呼ばれる量。 $C(u)$ は、 $f(t)$ が u だけ時間が経ったときの値との相関である。つまり、 $f(t)$ を時間 u だけずらした $f(t+u)$ が、どれだけ元の $f(t)$ に似ているかを示す指標である。 $\langle \rangle$ は本来はアンサンブル平均だが、エルゴード性を満たす場合、時間 t に関する平均に置き換えてよい。すなわち、(5)は、

$$C(u) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} f(t+u)f(t) dt \quad (12.12.7)$$

とも書ける。

$C(u)$ の重要な性質を、証明抜きに紹介しておく。まず、

$$C(u) = C(-u) \quad (12.12.8)$$

つまり、偶関数なので時間を逆向きにしても変わらない¹⁹。また、 $u=0$ で最大値を取る。

$$C(0) \geq C(u) \quad (12.12.9)$$

¹⁹ ただし、関係(8)は古典力学に従う系でのみ成り立ち、量子力学では成り立たない (Allen & Tildesley, 2017 の Appendix D)。

さらに、非周期的な、不規則現象では、 $u \rightarrow \infty$ で0になる。

$$\lim_{u \rightarrow \infty} C(u) = 0 \quad (12.12.10)$$

(10)は、周期関数でない限り、時間が経てば、もとの値と無関係になる、ということを示している。

なお、 $C(u)$ を $C(0)$ で割って正規化（無次元化）した $R(u)$ を、自己相関係数（Auto-correlation coefficient）と呼び、こちらを使うこともある。

$$R(u) = \frac{C(u)}{C(0)} = \frac{\langle f(t+u)f(t) \rangle}{\langle f(t)^2 \rangle} \quad (12.12.11)$$

$R(u)$ は $u=0$ では1だが、不規則現象では、次第に減衰して0に近づく（図4）。つまり、時刻 $u=0$ では100%相関があるが、 $u \rightarrow \infty$ では相関が全くなくなる。だから、 $R(u)$ は、統計学の相関係数の一種なのである。

さて、本題のウィーナー＝ヒンチンの定理を示す。 $f(t)$ は、 $-\tau/2 < t < \tau/2$ で不規則で、それ以外の区間では0の値を取るとする。式(2)から、

$$\begin{aligned} f(t+u) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(i\omega(t+u)) d\omega \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(i\omega t) \exp(i\omega u) d\omega \end{aligned}$$

なので、これを式(7)の自己相関関数の中の $f(t+u)$ に代入して、

$$\begin{aligned} C(u) &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} f(t) f(t+u) dt \\ &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} f(t) \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(i\omega t) \exp(i\omega u) d\omega \right\} dt \\ &= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(i\omega \tau) \left\{ \int_{-\tau/2}^{\tau/2} f(t) \exp(i\omega t) dt \right\} d\omega \end{aligned}$$

{ }内の式は、 $-\tau/2 < t < \tau/2$ 外では $f(t)=0$ なので、
積分範囲を $\pm \infty$ にできる
から、

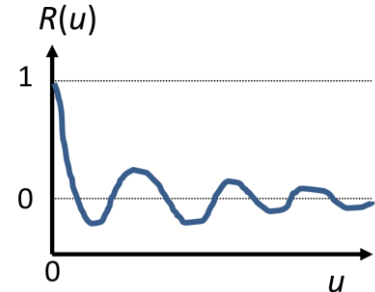
$$\int_{-\tau/2}^{\tau/2} f(t) \exp(i\omega t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \exp(i\omega t) dt$$

であり、これは、(1)の複素共役に 2π を掛けたものだから、

$$= 2\pi F^*(\omega)$$

になるので、

図12.12.4 自己相関係数
(概念図)



$$= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(I\omega u) 2\pi F^*(\omega) d\omega = \int_{-\infty}^{\infty} \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{2\pi}{\tau} |F(\omega)|^2 \exp(I\omega u) d\omega$$

式(4)のパワースペクトル $S(\omega)$ の定義より、

$$= \int_{-\infty}^{\infty} S(\omega) \exp(I\omega u) d\omega$$

すなわち、

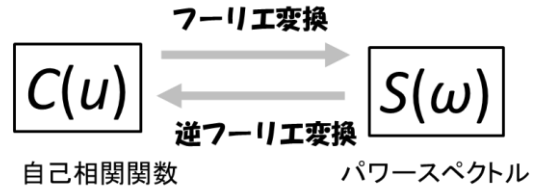
$$C(u) = \int_{-\infty}^{\infty} S(\omega) \exp(I\omega u) d\omega \quad (12.12.12)$$

が得られる。これを式(2)と見比べれば、 $C(u)$ は $S(\omega)$ の逆フーリエ変換であることがわかるし、当然(1)も成り立つ。

$$S(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} C(u) \exp(-I\omega u) du \quad (12.12.13)$$

よって、 $S(\omega)$ は $C(u)$ のフーリエ変換である。式(12)と(13)がウィーナー＝ヒンチンの定理である。まとめると、不規則変動量 $f(t)$ の、パワースペクトルと自己相関関数 $C(u)$ は、相互にフーリエ変換、逆変換の関係にある(図5)。

図12.12.5 ウィーナー＝ヒンチンの定理



式(13)は、 $C(u)$ が偶関数であることを利用すれば、 $e^{-I\omega u} = \cos(\omega u) + I \sin(\omega u)$ の $I \sin(\omega u)$ に掛かる部分は積分すれば0になり、また $\cos(\omega u)$ に掛かる部分は偶関数だから $u \geq 0$ で積分して2倍すればよい。よって、以下のように簡単になる。

$$S(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} C(u) \cos(\omega u) du = \frac{1}{\pi} \int_0^{\infty} C(u) \cos(\omega u) du \quad (12.12.14)$$

この式からも、そして、そもそもの定義式(4)からも明らかなように、 $S(\omega)$ は実数である。

なお、ウィーナー＝ヒンチンの定理は、 $S(\omega)$ を計算するときに、使うこともあるし、使わないこともある。FTの数値計算アルゴリズムに何を採用するかに依存する、テクニカルな問題なので、ここではこれ以上は扱わない。

以上、FTに関する、一般的な公式をいくつか説明した。これ以降は、MDトラジェクトリー解析へのFTの応用を説明する。

追記： 速度自己相関関数は、付録12A1の自己拡散係数 D の計算でも使った。そこで、 D とパワースペクトル $S(\omega)$ との関係について述べておく。1次元1体系の速度 v (質量の自乗根を掛けない、普通速度) を対象とする。時間の関数としての $v(t)$ を本節の $f(t)$ (式5) に当て嵌める。その自己相関関数は、

$$C(u) = \langle v(t+u)v(t) \rangle$$

だが、これを式(14)に代入すると、そのパワースペクトルは

$$S(\omega) = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty \langle v(t+u)v(t) \rangle \cos(\omega u) du$$

になる。ここで、速度の振動成分 ω のうち、 $\omega=0$ を代入すると、

$$S(0) = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty \langle v(t+u)v(t) \rangle du$$

この右辺は、式(12.9.3)の拡散係数 D の 1 次元版 (3 で割ってない) に $1/\pi$ を掛けた形である。つまり、

$$D = \pi S(0) \quad (12.12.14)$$

になる。拡散係数 D は、 $\omega=0$ のパワースペクトルに比例することがわかる。つまり、 $\omega=0$ だから、振動しない、拡散運動の寄与なのである (Berens et al., 1983、上田、2003)。

[4] MD トrajekトリーの解析：振動分布関数

今度は、FT を MD トrajekトリーの解析に用いて、分子内の振動分布を計算する方法を示す。12.11 節の集団運動のときと同じく、FT でも、並進・回転の自由度を除き、質量の自乗根を掛けた座標 R と速度 V 、特に速度を解析対象にすることが多い。

$$V_i(t) = \sqrt{m_i} v_i(t), \quad i = 1, 3N \quad (\text{再 } 12.11.1.4)$$

座標と速度のどちらを使うにせよ、MD のトrajekトリーは、長さを τ とし、 $-\tau/2 \leq t \leq \tau/2$ で得られているものとする。それ以外の区間では、 R も V も 0 と定義する。そうすると、積分区間 $-\tau/2 \leq t \leq \tau/2$ を $-\infty \leq t \leq \infty$ に置き換えても問題ない。

MD の結果を FT 処理してパワースペクトルを求めた、という報告は、Berens et al (1983) を皮切りに数多く出版されているので、それらを参考に、解説してみる。具体的には、 N 体系の運動で、角振動数分布関数 $g(\omega)$

$$[\text{角振動数が } \omega_1 \text{ から } \omega_2 \text{ の値を取る振動の数}] = \int_{\omega_1}^{\omega_2} g(\omega) d\omega \quad (\text{再 } 12.11.1.9)$$

とパワースペクトル

$$S(\omega) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{2\pi |F(\omega)|^2}{\tau} \quad (\text{再 } 12.12.4)$$

の関係を説明する。結果を先に書くと、両者は、係数の違いだけで、等価である。

まずは、NMA と PCA で説明した、振動分布密度関数 $g(\omega)$ について、再確認しておく
と、 $3N$ 系で、並進、回転の自由度を抜いた場合は、固有振動の数は、 $3N-6$ だから²⁰

²⁰ 「 $3N-6$ 」は、単に、自由度を示す記号だと思えば良い。もし、重心・回転を凍結しなければ $3N$ だし、逆に、系に他の拘束が入っていれば、その分減る。いずれにせよ、結果は同じである。

$$3N - 6 = \int_0^\infty g(\omega) d\omega \quad (12.12.15)$$

になる。

さて、FTに戻る。3*N*体系の、質点 *i* の重み付き速度 $V_i(t)$ (式 12.11.1.4) を、公式 (1) の $f(t)$ に代入する。

$$F_i(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i(t) \exp(-i\omega t) dt \quad (12.12.16)$$

式(16)のフーリエ成分 $F_i(\omega)$ は、実際には、プログラムライブラリーを使って、数値的に求める。一方、位相平均の運動エネルギー $\langle K \rangle$ は、

$$\langle K \rangle = \sum_{i=1}^{3N} \left\langle \frac{1}{2} V_i^2(t) \right\rangle$$

と書けるが、これを時間平均で書き直すと

(MD の結果なので、 $\tau \rightarrow \infty$ の極限は取らないで置く)

$$= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \frac{1}{\tau} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i^2(t) dt$$

なのだが、この積分をパーセヴァルの公式(3)を使って変形すると、(*t* と違って、 ω の積分範囲は $-\infty$ から ∞ なのに注意)

$$= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} 2\pi F_i^2(\omega) d\omega = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{2\pi F_i^2(\omega)}{\tau} d\omega$$

パワースペクトルの定義(4)を代入し、かつ、パワースペクトルが偶関数であることを利用すると

$$= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \int_{-\infty}^{\infty} S_i(\omega) d\omega = \sum_{i=1}^{3N} \int_0^\infty S_i(\omega) d\omega \quad (12.12.17)$$

が得られる。

さて、温度 *T* の多体系の運動エネルギー *K* は 1 自由度あたり $k_B T/2$ (k_B はボルツマン定数) だから、自由度 3*N*-6 ならば、

$$\langle K \rangle = \frac{3N-6}{2} k_B T \quad (12.12.18)$$

のはず。(17) と (18) を等しいとおくと、

$$\frac{3N-6}{2} k_B T = \sum_{i=1}^{3N} \int_0^\infty S_i(\omega) d\omega$$

これを整理すると、

$$3N - 6 = \int_0^\infty \frac{2}{k_B T} \sum_{i=1}^{3N} S_i(\omega) d\omega \quad (12.12.19)$$

ここまで持って来たところで、式(15)の

$$3N - 6 = \int_0^\infty g(\omega) d\omega \quad (\text{再 } 12.12.15)$$

と比べると、(手抜きな議論だけれど)

$$g(\omega) = \frac{2}{k_B T} \sum_{i=1}^{3N} S_i(\omega) \quad (12.12.20)$$

が得られる。つまり、パワースペクトル $S(\omega)$ は、式(20)により、角振動数分布関数 $g(\omega)$ に置き換えることができる。おそらく、その理由により、(角)振動分布関数をパワースペクトルと呼ぶ文献が多いのだと思う、知らんけど。なお、式(20)は、式(4)(16)を代入して書き下すと、

$$\begin{aligned} g(\omega) &= \frac{2}{k_B T} \sum_{i=1}^{3N} \frac{2\pi |F(\omega)|^2}{\tau} = \frac{2}{k_B T} \sum_{i=1}^{3N} \frac{2\pi}{\tau} \left| \frac{1}{2\pi} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i(t) \exp(-I\omega t) dt \right|^2 \\ &= \frac{1}{\pi k_B T} \sum_{i=1}^{3N} \frac{1}{\tau} \left| \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i(t) \exp(-I\omega t) dt \right|^2 \quad (12.12.21) \end{aligned}$$

というように、そもそもの計算対象の、 V で表すことができる。

ところで、今までは、混乱を避けるために、振動数 $\nu = \omega / (2\pi)$ は使わずに議論してきた。だが、最後に式(21)を、 ω から ν に変換して書き直した式も示しておく。すなわち、分布関数を $g(\omega)$ から $p(\nu)$ に変換すると、

$$\begin{aligned} p(\nu) &= g(\omega) \frac{d\omega}{d\nu} = g(2\pi\nu) \frac{d(2\pi\nu)}{d\nu} = 2\pi g(2\pi\nu) \\ &= \frac{2\pi}{\pi k_B T} \sum_{i=1}^{3N} \frac{1}{\tau} \left| \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i(t) \exp(-I2\pi\nu t) dt \right|^2 \\ &= \frac{2}{k_B T} \sum_{i=1}^{3N} \frac{1}{\tau} \left| \int_{-\tau/2}^{\tau/2} V_i(t) \exp(-I2\pi\nu t) dt \right|^2 \quad (12.12.22) \end{aligned}$$

という形になる。式(22)は、MD トラジェクトリーの FT 解析の第一報の Berens et al (1983) の式と一致することが確かめられている。

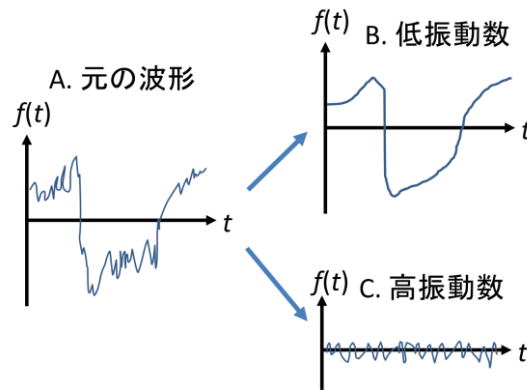
と、こんなわけで、角振動分布関数 $g(\omega)$ または振動分布関数 $p(\nu)$ は、NMA、PCA、FT を使って個別に導出でき、比較もできる。タンパク質の実例は、Kitao et al. (1991)、Hayward et al. (1994) などを参照のこと。

なお、実際には、MD のトラジェクトリーは、連続ではなく離散データなので、その FT 計算は離散フーリエ変換 (Discrete Fourier Transform, DFT、「密度汎関数法」と略語が被るが別物) で行うことになる。DFT のナイーブなアルゴリズムは遅いので、実際には、DFT を高速化した、高速フーリエ変換 (Fast Fourier Transform, FFT, Cooley & Tukey, 1965) というアルゴリズムで計算する。FFT は重要なアルゴリズムだから、Press et al. (2007) など、数値計算の専門書では大抵紹介されているし、ネット上にもいい解説がたくさん転がっているので、適宜探して参照されたい。なお、FT の数値計算では、[3] で説明した自己相関関数 (係数) は使うこともあれば、使わないこともある。使っている例としては、Kohanoff (1994) などがある。

[5] MD トラジェクトリーの解析：フィルタリング

FT のもう一つの応用として、フィルタリング (Filtering) がある (Sessions et al., 1988, Dauber-Osguthorpe & Osguthorpe, 1990ab, 1993)。これは、MD のトラジェクトリーから、特定の振動数部分だけを取り出す、逆に言えば不要な部分を取り除く方法である。概念図を用いて説明する (図 6)。MD のトラジェクトリー情報を $f(t)$ とおく。フィルタリングの対象は、速度ではなく座標が多い。元の $f(t)$ の波形が(A)だとすると、それから、(A) 低振動数の波だけを取り出したり、(B) 高振動数の波を取り出したりする方法が、フィルタリングである。

図 12.12. 6 フィルタリング



以下、FT を用いたフィルタリングの方法を説明する (図 7)。これは、一般的な信号処理において、信号からノイズを除く手続きを、MD に援用したものである。

構造揺らぎを解析するなら、重み付き座標 X (または重みなしの普通の座標 x) が対象になる。だが、フィルタリング自体は、対象が速度でもエネルギーでも、あるいは何か他の物理量でもよい。たとえば、タンパク質内のねじれ角、なども対象にできる。

原子 i の座標 $X_i(t)$ をフーリエ変換して $H_i(\omega)$ を得る。

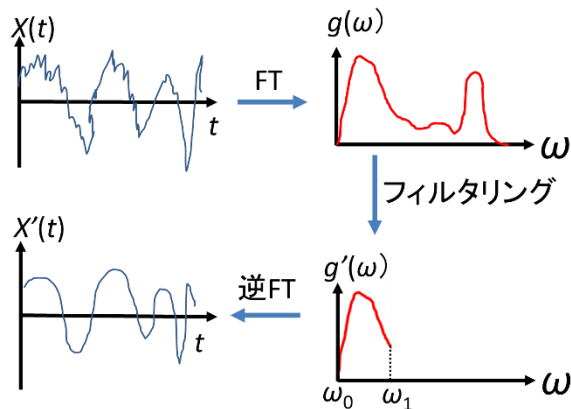
$$H_i(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} X_i(t) \exp(-I\omega t) dt \quad (12.12.23)$$

この $H_i(\omega)$ で、角振動数分布関数 $g(\omega)$ をプロットして、どの部分の波を取り出すかを定める。そして、図 7 の $g'(\omega)$ のように、 $\omega_0 < \omega < \omega_1$ を取り出すことに決めたとしよう。そのために、次のようなフィルタリング関数 $a(\omega)$ を定義する。

$$\begin{aligned} a(\omega) &= 1 \quad (\omega_0 < \omega < \omega_1) \\ &= 0 \quad (\text{otherwise}) \end{aligned} \quad (12.12.25)$$

これを使って、フーリエ係数にフィルターを掛けて、欲しい部分だ

図 12.12. 7 フィルタリングによる、特定の振動領域の運動の抜き出し(概念図)



け取り出す。

$$H_i'(\omega) = a(\omega)H_i(\omega) \quad (12.12.26)$$

最後に、逆フーリエ変換して、 $X_i(t)$ から、 $\omega_0 < \omega < \omega_1$ の部分の寄与だけを取り出した、 $X_i'(t)$ を得ることができる。積分範囲は $\omega_0 < \omega < \omega_1$ だが、どうせ $a(\omega)$ が掛かっているから、 $\pm\infty$ と書いて構わない。

$$X_i'(t) = \int_{-\infty}^{\infty} H_i'(\omega) \exp(i\omega t) d\omega \quad (12.12.27)$$

この $X_i'(t)$ が、フィルタリング済みの座標の時間変化である。例えば、図7のように、速い振動成分が除かれて、ゆっくりとした動きだけが抜き出されている。

こんな感じで、FTを使って、特定の振動領域の動きだけを取り出すことができる。

第 12 章のまとめ

以上、MD トrajekトリーの解析方法のうち、おもに生体分子関連の、ごく基本的なものに絞って、簡単に説明した。対象は、孤立、または溶媒中の溶質1分子か数分子のことが多い。

現在、特に MM-MD では、巨大分子複合体の解析が増えているので、ここで紹介した方法は、そのままでは適用できないケースも増えている。だが、巨大系の解析方法は、小さい系の解析方法の組み合わせや拡張であることが多いので、ここで紹介した方法もヒントにはなるかも知れない。

一方、FMPMD や QMD の対象はまだまだ小さいので、ここで紹介した方法が、そのまま使えるケースも多いと思う。

いずれにせよ、MD を使った研究では、トrajekトリーから何を引き出すかが最重要であるので、各自、目的に応じて、様々な解析方法を試して欲しいし、新たな方法の開発にも期待する。

付録 12A1. 拡散係数の理論

12.9 節で拡散係数の計算方法を簡単に説明したが、この付録では、その物理学的背景を説明する。具体的には、Fick の第一法則から拡散係数 D を定義し、第一法則と質量保存則から Fick の第二法則（拡散方程式）を導き、それを使って、本文で紹介したアインシュタインの公式

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2 \rangle}{6(t - t_0)} \quad (\text{再 } 12.9.1)$$

を導いたあと、等価のグリーン=久保公式

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{3} \int_0^t \langle \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{v}(t_0) \rangle dt \quad (\text{再 } 12.9.3)$$

に変換する。

ここでの議論は、粒子一般の拡散現象に成り立つもので、その粒子が、原子か分子か、あるいはもっと大きい構造体かは問わない。なお、この付録は、特に、Frenkel & Smid† (2002)、上田 (2003)、神山・佐藤 (2020) を参考にして作成した。

以下、連続の方程式と Fick の第一法則 (D の定義) を天下りの的に導入して、拡散方程式 (=Fick の第二法則) を導く。

まず、連続の方程式から。空間のある点 $\mathbf{r}$ での時刻 t における、対象粒子の密度 (数/体積、または、質量/体積) を $\rho(\mathbf{r}, t)$ とおく。空間の任意の閉曲面内の物質の量の変化は外に流れ出ていく量と一致することから、次の連続の方程式、つまり質量保存則が成り立つ。

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (12A.1)$$

右辺第1項は濃度 ρ の単位時間あたりの変化、第2項は外向き流束 $\mathbf{J}$ の発散であるから、式(1)は、「外に流れ出したらその分だけ濃度が薄くなり、逆に外から流れ込んだら濃くなる」ということである。

一方、Fick の第一法則は、「流れ $\mathbf{J}$ は、濃度 ρ の勾配 (傾き) に比例する」というもので、

$$\mathbf{J} = -D \nabla \rho \quad (12A.2)$$

と表される。ただし、希薄溶液中での、粒子の衝突する時間よりも長い時間領域での現象を仮定している。この式(2)の比例定数 D が、拡散係数である。

D は、一般的には、濃度 ρ に依存するが、ここでは、 ρ に依存しない場合についてのみ議論する。

式(1)の $\mathbf{J}$ に式(2)を代入すると、

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} - D \Delta \rho = 0 \quad (12A.3)$$

という、拡散方程式 (=Fick の第二法則) が得られる。

次に、この拡散方程式を使って、アインシュタインの公式(12.9.1)を導く。拡散方程式は密度 ρ を与える方程式だが、以下のようにすれば、粒子座標 $\mathbf{r}$ に関するアイン

図 12A1.1 流れ $\mathbf{J}$

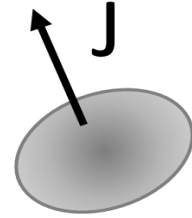
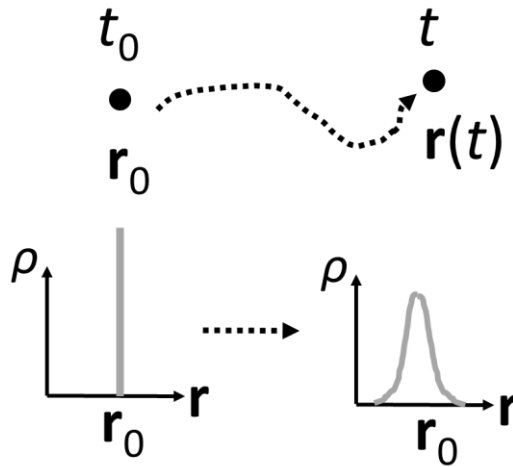


図 12A1.2 アインシュタインの公式の導出



シュタインの式を導くことができる。図2でその概念を説明する。時刻 t_0 で、位置 $\mathbf{r}(t_0)=\mathbf{r}_0$ に、粒子が1個あったとする。その場合、密度 ρ は $\mathbf{r}_0$ 周りのデルタ関数になる。

$$\rho(t_0, \mathbf{r}) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \quad (12A1.4)$$

粒子は、拡散方程式(3)に従い、ブラウン運動で、時刻 t には、 $\mathbf{r}(t)$ の位置に移る。その $\mathbf{r}(t)$ が、空間内のどこかの位置に来るかは、確率的にしかわからないが、その確率密度は、粒子密度 $\rho(t, \mathbf{r})$ に一致する。以下、簡単のため²¹、 $\tau = t - t_0$ 、 $\mathbf{s} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$ とおく。拡散方程式(3)を初期条件(4)で解くと、

$$\rho(\tau, \mathbf{s}) = \frac{1}{(4\pi D\tau)^{3/2}} \exp\left(-\frac{\mathbf{s}^2}{4D\tau}\right) \quad (12A1.5)$$

が得られる²²。数学的な変形は省略したが、式(5)は初期条件(4)と拡散方程式(3)を満たすだけでなく、 $\mathbf{s}=(x, y, z)$ についての積分が1（確率の足し合わせは1）、 $x, y, z = \pm\infty$ で0、全ての定義域で $\rho \geq 0$ 、という確率密度分布関数の満たすべき性質を備えている。加えて、 x, y, z について同じ形であり、さらに偶関数である（ $\rho(-x)=\rho(x)$ 、 y, z も同様）という、空間の対称性も満たしていることに注意。つまり、図2で、時刻 t に粒子がどこに存在しているかは、 $\mathbf{r}_0$ からの距離だけに依存し、方向には左右されない、ということである。

式(5)の $\rho(\tau, \mathbf{s})$ を使って、粒子の自乗変位 $\mathbf{s}^2$ の期待値を計算すると、

$$\langle \mathbf{s}^2 \rangle = \int \mathbf{s}^2 \rho(\tau, \mathbf{s}) d\mathbf{s} = \frac{1}{(4\pi D\tau)^{3/2}} \int \mathbf{s}^2 \exp\left(-\frac{\mathbf{s}^2}{4D\tau}\right) d\mathbf{s}$$

$$\mathbf{R} = \mathbf{s}/(4D\tau)^{1/2} \text{ において、}$$

$$= \frac{2D\tau}{\pi^{3/2}} \int \mathbf{R}^2 \exp(-\mathbf{R}^2) d\mathbf{R}$$

$$= \frac{2D\tau}{\pi^{3/2}} \iiint (X^2 + Y^2 + Z^2) \exp(-X^2 - Y^2 - Z^2) dXdYdZ$$

極座標変換すれば

$$= \frac{2D\tau}{\pi^{3/2}} \int_0^\infty R^2 \exp(-R^2) 4\pi R^2 dR = \frac{8D\tau}{\pi^{1/2}} \int_0^\infty R^4 \exp(-R^2) dR$$

ガウス積分の公式を使って

$$= \frac{8D\tau}{\pi^{1/2}} \frac{3\pi^{1/2}}{4} = 6D\tau$$

²¹ 最初から $t_0=0$ とおいてしまえば、もっとスッキリ書けるが、 t_0 を様々な値にしてアンサンブル平均を取る、という操作をするため、 t_0 を残しておく。

²² 実は、 ρ を式(5)のように直接求めなくても、Fick の法則と拡散方程式からだけで、アインシュタインの公式を導くことも可能である (Frenkel & Smidt, 2002)。

つまり、

$$D = \frac{\langle s^2 \rangle}{6\tau} \quad (12A1.6)$$

である。 $\tau = t - t_0$ と $\mathbf{s} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$ で変数を元に戻し、時間平均 $\langle \rangle$ と粒子平均を取れば、アインシュタインの公式(12.9.1)が得られる。

ところで、本文で述べたように、 $|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|^2$ は、立ち上がりは、式(12.9.1)のように $|t - t_0|$ に比例するのではなく、式(12.9.2)のように $|t - t_0|^2$ に比例する。その理由を説明しておく。実は、拡散方程式(3)は、粒子の衝突時間を無視できるぐらいの長い時間領域でしか成り立たない(神山・佐藤、2020)。というのは、拡散方程式

(3)を導いた二つの式のうち、連続の式(1)は質量保存則だから厳密に成り立つが、流れが濃度勾配に比例するというFickの第一法則(2)は、粒子の衝突時間よりも充分長い時間の挙動についてしか成り立たない。そのせいで拡散方程式は、長時間の挙動しか記述できないである。これは、図3のマンガを見ながら、こんな風に理解しとけば良いと思う：「(A) 長い時間で見れば、物質は、濃度が薄い方に移動して、均一化に向かう。だが、(B) 粒子が衝突するぐらいの短い時間では、ある粒子がたまたま濃度の濃い方に移動してしまう、ことはいくらでもありうる。」

では、粒子同士が衝突するぐらいの短時間の挙動は、と言うと、以下のように記述できる。図2のように、粒子の、時刻 t_0 から t への位置の変位は、 $\tau = t - t_0$ がごく小さい場合は、

$$\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}(t_0 + \tau) \approx \mathbf{r}(t_0) + \tau \mathbf{v}(t_0)$$

と近似できるので、 t_0 を様々に変えて平均を取ると

$$\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2 \rangle \approx \tau^2 \langle |\mathbf{v}(t_0)|^2 \rangle$$

になる。ここで、 m を粒子の質量、 T を温度、 k_B をボルツマン定数とすると、

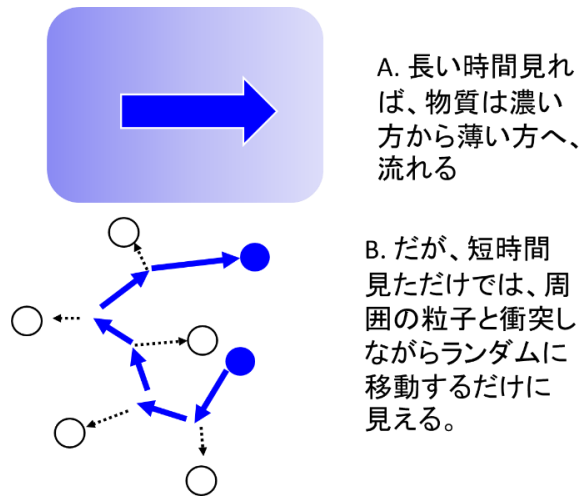
$$\frac{1}{2} m \langle |\mathbf{v}(t_0)|^2 \rangle = \frac{3}{2} k_B T$$

が熱平衡下において成り立つので、

$$\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)|^2 \rangle \cong \frac{3k_B T}{m} (t - t_0)^2 \quad (\text{再 } 12.9.2)$$

が得られる。よって、図12.9.1のグラフのように、座標の自乗変位は、最初は τ^2 に

図12A1.3. 時間領域で見る、物質の流れ



比例する。もちろん、しばらく時間を置けば、拡散方程式(12.9.1)に従って、 τ に比例するようになる。

話を元に戻して、最後に、アインシュタインの式(12.9.1)とグリーン=久保公式(12.9.3)が、熱平衡下では、等価なことを示す。ここでも、 $\tau = t - t_0$ と $\mathbf{s} = \mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0)$ の表記を使う。方針は、式(6)にしたがい、 $\langle s^2 \rangle$ を求め、それを 6τ で割り、 $\tau \rightarrow \infty$ に持っていく。座標 $\mathbf{s}$ は、速度 $\mathbf{v}$ を時間積分したものであるから、積分変数の時間を u とおけば、

$$\mathbf{s}(\tau) = \int_0^\tau \mathbf{v}(u) du$$

と書ける。よって、

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{s}^2(\tau) \rangle &= \langle \left(\int_0^\tau \mathbf{v}(u) du \right)^2 \rangle \\ &= \langle \int_0^\tau \mathbf{v}(u) du \cdot \int_0^\tau \mathbf{v}(u') du' \rangle = \int_0^\tau du' \int_0^\tau \langle \mathbf{v}(u) \cdot \mathbf{v}(u') \rangle du \\ &\quad \text{積分変数 } u' \text{ を、} t = u' - u \text{ に変換し (} \tau = t - t_0 \text{ の } t \text{ とは別、} \\ &\quad \text{時間であることには変わらないが、混同しないように)} \\ &= \int_0^\tau du \int_{-u}^{\tau-u} dt \langle \mathbf{v}(u) \cdot \mathbf{v}(t+u) \rangle = * \end{aligned}$$

この被積分関数の

$$C(t) \equiv \langle \mathbf{v}(u) \cdot \mathbf{v}(t+u) \rangle = \langle \mathbf{v}(t+u) \cdot \mathbf{v}(u) \rangle \quad (12A1.7)$$

は速度自己相関関数と呼ばれ、ある時刻 u の速度が t 後の速度にどれだけ影響を及ぼすかの指針である（より一般的な議論は、12.12[3]を参照）。 $\langle \rangle$ は熱平衡下での位相平均=時間平均を示し、具体的には、起点となる時刻 u を様々に変えて平均を取っている。熱平衡ならば、起点時刻 u がどこでも、同じになるはずだから、

$$C(t) = \langle \mathbf{v}(u) \cdot \mathbf{v}(t+u) \rangle = \langle \mathbf{v}(0) \cdot \mathbf{v}(t) \rangle \quad (12A1.8)$$

である。また、同様の理屈で、時刻 0 と t の相関と、時刻 $-t$ と 0 の相関は同じになるはずだから、

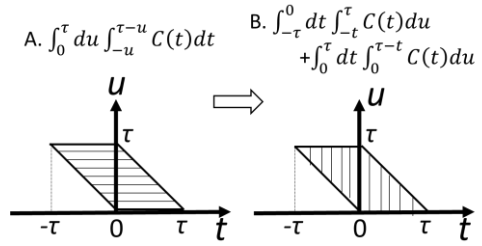
$$C(t) = \langle \mathbf{v}(0) \cdot \mathbf{v}(t) \rangle = \langle \mathbf{v}(-t) \cdot \mathbf{v}(0) \rangle = \langle \mathbf{v}(0) \cdot \mathbf{v}(-t) \rangle = C(-t) \quad (12A1.9)$$

つまり、 $C(t)$ は偶関数である。この二点を押さえて、(*)に戻ると、

$$\begin{aligned} * &= \int_0^\tau du \int_{-u}^{\tau-u} C(t) dt \\ &\quad \text{ここで、少しトリッキー} \\ &\quad \text{だが、} u \text{ と } t \text{ の積分順序を} \\ &\quad \text{入れ替える。つまり、} \\ &\quad \text{図4の積分領域を} \\ &\quad \text{Aのように} u \text{ を固定して} \\ &\quad t \text{ を積分し（横線）} \end{aligned}$$

その後 u で積分する方式から
 B のように t を固定して u
 を積分し (縦線)、
 その後 t で積分する方式
 に変える。
 それにより、積分は二つの項
 に分かれる

図 12A1.4 積分順序の交換



$$= \int_{-\tau}^0 dt \int_{-t}^{\tau} C(t) du + \int_0^{\tau} dt \int_0^{\tau-t} C(t) du$$

u に関する積分は、 $C(t)$ が外に出せるから簡単で、

$$= \int_{-\tau}^0 (\tau + t) C(t) dt + \int_0^{\tau} (\tau - t) C(t) dt = \#$$

ここで、第1項で、 $-t$ を y とおくと、

$$\int_{-\tau}^0 (\tau + t) C(t) dt = \int_{\tau}^0 (\tau - y) C(-y) (-dy) = \int_0^{\tau} (\tau - y) C(-y) dy$$

さらに、 C が偶関数であるという性質(9)を使えば

$$= \int_0^{\tau} (\tau - y) C(y) dy$$

これは、(＃)の第2項に同じである。よって(＃)、つまり $\langle s^2 \rangle$ は

$$\langle s^2(\tau) \rangle = 2 \int_0^{\tau} (\tau - t) C(t) dt \quad (12A1.10)$$

この式(10)をアインシュタインの公式(12.9.1)に代入すると、

$$D = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{6\tau} \langle s^2(\tau) \rangle$$

$$= \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{3} \int_0^{\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) C(t) dt = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{3} \left\{ \int_0^{\tau} C(t) dt - \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} t C(t) dt \right\}$$

この第2項は、 $tC(t)$ の $0 < t < \tau$ での時間平均なのだが、

t が少し大きくなると、 $C(t)$ は0になってしまう。

だから、第2項は0としてよい。

よって、

$$= \frac{1}{3} \int_0^{\infty} C(t) dt = \frac{1}{3} \int_0^{\infty} \langle \mathbf{v}(0) \cdot \mathbf{v}(t) \rangle dt$$

が得られる。これは、グリーン=久保公式(12.9.3)と一致する。よって、拡散係数に関する、アインシュタイン公式とグリーン=久保公式の等価性が示された²³。

²³ 筆者の知る限り、拡散係数に関する教科書の記述は、ここまでで終わっている。だが、筆者には、自己拡散係数に関して疑問が残っている。自己拡散係数も式(12.9.1)か(12.9.3)を使って計算する。だが、例えば、水の自己拡散係数を測る環境では、周り中、水ばかり。つまり、Fickの第一法則の、希薄溶液という仮定から完全に外れている。そもそも、水ばかりならば、濃度勾配そのものが生じないではないかいな。なのに、その仮定に基づいて導いた公式を使っ

なお、拡散係数は、フーリエ変換で得られるパワースペクトルの、振動数 0 の成分であることが分かっている（12.12 節[4]の追記参照）。

付録 12A2. 実対称行列の対角化

12.11 節で、ヘシアン行列と分散共分散行列の対角化が出てくる。どちらの行列も実対称行列なので、この付録で、その対角化について、定義や定理を、証明抜きで、まとめておく。

実数のみを要素とする、 $n \times n$ の正方行列 $\mathbf{M}$ について、その転置行列を ${}^t\mathbf{M}$ との間に

$$\mathbf{M} = {}^t\mathbf{M}$$

つまり

$$\begin{pmatrix} M_{11} & \dots & M_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ M_{n1} & \dots & M_{nn} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & \dots & M_{n1} \\ \dots & \dots & \dots \\ M_{1n} & \dots & M_{nn} \end{pmatrix}$$

が成り立つとき、「 $\mathbf{M}$ は実対称行列である」と言う。

$\mathbf{M}$ には、

$$\mathbf{M}\mathbf{A}_i = \lambda_i \mathbf{A}_i \quad (12A2.1)$$

を満たす固有値 λ_i と大きさ 1 の固有ベクトル $\mathbf{A}_i$

$$\mathbf{A}_i = \begin{pmatrix} A_{i1} \\ \dots \\ A_{in} \end{pmatrix}, |\mathbf{A}_i| = 1$$

が、 n 組存在する（固有値が縮退している場合は、ここでは扱わない）。(1) を行列表示すると、

$$\mathbf{M}(\mathbf{A}_1 \dots \mathbf{A}_i \dots \mathbf{A}_n) = (\lambda_1 \mathbf{A}_1 \dots \lambda_i \mathbf{A}_i \dots \lambda_n \mathbf{A}_n) \quad (12A2.2)$$

対角行列 Λ を

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & & 0 \\ & \dots \lambda_i \dots & \\ 0 & & \lambda_n \end{pmatrix}$$

$\mathbf{A}_i$ を横に並べた行列 ${}^t\mathbf{A}$ を

$${}^t\mathbf{A} = (\mathbf{A}_1 \dots \mathbf{A}_i \dots \mathbf{A}_n) = \begin{pmatrix} A_{11} & \dots & A_{n1} \\ \dots & \dots & \dots \\ A_{1n} & \dots & A_{nn} \end{pmatrix}$$

て自己拡散係数を計算している。これでいいのかな？ もちろん、導いた時の仮定を越えて一般性のある公式は数多いから（第 13 章の Maxwell=Boltzman 分布とか）、その一例なのかも知れないけれど。誰か、この件について、詳しい方がいたら、教えて欲しい。

あるいは転置を取って、

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{pmatrix}$$

と定義すると、 $\mathbf{A}$ と ${}^t\mathbf{A}$ は相互の逆行列になっている。

$${}^t\mathbf{A}\mathbf{A} = \mathbf{E}$$

これらを使うと、(2)は、

$$\mathbf{M} {}^t\mathbf{A} = {}^t\mathbf{A}\mathbf{A}$$

と書ける。右から $\mathbf{A}$ を掛けて、

$$\mathbf{M} = {}^t\mathbf{A}\mathbf{A}\mathbf{A}$$

あるいは要素を書けば、

$$\begin{pmatrix} M_{11} & \cdots & M_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{n1} & \cdots & M_{nn} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{11} & \cdots & A_{n1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{1n} & \cdots & A_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \lambda_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{pmatrix} \quad (12A2.3)$$

と変形できる。つまり、行列 $\mathbf{M}$ の対角化ができたわけだ。

なお、個々の固有ベクトルの大きさは 1 で、別々の固有ベクトル ($\mathbf{A}$ の行ベクトル) は直交するから、その内積はクロネッカーデルタで表すことができる。

$${}^t\mathbf{A}_i\mathbf{A}_j = \delta_{ij} \quad (12A2.4)$$

$\mathbf{A}$ は直交行列だから、 $\mathbf{A}$ の列ベクトルについても同様の関係が成り立つ。

第 12 章の参考文献

上田 顯 (2003), 分子シミュレーションー古典系から量子系手法までー、裳華房。

岡崎 進、吉井 範行 (2011), コンピュータシミュレーションの基礎 第 2 版、化学同人。

苮口 友隆、池口 満徳、佐藤 衛 (2013), 日本結晶学会誌 55, 24-31。

DOI:10.5940/jcrsj.55.24. X 線溶液散乱と分子動力学シミュレーションで探るタンパク質の構造揺らぎ。

神山 新一、佐藤 明 (2020), 流体ミクロ・シミュレーション、朝倉書店。

小出 昭一郎 (2018), 物理現象のフーリエ解析 (文庫版、もともとは 1981 年の UP 応用数学選書)、ちくま学芸文庫。

田近 英一、茂木 信宏 (2014), 地球惑星環境学基礎演習 II、東京大学。

<https://park.itc.u-tokyo.ac.jp/tajika/class/kiso2/>. 時系列解析(1)。

山本 典史 (2023), 振動解析再入門、<https://yamlab.net/2203151528/>。

Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017), Computer Simulation of Liquids, 2nd

- ed., Oxford Univ. Press, Oxford.
- Amadei, A., Linssen, A. B. M., Berendsen, H. J. C. (1993), *Proteins* 17, 412-425. DOI:10.1002/prot.340170408. Essential Dynamics of Proteins.
- Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., Kojima, H., Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S. (2014), *J. Chem. Phys.* 141, 165101. DOI:10.1063/1.4897557. All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.
- Balsera, M. A., Wriggers, W., Oono, Y., Schulten, K. (1996), *J. Phys. Chem.* 100, 2567-2572. DOI:10.1021/jp9536920. Principal component analysis and long time protein dynamics.
- Berens, P. H., Mackay, D. H. J., White, G. M., Wilson, K. R. (1983), *J. Chem. Phys.* 79, 2375-2389. DOI:10.1063/1.446044. Thermodynamics and quantum corrections from molecular dynamics for liquid water.
- Bizzarri, A. R., Cannistraro, S. (2002), *J. Phys. Chem.* 106, 6617-6633. DOI:10.1021/jp020100m. Molecular dynamics of water at the protein-solvent interface.
- Brooks, C. L., Karplus, M., Pettitt, B. M. (1988), *Proteins: a theoretical perspective of dynamics, structure, and thermodynamics*, John Wiley & Sons, N. Y.
- Carugo, O., Kristina, D., Carugo, D. (2013), *Acta Cryst. D* 69, 1333-1341. DOI:10.1107/S090744491301158X. Half a century of Ramachandran plots.
- Cheatham, T. E., Kollman, P. A. (1996), *J. Mol. Biol.* 259, 434-444. DOI:10.1006/jmbi.1996.0330. Observation of the A-DNA to B-DNA transition during unrestrained molecular dynamics in aqueous solution.
- Chipot, C., Pohorille, A. (2007), *Free Energy Calculations - Theory and Applications in Chemistry and Biology*. Springer.
- Colasanti, A., Lu, X.-J., Olson, W. K. (2013), *J. Visual. experim., JoVE*, 74, e4401. DOI:10.3791/4401. Analyzing and building nucleic acid structures with 3DNA.
- Cooley, J. W., Tukey, J. M. (1965), *Math. of Comput.* 19, 297-301. DOI:10.2307/2003354. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series.
- Dauber-Osguthorpe, P., Osguthorpe, D. J. (1990a), *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7921-7935. DOI:10.1021/ja00178a012. Analysis of intramolecular motions by filtering molecular dynamics trajectories.

- Dauber-Osguthorpe, P., Osguthorpe, D. J. (1990b), *Biochemistry* 29, 8223-8228.
DOI:10.1021/bi00488a005. Extraction of the energetics of selected types of motion from molecular dynamics trajectories by filtering.
- Dauber-Osguthorpe, P., Osguthorpe, D. J. (1993), *J. Comput. Chem.* 14, 1259-1271. DOI:10.1002/jcc.540141102. Partitioning the motion in molecular dynamics simulations into characteristic modes of motion.
- Dou, J., Vorobieva, A.A., Sheffler, W. et al. (2018), *Nature* 561, 485-491. DOI:10.1038/s41586-018-0509-0. De novo design of a fluorescence-activating β -barrel.
- Eckart, C. (1935), *Phys. Rev.* 47, 552-558. DOI:10.1103/PhysRev.47.552. Some studies concerning rotating axes and polyatomic molecules.
- Fraczkiewicz, R., Braun, W. (1998), *J. Comput. Chem.* 19, 319-333. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(199802)19:3<319::AID-JCC6>3.0.CO;2-W. Exact and efficient analytical calculation of the accessible surface areas and their gradients for macromolecules.
- Frenkel, D., Smit, B. (2001), *Understanding Molecular Simulation: From algorithms to applications*. 2nd ed., Academic Press, S. D.
- Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Morris, J. H., Ferrin, T. E. (2018), *Prot. Sci.* 27, 14-25. DOI:10.1002/pro.3235. UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis.
- Harte, W. E. Jr, Swaminathan, S., Mansuri, M. M., Martin, J. C., Rosenberg, I. E., Beveridge, D. L. (1990), DOI:10.1073/pnas.87.22.8864. Domain communication in the dynamical structure of human immunodeficiency virus 1 protease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, ,8864-8868.
- Harte, W. E. Jr., Swaminathan, S., Beveridge, D. L. (1992), *Proteins* 13, 175-194. DOI:10.1002/prot.340130302. Molecular Dynamics of HIV Protease.
- Hayward, H., Gō, N. (1995), *Ann. Rev. Phys. Chem.* 46, 223-250. DOI:10.1146/annurev.pc.46.100195.001255. Collective variable description of native protein dynamics.
- Hayward, H., Kitao, A., Gō. N. (1994), *Prot. Sci.* 3, 936-943. DOI:10.1002/pro.5560030608. Harmonic and anharmonic aspects in the dynamics of BPTI: A normal mode analysis and principal component analysis.
- Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. (1996), *J. Mol. Graph.* 14, 33-38. DOI:10.1016/0263-7855(96)00018-5. VMD - Visual Molecular Dynamics.

- Hünenberger, P. H., Mark, A. E., Van Gunsteren, W. F. (1995), *J. Mol. Biol.* 252, 492-503. DOI:10.1006/jmbi.1995.0514. Fluctuation and cross-correlation analysis of protein motions observed in nanosecond molecular dynamics simulations.
- Ichiiye, T., Kaplus, M. (1991), *Proteins*, 11, 205-17. DOI:10.1002/prot.340110305. Collective motions in proteins: a covariance analysis of atomic fluctuations in molecular dynamics and normal mode simulations.
- Isseki, Y., Mori, T., Ando, T., Harada, R., Jung, J., Sugita, Y., Feig, M. (2016), *eLife* 5, e19274. DOI:10.7554/eLife.19274. Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm.
- Kitao, A., Gō, N. (1991), *J. Comput. Chem.* 12, 359-368. DOI:10.1002/jcc.540120309. Conformational dynamics of polypeptides and proteins in the dihedral angle space and in the cartesian coordinate space: Normal mode analysis of deca-alanine.
- Kitao, A., Gō, N. (1999), *Curr. Opin. Struct. Biol.* 9, 164-169. DOI:10.1016/S0959-440X(99)80023-2. Investigating protein dynamics in collective coordinate space.
- Kitao, A., Hirata, F., Gō, N. (1991), *Chem. Phys.* 158, 447-472. DOI:10.1016/0301-0104(91)87082-7. The effects of solvent on the conformation and the collective motions of protein: normal mode analysis and molecular dynamics simulations of melittin in water and in vacuum.
- Klenin, K., Tristram, F., Strunk, T., Wenzel, W. (2011), *J. Comput. Chem.* 32, 2647-2653. DOI:10.1002/jcc.21844. Derivatives of molecular surface area and volume: Simple and exact analytical formulas.
- Kohanoff, J. (1994), *Comput. Mater. Sci.* 2, 221-232. DOI:10.1016/0927-0256(94)90103-1. Phonon spectra from short non-thermally equilibrated molecular dynamics simulations.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M. (1999), *Biophys. J.* 77, 123-138. DOI:10.1016/S0006-3495(99)76877-3. Change in conformation by DNA-peptide association: Molecular dynamics of the Hin-recombinase:hixL complex.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Someya, J., Yamato, I. (1991), *Prot. Engng.* 4, 871-875. DOI:10.1093/protein/4.8.871. Molecular dynamics simulation of trp-aporepressor in a solvent.

- Komeiji, Y., Uebayasi, M. Someya, J., Yamato, I. (1993) *Proteins* 16, 268-277. DOI:10.1002/prot.340160305. A molecular dynamics study of solvent behavior around a protein.
- Komeiji, Y., Uebayasi, M., Yamato, I. (1994), *Proteins* 20, 248-258. DOI:10.1002/prot.340200305. Molecular dynamics simulations of trp-*apo*- and *holorepressors*.
- Komeiji, Y., Ueno, Y., Uebayasi, M. (2002), *FEBS Lett.* 521, 133-139. DOI:10.1016/S0014-5793(02)02853-3. Molecular dynamics simulations revealed Ca^{2+} -dependant conformational change of Calmodulin.
- Komeiji, Y., Okiyama Y., Mochizuki, Y., Fukuzawa, K. (2017), *CBI J.* 17, 72-84. DOI:10.1273/cbij.17.72. Explicit solvation of a single-stranded DNA, a binding protein, and their complex: a suitable protocol for fragment molecular orbital calculation.
- Kumari, R., Singh, R., Subbarao, N. (2021), *J. Biomol. Struct. Dyn.* DOI:10.1080/07391102.2021.1989040. Exploring the interaction mechanism between potential inhibitor and multi-target Mur enzymes of mycobacterium tuberculosis using molecular docking, molecular dynamics simulation, principal component analysis, free energy landscape, dynamic cross-correlation matrices, vector movements, and binding free energy calculation.
- Kruchinin, S. E., Kislinskaya, E. E., Chuev, G. N., Fedotova, M. V. (2022), *Int. J. Mol. Sci.* 23, 14785. DOI:10.3390/ijms232314785. Protein 3D Hydration: A Case of Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor.
- Kudin K. N., Dymarsky, A. Y. (2005), *J. Chem. Phys.* 122, 224105. DOI: 10.1063/1.1929739. Eckart axis conditions and the minimization of the root-mean-square deviation: two closely related problems.
- Lavery, R., Sklenar, H. (1988), *J. Biomol. Struct. Dyn.* 6, 63-91. DOI:10.1080/07391102.1988.10506483. The Definition of Generalized Helicoidal Parameters and of Axis Curvature for Irregular Nucleic Acids.
- Lee, B., Richards, F. (1971), *J. Mol. Biol.* 55, 379-400. DOI:10.1016/0022-2836(71)90324-X. The Interpretation of Protein Structures Estimation of Stratic Accessibility.
- Levy, R. M., De la Luz Rojas, O., Friesner, R. A. (1984), *J. Phys. Chem.* 88, 19, 4233-4238. DOI:10.1021/j150663a009. Quasi-harmonic method for calculating vibrational spectra from classical simulations on multi-

- dimensional anharmonic potential surfaces.
- Li, S., Olson, W. K., Lu, X.-J. Nucl. Acid. Res. 47, 26-34.
DOI:10.1093/nar/gkz394. Web 3DNA 2.0 for the analysis,
visualization, and modeling of 3D nucleic acid structures.
- Lindorff-Larsen, K., Piana, S., Dror, R. O., Shaw, D. E. (2011), Science 334,
517-520. DOI:10.1126/science.1208351. How fast-folding proteins fold.
- Lu, X.-J., Olson, W. K. (2003), Nucl. Acids Res. 31(17), 5108-5121.
DOI:10.1093/nar/gkg680. 3DNA: a software package for the analysis,
rebuilding and visualization of three-dimensional nucleic acid
structures.
- Lu, X.-J., Bussemaker, H. J., Olson, W. K. (2015), Nucl. Acids Res. 43, e142.
DOI:10.1093/nar/gkv716. DSSR: an integrated software tool for
dissecting the spatial structure of RNA.
- McLachlan, A. D. (1979), J. Mol. Biol. 128, 49-79. DOI:10.1016/0022-
2836(79)90308-5. Gene duplications in the structural evolution of
chymotrypsin.
- Mishra, V. K., Anantharamaiah, G. M., Segrest, J. P., Palgunachari, M. N.,
Chaddha, M., Sham, S. W. S., Krishna, N. R. (2006), J. Biol. Chem.
281, 6511-6519. DOI:10.1074/jbc.M511475200. Association of a model
class A (apolipoprotein) amphipathic alpha helical peptide with
lipid: high resolution NMR studies of peptide-lipid discoidal
complexes.
- Ngidi, N. T. P., Machaba, K. E., Mhlongo, N. N. (2022), Molecules, 27, 668.
DOI:10.3390/molecules27030668. In Silico Drug Repurposing Approach:
Investigation of Mycobacterium tuberculosis FadD32 Targeted by FDA-
Approved Drugs.
- Ninomiya, M., Doi, H., Matsumoto, Y., Mochizuki, Y., Komeiji, Y. (2020),
Bull. Chem. Soc. Jpn. 93, 553-560. DOI:10.1246/bcsj.20190320. Ab
initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD)
simulations of (NH₃)₃₂ cluster: effects of electron correlation.
- Ostrowski, N., Feig, M., Trylska, J. (2019), Front. Mol. Biosci. 6.
DOI:10.3389/fmolb.2019.00086. Modeling Crowded Environment in
Molecular Simulations.
- Persson, F., Söderhjelm, P. Halle, B. (2022), J. Chem. Phys. 148, 215101.
DOI:10.1063/1.5026744. The geometry of protein hydration.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D.

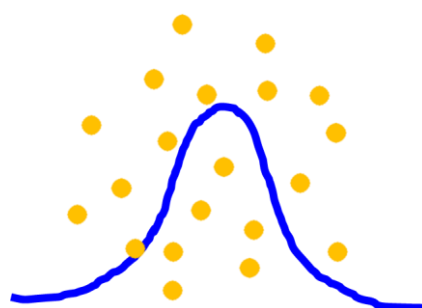
- M., Meng, E. C., Ferrin, T. E. (2004), J. Comput. Chem. 25, 1605-162. DOI:10.1002/jcc.20084. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Couch, G. S., Croll, T. I., Morris, J. H., Ferrin, T.E. (2021), Prot. Sci. 30, 70-82. DOI:10.1002/pro.3943. UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers.
- Pickover, C. A., Engelman, D. M. (1981), Biopolymers 21, 317-831. DOI:10.1002/bip.360210408. On the interpretation and prediction of X-ray scattering profiles of biomolecules in solution.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., Flannery, B. P. (2007), Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing, Third Edition, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Ramachandran, G.N., Ramakrishnan, C., Sasisekharan, V. (1963), J. Mol. Biol. 7, 95-99. DOI:10.1016/S0022-2836(63)80023-6. Stereochemistry of polypeptide chain configurations.
- Ravishanker, R., Swaminathan, S., Beveridge, D. L., Lavery, R., Sklenar, K. (1988), J. Biomol. Struct. Dyn. 6, 669-699. DOI:10.1080/07391102.1989.10507729. Conformational and Helicoidal Analysis of 30 ps of Molecular Dynamics on the d(CGCGAATTCGCG) Double Helix: "Curves" , Dials and Windows.
- Salisbury, A. M., Deline, A. L., Lexa, K. W., Shields, G. C., Kirshner, K. N. (2008), J. Comput. Chem. 30, 910-921. DOI:10.1002/jcc.21099. Ramachandran-Type Plots for Glycosidic Linkages: Examples from Molecular Dynamic Simulations Using the Glycam06 Force Field.
- Scarabelli, G., Grant, B. J. (2013), PLOS Comput. Biol., 9, e1003329. DOI:10.1371/journal.pcbi.1003329. Mapping the Structural and Dynamical Features of Kinesin Motor Domains.
- Sessions, R. B., Dauber-Osguthorpe, P., Osguthorpe, D. J. (1989), J. Mol. Biol. 210, 617-633. DOI:10.1016/0022-2836(89)90136-8. Filtering molecular dynamics trajectories to reveal low-frequency collective motions: Phospholipase A2.
- Shrake, A., Ruply, J. A. (1973), J. Mol. Biol. 79, 351-371. DOI:10.1016/0022-2836(73)90011-9. Environment and exposure of solvent of protein atoms.
- Song, L. F., Merz, K. M. (2022), J. Chem. Inf. Model. 60, 5308-5318.

- DOI:10.1021/acs.jcim.0c00547. Evolution of Alchemical Free Energy Methods in Drug Discovery.
- Stepito, R., Chang, T., Kratochvíl, P., Hess, M., Horie, K., Sato, T., Vohlídal, J. (2015), *Pure Appl Chem.* 87, 71-120. DOI:10.1515/pac-2013-0201. Definitions of terms relating to individual macromolecules, macromolecular assemblies, polymer solutions, and amorphous bulk polymers (IUPAC Recommendations 2014).
- Tsimpanogiannis, I. N., Moulton, O. A., Franco, L. F. M., de M. Spera, M. B., Erdős, M., Economou, I. G. (2019), *Mol. Simul.* 45, 425-453. DOI:10.1080/08927022.2018.1511903. Self-diffusion coefficient of bulk and confined water: a critical review of classical molecular simulation studies.
- Van der Spoel, D., De Groot, B. L., Hayward, S., Berendsen, H. J. C., Vogel, H. J. (1996), *Prot. Sci.* 5, 2044-2053. DOI:10.1002/pro.5560051011. Bending of the calmodulin central helix: A theoretical study.
- Weiser, J., Shenkin, P. S., Still, W. C. (1999), *J. Comput. Chem.* 20, 217-230. DOI:10.1002/(SICI)1096-987X(19990130)20:2<217::AID-JCC4>3.0.CO;2-A. Approximate atomic surfaces from linear combinations of pairwise overlaps (LCPO).
- Williams-Noonan, B. J., Yuriev, E., Chalmers, D. K. (2018), *J. Med. Chem.* 61, 3, 638-649. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00681. Free Energy Methods in Drug Design: Prospects of “Alchemical Perturbation” in Medicinal Chemistry.
- Wong, C. F., MacCammon, J. A. (1986), *Isr. J. Chem.* 27, 211-215. DOI:10.1002/ijch.198600030. Computer Simulation and the Design of New Biological Molecules.
- Xiang, G., Jincheng, H., Ray, L., Hai-Feng, C. (2017), *RSC. Adv.* 7, 29713-29721. DOI:10.1039/C7RA04133K. Conformation Dynamics of the Intrinsically Disordered Protein c-Myb with the ff99IDPs Force Field.
- Yang, L., Pettitt, B. M. (1996), *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 7, 2564-2566. DOI:10.1021/jp953080f. B to A Transition of DNA on the Nanosecond Time Scale.

第 13 章 マクスウェル=ボルツマン分布

この第 13 章は、本編の第 1-12 章とは違い、特定のトピックに関する文章である。目的は、マクスウェル=ボルツマン分布を、理論と MD を使って掘り下げること、熱平衡状態に関して理解を深めることである。

良く知られているように、古典力学に従って運動する分子の速度分布は、MB 分布になる。この番外編では、まず、MB 速度分布の式を理論的に導き、それをもとに、速さ（速度の絶対値）分布、さらに分子温度（運動エネルギー）分布を導く。特に、分子温度分布から、平均温度以上のエネルギーを持つ分子は非常に少ないことがわかる。これらの分布が再現されることを、水分子を対象に、分子動力学シミュレーションで確かめた。さらに、どの水分子もほとんどの時間は温度よりも低いエネルギー状態にあるが、時々、非常に高いエネルギー状態に上がることも確かめた。つまり、熱平衡下において、エネルギーは分子間を目まぐるしく移動していることになる。



内容

第 13 章 マクスウェル=ボルツマン分布	424
13.1. 序	424
13.2. マクスウェル=ボルツマン分布の速度分布	426
13.3. マクスウェル=ボルツマン分布の速さと運動エネルギー分布	429
13.4. 分子動力学シミュレーションによる確認	431
付録 13A1. 関数方程式の解.....	434
付録 13A2. 定積分の公式.....	435
第 13 章の参考文献	435

13.1. 序

熱平衡状態にある気体、液体、固体で、分子の速度は、Maxwell-Boltzmann 分布（マクスウェル=ボルツマン分布、以下、MB 分布）に従うことが知られている。では、速度ではなく、分子の運動エネルギー分布はどうだろうか？ もちろん、個々の分子について時間平均を取れば、等分配則により、どの分子も温度に対応した運動エ

エネルギーを持つはずである。だが、時間平均を取らない、スナップショット（瞬間）ではどうなるのだろうか？

本章では、MB の”速度”分布を導出し、それをもとに、瞬間的な”速さ”分布と”運動エネルギー”分布を導き、それらの分布を、実際に分子動力学（MD）シミュレーションで確認する。

本章は、大沢（2006, 2010）の示唆に富んだ統計力学入門に触発されて作成した¹。大沢の本のさわりはこんな話である：

「数人でサイコロを振ってチップのやりとりをする、という簡単なゲームを行うと、平等にチップを配って、平等のルールでやりとりするのに、あっという間に貧富の差が現れ、一部の人間がチップを独占する、という結果になる。これは、分子の世界でも同じである。そして、それが MB 分布の本質である。」

筆者もそのゲームを実際に行い、また簡単な計算機プログラムを作って試した結果、大沢の言う通り、貧富の差が瞬時に現れることを確かめ、おもしろさを実感した。

その後、筆者は、とある大学で MD 法の講義を行うことになったのだが、ある年、MD の応用ネタとして、上述の、MB 分布下でのエネルギー分布を学生に計算させることを思いついた。つまり、分子の世界の貧富の差を計算で確かめさせようとしたわけである。その準備として、MB 分布の導出を講義しなければいけないわけだが、MB 分布の導出法は数多い。その中で、できるだけ、少ない知識と仮定で教えられる方法はないか、と教科書やインターネットを漁ったところ、1860 年のマクスウェル本人の導出法に行き当たったわけである（Maxwell, 1860）。この導出法の凄いところは、空間の対称性だけを仮定して、あとは数学だけで導いていることである。それでいて、一般性のある正解に行きついてしまったのだから、天才マクスウェル恐るべし、としか言いようがない。というわけで、この導出法を記して学生に配布したのだが、彼らがその凄さを理解してくれたかどうかは定かでない。

ともあれ、以上の内容を一つにまとめて、MB 分布の解説資料として、本書の番外編にしたわけである。なお、MB 分布の生成過程については、別途、付録 IIA2 に記述しておいたので、そちらにも目を通して欲しい。

注意： 以下、分子の速度は分子の速度ベクトル $\mathbf{v}=(v_x, v_y, v_z)$ を示し、速さはその大

¹ 初めて読んだのは、成書ではなくて、日本生物物理学会か、あるいは名古屋大学か、どちらかのホームページだったと思うが、手元に残っていない。

きさ $v=|\mathbf{v}|$ を示す。

13.2. マクスウェル=ボルツマン分布の速度分布

まずは、Maxwell (1860) の原報に従って、速度分布を導出する。速度分布の導出方法は複数の方式があるが、この導出法では、空間の対称性だけ使い、あとは数学的考察だけで導いているのが特徴。この方法は、インターネット上の広江 (2005) や同志社大 (2011) のサイトでも紹介されているので、そちらも参照して欲しい。以下、これら二つのサイトも参考にしながら、マクスウェルの原報をかみ砕いて説明する。

対象として、図 1 のように、質量 m の分子が温度 T の熱平衡下で運動している分子系を考える。このとき、ある一個の分子に注目する。この分子の速度の x 成分 v_x が、 $v_x \sim v_x + dv_x$ の値を持つ確率が $p_x(v_x) dv_x$ になるような関数 $p_x(v_x)$ が、求める確率密度関数である。

さらに、 x 方向だけでなく、 y 方向と z 方向も考える。速度ベクトル $\mathbf{v}=(v_x, v_y, v_z)$ が、 $\mathbf{v}$ から $\mathbf{v}+d\mathbf{v}$ の値を取る確率は、速度ベクトルに関する確率密度関数 $P(\mathbf{v})$ を定義すれば、 $P(\mathbf{v}) dv_x dv_y dv_z$ である。空間の対称性により、 x, y, z の三方向は等価だから、関数 $p_x(v_x)$ は、 v_y, v_z についても全く同じ形のはずである。よって、 $p_x(v_x)$, $p_y(v_y)$, $p_z(v_z)$ などと区別はせず、単純に、 $p(v_x)$, $p(v_y)$, $p(v_z)$ と表記できる。

さて、この $p(v_x)$ はどのような性質を満たすべきだろうか？ まず、熱平衡状態だから、当然、 v_x での確率密度と $-v_x$ での確率密度は同じはず。つまり、偶関数なので、下記を満たす。

$$p(v_x) = p(-v_x) \quad (13.2.1)$$

次に、 $p(v_x)$ は確率密度関数だから、全定義域で非負、

$$p(v_x) \geq 0 \quad (13.2.2)$$

そして積分すれば 1 になる (規格化条件)。

$$1 = \int_{-\infty}^{\infty} p(v_x) dv_x \quad (13.2.3)$$

また、 $\pm\infty$ で積分 (3) が発散しないために、

$$p(v_x) \rightarrow 0 (v_x \rightarrow \pm\infty) \quad (13.2.4)$$

つまり、(1)-(4) の条件だけでも、 $p(v_x)$ は、少なくとも図 2 のように、左右対称、非負、積分すれば 1、無限大で 0 の関数ということがわかる。

次に、空間の対称性から、 x, y, z の三方向について、速度の密度分布は独立、つまり、「 x 方向の速度がどうであろうと、 y 方向や z 方向の速度分布は同じまま」と仮定してよい。とすれば、 $P(\mathbf{v}) dv_x dv_y dv_z$ は、 v_x が $v_x \sim v_x + dv_x$ の成分を持つ確率

図 13.2.2 対象分子系

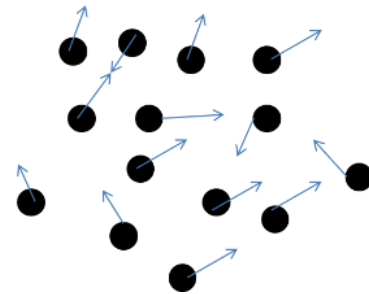
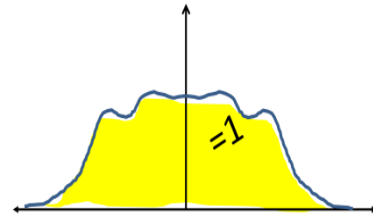


図 13.2.3 $p(v_x)$ の形 (条件)



$p(v_x)dv_x$, v_y が $v_y \sim v_y + dv_y$ の成分を持つ確率 $p(v_y)dv_y$, v_z が $v_z \sim v_z + dv_z$ の成分を持つ確率 $p(v_z)dv_z$ の三つを掛け合わせたもの、つまり $p(v_x)p(v_y)p(v_z)dv_x dv_y dv_z$ に等しい。よって

$$P(\mathbf{v}) = P(v_x, v_y, v_z) = p(v_x)p(v_y)p(v_z) \quad (13.2.5)$$

とおける。

この関数 $P(\mathbf{v})$ の形は、以下のようにして決める。空間が対称だから、 $P(\mathbf{v})$ はベクトル $\mathbf{v}$ の方向には拠らないはずである。でないと、座標軸の取り方によって分布が変わってしまうことになって空間の対称性に矛盾する。よって、 $P(\mathbf{v})$ は、 $\mathbf{v}$ の大きさ $v = (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)^{1/2}$ 、あるいはその 2 乗 v^2 の関数として表されるはずである。つまり

$$P(\mathbf{v}) = P(v_x, v_y, v_z) = P(v^2) = p(v_x)p(v_y)p(v_z) \quad (13.2.6)$$

(6) に $v_y = 0, v_z = 0$ を代入すれば $v^2 = v_x^2$ になるので、 $p(0) = a$ とおけば、

$$P(v_x^2) = a^2 p(v_x)$$

これを逆に解いて(6)に代入すれば

$$p(v_x) = \frac{P(v_x^2)}{a^2} \quad (13.2.7)$$

y, z についても同様に、

$$p(v_y) = \frac{P(v_y^2)}{a^2} \quad (13.2.8)$$

$$p(v_z) = \frac{P(v_z^2)}{a^2} \quad (13.2.9)$$

(7)-(9) を(6)に代入すれば、

$$P(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2) = \frac{1}{a^6} P(v_x^2)P(v_y^2)P(v_z^2) \quad (13.2.10)$$

この関数方程式(10)が $P(\mathbf{v})$ の関数形を決める。この方程式をどう解くかは、純然たる数学の問題なので、解き方は付録 13A1 に回す。結局、(10)を解くと、 $A, \alpha > 0$ を任意定数として、

$$P(\mathbf{v}) = A^3 e^{-\alpha(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)} \quad (13.2.11)$$

が得られる。また、 $p(v_x)$ は次式である。

$$p(v_x) = A e^{-\alpha v_x^2} \quad (13.2.12)$$

指数に $-$ がついている理由は、もし指数が正ならば、 $v_x \rightarrow \pm \infty$ で $p(v_x) \rightarrow \infty$ になってしまい、条件(4)を満たさなくなるからである。

(11)(12)の分布関数に現れる定数 A と α は以下のように決める。 A は、式(3)の規格化条件に代入し、定積分の公式(付録 13A2.1)を使うと

$$1 = \int_{-\infty}^{\infty} p(v_x) dv_x = A \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\alpha v_x^2} dv_x = A \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}}$$

なので

$$A = \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \quad (13.2.13)$$

一方、 α は一分子あたりの平均運動エネルギー $\langle E_K \rangle$ と温度 T を比べて決める。 $\langle E_K \rangle$ は、

$$\begin{aligned} \langle E_K \rangle &= \left\langle \frac{mv^2}{2} \right\rangle = \iiint_{-\infty}^{\infty} \frac{mv^2}{2} P(\mathbf{v}) dv_x dv_y dv_z \\ &= \frac{m}{2} \iiint_{-\infty}^{\infty} (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2) p(v_x) p(v_y) p(v_z) dv_x dv_y dv_z \end{aligned}$$

ここで、規格化条件(3)により $p(v_x)$, $p(v_y)$, $p(v_z)$ の積分はどれも 1 になり、結局 $v_x^2 p(v_x)$, $v_y^2 p(v_y)$, $v_z^2 p(v_z)$ に関する積分が残るので、(12)(13)を代入して、定積分の公式(付録 13A2.2)を使うと、

$$\begin{aligned} \langle E_K \rangle &= \left\langle \frac{mv^2}{2} \right\rangle = \iiint_{-\infty}^{\infty} \frac{mv^2}{2} P(\mathbf{v}) dv_x dv_y dv_z \\ &= \frac{m}{2} \left(3 \times \int_{-\infty}^{\infty} v_x^2 p(v_x) dv_x \right) = \frac{3m}{2} \left(\sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} v_x^2 e^{-\alpha v_x^2} dv_x \right) = \frac{3m}{2} \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\pi}{\alpha^3}} = \frac{3m}{4\alpha} \end{aligned} \quad (13.2.14)$$

さらに、 $\langle E_K \rangle$ を温度 T で表せば、ボルツマン定数 k_B を使って

$$\langle E_K \rangle = \frac{3}{2} k_B T \quad (13.2.15)$$

(14) と (15) を比べれば、

$$\alpha = \frac{m}{2k_B T} \quad (13.2.16)$$

これを(13)に代入して、

$$A = \sqrt{\frac{m}{2\pi k_B T}} \quad (13.2.17)$$

以上により、速度分布関数 $p(v_x)$ は次の形になる。

$$p(v_x) = \sqrt{\frac{m}{2\pi k_B T}} \exp\left(-\frac{mv_x^2}{2k_B T}\right) \quad (13.2.18)$$

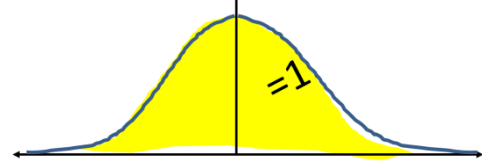
式(18)は、左右対称の釣鐘状のガウス型関数である(図 3)。これが、式(1)-(4)の条件を満たすことは容易に確かめられる。また、 $P(\mathbf{v})$ で表記すれば

$$P(\mathbf{v}) = \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) \quad (13.2.19)$$

と書ける。式(18)あるいは(19)が、求める MB 速度分布関数である。

マクスウェルは、完全弾性衝突する理想気体を想定してこの分布を導いた。だが、この MB 速度分布(19)は、熱平衡下ならば、液体や固体でも、任意のポテンシャルで

図 13.2.4 求められた $p(v_x)$ (ガウス型関数)



相互作用する系で成立する。また、実験的にも証明されている（田崎，2008，p. 169）。この件に関する田崎の言葉を引用すると（同 p. 168）、

「われわれが任意のポテンシャル中の相互作用をもった粒子の系を扱っていることを思えば、この単純な結果（古明地注：式(19)）が普遍的に成り立つことは衝撃的ですからある。」

13.3. マクスウェル=ボルツマン分布の速さと運動エネルギー分布

前節では、熱平衡下における、分子速度 $\mathbf{v}=(v_x, v_y, v_z)$ の確率密度分布関数 $P(\mathbf{v})$ を求めた。次に、速度分布関数 $P(\mathbf{v})$ (13.2.19) を変数変換して、分子の速さ $v=|\mathbf{v}|$ の確率密度分布と、分子の運動エネルギー（分子温度）の確率密度分布関数を求める。

速度分布関数(13.2.19)をベクトル $\mathbf{v}$ の成分で書き下せば

$$P(v_x, v_y, v_z) = \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{(mv_x^2 + mv_y^2 + mv_z^2)}{2k_B T}\right) \quad (13.3.1)$$

になる。この規格化条件（つまり確率の足し合わせが1になる）は次式。

$$\iiint_{-\infty}^{\infty} P(v_x, v_y, v_z) dv_x dv_y dv_z = 1 \quad (13.3.2)$$

以下では、式(2)を変数変換して、速さと分子温度の分布式に変換していく。

まず、速さ、つまり速度の大きさ $v=|\mathbf{v}|$ の分布はどうなるか。これは、以下のように、(2)の $\mathbf{v}$ を3次元極座標に変数変換すれば得られる²。単なる数学なのではしよった説明ですませておく。なお、ふつうは ω ではなく θ を使うのだが、後で分子温度を θ と表記するので、ここでは ω を使った。

$$v_x = v \sin \omega \cos \phi, \quad v_y = v \sin \omega \sin \phi, \quad v_z = v \cos \omega$$

ただし、

$$0 \leq v, \quad 0 \leq \omega \leq \pi, \quad 0 \leq \phi \leq 2\pi$$

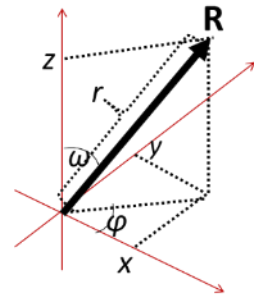
このときの体積素片は

$$dv_x dv_y dv_z = v^2 \sin \omega dv d\omega d\phi$$

なので、(2)は以下のように変換できる。

$$\iiint_{-\infty}^{\infty} P(v_x, v_y, v_z) dv_x dv_y dv_z = \iiint_{0 \leq v, 0 \leq \omega \leq \pi, 0 \leq \phi < 2\pi} P(v, \omega, \phi) v^2 \sin \omega dv d\omega d\phi$$

図13.3.1 三次元極座標(球座標)



² なんで、三次元球座標の説明をわざわざ載せているか、と言うと、この文章は学部学生向けの資料を基にしているから、というだけである。消す必要もなさそうなんで、残しておいた。

$$\begin{aligned}
 &= \iiint_{0 < v, 0 \leq \omega \leq \pi, 0 \leq \varphi \leq 2\pi} \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) v^2 \sin \omega \, dv d\omega d\varphi \\
 &= \int_0^\infty dv \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) v^2 \int_0^\pi \sin \omega \, d\omega \int_0^{2\pi} d\varphi \\
 &= \int_0^\infty 4\pi \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) dv = 1 \quad (13.3.3)
 \end{aligned}$$

この積分の被積分関数を $g(v)$ とおくと

$$g(v) = 4\pi \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) \quad (13.3.4)$$

この $g(v)$ が、速度の絶対値の速さ $v=|\mathbf{v}|$ の確率密度分布関数である。つまり、ある分子の速さが $v \sim v+dv$ を取る確率が $g(v) dv$ になる。これは、図 2 のように、釣り鐘型に近いが、少しずれている。それは、 v^2 が掛かっているため、ポイントは、 $g(0)=0$ 、つまり、速さが 0 付近の分子はほとんどいない、ということである。

さらに、式(3)の変数を v から分子 1 個の温度に変換する。分子一個の運動エネルギーは

$$\varepsilon = \frac{mv^2}{2}$$

で定義されるが、これを分子 1 個の温度 θ に変換してしまうことにする。

$$\theta = \frac{2\varepsilon}{3k_B} = \frac{mv^2}{3k_B} \quad (13.3.4)$$

もちろん、分子 1 個の温度などというのはありえないのだが、ここでは単に、系全体の温度 T と比べやすいように、運動エネルギーの単位を温度に合わせてケルヴィンにただけだと思って欲しい。

式(3)をさらに変換する。(4)より

$$v^2 = \frac{3k_B \theta}{m}$$

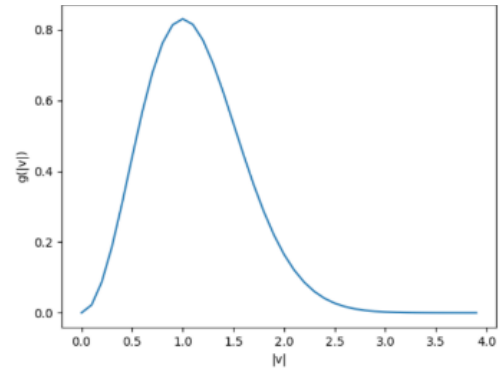
$$dv = \frac{3k_B}{2mv} d\theta = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{3k_B}{m\theta}} d\theta$$

なので、これを(3)に代入して、

$$\int_0^\infty 4\pi \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{mv^2}{2k_B T}\right) dv$$

図 13.3.2 速さ分布関数 $g(|\mathbf{v}|)$ 。

単位は任意。



$$\begin{aligned}
 &= \int_0^\infty 4\pi \left(\frac{m}{2\pi k_B T}\right)^{\frac{3}{2}} \frac{3k_B \theta}{m} \exp\left(-\frac{3k_B \theta}{2k_B T}\right) \frac{1}{2} \sqrt{\frac{3k_B}{m\theta}} d\theta \\
 &= \int_0^\infty \frac{3}{T} \sqrt{\frac{3}{2\pi T}} \sqrt{\theta} \exp\left(-\frac{3\theta}{2T}\right) d\theta = 1
 \end{aligned} \tag{13.3.6}$$

式(6)の被積分関数を $f(\theta)$ とおくと

$$f(\theta) = \frac{3}{T} \sqrt{\frac{3}{2\pi T}} \sqrt{\theta} \exp\left(-\frac{3\theta}{2T}\right) \tag{13.3.7}$$

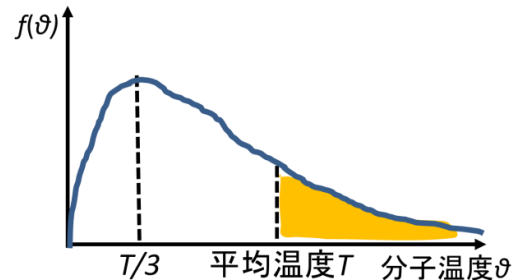
この式(7)が、求めていた、分子の運動エネルギー (= 分子温度) 分布関数である。つまり、ある分子の温度換算した運動エネルギーが $\theta \sim \theta + d\theta$ の値を取る確率は、 $f(\theta) d\theta$ になる。

式(7)に関する留意点を箇条書きしてみよう。

- ・ 式 (7) をグラフにすると、図 3 のような左右非対称なグラフになる。
- ・ グラフの最大値は、 $\theta = T$ ではなく、 $\theta = T/3$ で現れる。
- ・ だが、この分布に従って、分子の時間平均温度 (期待値) $\langle \theta \rangle$ を求めると、以下のようになります。

$$\begin{aligned}
 \langle \theta \rangle &= \int_0^\infty \theta f(\theta) d\theta \\
 &= \int_0^\infty \theta \frac{3}{T} \sqrt{\frac{3}{2\pi T}} \sqrt{\theta} \exp\left(-\frac{3\theta}{2T}\right) d\theta \\
 &= \frac{3}{T} \sqrt{\frac{3}{2\pi T}} \int_0^\infty \theta^{3/2} \exp\left(-\frac{3\theta}{2T}\right) d\theta \\
 &\quad \text{式(13A2.3)を使うと} \\
 &= \frac{3}{T} \sqrt{\frac{3}{2\pi T}} \frac{T^2 \sqrt{2\pi T}}{3\sqrt{3}} = T
 \end{aligned} \tag{13.3.8}$$

図 13.3.3 分子温度(運動エネルギー)分布関数



このように、瞬間の統計を取れば大多数の分子が温度 T よりも低い運動エネルギー (分子温度) を持っているにも関わらず、時間平均 (期待値) を取れば、どの分子も温度 T のエネルギーを持っていることがわかる。

なお、分子当たりの温度の式(7)を掲載している書物や論文は少ない。数少ない例外として、Yang et al. (2006) を挙げておく。

13.4. 分子動力学シミュレーションによる確認

前節では、MB 分布に従う古典粒子系内での運動エネルギー分布は、時間平均ではなく、それぞれの時刻のスナップショットでは、一部の分子が高エネルギーを持ち、その他大多数は低エネルギーを持つことが、数学的に示された。

と、あっさり書いてしまったが、つまり、一瞬の運動エネルギー分布を調べると、

高いエネルギーは一部の分子が独占していて、ほとんどの分子は平均よりも低いエネルギーしか持っていない、ということである。我々の頭の中には正規分布がこびりついているので、何も考えないと、平均エネルギー（つまり温度）以上の分子と、それ以下の分子が、大体半分づつだろう、と思ってしまう。だが、実態は全然違うわけだ。前述のように、筆者は、大沢（2011）を読んで初めて気付き、目から鱗であった。MB 分布について、上っ面しか理解していなかったことを恥じた。

さて、最後に、この分子間エネルギー格差を、MD シミュレーションで確認してみよう。対象は、液体の水である。

計算条件は次の通り。一辺 42.51 Å の周期的な立方体に 2561 個の水分子(flex SPC モデル、第 4 章)を発生させた（図 1）。エネルギー極小化をしたあと、Nosé-Hoover の熱浴（第 10 章）で 298K に保って 350 ps まで、定温 MD

(NVT-MD) を行った。一方、その NVT-MD の 150 ps の構造と速度を用いて、さらに 200 ps 定エネルギー MD (NVE-MD) も行った。レナードジョーンズ力は 12 Å で切断したが、クーロン力にはエwald和を用いた。時間積分には RESPA（第 3 章）を使い、分子内結合力は 0.25 fs、分子間非共有結合力は 1 fs の時間刻みを適用した。NVT, NVE-MD とともに、最後の 150 ps 間から、 $p(v_x)$ の速度分布(18)と $f(\theta)$ 分

子温度分布(26)を計算した。150 ps 間の 150 個のスナップショットの分布関数を平均した。個々の分子の速度や温度を時間平均したわけではないので、注意。水分子の分子温度の分布は、すべて、分子の重心速度を用いて計算した。MD プログラムは、PEACH ver. 7 を用いた。

図 13.4.1 計算対象の水(周期境

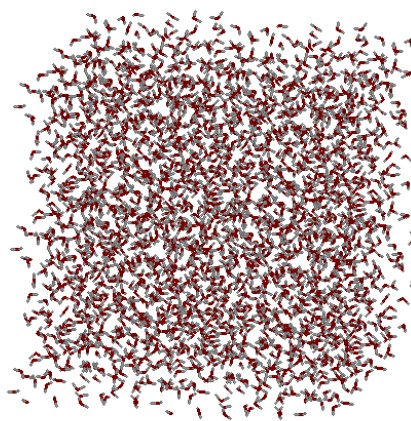
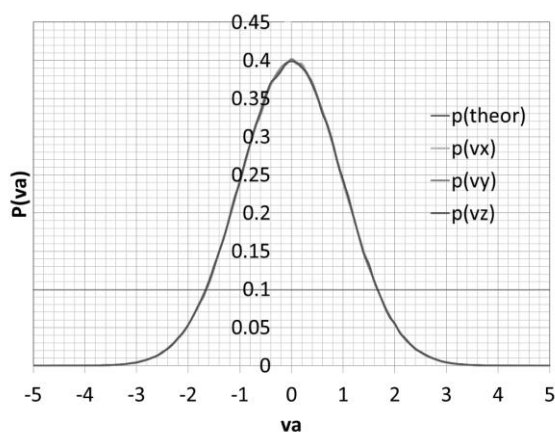


図 13.4.2 MD による分子速度分布関数(正規化済み)



まずは速度分布を示す（図 2）。示しているのは NVT-MD のデータであるが、NVE-MD でも寸分変わらない結果であった。図では分散 (kT/m) が 1 になるようにスケールして示してあるが、理論値の p_{theor} と、計算値 $p(v_x)$ 、 $p(v_y)$ 、 $p(v_z)$ がほぼ完全に一致している。つまり、この MD は、平衡に達していて、速度が完全に MB 分布になっていることがわかった。

次に、問題の分子温度（運動エネルギー）の分布を示す。これも NVT-MD の結果だが、NVE-MD でも、全く同じ分布になった。 $P_f(t)$ Theory は、式(7)の理論的な分布であり、ピークは $T/3 = 99\text{K}$ 付近に来る。そして、 $P_f(t)$ NVT-MD が MD の結果

から計算したものである。理論値と MD は、誤差の範囲で一致している。

以上、理論でも MD シミュレーションでも、分子の瞬間温度の分布は、正規分布ではなく、半数以下の分子のみが T 以上の温度を持ち、残りの過半数は T 以下の温度を持つことがわかった。なお、分子それぞれの”時間平均温度”を計算すれば、どれも、298K 程度（280-320）の温度を持っていた。とすると、瞬間瞬間を取れば、一部の分子がエネルギーを独占しているのだが、長い目で見ると、全体に平等にエネルギーが行き渡っているはずである。

これを、任意に選んだ分子をひとつ例に取って、その分子温度 θ の時間変化を観察してみる（図 4）。グラフからわかるように、この分子は、かなりの時間は、298K 以下なのだが、瞬間的には最大 1700K もの運動エネルギーを得ることがある。ここでは示さないが、他の分子も似たようなふるまいである。つまり、「ほとんどの時間は低い温度（エネルギー）状態だが、ときどき、極端に高いエネルギー状態になる」というのが、分子のふるまいなのである。

分子のエネルギー分布のこのような性質は、たとえば、化学反応に重要なのだら

図 13.4. 3 MD による分子温度分布関数

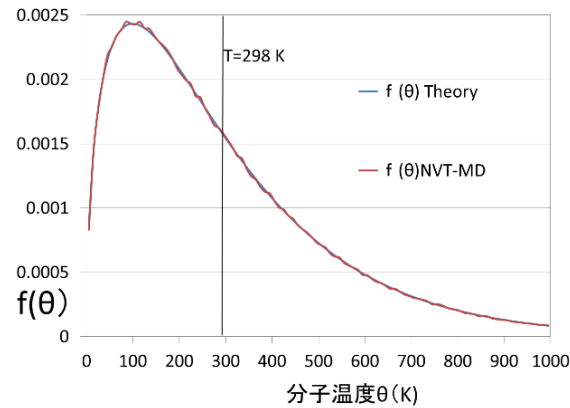
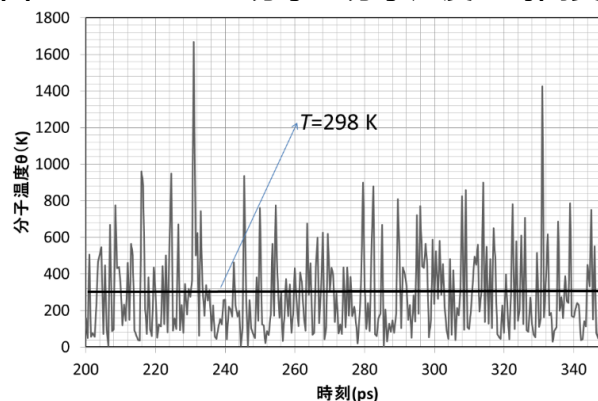


図 13.4. 4 ある分子の分子温度の時間変化



う。活性化エネルギー以上のエネルギーを持つ分子が、確率的に一定数は存在することを保証するからである。

また、MB分布は、分子が衝突するから成り立つことも、基本的かつ重要なポイントである。仮に、全く相互作用しない、お互いにすり抜けてしまうような分子が集合体を作っていたら、どの分子も初期速度のまま永遠に直線運動をするだけだから、分子間の運動エネルギーの交換はない。図4の時間変化は、衝突の賜物である。

以上、本章で述べたことは、統計力学を心底から理解している人にとってはわかりきった話なのだろう。だが、一方で、盲点でもある。統計力学の教科書には、分子温度分布の式(13.3.7)は載っていないことが多いし、載っていても、その物理化学的な意味の詳しい解説はあまり見かけない。この文書を読んで、MB分布で記述される熱平衡状態というのは、決して静的ではなく、エネルギーが分子の間を目まぐるしく駆け回っている状態だということに、気づいてもらえたら幸いである。

付録 13A1. 関数方程式の解

同志社大(2011)の資料に依って、

$$P(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2) = \frac{1}{a^6} P(v_x^2) P(v_y^2) P(v_z^2) \quad (\text{再 } 13.2.10)$$

の関数 P の形を導出する。 $x=v_x^2$ 、 $y=v_y^2$ 、 $z=v_z^2$ 、 $v^2 = v_x^2 + v_y^2 + v_z^2$ とおくと、

$$v^2 = x + y + z \quad (13A1.1)$$

である。(1)を x 、 y 、 z で偏微分すると

$$\frac{\partial v^2}{\partial x} = \frac{\partial v^2}{\partial y} = \frac{\partial v^2}{\partial z} = 1 \quad (13A1.2)$$

(13.2.10)は、

$$P(v^2) = P(x + y + z) = \frac{1}{a^6} P(x) P(y) P(z) \quad (13A1.3)$$

と書ける。(3)の左辺を x, y, z で偏微分すると、(2)を使って

$$\frac{\partial P}{\partial x} = \frac{\partial P}{\partial y} = \frac{\partial P}{\partial z} = \frac{dP(v^2)}{d(v^2)} = P'(v^2) \quad (13A1.4)$$

である。一方、(3)の右辺を y で偏微分すると

$$\frac{1}{a^6} P(x) P'(y) P(z)$$

だから、(4)と比べて、

$$P'(v^2) = \frac{1}{a^6} P(x) P'(y) P(z) \quad (13A1.5)$$

になる。ここで、(5)に $y=z=0$ を代入すると

$$P'(x) = \frac{1}{a^6} P(x) P'(0) P(0) \quad (13A1.6)$$

a^6 、 $P'(0)$ 、 $P(0)$ すべて定数だから、

$$-\alpha = \frac{P'(0)P(0)}{a^6}$$

とおけば、(6)は

$$\frac{P'(x)}{P(x)} = -\alpha \quad (13A1.7)$$

となる。これを積分して解けば、 B を積分定数にして、

$$P(x) = B \exp(-\alpha x)$$

$x=v_x^2$ に戻すと、

$$P(v_x^2) = B \exp(-\alpha v_x^2)$$

これを(13.2.10)に入れて、定数を置きなおして A と書けば、

$$p(v_x) = A \exp(-\alpha v_x^2) \quad (\text{再 } 13.2.12)$$

さらに、

$$P(\mathbf{v}) = A^3 e^{-\alpha(v_x^2+v_y^2+v_z^2)} \quad (\text{再 } 13.2.11)$$

が得られる。

付録 13A2. 定積分の公式

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\alpha x^2} dx = \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}} \quad (13A2.1)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} x^2 e^{-\alpha x^2} dx = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\pi}{\alpha^3}} \quad (13A2.2)$$

$$\int_0^{\infty} \theta^b \exp(-a\theta) d\theta = \frac{\Gamma(b+1)}{a^{b+1}}$$

$a=3/(2T)$ 、 $b=3/2$ ならば、この積分は、以下の値を取る。

$$\int_0^{\infty} \theta^b \exp(-a\theta) d\theta = \frac{\Gamma(\frac{1}{2}+2)}{a^{5/2}} = \frac{\frac{3!!}{2^2} \sqrt{\pi}}{a^{5/2}} = \frac{3\sqrt{\pi}}{4a^{5/2}} = \frac{3\sqrt{\pi}}{4\left(\frac{3}{2T}\right)^{5/2}} = \frac{T^2 \sqrt{2\pi T}}{3\sqrt{3}} \quad (13A2.3)$$

本文の式(13.2.14)は、これを使って、変形した。

第13章の参考文献

大沢文夫(2006), 「飄々楽学」第23章、白日社。

大沢文夫(2011), 「大沢流 手づくり統計力学」、名大出版会。

田崎晴明 (2008), 「統計力学 I」、培風館.

同志社大学 (2011), 理工学部機能分子工学科／統計力学.

https://www1.doshisha.ac.jp/~bukka/lecture/statistic/resume_std.html

広江克彦 (2005), EMAN の物理学／統計力学.

<http://eman-physics.net/>

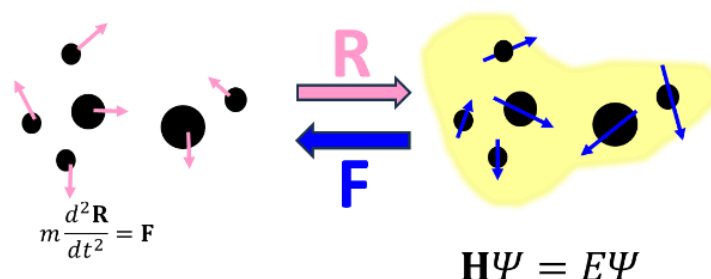
Maxwell, J. C. (1860), Philosophical Magazine, 4th series, 19, 19-32.

DOI:10.1080/14786446008642818. Illustrations of the dynamical theory of gases. Part I. On the motions and collisions of perfectly elastic spheres.

Yang, Y., Meng, S., Wang, E. G. (2006), J. Phys.: Condens. Matter 18, 10165-10177. DOI:10.1088/0953-8984/18/45/005. A molecular dynamics study of hydration and dissolution of NaCl nanocrystal in liquid water.

第 14 章 フラグメント分子軌道法と第一原理分子動力学

フラグメント分子軌道法 (FMO 法) は、量子化学的電子状態計算法の一種で、特に、タンパク質などの巨大分子に適している。ここでは、FMO 法の概略と、FMO と MD を組み合わせた、第一原理分子動力学法の FMO-MD 法について述べる。



前章までは、古典力学関連の話題がほとんどだったが、本章では量子力学が主体である。また、機械学習についても、少しだけ触れることにする。

内容

第 14 章	フラグメント分子軌道法と第一原理分子動力学	437
14.1.	電子状態計算と第一原理分子動力学法	438
14.2.	非経験的分子軌道法	440
14.3.	FMO 法の基礎	444
14.4.	FMO 法の拡張	452
14.5.	FMO 法で得られる情報	454
14.6.	FMO-MD 法の概要	457
14.7.	フラグメントの再定義：動的フラグメント化	459
14.8.	FMO-MD の標準プロトコール	465
14.9.	FMO-MD の化学反応シミュレーション	467
14.10.	MM-MD と FPMD の融合	469
14.11.	第 14 章のまとめ	474
付録 14A1.	ブルームーンアンサンブル法	474
第 14 章の参考文献		483

14.1. 電子状態計算と第一原理分子動力学法

前章までは、基本的には、古典力学だけに基づいた、古典 MD (MM-MD) の解説を行って来た。この 14 章では、趣向を変えて、量子力学に基づく電子状態計算とそれを利用した第一原理分子動力学 (First principles molecular dynamics、FPMD¹) を紹介する。図 1.2.1 の模式図を再掲して示す。FPMD は、図 1B の○で囲った分子モデルに基づいて行う MD である。つまり、黄色い雲の電子は量子論で、黒い点の原子核は古典論で、それぞれ扱うのが FPMD である。

FPMD のアルゴリズムを、図 2 に模式的に示す。図 2 右で、分子構造 (分子座標 $\mathbf{R}$) に対して、量子化学で電子状態計算を行って各原子核に掛かる力 $\mathbf{F}$ を計算する。そして、図 2 左で、その $\mathbf{F}$ を使って MD の時間積分を行い、座標 $\mathbf{R}$ を更新する (第 3 章の時間積分アルゴリズムをそのまま使う)。そして、また右で新しい $\mathbf{R}$ に対し $\mathbf{F}$ を計算する。これを繰り返すのが、FPMD である²。FPMD と MM-MD のアルゴリズムと比較するために、12 章ま

図 14.2. 1 (図 1.2.1 を再掲)。MD の種類と分子モデル。黄色は電子雲、黒丸は古典力学的な原子核、灰色の丸は量子力学的な原子核を示す。

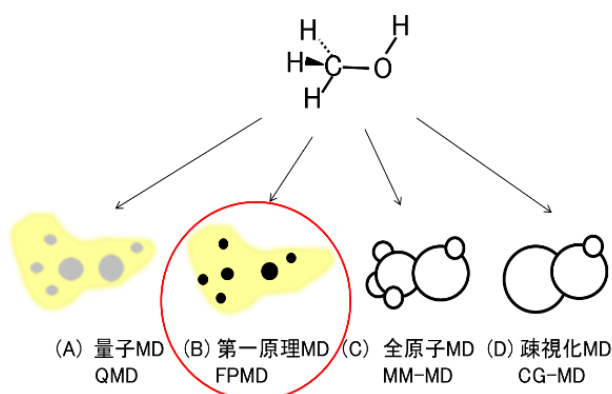
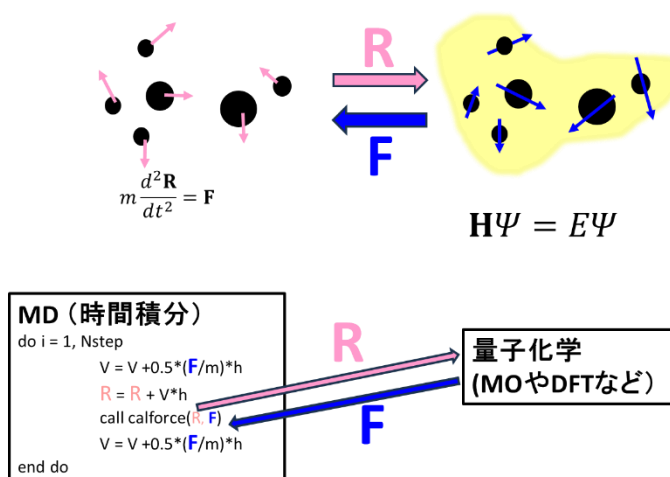


図 14.2. 2 FPMD の概略



¹ FPMD は ab initio MD (AIMD) とも呼ばれるが、1.2 節で既に述べたように、人工知能の AI と被らないように、本書では FPMD を使うことにする。なお、これも 1.2 節で書いたが、FPMD や AIMD は、CPMD (Car & Parrinello, 1985) の固有名詞として使われることも多い。だが、本書では、FPMD は図 1B のような分子モデルの MD 計算の一般的な総称として用いている。

² すべての FPMD が、図 2 および図 3 のアルゴリズムにぴったり当てはまるわけではないが、大枠はこんなもんだと、理解して良いだろう。

で使った MM-MD の概要図を出すと (図 3)、MM-MD では力の定数 (力場パラメーター) を使っていた力の計算を、FPMD では量子化学計算で行うわけである。図 2 の下部には、FPMD の実装プログラムの概略も示してある。このように、普通の MD プログラムの力の計算サブルーチン (図 2 では calforce) 内で、量子化学プログラムを呼び出すにすれば、簡単に実装できる。

図 2 の FPMD の量子化学計算に分子軌道法 (Molecular Orbital method、MO 法) を使う場合は、MO-MD 法と呼ぶ。FMO-MD は、MO-MD の一種である。さて、世界最初の MO-MD 計算はどれか? 調べた

限りでは、よくわからなかった。だが、確証はないが、

Wang & Karplus (1973)

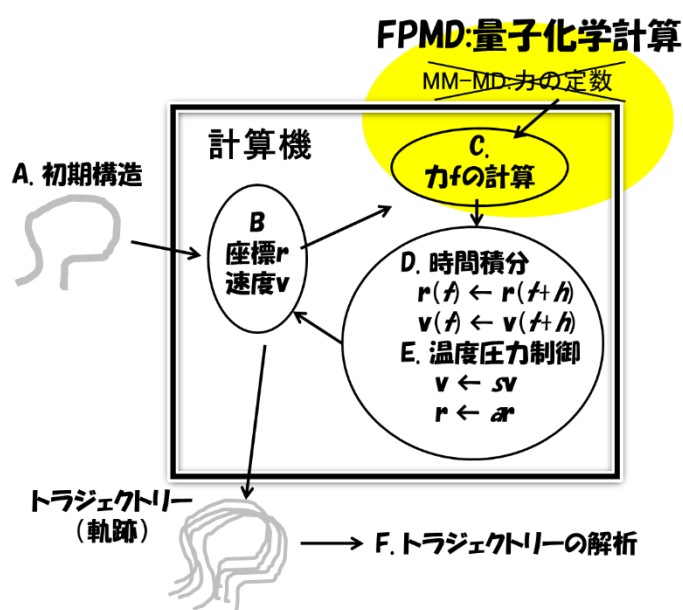
の、semi-empirical MO-MD 法による、メタン生成反応のシミュレーションあたりが嚆矢ではないかと思う。その後は、ab initio MO-MD 計算による化学反応シミュレーションも数多く発表されている (Aida et al., 1998, Yamataka et al., 1999, など)。

ところで、図 2 の FPMD のアルゴリズムは、Born-

Oppenheimer (BO) 近似を仮定して作られている。つまり、原子核に較べて、電子の運動ははるかに速いため、両者の運動を分離しているわけである。BO 近似が成り立たない場合は、原子核まで量子化した量子 MD (図 1A) が必要となるが、ここでは扱わない。

さて、本章の残りを使って、FPMD の一例として、” Fragment Molecular Orbital based Molecular Dynamics (FMO-MD、Komeiji et al., 2003) ” を紹介する³。FMO-MD の解説記事には、Komeiji (2009)、Komeiji et al. (2009b, 2012, 2021)、古明地 (2013) があるから、これらも参照して欲しい⁴。だが、FMO-MD の前に、まず、前提となる分子軌道法 (MO 法) とその近似法のフラグメント分子軌道法 (FMO) を解説す

図 14.2. 3 FPMD と MM-MD の違い



³ CPMD をはじめ、いくつもある FPMD のアルゴリズムから、なぜ、FMO-MD を選んで解説するのか、というと、筆者自身が開発者であるからである。まさに、我田引水である。

⁴ 原著論文の数が少ない割に、解説や総説が多いことは、反省しております。

る。本章では、原則として、ハートリー原子単位系を利用する。

14.2. 非経験的分子軌道法

FMO 法に入る前に、その基礎となる非経験的分子軌道法 (ab initio MO method) の概略を、ごく簡単にまとめておく。Ab initio MO 法の詳細は、米澤ら (1983)、Szabo & Ostlund (1996) などの教科書を参照のこと。また、中野ら (2004) の ABINIT-MP プログラム (次節) のマニュアルの第1章「分子軌道法の基礎」は、簡潔にして要領を得た解説である。本節での記述は、これを簡略化したものだと思ってよい。数式や記号も、できるだけ揃えてある。

以下では、分子系のハミルトニアンを書き下し、それから電子の部分だけを取り出して電子に関するシュレーディンガー方程式を立て、その方程式を Hartree-Fock (HF) 近似の下で解いて系の電子エネルギーを求める、という道筋で、分子軌道法の基礎を紹介する。

定常状態における、分子系を記述するためには、以下の、時間非依存のシュレーディンガー方程式を解けばよい。

$$\mathbf{H}_{total}\Psi_{total} = E_{total}\Psi_{total} \quad (14.2.1)$$

ただし、 $\mathbf{H}_{total}$ 、 Ψ_{total} 、 E_{total} は、それぞれ、分子系全体の、ハミルトニアン、波動関数、エネルギーである。電子数が N 、原子数が N_{atom} の系で、電子 i の座標を $\mathbf{r}_i$ 、原子核 A の座標を $\mathbf{A}$ ⁵、質量を M_A 、原子番号 (原子核の電荷数) を Z_A とおくと、ハミルトニアンは以下の通りである。

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_{total} = & -\frac{1}{2}\sum_i^N \nabla_i^2 && \text{電子の運動エネルギー} \\ & + \sum_{i>j}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|} && \text{電子間のクーロンエネルギー} \\ & - \sum_i^N \sum_A^{N_{atom}} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{A}|} && \text{電子と原子核間のクーロンエネルギー} \\ & - \frac{1}{2}\sum_A^{N_{atom}} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 && \text{原子核の運動エネルギー} \\ & + \sum_{A>B}^{N_{atom}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B} - \mathbf{A}|} && \text{原子核間のクーロンエネルギー} \end{aligned}$$

(14.2.2)

さて、波動関数(1)を解く場合、すでに述べた通り、BO 近似を用いて、「原子核は

⁵ この「インデックス A の原子核座標を $\mathbf{A}$ と書く」表記法は、量子化学分野ではよく使われているようだ。 $\mathbf{R}_A$ と書くよりも簡便である。

止まっている」とみなして、電子の状態を解く。具体的には、 H_{total} , ψ_{total} , E_{total} から、電子部分 H , ψ , E だけを取り出して解く。つまり、電子のハミルトニアンを

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i>j}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^{N_{atom}} \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (14.2.3)$$

において、電子のシュレーディンガー方程式

$$H\psi = E\psi \quad (14.2.4)$$

を解くのが課題である。

シュレーディンガー方程式(4)の解き方は様々であるが、HF レベルの MO 法では、以下のような手続きを使う。まず、 N 電子系の波動関数 ψ を、

$$\psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_N(\mathbf{x}_1) \\ \dots & \dots & \dots \\ \chi_1(\mathbf{x}_N) & \dots & \chi_N(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (14.2.5)$$

という形で表わす (Slater 行列式)。ただし、 $\mathbf{x}_i$ は電子 i の空間座標 + スピン座標、 χ_i はスピン軌道である。この波動関数 ψ は分子全体に広がっているため、分子軌道と呼ぶ。そして、それを得るための計算方法だから、分子軌道法と呼ばれているわけだ。

さて、閉殻系の HF 法では、 χ_i を、空間軌道 ϕ_i とスピン関数 $\alpha(\omega)$ 、 $\beta(\omega)$ の積で表わす。

$$\chi_i(\mathbf{x}) = \begin{cases} \psi_i(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \psi_i(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (14.2.6)$$

結局のところ、式(6)の空間軌道関数 ϕ_i を求めれば、 ψ が求まることになる。この空間軌道関数を、基底関数 ($\phi(\mathbf{r})$) と呼ばれる既知の原子軌道関数で展開し、その係数を変分法で決めることで、求めている。具体的には、空間軌道関数 $\phi_i(\mathbf{r})$ を、以下の形に表わす。

$$\psi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^{N_{AO}} C_{\mu i} \phi_{\mu}(\mathbf{r}) \quad (12.2.7)$$

ただし、 N_{AO} は、原子軌道の個数。 $C_{\mu i}$ は分子軌道係数 (MO 係数) と呼ばれ、これを決定すれば、式(4)のシュレーディンガー方程式が解けたことになる。その決定のために、以下の変分原理を適用する。

変分原理：シュレーディンガー方程式 $H\psi = E\psi$ で、エネルギー固有値の最低値を E_0 とする。そのとき、任意の規格化された波動関数 ϕ によるエネルギー期待値 $\langle E \rangle = \int \phi^* H \phi$ は、 E_0 よりも大きい。

言い換えると、「小さい $\langle E \rangle$ を与える波動関数 ϕ ほど、真の基底状態の波動関数 ψ_0 に近い」ことになる。したがって、式(7)の波動関数 ψ_i によるエネルギー期待値 $\langle E \rangle$ を最小にするような係数 $\{ C_{\mu i} \}$ の組 (以下、分子軌道係数行列 $\mathbf{C}$ であらわす) を求め

ればよい。これが、**変分法**である。

さて、途中の証明は略して結果だけ書くと、**HF による一電子近似**（説明は省略）の下で、係数行列 **C** を決定するには、以下の方程式（Hartree-Fock-Roothaan, HFR 方程式）を解けばよい。

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\varepsilon} \quad (14.2.8)$$

ただし、行列 **F**, **S**, **ε** の要素はそれぞれ以下である。

F (Fock 行列):

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu} \quad (14.2.9)$$

$$H_{\mu\nu}^{core} = T_{\mu\nu} + V_{\mu\nu}^{nucl} \quad (14.2.10)$$

$$T_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \right] \varphi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (14.2.11) \text{ 運動エネルギー積分}$$

$$V_{\mu\nu}^{nucl} = -\sum_D^{N_{atom}} Z_D V_{\mu\nu}^D \quad (14.2.12)$$

$$V_{\mu\nu}^D = \int \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{D}|} \varphi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (14.2.13) \text{ 核引力積分}$$

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\delta} D_{\lambda\delta} \left[(\mu\nu|\lambda\delta) - \frac{1}{2} (\mu\delta|\lambda\nu) \right] \quad (14.2.14)$$

$$D_{\mu\nu} = 2 \sum_i^{N/2} C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad (14.2.15) \text{ 電子密度行列}$$

$$(\mu\nu|\lambda\delta) = \int \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \varphi_{\nu}(\mathbf{r}_1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_{\lambda}^*(\mathbf{r}_2) \varphi_{\delta}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (14.2.16) \text{ 電子間反発積分(二電子積分)}$$

S (重なり行列):

$$S_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \varphi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (14.2.17) \text{ 重なり積分}$$

ε (軌道エネルギーを要素とする対角行列):

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 & \dots & 0 \\ \dots & \varepsilon_2 & \dots \\ \dots & \dots & \dots \\ 0 & \dots & \dots & \varepsilon_{N_{AO}} \end{bmatrix} \quad (14.2.18)$$

式(8)は、以下に示す自己無撞着場 (Self-Consistent field, SCF) と呼ばれる方法で解く。式(8)を解くとは、固有値問題として、**C** と **ε** を求めることを意味する。だが、式(9)-(16)、特に(15) で分かるように、**F** の要素には、求める係数行列 **C** が入っているため、式(8)を一回対角化するだけでは終わらない。そこで、まず、適当に **C** を推定して式(8)を解き、得られた新しい **C** を入力して、また式(8)を解く、という操作を繰り返す。この繰り返しは、新旧の **C** の値の差がある閾値以下になったら終了す

る。これを SCF 解と呼ぶ。収束の判定には、直接 $\mathbf{C}$ の値を比較する場合もあるが、通常は、エネルギーが一定値に達したかどうか調べる。なお、分子軌道法の業界では、「SCF 計算」と言えば、HF 法そのものを指すことが多い。

SCF に達した係数行列 $\mathbf{C}$ が求めれば、式(4)のシュレーディンガー方程式が、HF 近似の下で解けたことになる。その時、電子エネルギー E と電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ は、以下の式で求めることができる。

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} (H_{\mu\nu}^{core} + F_{\mu\nu}) \quad (14.2.19)$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \phi_{\mu}^*(\mathbf{r}) \phi_{\nu}(\mathbf{r}) \quad (14.2.20)$$

得られた電子エネルギー E に、原子核間のクーロンエネルギー（静電相互作用）を加えれば、分子系の全エネルギー E_{total} が求まる（ただし、原子核の運動エネルギーは省略）。

$$E_{total} = E + \sum_{A>B}^{N_{atom}} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B}-\mathbf{A}|} \quad (14.2.21)$$

また、全エネルギーの原子核座標 $\mathbf{A}_{\alpha}$ ($\alpha=x, y, z$) による微分（勾配、gradient⁶)、つまり原子核にかかる力 f_{α} は以下の通り。

$$\begin{aligned} f_{\alpha} &= -\frac{\partial E_{total}}{\partial A_{\alpha}} \\ &= -\sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \frac{\partial H_{\mu\nu}^{core}}{\partial A_{\alpha}} - \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu} \sum_{\lambda\delta} D_{\mu\nu} D_{\lambda\delta} \frac{\partial}{\partial A_{\alpha}} \left[(\mu\nu|\lambda\delta) - \frac{1}{2} (\mu\delta|\lambda\nu) \right] \\ &\quad + \sum_{\mu\nu} W_{\mu\nu} \frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial A_{\alpha}} - Z_A \sum_{B \neq A} \frac{Z_B (B_{\alpha} - A_{\alpha})}{|\mathbf{B}-\mathbf{A}|^3} \end{aligned} \quad (14.2.22)$$

ただし、

$$W_{\mu\nu} = 2 \sum_i^{N/2} \varepsilon_i C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad (14.2.23) \text{ Energy weighed density matrix}$$

である。

以上、HF 法（SCF 法）での、Ab initio MO 計算のあらましを述べた。これをフロー

⁶ 勾配(gradient)の定義について注意喚起しておく。本書では、分子動力学法分野の慣例に従い、一貫して

「ポテンシャル U の勾配 = $-\nabla U$ = 力」

と定義している。だが、

「ポテンシャル U の勾配 = ∇U = -力」

と定義することもある。特に、量子化学の分野では後者の定義のほうが一般的である。そのため中野のマニュアルや Kitaura et al. (2002) の原報では、式(22)は符号が逆になっているから、注意して欲しい。

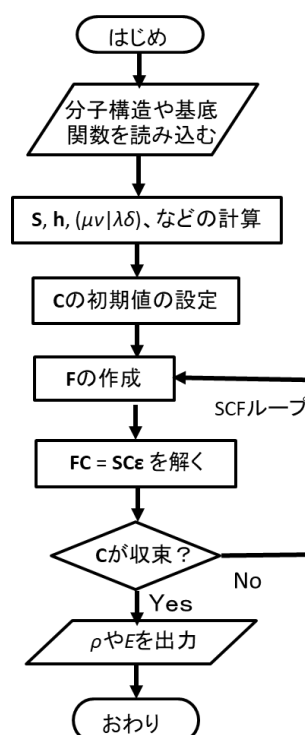
チャートに直すと、図 1 になる。まず、分子を構築する原子の座標や種類を読み込み、利用する基底関数を決める。ついで、積分類を計算し、なんらかの方法で係数行列 C の初期値与え、それらを使って、Fock 行列 F を作る。そして HF 方程式を解いて、 C を求め、初期値と比べて収束したかどうか調べる。収束しなければ、ふたたび F を作って HF 方程式を解く (SCF ループ)。 C が収束したらエネルギーなどを求めて出力して、計算は終わりである。

HF 計算の精度と計算時間を左右するのは、基底関数である。最も簡単な STO-3G を始め、目的により対象により、いくつもの基底関数が使われる。一般的に、

「大きな基底関数」を使うほど、必要な計算時間やメモリー量が高む。

最後に、HF 法の計算量であるが、最も量が多い、いわゆるホットスポットは、電子間反発積分 (二電子積分、式 16) である。基底関数の数が N の場合は、工夫なしで naïve な計算をすると、 $O(N^4)$ になる。この電子間反発積分の高速化が MO 計算の鍵を握っており、様々な方法が使われていて、Gaussian などのソフトでは、 $O(N^3)$ 程度の依存性になっている。なお、2024 年時点の ABINIT-MP プログラムでは、Obara & Saika (1986) の方法が実装されている。

図 14.2. 1 HF(SCF) 法による分子軌道計算のフローチャート



14.3. FMO 法の基礎

一般的な分子軌道計算の概略が終わったところで、FMO 法の基礎的なアルゴリズムを紹介する。本書は、「古典 MM-MD の専門家から見た FMO」という観点から記述した。だから、FMO の、より量子化学的な面を詳しく知りたければ、章末に挙げた、成書や総説を参照して欲しい (中野ら、2004、Fedorov & Kitaura、2009、フェドロフ・北浦、2014、Mochizuki et al.、2021、Fedorov、2023)。また、Heifetz (2020) は、量子化学的な薬剤設計に関する解説集だが、半分近くを FMO の記事が占めている。

FMO 法は、前節で説明した *ab initio* MO 法の近似法の一つで、Kitaura et al. (1999a) により開発された。分子全体の MO 計算を行う代わりに、分子をいくつかのフラグメントに分割して計算する。通常は $O(N^{3-4})$ の MO 法の計算量を $O(N^2)$ 以下に落とすことができる。計算機のメモリーも比較的小さくて済む。さらに、並列計算に適し

ている。そして、計算精度は通常の *ab initio* MO に比べて同程度である。

分子系を、フラグメントに分割して電子状態計算を行い、全体の電子状態を再構築する計算法を、総称で、フラグメント法とか Divide & Conquer 法（分割統治法）などと呼ぶが、FMO 法はその代表的な方法である。FMO 以外にも含んだ、フラグメント法一般に関しては、Gordon (2012)、Gordon et al. (2017)、Nakai et al. (2023) などの総説を参照のこと。

FMO 法の理論的背景は高度で、筆者自身 100% 理解しているとはとても言い難いので、本書ではおおまかなポイントだけ挙げておく。まず、FMO 法の基礎は、Kitaura & Morokuma (1976) で提案されたエネルギー分割法（米澤らの「量子化学入門 下」の第 10 章で紹介されている）にさかのぼる。この方法は、Kitaura et al. (1999b) で分子間相互作用計算に応用されたが（Pair Interaction Molecular Orbital method, PIMO）、PIMO を、分子間からフラグメント間相互作用へと拡張したものが、FMO 法である。FMO 法は、2 体相互作用の形で計算しつつも、多体効果を含んでいる。より詳細には、すでに紹介した解説類、特に、Fedorov & Kitaura (2009) の第 2 章やフェドロフ・北浦 (2014) の第 3 章を参照して欲しい。

FMO 法はいくつかの量子化学ソフトに実装されている。筆者の知る限り、2024 年現在、FMO が利用できるソフトには、ABINIT-MP (Nakano et al., 2000, Tanaka et al., 2014, Mochizuki et al., 2021)、NWChem (Sugiki et al., 2003)、GAMESS (Fedorov et al., 2004, Fedorov & Kitaura, 2007a, Fedorov, 2023)、OpenFMO (Takami et al., 2007, Inadomi et al., 2013)、PAICS (Ishikawa et al., 2009) がある。正確に統計を取ったわけではないが、上記ソフトの中では、特に、ABINIT-MP と GAMESS による FMO の研究例が多い。

以下では、[1] FMO 法のアルゴリズム、[2] フラグメント分割の方法、[3] FMO 法の計算量、の順に説明を進める。筆者自身が主に使っている ABINIT-MP プログラムに実装されたアルゴリズムを中心に説明するが、必要に応じて、他のプログラムにも言及する。

[1] FMO 法のアルゴリズム

まずは、フローチャート（図 1）を用いて、FMO 法の手順を説明する。この図に示したのは、正確には FMO2 と呼ばれ、フラグメント 2 体まで展開する、FMO 法の基本的なアルゴリズムである。

ここでの説明では、フラグメント 1 体を「モノマー、monomer」、フラグメント 2 体の対を「ダイマー、dimer」と呼ぶ。数式の添え字は、 i, j, k は電子を、 A, B は原子核を、 I, J, K はフラグメントモノマーを、また、 IJ, JK はフラグメントダイマーを、それぞれ表している。

FMO のアルゴリズムは、おおまかに (a)-(f) の 6 つの段階に分けられる。

(a) 分子の分割

まず、計算対象の分子（系）を N_f 個のモノマーに分割する。分割方法は[2]で解説する。

(b) 初期電子密度の作成

すべてのモノマー I に対し、初期電子密度 $\rho_I(\mathbf{r})$ を作る。初期電子密度は、拡張ヒュッケル法などの低精度の MO 計算を行って、推定する。

なお、通常分子軌道法の説明（図 14.2.4）では、係数行列 $\mathbf{C}$ を使ったが、FMO 法の説明では、FMO 法の一連の原著論文に合わせて、電子密度 ρ を使うことにする。そもそも、式(14.2.15)と(14.2.20)から分かるように、 $\mathbf{C}$ を求めれば、それを使って ρ を求めることができる。

(c) モノマー SCF

ここでは、それぞれのモノマーについて、HF (SCF) 計算を行い、電子密度 $\rho_I(\mathbf{r})$ とモノマーのエネルギー E_I を求める。

個々のモノマー I のハミルトニアン H_I は以下のものを使う。

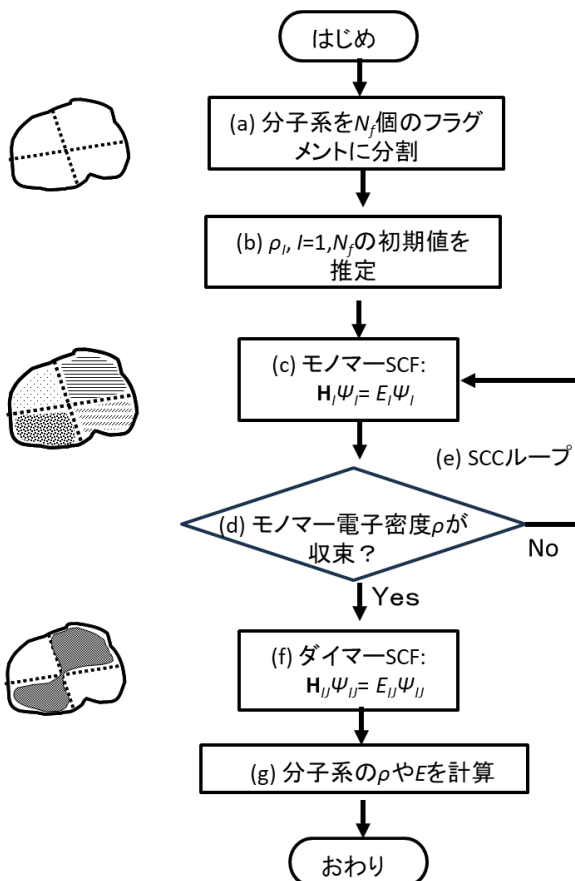
$$H_I = \sum_{i \in I} \left\{ \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i > j \in I} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_A \left(-\frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{A}|} \right) + \sum_{j \neq I}^{N_f} \int \frac{\rho_j(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \right\} + \sum_{A, B \in I} \sum_{A > B} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{B} - \mathbf{A}|}$$

(14.3.1)⁷

解くべきシュレーディンガー方程式は

$$H_I \psi_I = E_I \psi_I \quad (14.3.2)$$

図 14.3.1 FMO 法のフローチャート



⁷ 中野ら(2004)では、最後の核間反発はモノマーハミルトニアン H_I には入れてない。だが、ここでは、中野氏本人の最近の説明資料（非公開）に合わせて、核間反発を入れた定義を採用した。ダイマーハミルトニアン H_{IJ} (式 3) も同様。

である。

モノマーハミルトニアン H_I の内容を、図示してみる (図 2)。 H_I は、「(A) I 内の電子の運動とクーロン相互作用」、「(B) 対象分子系の全原子核からのクーロン相互作用」、「(C) モノマー外の電子からの環境的なクーロン相互作用」、「(D) モノマー内の原子核間のクーロン相互作用」の四つの寄与から成っている。 FMO 法の特徴は (B) と (C) を含んでいる点で、これらは「モノマーの外からの寄与を取り込む」ことに相当する。

式(2)を解くこと、すなわちモノマー SCF 計

算の方法は、前節の、通常の MO 計算の場合と変わらない。つまり、ハミルトニアン H_I を使って、式(14.2.8)を解くわけである。

なお、SCC ループ 1 回での個々のモノマーの SCF 計算は、相互に独立に行うことができる。よって、並列計算に適している。

(d) 収束条件 と (e) SCC ループ

すべてのモノマーについて、モノマー SCF 計算が終わった時点で、今度は Self-Consistent Charge (SCC) と呼ばれるループが収束したかどうか、判定する。ここで、SCC ループとは、すべてのモノマーの電子密度 $\rho_I(\mathbf{r})$ が、相互に変化しなくなるまで繰り返されるループである。(c) で説明したように、 H_I は、 I の周囲からの寄与を含んでいる。だから、周囲のモノマーの電子密度が変化すれば、当然 $\rho_I(\mathbf{r})$ の値も変わってしまう。だから、SCC ループで、すべての $\rho_I(\mathbf{r})$ が変化しなくなるまで計算することが必要なのである。

SCC が終われば、 $\rho_I(\mathbf{r})$ と E_I が求まるので、これらを、以降の計算に用いる。

(f) ダイマー SCF

今度は、全てのダイマー IJ について、SCF 計算を行い、電子密度 $\rho_{IJ}(\mathbf{r})$ とダイマーのエネルギー E_{IJ} を求める。

ダイマー IJ のハミルトニアン H_{IJ} は以下のものを使う。

図 14.3. 2 モノマーハミルトニアン H_I

(A) フラグメント I 内の電子のエネルギー

(B) 分子系の全原子核と I 内の電子との相互作用

(C) 環境静電ポテンシャルの I 内の電子への寄与

(D) I 内の原子核間の相互作用

フラグメント I への外からの寄与

$$\begin{aligned} H_{IJ} = \sum_{i \in I, J} \left\{ \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i > j \in I, J} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_A \left(-\frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{A}|} \right) + \sum_{K \neq I, J}^{N_f} \int \frac{\rho_K(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \right\} \\ + \sum_{A, B \in I} \sum_{A > B} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{A} - \mathbf{B}|} \end{aligned} \quad (14.3.3)$$

解くべきシュレーディンガー方程式は

$$H_{IJ} \Psi_{IJ} = E_{IJ} \Psi_{IJ} \quad (14.3.4)$$

である。 H_{IJ} も、モノマーハミルトニアン H_I の場合と同様に、ダイマーの外部からの寄与を含んでいることに注意。

計算は、すべてのダイマーについて、必ず省略しないで行う。ただし、遠く離れたダイマーの場合は、量子化学的な SCF 計算はせず、古典的な静電相互作用

(ElectroStatic, ES) で近似して、計算量を下げる (Nakano et al., 2002)。これを **Dimer-ES 近似** と呼び、**FM0 法では一番重要な近似である**。というのは、この近似を使うことにより、計算量が $O(N^2)$ に落ちるからである ([3] 参照)。

また、ダイマーについては、モノマーと違って、SCC ループは要らない。それぞれについての SCF が終わった時点で求めた、 $\rho_{IJ}(\mathbf{r})$ と E_{IJ} を次に使う。

(c) と同様に、**個々のダイマーの SCF 計算は、相互に独立に行うことができる**。よって、並列計算に適している。

(g) 電子密度とエネルギーの計算

以上で求めた、 $\rho_I(\mathbf{r})$ 、 $\rho_{IJ}(\mathbf{r})$ 、 E_I 、 E_{IJ} を用いて、最終的な電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ と電子エネルギー E を、以下の式で計算し、FM0 計算を終わる。

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{I > J} \rho_{IJ}(\mathbf{r}) - (N_f - 2) \sum_I \rho_I(\mathbf{r}) \quad (14.3.5)$$

$$E = \sum_{I > J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I = \sum_I E_I - \sum_{I > J} (E_{IJ} - E_I - E_J) \quad (14.3.6)$$

全エネルギーは、 E に原子核間相互作用を足して、以下のようになる。

$$E_{total} = E + \sum_{A > B} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{A} - \mathbf{B}|} \quad (14.3.7)$$

なお、FM0-MD や EM に必要な、核座標に掛かる力 f_α (グラディエント、 $\alpha = x, y, z$) は、次の式で計算できる。

$$f_\alpha = -\frac{\partial E_{total}}{\partial A_\alpha} = -\sum_{I > J} \frac{\partial E_{IJ}}{\partial A_\alpha} + (N - 2) \sum_I \frac{\partial E_I}{\partial A_\alpha} + Z_A \sum_{B \neq A} \frac{Z_B}{|\mathbf{A} - \mathbf{B}|^3} (A_\alpha - B_\alpha) \quad (14.3.8)$$

右辺第 1 項と第 2 項の表式は、Kitaura et al. (2001) を参照のこと。第 3 項は、普通の固定電荷 (原子核) 間の静電力である。

以上、FM0 法の計算アルゴリズムの概略を示した。次節以降は、より細かい点について述べる。

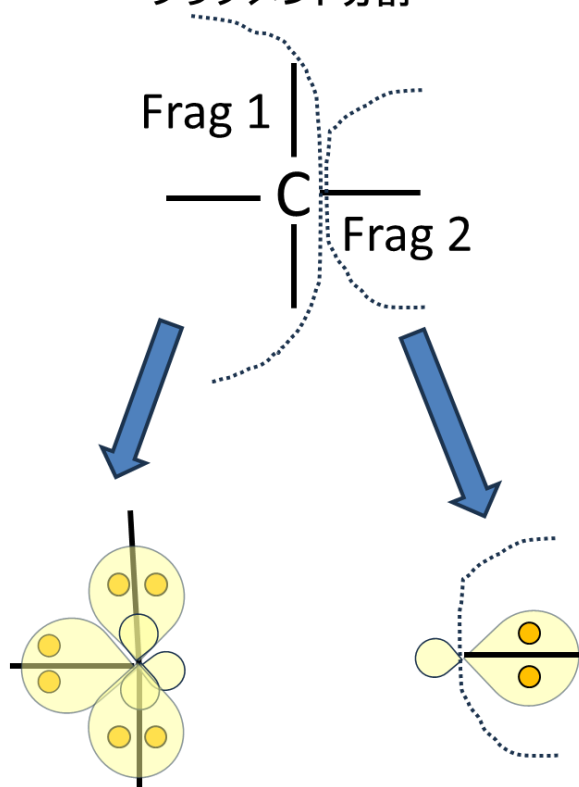
[2] フラグメント分割

前節で説明したように、FMO 法では、最初の段階で、分子系をいくつかのフラグメントモノマーに分割し、それぞれに電子を割り当てる (図 2)。ここでは、このフラグメント分割の方法について述べる。

まず、大原則として、1 分子、つまり共有結合 (配位結合を含む) で繋がった原子群は、1 フラグメントにする。低分子ならば、この原則をそのまま適用できる。しかし、タンパク質や核酸のような巨大分子は、共有結合を切断して、フラグメントに分けることが必要である。すると、当然、電子をどのように割り当てるか、という問題が出てくる。

図 14.3. 3 結合電子対のフラグメントへの割り当て

A. 結合電子対のフラグメントへの割り当て

B. BDAの sp^3 混成軌道を用いたフラグメント分割

電子を割り振る際に、二つほど留意点がある。一つめは、フラグメントが閉殻系になるように割り振ること⁸。平たく言えば、結合電子対をばらばらにするな、ということだ (図 3A)。二つめは、二重結合や三重結合は避けて、単結合部分で分割する、こ

⁸ 開殻系も FMO 法の対象にできるが、高度なので、本書では省略した。

とが望ましい（絶対というわけではない）。有機分子系では、通常 sp^3 炭素で分割する。この場合、炭素原子（Bond Detached Atom、BDA と呼ばれる）の基底関数を四つの混成軌道に変換し、図 3B のように、前後のフラグメントに振り分ける（Kitaura et al., 1999a）。

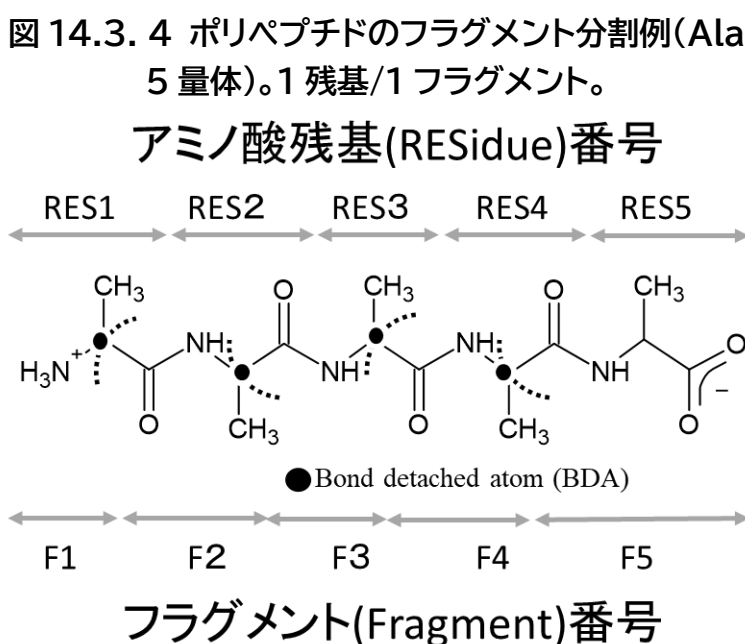
さて、以上の原則に基づいて、タンパク質（ポリペプチド）と核酸（ポリヌクレオチド）について、具体的に分割方法を述べる。

まず、タンパク質は、 $-C_\alpha-C-$ の間の結合を切断するのが良い⁹。図 5 に、 $(Ala)_5$ を、1 アミノ酸残基を 1 フラグメントとして分割した例を示す。BDA の C_α を●で示す。アミノ酸残基の単位は、 $-NH-C_\alpha-CO-$ だから、ペプチド結合部分の $-CO-NH-$ で切断したいところである。だが、

ペプチド結合は二重結合性を持っているため、ここで切ると精度が落ちてしまう。そこで、 $-C_\alpha-C$ 間で分割するわけである。そのため、主鎖に関しては、残基番号とフラグメント番号が一対一には対応しなくなる¹⁰。

図 4 は 1 残基 1 フラグメントの例であるが、全エネルギーの精度を上げたいならば、

2-3 残基をまとめて 1 フラグメントとするのがよい（Nakano et al., 2000、Komeiji et al., 2003）。だが、相互作用解析（14.5 節[2]）では、1 残基 1 フラグメントが分かりやすいし、より詳細なデータを得るために、側鎖と主鎖を別フラグメントにすることもある。



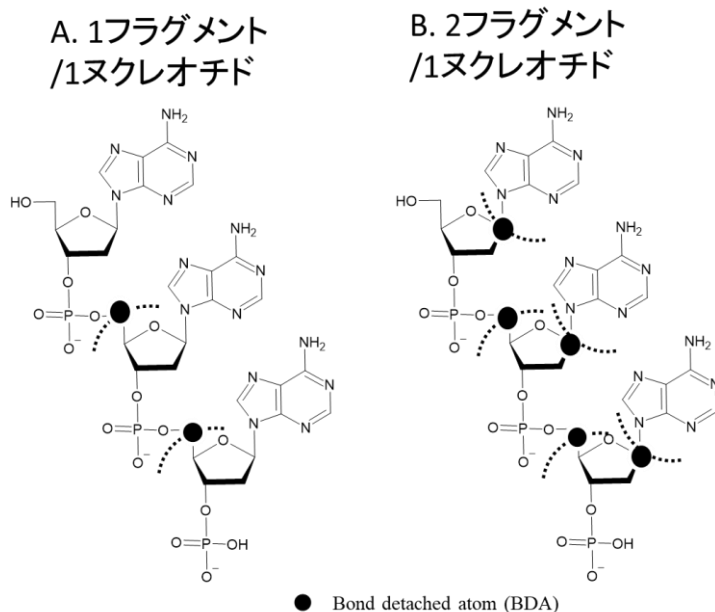
⁹ ポリペプチドの主鎖の構成原子は、AMBER 力場では、アミノ酸側鎖を結合している炭素原子を“ C_α ”、カルボニル炭素を“C”と呼ぶ。

¹⁰ アミノ酸残基とフラグメントが一対一対応しない、という問題を克服するためにペプチド結合でフラグメント分割する方法がいくつか提案されている。ただし、Akinaga et al. (2020) の方法では、精度の低下を避けるために、FM02 ではなく FM03 が必須となる。一方、Fedorov (2024) が提唱した方法ならば、FM02 でも、従来の切断方法の場合と同程度の精度が得られるという（筆者自身は未確認）。

次に、核酸のフラグメント化だが、リン酸主鎖の sp^3 炭素で分割して、1 フラグメント当たり 1 ヌクレオチド単位とするのが普通である (図 5A)。この場合、リン酸主鎖の一部が、生化学的ヌクレオチド単位とフラグメントがずれるので、注意が必要である。さらに、相互作用解析では、精度は落ちるが、ヌクレオチドの中のリン酸主鎖と塩基を別々のフラグメントにすることも可能である (図 5B)。核酸の分割法に関しては、他にもいろいろ検討されたが、結局、シンプルな図 5AB の方法が適切という結論である (Fukuzawa et al., 2014)。

タンパク質や核酸以外の分子の FMO 計算は、ケースバイケースの対応が必要になる。水分子は、通常、1 分子を 1 フラグメントにする。金属イオン、たとえば Na^+ ならば、配位した水と一緒にフラグメントにすべきだし、FM02 ではなく FM03 (次節参照) を使うべきである (Fujita et al., 2009a)。だが、金属 + 配位子 (水) は巨大なフラグメントになり、計算時間が掛かる。これら金属イオンの扱いについては、さらなる検討が必要である。

図 14.3.5 核酸(DNA)のフラグメント化



[3] FMO 法の計算量

ここでは、HF/FMO 法の計算量が、分子系の基底関数の数を N とおくと、 $O(N^2)$ であることを示す。通常の HF/MO 計算が $O(N^{3-4})$ であるのに比べて高速である。なお、基底関数の数 N は、大雑把には原子の数に比例するから、 N を原子数と読み替えて構わない。

N 個の基底関数からなる分子系を、それぞれ基底関数の数が n 個のフラグメントに分割するとする。フラグメント数 N_f は、以下の通りである。

$$N_f = \frac{N}{n} \quad (14.3.9)$$

FMO 法の前半の個々のモノマー-SCF 計算 (図 1c) の計算量は $O(n^\alpha)$, $2 \leq \alpha \leq 4$ 、である。さらに、 $(N_f - 1)$ 個の外のモノマーからの静電相互作用 (環境静電相互作用) が掛かる。SCC ループの回数は、 N_f には、あまり左右されない。だから、 N_f 個のモノマーの

monomer SCF-SCC 計算の量は、比例定数を A とおいて、

$$An^\alpha N_f(N_f - 1) \cong An^{\alpha-2} N^2 \quad (14.3.10)$$

である。

次に、後半のダイマー-SCF 計算 (図 1f) は、1 ダイマーあたり基底関数が $2n$ 、それに (N_f-2) 個の外のモノマーからの静電相互作用が掛かる。ダイマーの数は $N_f(N_f-1)/2$ 個なのだが、真面目に SCF 計算するのは近接ダイマーだけで、遠く離れたダイマーには前述の dimer-ES 近似を使って計算量を落とす。つまり、実質的には N_f 個のオーダーのダイマーしか計算しないことになる。よって、比例定数を B とおけば、計算量は

$$B(2n)^\alpha N_f(N_f - 2) \cong 2^\alpha Bn^{\alpha-2} N^2 \quad (14.3.11)$$

である。

かくして、(10)と(11)を足せば、全計算量は、

$$(A + 2^\alpha B)n^{\alpha-2} N^2 \quad (14.3.12)$$

になる。よって、計算量は $O(N^2)$ であることが示された。また、1 フラグメントあたりの基底関数の数 n が増えたと、計算量が $n^{\alpha-2}$ に比例して大きくなることも分かる。

なお、さらに静電相互作用の計算も近似すれば、FMO の計算量を $O(N)$ まで落とすことが可能である。

以上、FMO 法の基本的な部分、つまり、計算アルゴリズム、フラグメント化、そして計算量を説明した。次節では、FMO 計算に関して補足説明をしておく。

14.4. FMO 法の拡張

前節では、FMO 法の基礎を紹介した。だが、FMO は様々な方向に拡張されている。それらを全部紹介するのは冒頭に挙げた成書に任せることにして、ここでは、重要事項のさわりだけを紹介する。

[1] フラグメント 3 体計算 (FM03)

前節の[1]で紹介した FMO 計算のアルゴリズムは、フラグメント 2 体 (ダイマー) まで計算するので、正確には FM02 と呼ぶ。そして、これに加えて、フラグメント 3 体 (trimer) まで計算するときは、FM03 と呼ぶ (Fedorov & Kitaura, 2004ab)。FM03 の電子エネルギーは次式になる。右辺の 1、2 項は FM02 (式 14.3.6) のままで、第 3 項が 3 体項になる。

$$\begin{aligned} E = & \sum_I E_I - \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J) \\ & + \sum_{I>J>K} \{ (E_{IJK} - E_I - E_J - E_K) - (E_{IJ} - E_I - E_J) - (E_{JK} - E_J - E_K) - (E_{KI} - E_K - E_I) \} \end{aligned} \quad (14.4.1)$$

通常の計算ならば FM02 で充分だが、多体効果がシビアに効いてくる系の場合は精度

が落ちてしまう（例えば、水クラスターなど）。その場合は、FM03 を使う。FM03 による精度向上の実例は、Fedorov & Kitaura (2004ab), Komeiji et al. (2010)、Kobori et al. (2013)、Paciotti et al. (2023)、などを参照。

なお、理論的には、FM0 の展開の次数 n は、2、3、4、5、6、…、といくらでも増やして精度を上げることができる。これを FM0 n と呼ぶ。もっとも、計算量は、 n を一つ上げるたびに、 $O(1)$ とは言え数倍になってしまうから、現実には限度がある。筆者の知る限り、2024 年時点で、実装され、応用計算が報告されているのは、FM04 までである (Nakano et al., 2012、Okiyama et al., 2013、Watanabe et al., 2013、Ishikawa et al., 2015、など)。

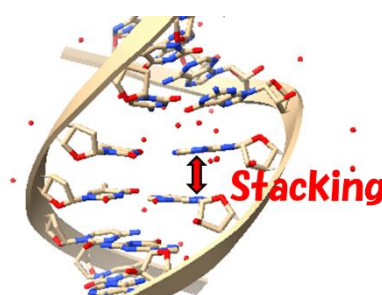
[2] 電子相関

14.2 節と 14.3 節で説明した、HF による MO と FM0 計算は、一電子近似の下で計算を行う。この近似の下では、電子と電子の相関を無視しているため、分子間相互作用のうち r^{-6} に比例する分散力を表すことができない (米澤ら、1983、第 10 章)。そこで、HF に電子相関補正を加えるための方法がいろいろ提案されているが、中でも、2nd order Møller-Plesset perturbation theory (MP2、Møller & Plesset, 1934) が広く使われている。MP2 は FM0 にも導入されている。実装の詳細は、Mochizuki et al. (2004ab)、Fedorov & Kitaura (2004c) を参照のこと。

FM0 計算において、MP2 による電子相関補正が必要な場面は数多いが、特にわかりやすいのが、核酸塩基のスタッキングであろう。スタッキングは、図 1 のような位置関係にある塩基同士の引力である。これを HF で計算すると斥力になってしまうが、MP2 で計算すれば正しく引力になる (Fukuzawa et al., 2006, 2015)。

なお、MP2 は電子相関をやや過剰に見積もってしまうということが知られている。そこで、FM0 で、MP2、MP2.5、…、MP4 の計算を行い、それを高精度の CCSD(D) 計算と比較すると、MP2.5 が比較的低コストで、しかも CCSD(D) に近い値を与えることが分かった (Yamada et al., 2017、計算対象は DNA の塩基対)。また、MP2.5 以外にも MP2 の補正法が存在する。いずれにせよ、MP2 による過剰見積もりは、なんらかのスケールを掛ければ、補正できる。

図 14.4. 1 核酸塩基のスタッキング。ChimeraX で描画。



[3] 密度汎関数法

FM0 法のアルゴリズムは、MO 法だけでなく、密度汎関数法 (Density Functional Theory、DFT) にも適用できる (FM0-DFT、Sugiki et al., 2003、Fedorov &

Kitaura, 2004b)。MO 法は、まず波動関数を求めるのに対し、DFT 法は、直接電子密度を求める方法である。この二つは、対立(?)する量子化学手法なので、FMO-DFT という呼び方はちょっと変な気がするが、「FMO 法のアルゴリズムを DFT に応用した方法」というニュアンスと思えば良いのだろう、多分(知らんけど)。

なお、密度汎関数強束縛法(Density Functional-based Tight Binding, DFTB)は、半経験的方法だから *ab initio* 法や *first principles* 法とは呼べないかも知れないが、普通の DFT や HF に比べてはるかに高速に計算できる。FMO-DFTB は GAMESS に実装されていて、巨大系の電子状態計算に用いられている(Nishimoto et al., 2014, Nishimoto, 2021, Fedorov, 2022)。

14.5. FMO 法で得られる情報

FMO 法も分子軌道法的一种であるから、通常の分子軌道法で得られる量、例えば原子電荷や分極率などは、大体計算できる。それらについては、量子化学の教科書に書いてあるので、ここでは割愛する。以下では、特に重要な、「分子軌道」と「フラグメント間相互作用エネルギー」に関する情報についてのみ、記述する。

[1] 分子軌道

FMO 法では、分子を分割してしまうので、個々のフラグメントの分子軌道は出力されるが、分子全体の分子軌道を直接計算することはできない。しかし、FMO の一次出力を用いて、全体の分子軌道を二次的に構築する方法が開発されている。

その方法の一つ、FMO-MO¹¹法(Inadomi et al., 2002)では、FMO 法で得られた電子密度から、以下の手続きで、分子全体の分子軌道 MO を再構築する。

- (a) FMO 法で電子密度 $\rho(\mathbf{r})$ (式 14.3.5) を求める。
- (b) $\rho(\mathbf{r})$ を利用して、分子全体の Fock 行列 $\mathbf{F}$ (式 14.2.9) を作る。
- (c) $\mathbf{F}$ を使って、HFR 方程式 $\mathbf{FC}=\mathbf{SC}\epsilon$ (式 14.2.8) を立て、一回だけ対角化して $\mathbf{C}$ を求める。SCF 計算はしない。
- (d) この $\mathbf{C}$ を使って、分子軌道を構築する(式 14.2.7→5)。

以上で再構築された分子軌道が FMO-MO である。この FMO-MO を使って計算した原子電荷、全エネルギー、HOMO-LUMO ギャップなどは、通常の分子軌道計算による MO と比べて、遜色ない精度を持っていることが示されている。計算時間は、ステップ(c)で SCF 計算しないので、通常の MO 計算に比べれば短い。ただし、元の FMO 計算自体と同程度掛かる。

一方、Tsuneyuki et al. (2009) の FMO-LCMO (Linear combination of molecular

¹¹ FMO-MD と紛らわしいが、間違いないように。

orbital) 法も、FMO-MO と同様に、FMO の結果から分子全体の MO を再構築する方法である。ただし、FMO-MO が個々のフラグメントの電子密度から再構築するのに対し、FMO-LCMO では個々のフラグメントの MO (local MO) の線形結合で再構築する。計算時間は、元の FMO 計算に較べると無視できる程度に短い。FMO-LCMO は、分子内の電荷移動の解析に応用されている (Nishioka & Ando, 2011, Kitoh-Nishioka & Ando, 2015, Kitoh-Nishioka et al., 2020)。

[2] フラグメント間相互作用エネルギー

FMO 法の特長の一つに、フラグメント間の相互作用エネルギーが自動的に計算できることが挙げられる。フラグメント I と J の間の相互作用エネルギーは、次式の ΔE_{IJ} で定義できる (Nakano et al., 2002)¹²。

$$\Delta E_{IJ} = E'_{IJ} - E'_I - E'_J + \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (14.5.1)$$

ここで、 $\mathbf{D}$ は電子密度行列、 $\mathbf{V}$ は環境静電ポテンシャル行列である。 E'_x ただし $x=I, J$, or IJ は、環境静電ポテンシャルを抜いた形でのモノマー、あるいはダイマーのエネルギーで、次式で計算される。

$$E'_x = E_x - \text{Tr}(\mathbf{D}^x \mathbf{V}^x) \quad (14.5.2)$$

式(1)を用いると、全エネルギーは、次のように書くことができ、

$$E = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} \quad (14.5.3)$$

これは、全エネルギーが、モノマーのエネルギー E'_I とダイマーのエネルギー ΔE_{IJ} つまりフラグメント IJ 間の相互作用に分割できることを示している。通常の MO 計算では、分子の部分毎の相互作用エネルギーを計算するには特殊な工夫が必要だが、FMO 計算ならば、まるで古典力場計算と同じように、簡単に相互作用エネルギー解析が可能なのである。

式(1)のフラグメント間の実効的な相互作用を、Inter Fragment Interaction Energy (IFIE, Fukuzawa et al., 2006) または Pair Interaction Energy (PIE, Fedorov & Kitaura, 2007b) と呼ぶ。IFIE は ABINIT-MP プログラム、PIE は GAMESS プログラムでの呼び名である¹³。

¹² Nakano の原著やいくつかの文献では、IFIE/PIE は $\Delta \tilde{E}_{IJ}$ と記述されているが、 $\sim$ を付けるのが面倒なので、本書では ΔE_{IJ} と記述する。

¹³ この段落で挙げた 2 本の論文は、筆者が調べた限り、IFIE と PIE という略号を初めて使った論文なので、引用した。だが、もしかしたら、他にもっと早い使用例があるかも知れない。そ

IFIE/PIE は、例えば、2 次元マップで表示するとわかりやすい (IFIE map、Kurisaki et al., 2007)。特に、タンパク質のアミノ酸残基・核酸塩基・基質の分子内/分子間相互作用を IFIE map にして、解析することが広く行われている。また、IFIE の値をクラスタリングすることもある (Visualized cluster analysis of protein–ligand interaction、VISCANA, Amari et al., 2006)。タンパク質の IFIE map は、二次構造 (α ヘリックスや β シート) により特徴的なパターンを示すので、そのパターンを機械学習 (深層学習) させて、二次構造予測を行ったりもできる (Saitou et al., 2018)。なお、直接共有結合しているフラグメント間の IFIE/PIE の値は、信用できないので、解析から除くべきである。

IFIE/PIE の値を、さらに様々な成分に分割する方法も開発されている (Pair interaction energy decomposition analysis、PIEDA、Fedorov & Kitaura, 2007b)。PIEDA は、FMO の起源とも言える、Kitaura & Morokuma (1976) のエネルギー分割法 EDA をフラグメント間相互作用に応用した方法である。PIEDA は、GAMESS (Fedorov & Kitaura, 2007b) と ABINIT-MP (塚本ら、2015) に実装されて、広く使われている。原理と使い方については、Fedorov (2020) の解説記事が分かりやすくまとまっている。PIEDA を使うと、式(1)の ΔE_{IJ}^{IJ} は、次のような成分に分割できる¹⁴。

$$\Delta E_{IJ} = \Delta E_{IJ}^{ES} + \Delta E_{IJ}^{EX} + \Delta E_{IJ}^{CT+mix} + \Delta E_{IJ}^{DI} \quad (14.5.4)$$

この式の右辺の 4 つの項は、以下の通り。

- ・ ΔE_{IJ}^{ES} : ElectroStatic (静電相互作用)。フラグメント間の電子—電子、核—電子、核—核 の静電相互作用の和。
- ・ ΔE_{IJ}^{EX} : EXchange (交換反発)。パウリの排他原理による反発相互作用。
- ・ ΔE_{IJ}^{CT+mix} : Charge Transfer and Mix (電荷移動と混合)。電荷移動と、その他の相互作用が共役した、高次の相互作用。その値は、通常の分子系では小さい。
- ・ ΔE_{IJ}^{DI} : DIspersion (分散)。誘電分極による分散力。MP2/FMO の場合は、MP2 で計算される値が使われる。

IFIE/PIE や PIEDA は、古典力場計算による相互作用解析に似ている。実際、式(1)の ΔE_{IJ}^{IJ} は第 5.3 節の古典力場の非共有結合力に対応する。さらに、PIEDA の分割結果は、AMBER 力場で言えば、 ΔE_{IJ}^{ES} は原子間静電相互作用、 ΔE_{IJ}^{EX} は LJ 力の r^{-12} 項、 ΔE_{IJ}^{DI} は LJ 力の r^{-6} 項に、それぞれ、ざっくりと対応する (もちろん、完全に同じもの

れはともかく、IFIE も PIE も、本質的には、式(1-3)を導いた Nakano et al. (2002) が第一報である。

¹⁴ ここに挙げたのは、塚本ら (2015) による、ABINIT-MP プログラムへの実装式である。GAMESS 版 PIEDA には、これらに加えて、 ΔE_{IJ}^{RC} (remainder correction)、 ΔE_{IJ}^{BS} (basis set correction)、 ΔE_{IJ}^{SOLV} (solvation screening) の項が追加されているが (Fedorov, 2020)、本書では省略する。

ではない)。 ΔE_{IJ}^{CT+mix} は、AMBER 力場には直接対応する項はないが、これは、純粋に量子力学的項で、値そのものは小さい。

IFIE/PIE と古典力場 (MM) の比較は、Takaya et al. (2021) が、FMO DB (後述) のデータを使って、網羅的に解析している。この論文では、FMO は MP2/6-31G*, MM は AMBER10:EHT 力場¹⁵ を使い、タンパク質内の相互作用エネルギーを、FMO と MM とで比較している。比較したエネルギーの種類は、水素結合、イオン対結合、XH- π 結合、である。それぞれ、定性的には FMO と MM で同傾向だったが、定量的に比較すると違いが見られた。特に、イオン対の相互作用は、FMO のほうが強く見積もる、つまりエネルギーの絶対値が大きい傾向があった。もちろん、FMO の結果は計算レベルで、MM の結果は力場の種類で、それぞれ変化するから、いつもこうである、とは断言できない。だが、この論文により、大まかな傾向は示された。

なお、最近、PIEDA の改良版が ABINIT-MP プログラムに導入されたので、そちらも参照のこと (Matsuoka et al., 2024)。

一方、IFIE/PIE/PIEDA よりも量子化学的に、軌道に焦点を当てた相互作用解析法もある。そのような方法の一つ、Configuration analysis for fragment interaction (CAFI, Mochizuki et al., 2005) では、軌道レベルの電荷移動相互作用を解析・可視化できる。また、別の方法の Fragment interaction analysis based on local MP2 (FILM, Ishikawa et al., 2007) では、軌道レベルの分極相互作用を解析・描画できる。

以上、FMO による相互作用解析法を紹介した。これらの方法は、特に、生体分子解析で盛んに利用されている。応用例は、たとえば、Fukuzawa & Tanaka (2022) に挙げられている文献を参照して欲しい。なお、生体分子の FMO 計算の結果をアーカイブした量子化学データベース (FMO DB, Watanabe et al., 2019, Takaya et al., 2021) が公開されていて、タンパク質や核酸の分子内・分子間相互作用を検索することができる。前述の、FMO と古典力場のエネルギー比較など、網羅的なデータ解析に使われている。FMO DB には、以下のアドレスからアクセスできる。

<https://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>

14.6. FMO-MD 法の概要

長々と FMO 法について説明してきたが、やっと、本題の FMO-MD 法に入る。

FMO-MD 法のアルゴリズムは、一般的な FPMD のアルゴリズム (14.1 節) の通りである。つまり、対象分子系の電子状態を FMO で解いて各原子核に掛かる力 f_α (エネルギー

¹⁵ AMBER10:EHT はプログラム MOE (2019) で利用できる力場。EHT は Extended Hückel Theory の略称。

一勾配、式 14.3.8) を計算し、それを使って MD の時間積分を計算する。FMO-MD は MO-MD の近似法である。FMO-MD では、前章までに紹介した古典 MD の方法の多くを、そのまま、または少し変更を加えた上で、使うことができる。

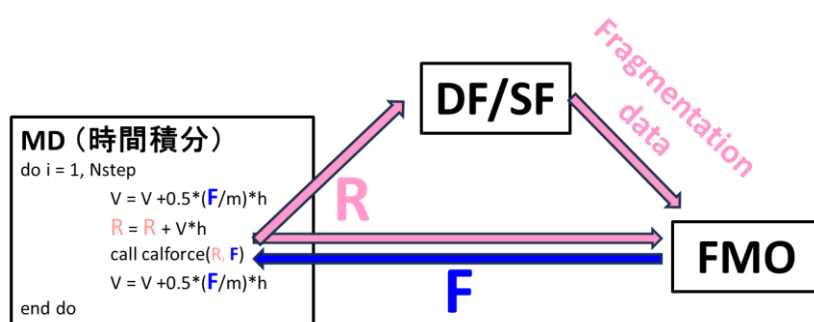
この節では、ABINIT-MP プログラムへの FMO-MD の実装を中心に説明する。

ABINIT-MP への FMO-MD 法の実装は、何度も方針を変えつつ、拡張して行った。当初は、ABINIT-MP をサブルーチンライブラリー化して、MD ソフト PEACH からサブルーチンコールする形で実装した (Komeiji et al., 2003, 2004)。だが、それでは、ABINIT-MP を改良する度にインターフェースサブルーチンを作り直す必要があり、煩雑なので、その後、PEACH からシステムコールで ABINIT-MP を起動する形に変更した (Komeiji et al., 2009a)。この方式では、二つのプログラムを独立に変更できるので、開発者の負担が少ない。一方、このシステムコール方式を認めない大型計算機センターが多く、問題になった。そこで、最終的には、ABINIT-MP プログラム単独で FMO-MD が実行できるように、MD の時間積分やアンサンブル機能を導入した (Komeiji et al., 2013)。本節では、この最後の実装を中心に説明する。実装の歴史を詳しく知りたければ、古明地 (2013) を読んで欲しい。

ところで、FMO-MD の他のソフト、特に GAMESS への実装については、本節では紹介しないので¹⁶、Brorsen et al. (2012) や Nishimoto et al. (2015) などを参照のこと。

図 1 に、FMO-MD のアルゴリズムを、模式的に示す (図 14.2.2 を少し詳しくしたもの)。図 1 左の MD の時間積分で、時々刻々、原子の 3D 座標 (R) を図 1 右の FMO に送り込む。一方、FMO はその構造に対して、力 F などを計算して返す。それを使って、MD 側は時間積分を行う。

図 14.6. 1 FMO-MD のアルゴリズム



こんなわけで、FMO-MD のアルゴリズムも、14.1 節の FPMD のアルゴリズムの例にもれず、骨格は単純である。だが、FMO と MD のインターフェースは、それなりに複雑である。まず、分子座標以外にも FMO 計算用の入力データを MD のステップ毎に送り込む必要がある。また、図 1 の DF/SF は、次の[2][3]で説明するように、フラグメントの

¹⁶ 実は、筆者は詳細を知らないので、紹介しようにもできないだけである。

データを作成するアルゴリズムである。FMO-MD の際に必要となる FMO の入出力をまとめておく。

FMO 入力：

各原子の原子種、3D 座標

各フラグメントの構成原子一覧、形式電荷、BDA *

FMO 出力：

力（エネルギー勾配）

電子と核間反発エネルギー（核の運動エネルギーを除く）

ここで、*を付けた、各フラグメントに関する入力データが、図 1 の fragmentation data である。このデータは、化学反応を起こさない分子系が対象ならば、フラグメントの再定義が不要なので、MD の最初に、一回だけ FMO に渡せばよい。だが、FMO-MD は、MM-MD ではなく、FPMD なので、化学反応が起こる可能性がある。たとえば、次式のようにプロトンが移動するかも知れない。



色分けしたように、反応前に AH^+ と B を別々のフラグメントと定義していた場合、中間体 $(\text{ABH})^+$ は一つのフラグメントにしなければならない。一方、反応後は、 A と BH^+ を別々のフラグメントとして再定義した方がよい¹⁷。

かくして、MD の各ステップで、分子の結合状態を調べて、フラグメントを再定義するアルゴリズムが必要となる。このようなアルゴリズムは、電子状態計算にフラグメント法を用いて FPMD に展開する場合は、避けて通れない。この再定義のアルゴリズムを、次節で紹介する。

14.7. フラグメントの再定義:動的フラグメント化

前述のように、ABINIT-MP の FMO-MD 機能は、分子構造変化に応じた、フラグメント再定義アルゴリズムを持っている。その開発の歴史は、古明地（2013）で詳述したが、以下に概略を書いておく。

そもそもの発端は、水和フォルムアルデヒド H_2CO の FMO-MD を行っていたときのことである（Mochizuki et al., 2007）。水分子間で H^+ 移動が起こったために¹⁸、FMO 計

¹⁷ 化学結合していない分子を一つのフラグメントにしても、アルゴリズムや精度的には問題ない。だが、そうすると、巨大なフラグメントがどんどん増えていくことになり、計算時間が嵩んでしまう。よって、化学結合しなくなったら、別のフラグメントに分けるべきである。

¹⁸ この系は、普通は H^+ 移動は起こらない系ではあるが、この計算の初期構造にたまたま歪みがあったため H^+ 移動が生じたのだろう。だが、そのような、一過性の不安定な分子構造でも対処

算が収束しない、という現象が頻発した。このときは、 H_3O^+ と OH^- が生成されたらそれぞれを新しいフラグメントに再定義する、という機能を持つプログラムを作成し、それを MD と FMO のインターフェースで作動させて、問題を回避した。この方式で、メチルジアゾニウムイオンの FMO-MD でも、予期しない化学種が出来て FMO 計算が破綻したら、その化学種を一つのフラグメントにするような、“使い捨ての” 切り替えプログラムを作って対処した (Sato et al., 2008)。この、フラグメントの切り替え、つまり再定義を、動的フラグメント化 (Dynamic Fragmentation、DF、Komeiji et al., 2009a) と名付けた¹⁹。だが、この原始的 DF では、計算対象を変える度に、切り替えプログラムを作り直す必要があり、汎用性には乏しい。

そこで、生成可能性のあるフラグメント種を、**計算に先立って入力**し、それに合わせてフラグメントを再定義できるように MD と FMO のインターフェースを改良した。これが、Generalized DF である (以下では、これを、単に DF と呼ぶ、Komeiji et al., 2010)。この改良により、低分子化合物の化学反応は、使い捨ての切り替えプログラムを作らずに、扱えるようになった。

しかし、計算対象が、タンパク質や核酸のような巨大分子の場合、その巨大分子全体が一つのフラグメントになってしまい、とても計算できない。そこで、分子系の一部だけはフラグメントを固定し (static fragment)、残りは DF でフラグメントを切り替えるようなアルゴリズムを導入した。これが、Dynamic Fragmentation with Static Fragment (DF/SF アルゴリズム、Komeiji et al., 2013) である。

2024 年時点では、この DF/SF が、ABINIT-MP の最新のフラグメント再定義アルゴリズムだから、以下では、これを紹介する。

[1] 固定フラグメント無しの動的フラグメント化 (DF)

まずは、固定フラグメントがない、計算対象全体をフラグメント再定義の対象とする、シンプルな DF アルゴリズムを紹介する (Komeiji et al., 2010)。

DF アルゴリズムには 0, 1, 2 の三つのオプション (モード) がある。

DF モード 0 (DF0) : DF を使わず、最初に与えたフラグメントデータで、FMO-MD を行う。

できるようなロバストなプログラムでないと、FPMO はもちろん、MM-MD でも使い物にならない。

¹⁹ 初期の DF アルゴリズムを考案し、面倒なフラグメント切り替えプログラムを作成してくれたのは、現・鹿児島大教授の石川岳史さんである。

DF モード 1 (DF1) :
 「共有結合 (配位結合を含む) している原子団 (=分子) を一つのフラグメントとみなす」という原則でフラグメント化する。主な対象分子系としては、「水中の低分子化合物」を、化学反応は「H⁺移動とそれに伴うもの」を、それぞれ想定している。

DF モード 2 (DF2) :
 DF1 を行った上で、さらに水素結合をしているとみなせる分子種を融合して 1 つのフラグメントにする。まず、DF1 は以下のアルゴリズムでフラグメントを再定義する。

図 14.7. 1 DF1 アルゴリズムの例(メタノール水)。●は水素。

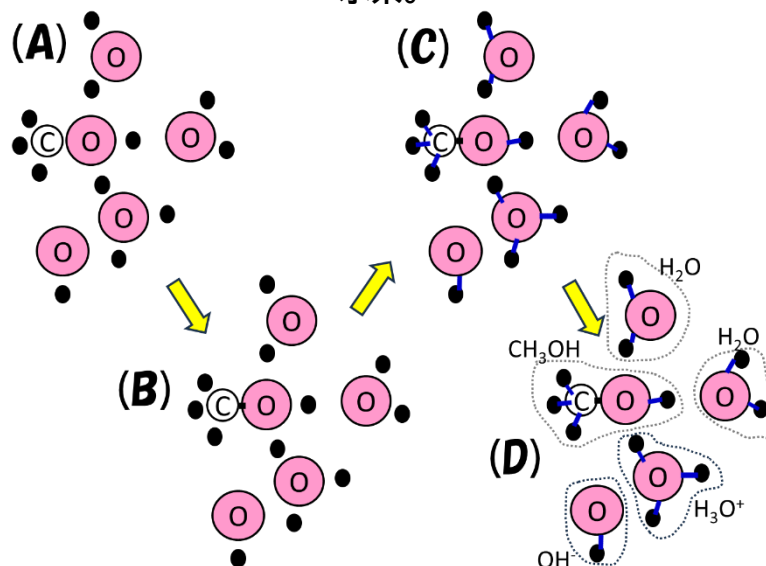


表 14.7. 1 生成可能分子種(メタノール/水系の場合)

化学式	原子組成	形式電荷
CH_3O^-	C O H H H	-1
CH_3OH	C O H H H H	0
CH_3OH_2^+	C O H H H H H	+1
O^{--}	O	-2
OH^-	O H	-1
H_2O	O H H	0
H_3O^+	O H H H	+1
$\text{H}_2\text{O}_2^{--}$	O O H H	-2
H_3O_2^-	O O H H H	-1
H_4O_2	O O H H H H	0

DF アルゴリズムを、水和メタノール (CH_3OH) を例にとって説明する (図 1)。まず、FMO-MD 計算に先立ち、生成する可能性のあるフラグメント種の原子組成とその形式電荷の一覧を入力しておく。表 1 に、この分子系での、生成可能分子種を挙げておく。もちろん、この中で、もっとも生成しやすいフラグメント種 (=分子種) は CH_3OH 、 H_2O 、 OH^- 、 H_3O^+ である。他のフラグメント種は、ほとんど生成しないが、稀に、

何かのアーチファクトで生成してしまっても、FMO-MD が破綻しないように、保険として定義してある。

(A) 実際のシミュレーションのスナップショットに対し、

(B) まず水素以外の重原子に着目し、原子間距離が van der Waals (VDW) 半径²⁰よりも有意に小さい場合、二つの原子は共有結合しているとみなす。

図 2 の二つの原子 ij に対し、距離 r_{ij} をそれぞれの VDW 半径 R_i, R_j の和で割った、正規化距離 ρ_{ij} を求める。

$$\rho_{ij} = \frac{r_{ij}}{R_i + R_j} \quad (14.7.1)$$

そして、あらかじめ設定しておいた閾値 ρ_1^{lim} (デフォルト値は 0.8) と比較し、

$$\rho_{ij} \leq \rho_1^{lim} \quad (14.7.2)$$

ならば、 i と j が共有結合しているとみなす。図 1B ならば、メタノールの C と O がこの基準で共有結合とみなせる。

(C) 今度は水素原子に着目し、式(1)の正規化距離で測って、一番、近くに位置する重原子と結合しているとみなす (図 1C)。

(D) こうしてできた、共有結合で結ばれた原子群、つまり分子をフラグメントとみなし、その原子組成と、表 1 の生成可能分子種と照らし合わせ、形式電荷を与える。

以上、DF1 がうまく働けば、1 分子 1 フラグメントという定義の下、フラグメントが再定義される。

DF2 の場合は、DF1 の結果に対して、さらに、水素結合しているとみなせるフラグメントを一つにまとめる (図 3)。具体的

には、あるフラグメントの水素 i と別のフラグメントのある重原子 j との正規化距離 ρ_{ij} が、あらかじめ設定した閾値 ρ_2^{lim} (デフォルト値は 0.6) と比較して、

$$\rho_{ij} \leq \rho_2^{lim} \quad (14.7.3)$$

図 14.7. 2 原子間共有結合の判定

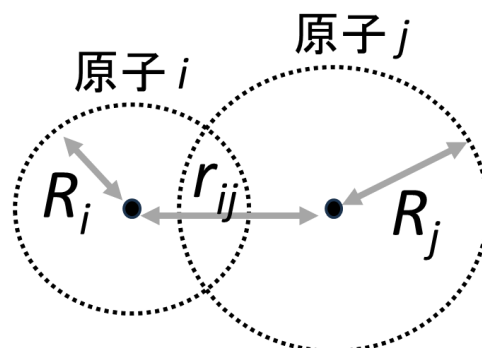
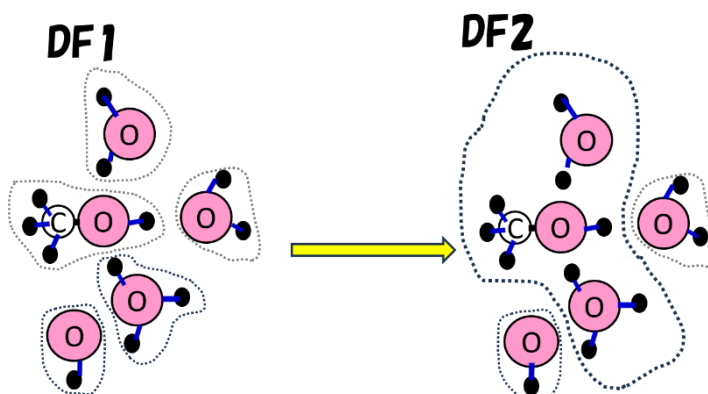


図 14.7. 3 DF1 と DF2



²⁰ DF 用の VDW 半径は、ABINIT-MP の内蔵データをそのまま流用している。

ならば、 i と j が水素結合しているとみなし、二つのフラグメントを融合する。

DF2 の場合、閾値 ρ^{lim}_2 の設定が微妙で、 ρ^{lim}_2 を大きくしすぎると、巨大フラグメントができてしまう。例えば、溶媒水のように水素結合ネットワークでつながっている分子集合体は、全体で一つのフラグメントになってしまうかも知れない。だから、通常は DF1 までにとどめておく方が無難である。

以上の DF アルゴリズムで、水中の H^+ 移動も、FMO-MD で連続的にシミュレーションできることを示した (Komeiji et al., 2010)。ただし、2 体展開までの FM02 では、フラグメント切り替わり時のポテンシャルエネルギー (力) のギャップが大きく、そのためシミュレーションの精度が大きく落ちてしまうのが問題である。第 6.1 節で述べたように、MD は滑らかさを重んずるからだ。そこで、精度を上げたければ、3 体展開の FM03 が必要である。

[2] 固定フラグメント付き動的フラグメント化 (DF/SF)

[1] で紹介した DF アルゴリズムは、そのままでは巨大分子には適用できない。DF では、共有結合でつながった原子群、つまり一つの分子は必ず同一フラグメントに帰属される。低分子はそれで良いが、タンパク質や DNA などの巨大分子は、1 分子を複数のフラグメントに分けなければ、実質的に計算できない。そこで、分子系の一部はフラグメントを固定するアルゴリズムが必要になる。これを DF/SF 法と名付けて、実装した (Komeiji et al., 2013)。

DF/SF 法では、計算対象の分子系を、固定領域 (Static) と可変領域 (Dynamic) に分ける。固定領域は MD の最中には帰属フラグメントが変わらない、一方、可変領域は DF アルゴリズムに従い帰属フラグメントが変化する。水和タンパク質ならば、タンパク質は固定領域にして、最初に帰属したフラグメントを変化させない。一方、溶媒水は可変領域にして、その構造変化に応じて、帰属フラグメントを変化させる。ただし、固定領域の水素の扱いには、常に同一のフラグメントに帰属させるオプションと、水素だけは DF アルゴリズムに従って帰属フラグメントを変化させるオプションの、二つがある。

現在、ABINIT-MP プログラムの、SF アルゴリズムには三つのモードがある。

SF モード 0 (SF0) : 固定フラグメントの設定なし。つまり、[1] で説明した、DF アルゴリズムがそのまま適用される。

SF モード 1 (SF1) : 固定フラグメントに所属した原子は、H も含めて、完全に固定。

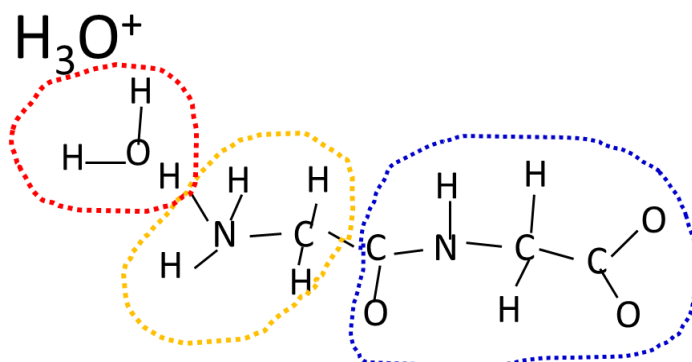
SF モード 2 (SF2) : 固定フラグメントに所属した原子のうち、H 以外は固定だが、H は、分子構造に応じて、所属フラグメントが変更される。H の移動先のフラグメントの形式電荷は +1 だけ増え、移動元のフラグメントは -1 だけ減る。

DF の 3 モードと SF の 3 モードの組み合わせ方により、計算精度と速度は様々に変

わり得るし、場合によっては FMO-MD の最中に破綻することもある。それぞれの場合の詳しい説明は Komeiji et al. (2013) を読んでいただくことにして、ここでは、推奨モードを挙げておく。

一番の推奨モードは、”DF1/SF2”である。DF1/SF2 に設定すれば、固定領域、動的領域とも、 H^+ の移動は正しく扱うことができる。また、 H が増えたり減ったりするだけだから、計算が破綻するぐらい巨大なフラグメントができることはない。よって、通常の分子系（ポリペプチド＋水、など）なら、DF1/SF2 がベストの選択である。図 4

図 14.7. 4 DF1/SF2 モード。例として、 $(Gly)_2$ を挙げた。この系では、水に H^+ が移動して、 H_3O^+ が生成することがある。



に、グリシン 2 量体の例を挙げてみた。このペプチドを固定領域に指定し、アミノ残基 1 つを 1 フラグメントとすれば、2 個の固定フラグメントになる。この系では、もし図 4 のように水が配位して、 $-NH_3^+$ から H^+ が移動して H_3O^+ になると、DF1/SF2 ならば、 H_3O^+ が 1 フラグメントに設定される。

さらに、水素結合している複数のフラグメントを一個のフラグメントにまとめたければ、DF2/SF2 が選択肢として挙がってくる。ただし、DF2 のところで書いたように、 ρ_{im}^2 を大きく設定すると、水素結合ネットワークでつながった分子が全て一つの巨大なフラグメントになって、実用上計算できなくなる可能性がある。また、固定フラグメント同士が融合してしまうこともあり得る。精度を考えれば、DF2/SF2 がベストのオプションだが、注意して使う必要がある。

一方、 H^+ の移動の可能性がないならば、DF0/SF1、つまり、初期フラグメンテーションをそのまま使う、ということもできる。だが、MD では、一時的に不安定な構造が発生することもあるし、保険の意味で、DF1/SF2 を使うことを推奨する。

ところで、アルゴリズムを説明したあとで情けないのだが、Komeiji et al. (2013) の後は、DF/SF を使った FMO-MD の論文は一つも出ていない。DF/SF の想定計算対象は水和したタンパク質・核酸なのだが、このような対象系は、エネルギー/力の一点計算に計算時間が掛かりすぎて、平衡化もサンプリングも全然進まないのだ。水和タンパク質・核酸の FMO-MD の実用化には、FMO 計算のもう一段の高速化が必要である。

また、作った本人のくせに無責任であることを承知で、筆者の本音を書いておくと、DF も DF/SF も、あまりスマートではない。あらかじめ、生成可能性のある化学種を予測して、データ入力する必要があるからだ。そんな面倒なことをせずとも、分子

の構造（原子種とその座標）だけを見て、あとは自動的にフラグメント化できないものか。また、今の DF/SF では、水溶液中の普通の化学反応ならば扱えるが、たとえば、 H_2 が発生する反応は扱えない。さらに、[1] で述べたように、フラグメントが切り替わる際の、ポテンシャルの不連続変化の問題もある。DF/SF よりもスマートなアルゴリズムが欲しい。誰か開発してくれないだろうか²¹。

以上で、FMO-MD の原理とアルゴリズムの説明は一通り終わった。次項以降は、実際の応用計算について述べる。なお、FMO-MD 関連の方法で、今回説明できなかったものについて、文献を挙げておく。

- ・ FMO-QM/MM-MD (Okamoto et al., 2013) : QM/MM 法の QM の部分を FMO で計算して、MD を行う方法。

- ・ FMO-PIMD (Fujita et al., 2009b) : PIMD は Path Integral MD のことで、原子核まで量子化する、QMD の一種である。FMO を使って、PIMD を行うのが FMO-PIMD である。

- ・ 周期境界条件 (Fujita et al., 2011) : FMO-MD に、虚像一層の周期境界条件を導入した例。計算時間が嵩むので、実用的とは言えないが、重要な試みである。

- ・ FMO-DPD (Doi et al., 2017, Okuwaki et al., 2018) : FMO-DPD は、疎視化 MD 法の一種の DPD (Dissipative particle dynamics、散逸分子動力学) に必要な α パラメータを、FMO で算定する方法。材料や生体分子計算で、ナノメゾ双方向の連携を可能にした。

14.8. FMO-MD の標準プロトコール

ABINIT-MP を用いた FMO-MD 計算は、おもに、水和低分子化合物を対象に行われて来た。その計算プロトコールは、もちろん、対象により少しずつ違っている。だが、Komeiji et al. (2009) で、図 1 に示すような、標準プロトコールをまとめたので、以下では、それを紹介する。

計算対象は、数原子からなる低分子化合物が溶質で (solute)、それを、球型の水分子で水和させた (solvent)、分子集合体である。FMO-MD に先立ち、まず、[1] 溶質分子の 3D 座標を発生させ、[2] 分子軌道計算で最適化する。次に、溶質の周りに [3] 溶媒水を発生させて、[4] 溶質構造は拘束、または束縛して (第 8.2 節)、溶媒水だけを、MM-MD → アニーリングで最適化する。この構造を、[5] FMO-EM で最適化したあ

²¹ ある研究会で筆者自身が FMO-MD の話をしたときのこと。DF について発表したけど、自分としては満足していないというニュアンスが会場に伝わったらしい。その後の懇親会で、とある人に「古明地さんは、DF には満足してないようですが、工学ってこんなもんですよ。だから、うまく動いているんだから、あれでいいんです。」と諭された？ことがある。

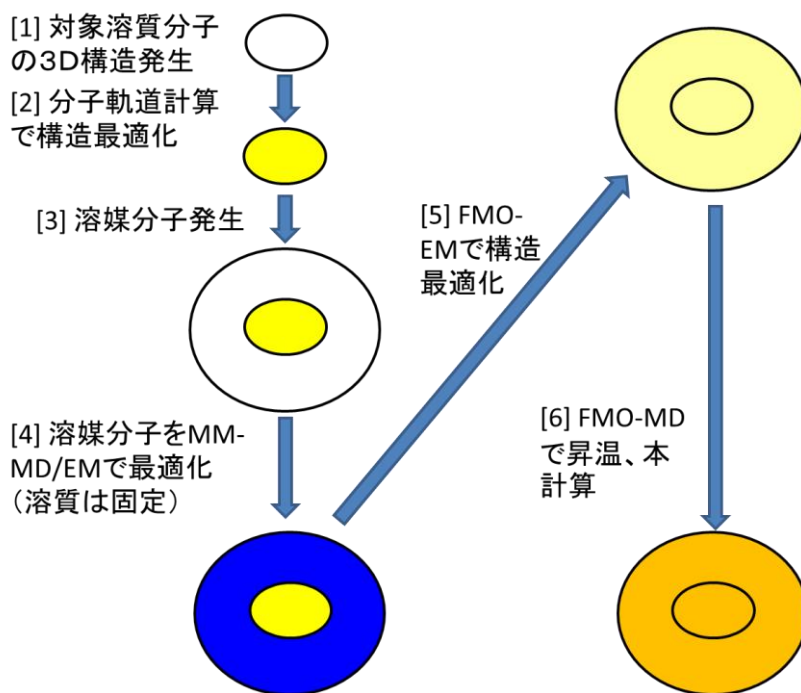
と、[6] FMO-MD で昇温・本計算を行う。

[4] の MM-MD/EM による最適化について、コメントしておく。もちろん、古典力場と量子力場は違うものだから、MM-MD/EM で最適化した構造が FMO の入力に問題なく使えるわけではない。だが、FMO-MD よりも桁

違いに高速な MM-MD/EM を下準備に使うことで、FMO-MD の平衡化の時間を減らすことができる。なお、MO 計算の結果が基底関数に左右されるように、MM-MD/EM の結果は力場パラメーターによって変わる。FMO(-MD) の前準備としての構造最適化・モデリングでは、筆者や筆者の共同研究者は AMBER の力場パラメータ（水は

TIP3P）を使うことが多い。ただし、他のパラメーター、例えば CHARMM がだめ、というわけではない。実は、FMO のための分子構造モデリングにどの MM 力場が良いか、ということは、あまり検討されていない。いずれにせよ、この標準プロトコールの場合は、下準備として MM で最適化することに大きな問題はないはずである。というのは、[2] で、大事な溶質部分は分子軌道法で最適化し、その構造は MM-MD の間は固定してあるし、さらに、本計算の前に系全体を [5] の FMO-EM で最適化するからである。

図 14.8.1 低分子化合物の FMO-MD の標準プロトコ



付記：MM-MD/FMO プロトコール

FMO-MD の対象としては大きすぎる系、たとえば、タンパク質などでは、MM-MD と MM-EM で最適化した分子構造を、FMO で最適化せずに、そのまま FMO のエネルギー計算に使うことが多い。これを「MM-MD/FMO プロトコール」と呼ぶ (Komeiji & Ishikawa, 2021)。MM-MD で作成した構造を FMO に掛ける時の前処理、たとえば水やイオンの切り出し方などについては、Komeiji et al. (2017) に標準的な指針を記述したので参考にして欲しい。

MM-MD/FMO プロトコールは、現時点では FMO-MD が非力だから使わざるを得ない。し

かし、モデリングされた分子構造とエネルギー計算との間の整合性が保証されていない、粗い方法であることを認識して使う必要がある。本来は、FMO 計算用の構造モデリングには、FMO に合わせて作った、つまり FMO の力を近似的に再現できる MM 力場 (FMO 力場) を使うべきである。FMO 力場は、先駆的研究はあるが (Okiyama et al., 2009, Chang et al., 2013, など)、実用化には至っていない。だが、機械学習を駆使すれば、実用的な FMO 力場も開発可能であろう (14.10 節)。優秀な若手のがんばりに、期待している (他力本願)。

14.9. FMO-MD の化学反応シミュレーション

FMO-MD は FPMD の一種だから、MM-MD と較べて桁違いに計算資源を消費する。だから、どうせ FMO-MD 計算をするなら、古典 MM-MD では原理的に扱うことが難しい、本質的に量子力学的な現象、たとえば化学反応のシミュレーションに投入したい、と思うのが人情である。というわけで、FMO-MD を使った化学反応シミュレーションも、数は多くないが、いくつか、発表されている。ABINIT-MP の FMO-MD 機能による化学反応計算は、メチルジアゾニウムイオンの加水分解 (Sato et al., 2008)、メンシュトキン反応 (Komeiji et al., 2009a)、フォルムアルデヒドの水和とアミノ化 (Sato et al., 2010, 2012) がある。

さて、「反応前の分子から出発して、室温で FPMD を行えば、自動的に化学反応が進んでくれるだろう」などと期待したくなる。だが、普通は何も起きない。ミクロなレベルで見れば、化学反応というのは「滅多に起きない出来事 (rare event、レアイベント)²²」だし、現在の FPMD で普通に追える分子の時間はナノ秒程度、おまけに、悲しいことに、HF・MP2 レベルの FMO-MD はもっと短くて、10 ピコ秒程度が限度だからだ。我々が扱えるシミュレーション時間内に活性化エネルギーの山を越える分子は、皆無なのだ。

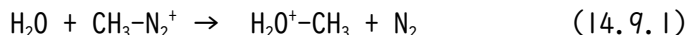
化学反応が起きないならば、どうするか？ 無理やり起こすしかない。その起こし方はいくつかあるが、以下では、FMO-MD で採用した方法を、二つほどを紹介する。

[1] 高温

化学反応を起こす方法の一つは、高温にすることである。なぜ、高温にすればレアイベントが起こりやすくなるかと言えば、活性化エネルギーの山を越えられるだけの

²² 化学反応や酵素反応だけではなく、例えば MM-MD の範疇のタンパク質のフォールディングも、レアイベントである。よって、レアイベントの扱いは、量子 FPMD と古典 MM-MD で、原理的には共通である。ところで、rare event の和訳はあまり見当たらず、「レアイベント」がそのまま用いられる。

高い運動エネルギーを持った分子の割合が増えるからである（第 13 章）。これは、次式のメチルジアゾニウムイオンの加水分解シミュレーションで採用された（Sato et al., 2008）。



この研究では、HF/6-31G レベルで、温度を 300 K → 1000 K → 700 K と変化させて、反応を起こしている。「反応系から生成系に至る過程を、高温ではあるが、拘束や束縛を掛けずに再現したこと」と、「S_N2 とは言え、ミクロに見れば、典型的な S_N2 だけではなく、S_N1-like な S_N2 も混在していることを示したこと」の二点で、注目を浴びた。

[2] 反応座標に沿った拘束・束縛

化学反応を起こすためのもう一つの方法は、反応経路に沿った反応の進行度を示す抽象的な「反応座標」を設定し、その反応座標の値に拘束・束縛を掛けることである。と一口に言っても、数多くの方法があるのだが、代表的かつ典型的なものは、「反応座標に柔らかい束縛ポテンシャルを掛けて、反応座標の値を特定の値付近に保つ、Umbrella sampling 法（アンブレラサンプリング法, Torrie & Valleau, 1977）」と「反応座標を完全に一定の値に拘束（固定）してしまう、Blue moon ensemble 法（BM 法, Carter et al., 1989, Sprik & Ciccotti, 1998）」²³ の二つだろう。両者とも、反応座標に沿った自由エネルギー変化を計算することができる²⁴。筆者らは、後者の BM 法を FMO-MD と組み合わせて実装し、メンシュトキン反応（Komeiji et al., 2009）、および、H₂CO の水和とアミノ化（Sato et al., 2010, 2012）の計算で利用した。なお、BM 法自体の、詳細な表式と実装は付録 14A1 を参照のこと。

ここでは、メンシュトキン反応の BM/FMO-MD の論文（Komeiji et al., 2009）を、簡単に紹介する。メンシュトキン反応は、次式で表されるが、



この論文では、(1)の反応が水中のみで起こることを計算で再現し、かつ、ミクロな視点でその理由付けを行うことを目的にした。そのために、真空中と水中で、式(1)の化

²³ 例えば、「私はビールを減多に飲みません」を、ちょっと詩的に、”I drink beer once in a blue moon”などと表現することがある。その表現に困って、レアイベントを起こすための方法を Blue moon 法と名付けたらしい。

²⁴ アンブレラサンプリングの束縛ポテンシャルを δ 関数にしたものが BM 法である、と言えなくもない。それに、減多に起こらないことを、無理に起こして、自由エネルギー変化を計算する、という基本的な考え方は両者に共通している。だが、BM 法は自由度が拘束の数だけ減るし、プログラム実装もかなり違う。だから、両者は、アルゴリズム的には、別の方法だと考えたほうが良い。

学反応の自由エネルギー変化 (Potential of Mean Force, PMF、詳細は付録 I4A1) を計算し、かつ、反応に伴う分子構造の変化を調べてみた。反応を記述する反応座標 (Reaction coordinate、 ξ) は、

$$\xi = R_{\text{C-Cl}} - R_{\text{N-C}}$$

である²⁵。これを反応座標として、 $\xi < 0$ から $\xi > 0$ まで値を増やしつつ BM 計算すれば、反応が進む様子と、それに伴う自由エネルギー変化を記述できる。この ξ を使って、真空中と水中で、自由エネルギープロファイルを描いてみた。結果、真空中ではエネルギーが高い遷移状態が、水中では下がり、かつ、反応系側にシフトすることが分かった。これは、実験通り、この反応が水中のみで起こることを示している。また、分子構造を調べると、生成物 Cl⁻ が水和構造を取って安定化していた。この結果は、「生成物の安定化で遷移状態が反応系に移動する」というハモンド則に合致している。このように、BM/FMO-MD でこの反応の本質的な部分を再現、かつ説明することができたわけである。

実は、その後、ABINIT-MP プログラムの FMO-MD 機能は、低分子やイオンの水和行為象解析や (Mori et al., 2012, Kato et al., 2014, Fujiwara et al., 2015)、アンモニアクラスターの振動状態 (Ninomiya et al., 2018) などに使われただけで、化学反応シミュレーションには応用されていない。一方、GAMESS では、DFTB ではあるが、たとえば、水和 Na や TrpCage タンパク質のような大き目の系の、100-200 ps の FMO-MD 計算が行われている (Nishimoto et al., 2015, 2017, Fedorov & Kitaura, 2018)。ただし、これらも化学反応シミュレーションではない。

というわけで、FMO-MD による化学反応解析は、2024 年時点では休眠状態に近いのだが、現在、水面下で復活を画策中である。

14.10. MM-MD と FPMD の融合

以上、FMO-MD 法について、原理、アルゴリズム、応用について説明した。最後に FMO-MD を少し離れて、現在の、MD 業界の動きの一部を展望してみたい。

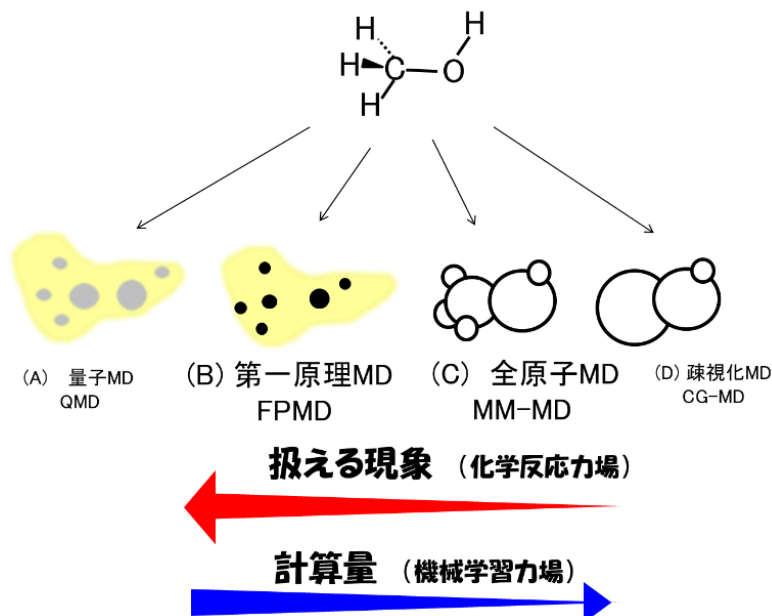
2024 年現在、化学反応解析などを目指して、MM-MD と FPMD の歩み寄りが進んでいる。それは、化学反応力場と機械学習力場 (Machine Learning Force Field, MLFF) の進歩でもたらされた。この状況は、渡邊 (2023) の新しい教科書「分子動力学法と原子間ポテンシャル」、および、分子シミュレーション学会誌アンサンブル特集号「機械学習ポテンシャル」(2024) に詳述されている。詳細はこれらの解説とその中の引用文献を読んでいただくことにして、ここでは、大雑把な状況を説明したい。

²⁵ この形の反応座標は、置換反応を記述するのによく使われる。

図 1.2.1 や図 14.2.1 の MD の分類図を少し変えて、最近の進歩を模式的に描いてみた (図 1)。

MM-MD からの視点では「計算量をあまり上げずに、FPMD 並みの情報が得られる」ことが、化学反応力場の進歩でできるようになりつつある。一方、FPMD からの視点では「扱える現象はそのままに、計算コストを MM-MD 並みに下げる」ことが機械学習力場 MLFF で可能になってきた。これらについて、以下で概観する。

図 14.10.1 化学反応力場と機械学習力場による MD の進歩



[1] 化学反応力場

「化学反応力場」という言葉は、ここでは、一般的に「化学反応を古典的な MM-MD でシミュレーションできるように作った力場パラメーター」を指すことにする。

第 1 章と第 5 章で説明したように、FPMD では電子状態を量子力学で解いているから、分極・電荷移動・化学結合生成と開裂などを記述でき、結果、化学反応シミュレーションができる。だが、量子力学、つまりシュレーディンガー方程式を解くために多大な計算資源を消費する。一方、MM-MD は、古典力学、つまりニュートン方程式を解くだけなので、計算速度は、FPMD とくらべて段違いに速い。とすると、MM-MD でも、分極・電荷移動・化学反応を記述できるように、力場の関数形やパラメーターを改良すれば良い。これが、化学反応力場の目指すところである。

だが、例えば、第 5 章で紹介した 2024 年時点の AMBER 力場は、化学反応力場ではない。原子電荷は固定、化学結合はバネまたは棒で固定、非共有結合原子対は LJ の r^{-12} 項で反発、という力場では化学反応は起こせない。化学反応力場では、はるかに複雑な関数形とパラメーターが必要になる。

化学反応力場は、古くからいろいろ作られて来たが、2024 年時点では、“Reactive Force Field (ReaxFF, Van Duin et al., 2001)”が、最も広く使われているようだ。ReaxFF は、2001 年の発表以来、改良を重ねて、性能と応用範囲を広げて来た。開発者が書いた解説論文は、Chenoweth et al. (2008) や Sentfitle et al. (2016) があ

る。ReaxFF の関数形とパラメーターは、非常に複雑なので、ここでは再録しない。最大の特徴は、結合次数 (bond order) が力場に組み込まれていることであろう。これにより、共有結合の生成・消滅を記述できるようになっている。ReaxFF は特に材料系で成果を挙げている。また、生体系では、例えば、核酸のラジカル反応解析などに利用されている。

補足： 次の MLFF の解説に先立ち、人工知能に関して、初歩的な事項をまとめておく。

人工知能 (Artificial Intelligence、AI)、機械学習 (Machine Learning、ML)、ニューラルネットワーク (Neural Network、NN)、深層学習 (Deep Learning、DL) の四つは、図 2 のベン図で示したように、 $AI \supset ML \supset NN \supset DL$ という関係である。それぞれの大雑把な定義は以下になる。

- ・ AI - 人間の脳の働きを、計算機で模倣したもの。
- ・ ML - AI のうち、脳の「学習」機能を模倣したもの。
- ・ NN - ML のうち、人間の神経回路網 (Neural network) に倣ったアルゴリズムを使っているもの。
- ・ DL - NN のうち、中間層の層が深いもの。

2006 年の DL の発表以来、2024 年の今日に至るまで、第 3 次 AI ブームによる情報革命が進んでいる。そこで、NN/DL のうち、一番わかりやすい、「教師あり学習」を模式的に説明してみる (図 3)。この図では、ペットの画像を見てその種類を判断するニューラルネットワークモデル (NN モデル、または Deep NN モデル、DNN) を例にしてある。NN モデルとは、図の○で示したノード (疑似神経細胞) が発火するかどうかを左右する、「重みパラメーターの集合」である。

教師あり学習では、ウサギ、ネコ、イヌなど、多くのラベル付き画像 (ペットの種

図 14.10. 2 人工知能用語

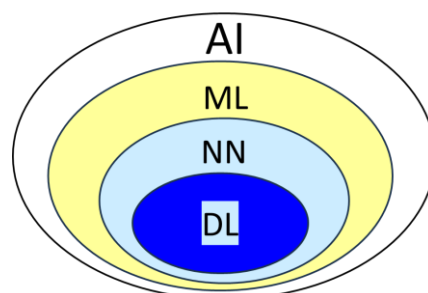
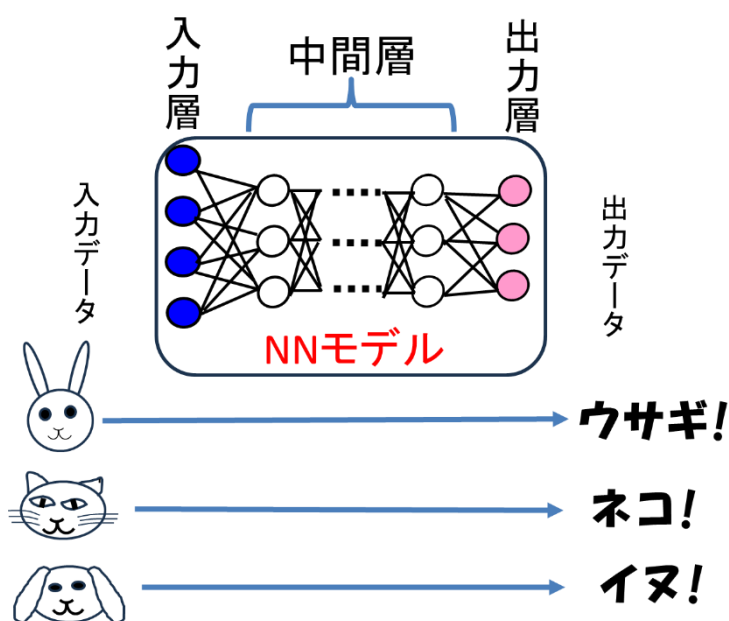


図 14.10. 3 深層学習 (教師あり学習)



の種類を判断するニューラルネットワークモデル (NN モデル、または Deep NN モデル、DNN) を例にしてある。NN モデルとは、図の○で示したノード (疑似神経細胞) が発火するかどうかを左右する、「重みパラメーターの集合」である。

教師あり学習では、ウサギ、ネコ、イヌなど、多くのラベル付き画像 (ペットの種

類名と画像)を教師データにする。そのデータを使って NN モデルを学習させ、画像を与えれば正解(そのペットの種類)が出せるようにパラメーターを最適化する。こうして作った学習済みのモデルに、ペットの画像を入力すれば、その種類を出力する、という仕組みである。

NN モデルのノードは、図 3 のように入力層、出力層、そして、その中間層に分類される。中間層は、第 2 次 AI ブームでは 1, 2 層程度だったが、第 3 次 AI ブームでの DL では、100 層以上が使われる。

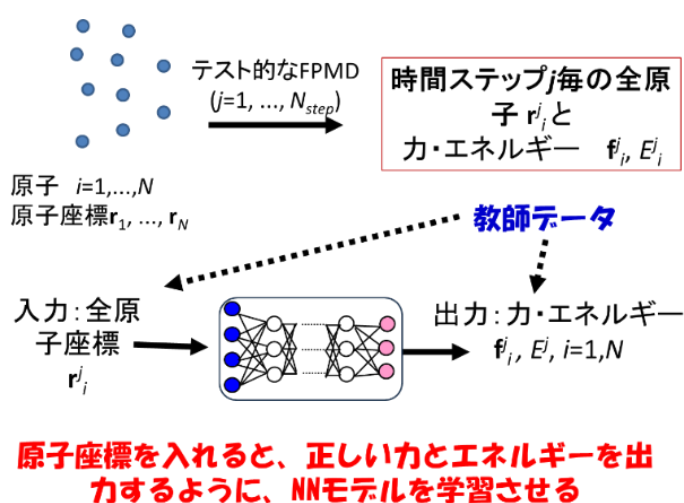
以下では、NN/DL を使った MD の高速化を説明する。

[2] 機械学習力場 MLFF

MLFF は、なんらかの形で機械学習 (ML) を利用して構築した力場パラメーターセットのことである。ML は、NN/DL 以外にも様々なアルゴリズムがあり、何を使っても MLFF と呼んで良いはずである。だが、ここでは、定義を狭めて、「ML として、NN (DL) を使い、FPMD 並みの精度を MM-MD 並みの計算時間で実現する」ための力場のことを MLFF と、また、MLFF を使った MD を MLMD と呼ぶことにする。

MLFF は、図 4 のような手続きで作成される。学習方法は、先に説明した、教師あり学習である。まず、テスト的な FPMD を行い、座標とそれに対応する力とエネルギーのデータを作成する²⁶。これらを教師データとして、対象系の座標データを入力すると、力とエネルギーを FPMD に近い精度で出力するように、NN モデル学習させる。

図 14.10. 4 MLFF の作成



MLFF を用いた MLMD で

は、学習済みの NN モデルで、力とエネルギーを計算し、それを使って、分子系の時間発展をシミュレーションする (図 5)。NN モデルを使うことで、FPMD よりもはるかに短い計算時間で、FPMD と同等のトラジェクトリーを得ることができる。

²⁶ 力だけでなく、エネルギーまで E_i のように原子 $i = 1, \dots, N$ の値として表記したのは、MLFF ではエネルギーを、各原子の持つ値として計算することが多いからである。

要するに、MLFF の肝は「座標 r を与えれば、 f と E を返す」ような NN モデルを作るのがわけである。だが、実は、図 4 みたいに、直接、個々の原子の 3 次元直交座標を入力して学習させるわけではない。というのは、それでは、作った力場に汎用性がないからだ。例えば、対象物質系のサイズを変えるだけで、新たに NN モデルを作り直さなければいけない。また、計算されるポテンシャルエネルギーの並進対称性も回転対称性も破れてしまう（安藤ら、2024）。それらの問題は、図 6 に示すように、3 次元直交座標 r に何らかの変換を施し（変換 A）、それを NN モデルに入力し、出力をまた変換して 3 次元の力 f に直す（変換 B）ことで、回避できる。

上述の座標変換も含めて、MLFF では、様々な工夫がされている。原子の周囲の環境を対称性関数で表現する（Behler & Parrinello, 2007）、原子配置をグラフで表す（Schütt et al., 2017, Takamoto et al., 2022）、などなど。もちろん、まだ様々な課題もあるようだ。それぞれの MLFF の詳細は、とても筆者には解説しきれない。本節の冒頭で挙げた解説を読んで欲しいし、日々電子出版される論文や科学ニュースをウォッチして欲しい。

なお、2024 年時点では、MLFF は無機材料系のシミュレーションに使われることが多い。有機分子系や生体分子系はやや遅れているが、あちこちで開発が進んでいるので、いずれは、実用的な MLFF が登場するだろう。

以上、最後に、FMO-MD から少し離れて、MM-MD と FPMD の融合について、大雑把に概観してみた。この世界の動きに FMO-MD も乗れるかどうかは、神のみぞ知る。

図 14.10. 5 MLMD

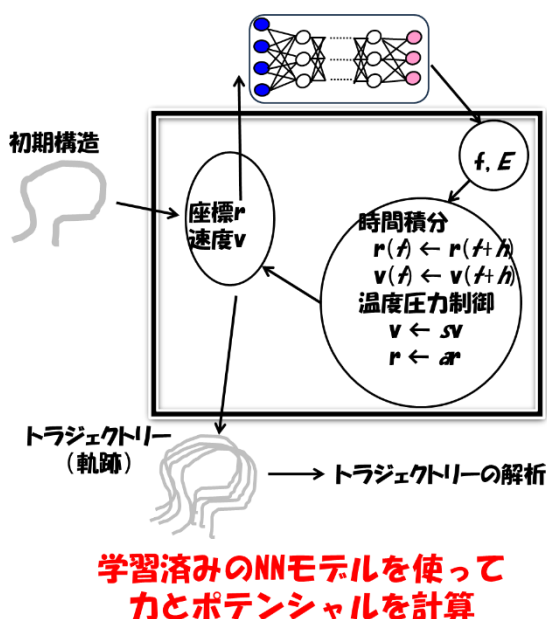
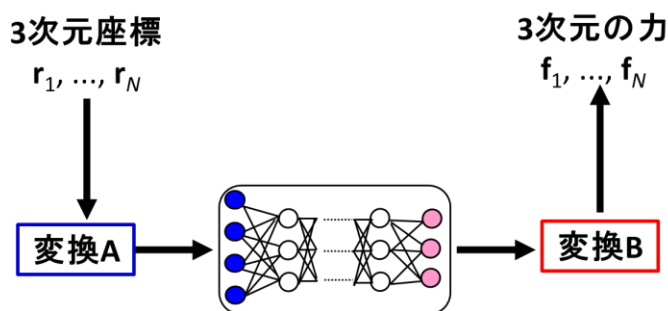


図 14.10. 6 MLFF の力の計算



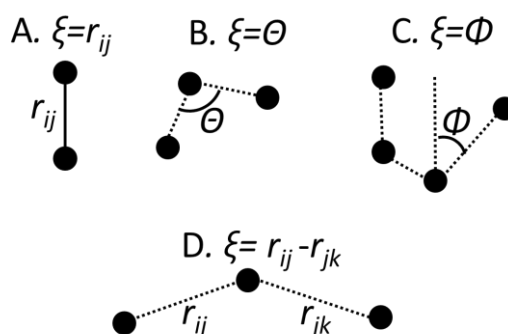
14.11. 第 14 章のまとめ

FMO 法は、タンパク質のような巨大系の量子化学的な電子状態計算法である。FMO 法でエネルギーと力を計算して MD を行う方法を、FMO-MD と呼ぶ。FMO-MD は FPMD の一種で、化学反応シミュレーションなどの使われている。現在、FPMD と MM-MD の融合が、機械学習を通じて進んでいるが、FMO-MD に関しては、模索中である。

付録 14A1. ブルームーンアンサンブル法

本文で紹介したブルームーンアンサンブル法 (BM 法、Carter et al., 1989, Sprik & Ciccotti, 1998) は、指定した反応座標 ξ に沿って分子構造を変化させつつ、その反応の自由エネルギー変化を計算する方法である。BM 法では、拘束力学と、「熱力学積分法 (thermodynamic integration, Kirkwood, 1935)」という自由エネルギー計算法を組み合わせ、実装する。なお、本付録は、Komeiji (2007) の内容を再構成したものである。

以下、[1] で熱力学積分法を一般的に説明し、続く [2] で BM 法とそのための拘束 MD を導入する。最後の [3] では、 ξ が「原子間距離」および「原子間距離の差 (本文 14.9 節で利用)」の二つの場合の BM 法のプログラムの実例を紹介する。

図 14A1.1 反応座標 ξ の例

[1] 熱力学積分法による自由エネルギー計算

まずは、熱力学積分法による自由エネルギー計算を簡単に紹介しておく。計算対象は、2.1 節と同じく、 $i=1, \dots, N$ の質点 (原子) からなる多体系で、質点 i の質量を m_i 、座標を $\mathbf{r}_i$ 、速度を $\mathbf{v}_i$ とする。反応座標 ξ は質点の分子構造、つまり、座標の関数とする。

$$\xi = \xi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (14A1.1)$$

この物質系の自由エネルギーを W と書くことにする。 W の値そのものを MD で求めることは難しく、大抵は、自由エネルギー変化を計算することになる。つまり、自由エネルギーを反応座標 ξ の関数 $W(\xi)$ として表せば良い。図 1 に反応座標の例をいくつか示す。これらの反応座標 (A. 二原子間の距離、B. 結合角、C. ねじれ角、D. 距離の差、など) が変化した場合の自由エネルギー変化のプロファイルを描きたいわけで

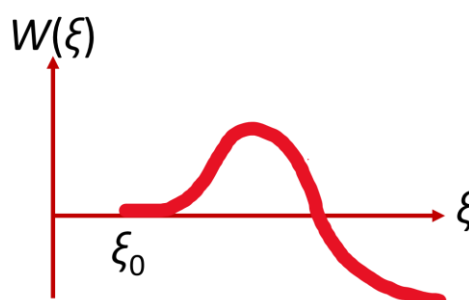
ある (図 2)。

図 2 のように、 ξ_0 を基準点にした、 ξ に沿った自由エネルギー変化 $W(\xi)$ は、次の式で求めることができる。

$$W(\xi) = \int_{\xi_0}^{\xi} \frac{\partial W}{\partial \xi'} d\xi' \quad (14A1.2)$$

この式の被積分関数 $\partial W(\xi)/\partial \xi$ を「平均力」(mean force)と呼ぶ。それを積分した、自由エネルギー変化 $W(\xi)$ を、Potential of Mean Force (PMF)と呼ぶ。そして、式(2)を利用して自由エネルギー変化を求める方法が、「熱力学的積分法」である。平均力の計算方法は様々であるが、BM 法では、[2]で説明するように、分子系の反応座標 ξ を拘束し、その拘束力を使って平均力を求める。様々な値の ξ に対して平均力を求め、最終的に、その平均力を熱力学積分法で数値積分して、PMF を求める。

図 14A1. 2 ξ に沿った自由エネルギープロファイル(PMF)の概念図。 ξ_0 を基準点にしている。



[2] BM 法の拘束 MD

さて、Sprik & Ciccotti (1998) の一般的な BM 法の公式を、証明は抜いて、結果だけ紹介する。反応座標 ξ (式 1) を特定の値 ξ' に拘束して、その平均力を計算する。Sprik & Ciccotti (1998) では、「分子系に課す拘束条件は 1 個のみ」である。よって反応座標は 1 個だけで、反応座標以外の拘束 (温度や結合長など) も、許されない。すなわち、座標の拘束条件は次式だけである。

$$\xi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - \xi' = 0 \quad (14A1.3)$$

これを時間微分すれば、速度の拘束条件が得られる。

$$\sum_{i=1}^N \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{v}_i = 0 \quad (14A1.4)$$

運動方程式は、原子 i にかかる通常の力 $\mathbf{f}_i$ (物質系のポテンシャルエネルギー U の距離微分) と拘束力 $\mathbf{G}_i$ を用いて表されるが、

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{f}_i + \mathbf{G}_i \quad (14A1.5)$$

それぞれは次式で定義する。

$$\mathbf{f}_i = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (14A1.6)$$

$$\mathbf{G}_i = -\lambda_R \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (14A1.7)$$

求めるべき平均力は、

$$\frac{\partial W}{\partial \xi'} = \frac{\langle Z^{-1/2} (-\lambda_R + k_B T K) \rangle_{\xi'}}{\langle Z^{-1/2} \rangle_{\xi'}} \quad (14A1.8)$$

である。ここで、 $\langle \rangle_{\xi'}$ は、反応座標 ξ を ξ' に拘束して MD を行い、時間平均を取ることを示す。 k_B はボルツマン定数で、 T は絶対温度である。また、 Z 、 λ_R 、 K の定義は以下の通り。

$$Z = \sum_{i=1}^N \frac{1}{m_i} \left(\frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \right)^2 \quad (14A1.9)$$

$$\lambda_R = \frac{1}{Z} \left[\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \dot{\mathbf{r}}_i \frac{\partial^2 \xi}{\partial \mathbf{r}_i \partial \mathbf{r}_j} \dot{\mathbf{r}}_j + \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{f}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \right] \quad (14A1.10)$$

$$K = \frac{1}{Z^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{m_i m_j} \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\partial^2 \xi}{\partial \mathbf{r}_i \partial \mathbf{r}_j} \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_j} \quad (14A1.11)$$

ただし、 $\partial^2 \xi / \partial \mathbf{r}_i \partial \mathbf{r}_j$ は、 $\partial^2 \xi / \partial \alpha_i \partial \beta_j$ ($\alpha, \beta = x, y, z$) を要素とする 3×3 行列である。記号は、できるだけ Sprik & Ciccotti (1998) の原報に合わせてあるが、 λ_R と K は変えた (原報ではそれぞれ λ と G)。 λ_R の添え字 R は、第 8 章に合わせて、「速度ではなく、座標 (R) の拘束力」であることを示している。また、 G ではなく K を使ったのは、拘束力 $\mathbf{G}$ と区別するためである。

以上、天下り式に導入した一連の式で、注目すべきは、式 (7) の拘束力 λ_R が、式 (10) により計算可能で、なおかつ、平均力 (8) の計算において最も重要な要素になっていることである。この平均力と拘束力の関係の証明は、Sprik & Ciccotti (1998) を参照のこと。

さて、式 (8) を使って平均力を求め、それを式 (2) で積分すれば PMF が求まるわけである。具体的には、以下のような手続きが必要である。

- a. 反応座標 ξ を特定の値 ξ' に設定し、拘束 MD を開始する。
 - b. しばらく平衡化する。
 - c. 平衡化が終わった時点で、 Z 、 λ_R 、 K のサンプルを開始する。
 - d. 十分なサンプルが取れた時点で MD を終了する。
 - e. 式 (8) を用いて ξ' における平均力を求める。
- f. ξ' の値を変えて、a-e を繰り返す。
- g. 欲しい ξ' の値が全て揃ったら、それを式 (2) で数値積分して、PMF を求める。

というわけで、以上の手続きでは、 ξ を様々な値に設定し、拘束 MD を行うことになる。この拘束 MD のアルゴリズムは、筆者は、SHAKE/RATTLE (第 8.6 節) を改造したも

のを使っている。そして、 λ_R は、式(10)で計算するのではなく、拘束 MD の過程の中間出力の値を使う（もっとも、式(10)で計算しても、数値誤差の範囲で同じ結果になる）。このブルームーン用時間積分アルゴリズムのコードは、速度ヴェルレ法では次のように書ける。SHAKE/RATTLE のコード 8.6.1 と本質的に同じである。

コード 14A1.1 ブルームーン用時間積分（速度ヴェルレ法）

```
MF_bottom = 0          ! 平均力 MF の分母と
MF_top = 0             ! 分子の初期化
DO i = 1, nstep
    v = v + h/2 * f/m    ! v(t+h/2)の計算
    r_old = r            ! r(t)を r_old に保存
    r = r + h * v        ! 拘束補正前の座標 r(t+h)
    CALL constr_c(ξ', r_old, r, v, λ_R)
                                ! 拘束(ξ=ξ')済みの
                                ! 座標 r(t+h) と拘束力 λ_R を計算
    CALL calforce (r, f)    ! 新しい座標 r で力 f を計算
    v = v + h/2 * f/Mm    ! 拘束補正前の速度 v(t+h)
    CALL constr_v(ξ', r, v) ! 速度の拘束補正

    Z = Σ_{i=1}^N 1/m_i (∂ξ/∂r_i)^2    ! Z と K を求める。式の形は、

    K = 1/Z^2 Σ_{i=1}^N Σ_{j=1}^N 1/(m_i m_j) ∂ξ/∂r_i ∂^2ξ/∂r_i ∂r_j ∂ξ/∂r_j    ! ξ の関数形に依存する。

    MF_bottom = MF_bottom + Z^{-1/2}    ! MF の分母
    MF_top = MF_top + [Z^{-1/2}*(-λ_R + k_b*T*K)]    ! MF の分子
END DO
MF = MF_top/MF_bottom ! 平均力 Mean Force (MF)を求める。
```

このコードで利用する constr_c と constr_v は、それぞれ、座標と速度を式(3)(4)に従って、拘束するサブルーチンである。この二つは反応座標 $\xi(r_1 \dots r_N)$ の関数形により変わるので、一般的な擬似コードは挙げない。だが、[3][4]で二つほど具体例を示す。また、拘束の精度は、座標については、式(3)が精度 ε で満たされるまで計算を繰り返せばよい。つまり、

$$|\xi(r_1 \dots r_N) - \xi'| < \varepsilon \quad (14A1.12)$$

が収束条件である。速度については、式(4)が ε_v を満たす条件を与えることになる。

$$\left| \sum_{i=1}^N \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{v}_i \right| < \varepsilon_v \quad (14A1.13)$$

ε と ε_v の関係式は、これまた、 $\xi(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_N)$ の関数形に依存する。

以上、BM 法について、一般的な表式とアルゴリズムについて説明した。次は、よく利用される反応座標の例二つについて、より具体的に説明する。

[3] BM 法の実装その 1: 反応座標が 2 原子間距離

BM 法の実装例として、まず、2 原子間距離の PMF の計算方法を紹介する。図 3 のように、一組の原子対 ij に注目し、その原子間距離 r_{ij} を反応座標 ξ とする。プログラムは、8.6 節で紹介した SHAKE/RATTLE で、拘束条件を一つだけにした、単純なものになる。この反応座標は、分子やイオンの会合などを対象に行われる。

以下では、[2] で一般的に導いた量や式を、この反応座標用に書き下す。なお、本節と次節では、簡便のために、

$$\boldsymbol{\rho}_* = \frac{\mathbf{r}_*}{r_*}$$

と略記する。 $\boldsymbol{\rho}_*$ は $\mathbf{r}_*$ 方向の大きさ 1 の単位ベクトルで、* は任意の添え字を表す。また、質量 m_i の逆数を w_i で表す。

$$w_i = \frac{1}{m_i}$$

さて、2 原子間拘束の場合の反応座標は

$$\xi = r_{ij} = \sqrt{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2} \quad (14A1.14)$$

座標と速度の拘束条件は、

$$r_{ij} - \xi = 0 \quad (14A1.15)$$

$$\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij} = 0 \quad (14A1.16)$$

拘束力は、

$$\mathbf{G}_i = -\lambda_R \boldsymbol{\rho}_{ij} \quad (14A1.17)$$

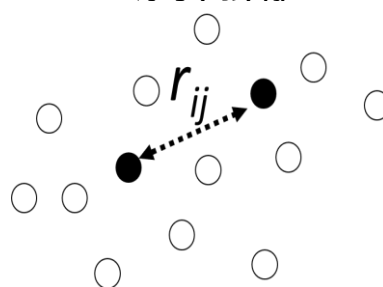
である。このとき、 Z は定数、 K は 0 になる。

$$Z = w_i + w_j \quad (14A1.18)$$

$$K = 0 \quad (14A1.19)$$

よって、平均力は、拘束力 λ_R を時間平均して符号を変えれば求まる。

図 14A1.3 反応座標が 2 原子間距離



$$\frac{\partial W}{\partial \xi'} = -\langle \lambda_R \rangle_{\xi'} \quad (14A1.20)$$

式(20)の λ_R は、すでに述べたように、プログラムでは式(10)で直接計算するのではなく、拘束アルゴリズム中に出て来た値を用いる（第 8.6 節の SHAKE/RATTLE の式 (8.6.17) を使って計算したもの）。しかし、次のように、式(10)を使って書き下せば、二原子間の拘束力の具体的な意味が分かる。

$$\lambda_R = \mu \frac{v_{ij}^2}{r_{ij}} + \left(\frac{m_j}{m_i+m_j} \mathbf{f}_i - \frac{m_i}{m_i+m_j} \mathbf{f}_j \right) \cdot \boldsymbol{\rho}_{ij} \quad (14A1.21)$$

ここで、 μ は換算質量 $m_i m_j / (m_i + m_j)$ 、 v_{ij} は ij 間の相対速度である。 $\mathbf{f}_i$ と $\mathbf{f}_j$ は、 ij 間相互作用だけでなく、周囲との相互作用も含むことに注意して欲しい。この式の第 1 項は遠心力、第 2 項は i と j に掛かる力を $\boldsymbol{\rho}_{ij}$ 方向に投影したものである。つまり、拘束力は、 i と j が、 $\boldsymbol{\rho}_{ij}$ 方向に離れたりくっついたりしないように打ち消すための力であることがわかる。

以上が二原子間距離を反応座標にした MB 法に必要な式である。実装は、収束条件もプログラムも、SHAKE/RATTLE（8.6 節、コード 8.6.2 と 3）を簡略化するだけなので、ここでは省略する。

[4] BM 法の実装その 2：反応座標が原子間距離の差

BM 法の別の実装例として、今度は、三つの原子 i, j, k に注目し、 ij 間距離 r_{ij} と kj 間距離 r_{kj} の差を反応座標に取る例を紹介する（図 4A）。この反応座標は、置換反応を記述するのに良く使われる（図 4B）。本文 14.10 節で紹介したメンシュトキン反応の計算は、この反応座標を使った。

反応座標の定義は

$$\xi = r_{ij} - r_{kj} = \sqrt{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2} - \sqrt{(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_j)^2} \quad (14A1.22)$$

座標と速度の拘束条件は、

$$r_{ij} - r_{kj} - \xi' = 0 \quad (14A1.23)$$

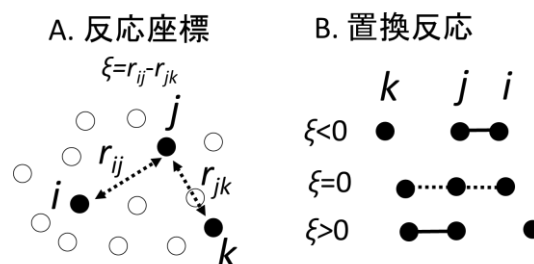
$$\boldsymbol{\rho}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij} - \boldsymbol{\rho}_{kj} \cdot \mathbf{v}_{kj} = 0 \quad (14A1.24)$$

拘束力は、

$$\mathbf{G}_i = -\lambda_R \boldsymbol{\rho}_{ij}$$

$$\mathbf{G}_j = \lambda_R (\boldsymbol{\rho}_{ij} - \boldsymbol{\rho}_{kj})$$

図 14A1.4 反応座標が原子間距離の差



$$\mathbf{G}_k = \lambda_R \mathbf{p}_{kj} \quad (14A1.25)$$

である。 $\mathbf{G}_i + \mathbf{G}_j + \mathbf{G}_k = 0$ になることに注意。また、式(11)の K は前節と同様に 0 だが、式(12)の Z は定数ではなく、MD の時間ステップ毎に変化する。

$$Z = w_i + w_j + 2w_k(1 - \mathbf{p}_{ij} \cdot \mathbf{p}_{kj}) \quad (14A1.26)$$

$$K = 0 \quad (14A1.27)$$

よって、 $Z^{1/2} \lambda_R$ と $Z^{1/2}$ をそれぞれ独立に平均してから、平均力を計算することが必要になる。

$$\frac{\partial W}{\partial \xi'} = - \frac{\langle Z^{-1/2} \lambda_R \rangle_{\xi'}}{\langle Z^{-1/2} \rangle_{\xi'}} \quad (14A1.28)$$

さて、この場合、拘束条件(23)(24)を満たす MD シミュレーションを行いつつ、拘束力 λ_R を計算する。MD の時間積分は、コード I をそのまま使う。だが、座標拘束サブルーチン `constr_r` と速度拘束のサブルーチン `constr_v` は、この反応座標専用のものが必要になる。この二つのサブルーチンのアルゴリズムは、例によって、8.6 節の SHAKE/RATTLE の座標拘束アルゴリズムに倣って導出する。以下では、8.6 節の記号や式を説明抜きで用いる。

座標拘束 `constr_r` は、shake (コード 8.6.2) に倣う。まず、拘束条件(2)が ε 以内に収まるという条件を課す。拘束力(4)を使うと、拘束後の座標 $\mathbf{r}_*(t+h)$ は、拘束前の座標 $\mathbf{r}_*^u(t+h)$ を用いて、以下のように書ける。

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i(t+h) &= \mathbf{r}_i^u(t+h) - L w_i \mathbf{p}_{ij}(t) \\ \mathbf{r}_j(t+h) &= \mathbf{r}_j^u(t+h) + L w_j (\mathbf{p}_{ij}(t) - \mathbf{p}_{kj}(t)) \\ \mathbf{r}_k(t+h) &= \mathbf{r}_k^u(t+h) + L w_k \mathbf{p}_{kj}(t) \end{aligned} \quad (14A1.29)$$

ただし、

$$L = \frac{\lambda_R h^2}{2} \quad (14A1.30)$$

とおいた。式(29)を拘束条件(23)に代入し、 L^2 以上の高次項を無視して L について解くと、以下の通り。

$$\begin{aligned} L &= \\ &\cong \frac{r_{ij}^u(t+h) - r_{kj}^u(t+h) - \xi'}{[(w_i + w_j) \mathbf{p}_{ij}(t) - w_j \mathbf{p}_{kj}(t)] \cdot \mathbf{p}_{ij}^u(t+\Delta t) + [(w_k + w_j) \mathbf{p}_{kj}(t) - w_j \mathbf{p}_{ij}(t)] \cdot \mathbf{p}_{kj}^u(t+h)} \end{aligned} \quad (14A1.31)$$

これを式(29)に代入し、次の収束条件を満たすまで $\mathbf{r}_* \rightarrow \mathbf{r}_*^u$ を繰り返す。

$$|r_{ij} - r_{kj} - \xi'| < \varepsilon \quad (14A1.32)$$

拘束力 λ_R は、次式で求まる。ただし、 α は反復計算を表す添え字である。

$$\lambda_R = \frac{2}{h^2} \sum_{\alpha} L_{\alpha} \quad (14A1.33)$$

一方、速度拘束サブルーチン constr_v のアルゴリズムは、サブルーチン rattle (コード 8.6.3) に倣っている。速度 $\mathbf{v}$ の時刻はすべて $t+h$ 、一方、座標 $\mathbf{p}$ の時刻は t なのに注意。拘束後の速度 $\mathbf{v}_*$ は拘束前の速度 $\mathbf{v}_*^u$ を用いて、以下のように書ける。

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i(t+h) &= \mathbf{v}_i^u(t+h) - P w_i \mathbf{p}_{ij} \\ \mathbf{v}_j(t+h) &= \mathbf{v}_j^u(t+h) + P w_j (\mathbf{p}_{ij}(t) - \mathbf{p}_{kj}(t)) \\ \mathbf{v}_k(t+h) &= \mathbf{v}_k^u(t+h) + P w_k \mathbf{p}_{kj}(t) \end{aligned} \quad (14A1.34)$$

ただし、

$$P = \frac{\lambda_v h}{2} \quad (14A1.35)$$

とおいた。式(35)を拘束条件(24)に代入すると、近似なしで P について解ける。

$$P = \frac{\mathbf{p}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij}^u - \mathbf{p}_{kj} \cdot \mathbf{v}_{kj}^u}{w_i + w_k + 2w_j(1 - \mathbf{p}_{ij} \cdot \mathbf{p}_{kj})} \quad (14A1.36)$$

BM 法の場合、拘束は 1 つしかないので、この P を式 (34) に代入すれば、拘束条件 (24) を満たす $\mathbf{v}_i, \mathbf{v}_j, \mathbf{v}_k$ が正確に求まる。ただし、疑似プログラムのコード 2 では、念のため、次の収束条件を満たすまで反復している。

$$|\mathbf{p}_{ij} \cdot \mathbf{v}_{ij} - \mathbf{p}_{kj} \cdot \mathbf{v}_{kj}| < \frac{\varepsilon}{h} \quad (14A1.37)$$

条件(37)は、8.6 節に倣って導いた収束条件であるが、(34)が正確な式であるため、計算機の精度に関わるような小さな ε を設定しない限り、一発でクリアできる。

以上、座標と速度の拘束サブルーチンは、それぞれ、コード 2, 3 になる。

コード 14A1.2: 座標拘束用サブルーチン

SUBROUTINE constr_c(ξ', R_old, R, V, λ_R)

入力	ξ'	!	反応座標の値=拘束値
	R_old	!	R(t) 前ステップ完了時の座標
	R	!	R(t+h) 拘束前の座標
	V	!	V(t+h/2) 拘束前の速度
出力	R	!	R(t+h) 拘束後の座標
	V	!	V(t+h/2) 拘束後の速度
	λ _R	!	座標に関する拘束力

L = 0 ! 後で、λ_Rに変換される

— 以下、原子 i, j, k について、R_{ij}-R_{kj} を ξ' の値に拘束する —

W_i = 1/M_i; W_j = 1/M_j; W_k = 1/M_k ! 質量の逆数


```

Rij_old = R_old(i)-R_old(j)    ! 時刻 t での相対座標
Rkj_old = R_old(k)-R_old(j)    !
Aij_old = Rij_old/|Rij_old|    ! R*_old 方向の単位ベクトル
Akj_old = Rkj_old/|Rkj_old|    ! 本文では ρ
DO iter = 0, maxiter    ! 繰り返し計算のループ
    Rij = R(i)-R(j)          ! 拘束前の相対座標
    Rkj = R(k)-R(j)          !
    delta = |Rij|-|Rkj| - ξ'    ! 精度判定用パラメータ
    If (|delta|<ε) EXIT    ! 精度は満たされているので、
                            ! ループを抜け出す。
    - 精度が不満足なので、以下の補正を i, j にほどこす -
    Aij = Rij /|Aij|          ! R*方向の単位ベクトル
    Akj = Rkj /|Akj|          !
    R1 = (Wi+Wj)*Aij_old - Wj*Akj_old
    R2 = (Wk+Wj)*Akj_old - Wj*Aij_old
    rr = delta/(R1.Aij+ R2.Akj)
    R(i) = R(i) - rr*Wi*Aij_old    ! 座標補正
    R(j) = R(j) - rr*Wj*(Aij_old- Akj_old)!
    R(k) = R(k) + rr*Wk*Akj_old    !
    L = L + rr
    rr = rr/h
    V(i) = V(i) - rr*Wi*Aij_old    ! 速度補正
    V(j) = V(j) - rr*Wj*(Aij_old- Akj_old)!
    V(k) = V(k) + rr*Wk*Akj_old    !
END DO
λR = 2*L/h**2    ! L を拘束力に変換

```

コード 14A1.3: 速度拘束用サブルーチン

```

SUBROUTINE constr_c(ξ', R, V)
  入力  ξ'    ! 反応座標の値=拘束値
         R    ! R(t+h)      拘束済の座標
         V    ! Vu(t+h)     拘束前の速度
  出力  V      ! V(t+h)      拘束後の速度

```

```

Wi = 1/Mi; Wj = 1/Mj; Wk = 1/Mk    ! 質量の逆数
Rij = R(i)-R(j)    ! 相対座標

```

```

Rkj = R(k)-R(j)          !
Aij = Rij /|Aij|          ! R*方向の単位ベクトル
Akj = Rkj /|Akj|          !
DO iter = 0, maxiter      ! 繰り返し計算のループ
    Vij = V(i)-V(j)        ! 拘束前の相対速度
    Vkj = V(k)-V(j)        !
    delta = Aij.Vij-Akj.Vkj    ! 精度判定用パラメータ
    IF (|delta|<ε/h) EXIT      ! 精度は満たされているので、
                                ! ループを抜け出す。
    - 精度が不満足なので、以下の補正を i,j にほどこす -
    rr = delta/(Wi+Wk+2*Wj*(1-Aij.Akj))
    V(i) = V(i) - rr*Wi*Aij    ! 速度補正
    V(j) = V(j) - rr*Wj*(Aij- Akj) !
    V(k) = V(k) + rr*Wk*Akj    !
END DO

```

以上、この付録では、ABINI-MP プログラムに実装した形の BM 法を紹介した。ここで紹介した、Sprik & Ciccotti (1998) のアルゴリズムでは、一個の反応座標しか扱うことができない。また、系に許される拘束は一個だけだから、共有結合長の SHAKE/RATTLE (8.6 節) や温度拘束法 (10.3.2 節) は、BM 計算と一緒にには利用できない。もっとも、BM 法自体は、その後、複数の反応座標を扱うことができるように拡張されているが (Coluzza et al., 2003)、ABINIT-MP には未導入である。このように制約はあるが、反応座標が 1 つだけでも、うまく使えば、いろいろな反応のシミュレーションが可能である。

第 14 章の参考文献

- 安藤康伸、清水康司、渡邊聡 (2024), アンサンブル 26, 40-47. 機械学習ポテンシャルのアモルファス系への適用と荷電欠陥・電場応答に対する試み.
- 古明地勇人 (2013), CICSJ Bull. 31, no. 3, 76-84. DOI:10.11546/cicsj.31.76. フラグメント分子軌道法を用いた分子シミュレーション: FMO-MD 法.
- 塚本貴志, 加藤幸一郎, 加藤昭史, 中野達也, 望月祐志, 福澤薫 (2015), J. Comput. Chem. Jpn. 14, 1-9. DOI:10.2477/jccj.2014-0039. 相互作用エネルギー成分分割解析機能 PIEDA の実装とタンパク質-リガンド間の相互作用解析.

- 中野達也、谷森泰一郎、加藤昭史、小池上繁、雨宮克樹、福澤薫 (2004), フラグメント分子軌道法入門: ABINIT-MP によるタンパク質の非経験的量子化学計算、アドバンスソフト.
- フェドロフ、D. G.、北浦和夫 (2014), https://www.cms-initiative.jp/mshyd/handson_8. フラグメント分子軌道法の基礎.
- 分子シミュレーション学会 (2024), アンサンブル Vol. 26, No. 1、特集「機械学習ポテンシャル」.
- 米澤貞次郎、永田親義、加藤博史、今村詮、諸熊けい治 (1983), 三訂量子化学入門 (上下)、化学同人.
- 渡邊孝信 (2023), 分子動力学法と原子間ポテンシャル, 森北出版.
- Aida, M., Yamataka, H., Dupuis, M. (1998), Chem. Phys. Lett. 292, 474-480. DOI:10.1016/S0009-2614(98)00706-4. Ab initio molecular dynamics simulations on the hydrolysis of methyl chloride with explicit consideration of three water molecules.
- Akinaga, Y., Kato, K., Nakano, T., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y. (2020), J. Comput. Chem. 41, 1416-1420. DOI:10.1002/jcc.26190. Fragmentation at sp^2 carbon atoms in fragment molecular orbital method.
- Amari, S., Aizawa, M., Zhang, J., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Iwasawa, Y., Nakata, K., Chuman, H., Nakano, T. (2006), J. Chem. Inf. Model. 46, 221-230. DOI:10.1021/ci050262q. VISCANA: Visualized Cluster Analysis of Protein-Ligand Interaction Based on the ab Initio Fragment Molecular Orbital Method for Virtual Ligand Screening.
- Behler, J., Parrinello, M. (2007), Phys. Rev. Lett. 98, 146401. DOI:10.1103/PhysRevLett.98.146401. Generalized Neural-Network Representation of High-Dimensional Potential-Energy Surfaces.
- Brorsen, K. R., Minezawa, N., Xu, F., Windus, T. L., Gordon, M. S. (2012), J. Chem. Theory Comput. 8, 5008-5012. DOI:10.1021/ct3007869. Fragment Molecular Orbital Molecular Dynamics with the Fully Analytic Energy Gradient.
- Coluzza, I., Sprik, M., Ciccotti, G., (2003), Mol. Phys. 101, 2885-2894. DOI:10.1080/00268970310001592746. Constrained reaction coordinate dynamics for systems with constraints.
- Car, R., Parrinello, M. (1985), Phys. Rev. Lett. 55, 2471-2474. DOI:10.1103/PhysRevLett.55.2471. Unified approach for molecular dynamics and density functional theory.
- Carter, E. A., Ciccotti, G., Hynes, J. T., Karpal, C. (1989). Chem. Phys.

- Lett. 156, 472–477. DOI:10.1016/S0009-2614(89)87314-2. Constrained reaction coordinate dynamics for the simulation of rare events.
- Chang, L., Ishikawa, T., Kuwata, K., Takada, S. (2013), J. Chem. Comput. 34, 1251–1257. DOI: 10.1002/jcc.23250. Protein-specific force field derived from the fragment molecular orbital method can improve protein–ligand binding interactions.
- Chenoweth, K., Van Duin, A. C. T., Goddard, W. A. (2008), J. Phys. Chem. A, 112, 5, 1040–1053. DOI:10.1021/jp709896w. ReaxFF Reactive Force Field for Molecular Dynamics Simulations of Hydrocarbon Oxidation.
- Cipot, C., Pohorille, A. (2007). Springer Series in Chemical Physics (CHEMICAL, volume 86), Free Energy Calculations – Theory and Applications in Chemistry and Biology. DOI:10.1007/978-3-540-38448-9. Springer Berlin, Heidelberg.
- Doi, H., Okuwaki, K., Mochizuki, Y., Ozawa, T., Yasuoka, K. (2017), Chem. Phys. Lett. 684, 427–432. DOI:10.1016/j.cplett.2017.07.032. Dissipative particle dynamics (DPD) simulations with fragment molecular orbital (FMO) based effective parameters for 1-Palmitoyl-2-oleoyl phosphatidyl choline (POPC) membrane.
- Fedorov, D. G. (2020), in “Quantum Mechanics in Drug Discovery (Heifetz, A., ed.)”, Humana Press. DOI:10.1007/978-1-0716-0282-9. Analyzing interactions with the fragment molecular orbital method.
- Fedorov, D. G. (2022), J. Chem. Phys. 157, 231001. DOI:10.1063/5.0131256. Parametrized quantum-mechanical approaches combined with the fragment molecular orbital method.
- Fedorov, D. G. (2023), Complete Guide to the Fragment Molecular Orbital Method in Gamess: From One Atom to a Million, at Your Service. World Scientific. DOI:10.1142/13063.
- Fedorov, D. G. (2024), ChemPhysChem, early view. DOI:10.1002/cphc.202400170. The Peptide Bond: Resonance Increases Bond Order and Complicates Fragmentation.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004a), J. Chem. Phys. 120, 6832–6840. DOI:10.1063/1.1687334. The importance of three-body terms in the fragment molecular orbital method.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004b), Chem. Phys. Lett. 389, 129–134. DOI:10.1016/j.cplett.2004.03.072. On the accuracy of the 3-body fragment molecular orbital method (FMO) applied to density functional

- theory.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2004c), *J. Chem. Phys.* 121, 2483–2490.
DOI:10.1063/1.1769362. Second order Møller-Plesset perturbation theory based upon the fragment molecular orbital method.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2007a), *J. Phys. Chem. A*, 111, 6904–6914.
DOI:10.1021/jp0716740. Extending the power of quantum chemistry to large systems with the fragment molecular orbital method.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2007b), *J. Comput. Chem.* 28, 222–237.
DOI:10.1002/jcc.20496. Pair interaction energy decomposition analysis.
- Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2009), *The fragment molecular orbital method - practical applications to large molecular systems*, CRC Press.
DOI:10.1201/9781420078497.
- Fedorov, D. G., Olson, R. M., Kitaura, K., Gordon, M. S., Koseki, S. (2004), *J. Comput. Chem.* 25, 872–880. DOI:10.1002/jcc.20018. A new hierarchical parallelization scheme: generalized distributed data interface (GDDI), and an application to the fragment molecular orbital method (FMO).
- Frenkel, D., Smit, D. (2002), *Understanding Molecular Simulation 2nd Ed. - from Algorithms to Applications*. DOI:10.1016/B978-0-12-267351-1.X5000-7. Academic Press.
- Fujita, T., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Nakano, T., Tanaka, S. (2009a), *Chem. Phys. Lett.* 478, 295–300. DOI:10.1016/j.cplett.2009.07.060. Accuracy of fragmentation in ab initio calculations of hydrated sodium cation.
- Fujita, T., Watanabe, H., Tanaka, S. (2009b), *J. Phys. Soc. Jpn.* 78, 104723. DOI:10.1143/JPSJ.78.104723. Ab initio Path Integral Molecular Dynamics Based on Fragment Molecular Orbital Method.
- Fujita, T., Nakano, T., Tanaka, S. (2011), *Chem. Phys. Lett.* 506, 112–116. DOI:10.1016/j.cplett.2011.02.055. Fragment molecular orbital calculations under periodic boundary condition.
- Fujiwara, T., Mori, H., Komeiji, Y., Mochizuki, Y. (2015) In "Proceedings of Computational Science Workshop 2014 (Tsuchida, E. ed.)", JPS Conf. Proc. 5, 011001. DOI:10.7566/JSPCP.5.011001. Fragment molecular orbital-based molecular dynamics study on hydrated Ln(III) ions.
- Fukuzawa, K., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Kato, A., Nakano, T., Tanaka, S.

- (2006), *J. Comput. Chem.*, 28, 948–960. DOI:10.1002/jcc.20399. Intra- and intermolecular interactions between cyclic-AMP receptor protein and DNA: Ab initio fragment molecular orbital study.
- Fukuzawa, K., Watanabe, C., Kurisaki, I., Taguchi, N., Mochizuki, Y., Nakano, T., Tanaka, S., Komeiji, Y. (2014), *Comput. Theor. Chem.* 1034, 7–16. DOI:10.1016/j.comptc.2014.02.002. Accuracy of the fragment molecular orbital (FMO) calculations for DNA: Total energy, molecular orbital, and inter-fragment interaction energy.
- Fukuzawa, K., Kurisaki, I., Watanabe, C., Okiyama, Y., Mochizuki, Y., Tanaka, S., Komeiji, Y. (2015), *Comput. Theor. Chem.* 1054, 29–37. DOI:10.1016/j.comptc.2014.11.020. Explicit solvation modulates intra- and inter-molecular interactions within DNA: electronic aspects revealed by the ab initio fragment molecular orbital (FMO) method.
- Fukuzawa, K., Tanaka, S. (2022), *Curr. Opin. Struct. Biol.* 72, 127–134. DOI:10.1016/j.sbi.2021.08.010. Fragment Molecular Orbital Calculations for Biomolecules.
- Gordon, M. S. (2017), *Fragmentation: toward accurate calculations on complex molecular systems*, Wiley, Chichester, U. K.
- Gordon, M. S., Fedorov, D. G., Pruitt, S. R., Slipchenko, L. V. (2012), *Chem. Rev.*, 112, 632–672. DOI:10.1021/cr200093j. Fragmentation Methods: A Route to Accurate Calculations on Large Systems.
- Heifetz, A. (2020), *Quantum Mechanics in Drug Discovery*, Humana Press. DOI:10.1007/978-1-0716-0282-9.
- Inadomi, Y., Nakano, T., Kitaura, K., Nagashima, U. (2002), *Chem. Phys. Lett.* 364, 139–143. DOI:10.1016/S0009-2614(02)01291-5. Definition of molecular orbitals in fragment molecular orbital method.
- Inadomi, Y., Maki, J., Honda, H., Takami, T., Kobayashi, T., Aoyagi, M., Minami, K. (2013), *J. Comput. Chem.*, Jpn., 12, 145–155. DOI:10.2477/jccj.2012-0031. Performance tuning of parallel fragment molecular orbital program (openfmo) for effective execution on k-computer.
- Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Amari, S., Nakano, T., Tokiwa, T., Tanaka, S., Tanaka, K. (2007), *Theor. Chem. Acc.* 118, 937–945. DOI:10.1007/s00214-007-0374-7. Fragment interaction analysis based on local MP2.
- Ishikawa, T., Ishikura, T., Kuwata, K. (2009), *J. Comput. Chem.* 30, 2594–2601.

- DOI:10.1002/jcc.21265. Theoretical study of the prion protein based on the fragment molecular orbital method.
- Ishikawa, T., Hayakawa, D., Miyamoto, H., Ozawa, M., Ozawa, T., Ueda, K. (2015), *Carbohydrate Res.* 417, 72-77.
- DOI:10.1016/j.carres.2015.09.006. Ab initio studies on the structure of and atomic interactions in cellulose III_I crystals.
- Kato, Y., Fujiwara, T., Komeiji, Y., Nakano, T., Mori, H., Okiyama, Y., Mochizuki, Y. (2014), *CBI J.* 14, 1-13. DOI: 10.1273/cbij.14.1. Fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations on hydrated Cu(II) ion.
- Kirkwood, J. G. (1935), *J. Chem. Phys.* 3, 300-313. DOI:10.1063/1.1749657. Statistical Mechanics of Fluid Mixtures.
- Kitaura, K., Morokuma, K. (1976), *Int. J. Quant. Chem.* 10, 325-340. DOI:10.1002/qua.560100211. A new energy decomposition scheme for molecular interactions within the Hartree-Fock approximation.
- Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., Nakano, T., Uebayasi, M. (1999a), *Chem. Phys. Lett.* 313, 701-706. DOI:10.1016/S0009-2614(99)00874-X. Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules.
- Kitaura, K., Sawai, T., Asada, T., Nakano, T., Uebayasi, M. (1999b), *Chem. Phys. Lett.* 312, 319-324. DOI:10.1016/S0009-2614(99)00937-9. Pair interaction molecular orbital method: an approximate computational method for molecular interactions.
- Kitaura, K., Sugiki, S., Nakano, T., Komeiji, Y., Uebayasi, M. (2001), *Chem. Phys. Lett.* 336 (2001), 163-170. DOI:10.1016/S0009-2614(01)00099-9. Fragment molecular orbital method: analytical energy gradients.
- Kitoh-Nishioka, H., Ando, K. (2015), *Chem. Phys. Lett.* 621, 96-101. DOI:10.1016/j.cplett.2014.12.057. Charge-transfer matrix elements by FMO-LCMO approach: Hole transfer in DNA with parameter tuned range-separated DFT.
- Kitoh-Nishioka, H., Shigeta, Y., Ando, K. (2020), *J. Chem. Phys.* 153, 104104. DOI:10.1063/5.0018423. Tunneling matrix element and tunneling pathways of protein electron transfer calculated with a fragment molecular orbital method.
- Kobori, T., Sodeyama, K., Otsuka, T., Tateyama, Y., Tsuneyuki, S. (2013), *J. Chem. Phys.* 139, 094113. DOI:10.1063/1.481859. Trimer effects in

- fragment molecular orbital-linear combination of molecular orbitals calculation of one-electron orbitals for biomolecules.
- Komeiji, Y. (2007), CBI J. 7, 12-23. DOI:10.1273/cbij.7.12. Implementation of the blue moon ensemble method.
- Komeiji, Y. (2009) in "The Fragment Molecular Orbital method: practical applications to large molecular systems (Fedorov, D. G. & Kitaura, K, eds.)," pp. 119-132, CRC Press, London. DOI:10.1201/9781420078497 Chapter 6 FMO-MD: An ab initio-based molecular dynamics of large systems.
- Komeiji, Y., Ishikawa, T. (2021) in "Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method - Enhanced Performance and Applicability - (Mochizuki, Y., Tanaka, S., and Fukuzawa, K., eds.)," pp. 379-388, Springer Singapore. DOI:10.1007/978-981-15-9235-5_4. Chapter 19: FMO interfaced with Molecular Dynamics simulation.
- Komeiji, Y., Nakano, T., Fukuzawa, K., Ueno, Y., Inadomi, Y., Nemoto, T., Uebayasi, M., Fedorov, D. G., Kitaura, K. (2003), Chem. Phys. Lett. 372, 342-347. DOI:10.1016/S0009-2614(03)00430-5. Fragment molecular orbital method: application to molecular dynamics simulation, "ab initio FMO-MD."
- Komeiji, Y., Inadomi, Y., Nakano, T. (2004), Comput. Biol. Chem., 28, 155-161. DOI:10.1016/j.compbiolchem.2004.01.003. PEACH 4 with ABINIT-MP: a general platform for classical and quantum simulations of biological molecules.
- Komeiji, Y., Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Yamataka, H., Nakano, T. (2009a) J. Comput. Chem. 30, 40-50. DOI:10.1002/jcc.21025. Fragment Molecular Orbital method-based Molecular Dynamics (FMO-MD) as a simulator for chemical reactions in explicit solvation.
- Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T., Fedorov, D. G. (2009b) J. Mol. Struct.: THEOCHEM 898, 2-7. DOI:10.1016/j.theochem.2008.07.001. Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD), a quantum simulation tool for large molecular systems.
- Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T. (2010) Chem. Phys. Lett. 484, 380-386. DOI:10.1016/j.cplett.2009.11.045. Three-body expansion and generalized dynamic fragmentation improve the Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD).
- Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T., Mori, H. (2012) in "Molecular

- Dynamics – Theoretical Developments and Applications in Nanotechnology and Energy (Wang, L., ed.),” pp. 3–24. InTech, Rijeka, Croatia. DOI: 10.5772/35247. Chapter 1: Recent advances in fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations.
- Komeiji, Y., Fujiwara, T., Okiyama, Y., Mochizuki, Y. (2013) CBI J. 13, 45–57. DOI:10.1273/cbij.13.45. Dynamic fragmentation with static fragments (DF/SF) algorithm designed for ab initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations of polypeptides.
- Kurisaki, I., Fukuzawa, K., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Nakano, T., Imada, J., Chmielewski, A., Rothstein, S. M., Watanabe, H., Tanaka, S. (2007) Biophys. Chem. 130, 1–9. DOI: 10.1016/j.bpc.2007.06.011. Visualization analysis of inter-fragment interaction energies of CRP–cAMP–DNA complex based on the fragment molecular orbital method.
- Komeiji, Y., Okiyama Y., Mochizuki, Y., Fukuzawa, K. (2017), CBI J. 17, 72–84. DOI:10.1273/cbij.17.72. Explicit solvation of a single-stranded DNA, a binding protein, and their complex: a suitable protocol for fragment molecular orbital calculation.
- Matsuoka, S., Sakakura, K., Akinaga, Y., Akisawa, K., Okuwaki, K., Doi, H., Mochizuki, Y. (2024), J. Comput. Chem. 45, 898–902. DOI:10.1002/jcc.27297. Enhancement of energy decomposition analysis in fragment molecular orbital calculations.
- Møller, C., Plesset, M. S. (1934), Phys. Rev. 46, 618–622. DOI:10.1103/PhysRev.46.618. Note on an approximation treatment for many-electron systems.
- Mochizuki, Y., Koikegami, S., Nakano, T., Amari, S., Kitaura, K. (2004a), Chem. Phys. Lett. 473–479. DOI:10.1016/j.cplett.2004.08.082. Large scale MP2 calculations with fragment molecular orbital scheme.
- Mochizuki, Y., Nakano, T., Koikegami, S., Tanimori, S., Abe, Y., Nagashima, U., Kitaura, K. (2004b), Theor. Chem. Acc. 112, 442–452. DOI:10.1007/s00214-004-0602-3. A parallelized integral-direct second-order Møller-Plesset perturbation theory method with a fragment molecular orbital scheme.
- Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Kato, A., Tanaka, S., Kitaura, K., Nakano, T. (2005), Chem. Phys. Lett. 410, 4–6. DOI:10.1016/j.cplett.2005.05. 1A configuration analysis for fragment interaction.

- Mochizuki, Y., Komeiji, Y., Ishikawa, T., Nakano, T., Yamataka, H. (2007), Chem. Phys. Lett. 437, 66-72. DOI:10.1016/j.cplett.2007.02.016. A fully quantum mechanical simulation study on the lowest n- π^* state of hydrated formaldehyde.
- Mochizuki, Y., Tanaka, S., Fukuzawa, K. (2021), Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method - Enhanced performance and applicability. Springer. DOI:10.1007/978-981-15-9235-5.
- Molecular Operating Environment, MOE (2019), Chemical Computing Group ULC, Montreal, QC, Canada. <https://www.chemcomp.com/en/Products.htm>.
- Mori, H., Hirayama, N., Komeiji, Y., Mochizuki, Y. (2012) Comput. Theor. Chem. 986, 30-34. DOI:10.1016/j.comptc.2012.02.008. Differences in hydration between cis- and trans-platin: Quantum insights by ab initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD).
- Nakai, H., Kobayashi, M., Yoshikawa, T., Seino, J., Ikabata, Y., Nishimura, Y. (2023), J. Phys. Chem. A 2023, 127, 589-618. DOI:10.1021/acs.jpca.2c06965. Divide-and-Conquer Linear-Scaling Quantum Chemical Computations.
- Nakano, T., Kaminuma, T., Sato, T., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. (2000), Chem. Phys. Lett. 318, 614-618. DOI:10.1016/S0009-2614(00)00070-1. Fragment molecular orbital method: application to polypeptides.
- Nakano, T., Kaminuma T., Sato, T., Fukuzawa, K., Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K. (2002), Chem. Phys. Lett. 351, 475-480. DOI:10.1016/S0009-2614(01)01416-6. Fragment molecular orbital method: use of approximate electrostatic potential.
- Nakano, T., Mochizuki, Y., Yamashita, K., Watanabe, C., Fukuzawa, K., Segawa, K., Okiyama, Y., Tsukamoto, T., Tanaka, S. (2012), Chem. Phys. Lett. 523, 128-133. DOI:10.1016/j.cplett.2011.12.004. Development of the four-body corrected fragment molecular orbital (FMO4) method.
- Ninomiya, M., Doi, H., Matsumoto, Y., Mochizuki, Y., Komeiji, Y. (2020), Bull. Chem. Soc. Jpn. 93, 553-560. DOI:10.1246/bcsj.20190320. Ab initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations of $(\text{NH}_3)_{32}$ cluster: effects of electron correlation.
- Nishimoto, Y., Irle, S. (2021), in Recent Advances of Fragment Molecular Orbital Method (Mochizuki et al. eds), pp. 459-489. DOI:10.1007/978-981-15-9235-5_23. The FMO-DFTB Method.

- Nishimoto, Y., Fedorov, D. G., Irle, S. (2014), J. Chem. Theor. Comput. 10, 4801-4812. DOI:10.1021/ct500489d. Density-Functional Tight-Binding Combined with the Fragment Molecular Orbital Method.
- Nishimoto, Y., Nakata, H., Fedorov, D. G., Irle, S. (2015), J. Phys. Chem. Lett. 6, 5034-5039. DOI:10.1021/acs.jpclett.5b02490. Large-Scale Quantum-Mechanical Molecular Dynamics Simulations Using Density-Functional Tight-Binding Combined with the Fragment Molecular Orbital Method.
- Nishimoto, Y., Fedorov, D. G. (2017), J. Comput. Chem. 38, 406-418. DOI:10.1002/jcc.24693. Three-body expansion of the fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding.
- Nishioka, H., Ando, K. (2011), J. Chem. Phys. 134, 204109. DOI:10.1063/1.3594100. Electronic coupling calculation and pathway analysis of electron transfer reaction using ab initio fragment-based method. I. FMO-LCMO approach.
- Obara, S., Saika, A. (1986), J. Chem. Phys. 84, 3963-3974. DOI:10.1063/1.450106. Efficient recursive computation of molecular integrals over Cartesian Gaussian functions.
- Okamoto, T., Ishikawa, T., Koyano, Y., Yamamoto, N., Kuwata, K., Nagaoka, M. (2013), Bull. Chem. Soc. Jap., 86, 210-222. DOI:10.1246/bcsj.20120216. A Minimal Implementation of the AMBER-PAICS Interface for Ab Initio FMO-QM/MM-MD Simulation.
- Okiyama, Y., Tsukamoto, T., Watanabe, C., Fukuzawa, K., Tanaka, S., Mochizuki, Y. (2013), Chem. Phys. Lett. 566, 25-31. DOI:10.1016/j.cplett.2013.02.020. Modeling of peptide-silica interaction based on four-body corrected fragment molecular orbital (FM04) calculations.
- Okiyama, Y., Watanabe, H., Fukuzawa, K., Nakano, T., Mochizuki, Y., Ishikawa, T., Ebina, K., Tanaka, S. (2009), Chem. Phys. Lett. 467, 417-423. 10.1016/j.cplett.2008.11.044. Application of the fragment molecular orbital method for determination of atomic charges on polypeptides. II. Towards an improvement of force fields used for classical molecular dynamics simulations.
- Okuwaki, K., Doi, H., Mochizuki, Y. (2018), J. Comput. Chem. Jpn. 17, 102-109. DOI:10.2477/jccj.2017-0048. An automated framework to evaluate effective interaction parameters for dissipative particle dynamics

- simulations based on the fragment molecular orbital (FMO) method.
- Paciotti, R., Marrone, A., Coletti, C., Re, N. (2023), *J. Comput.-aided Mol. Des.* 371, 707–719. DOI:10.1007/s10822-023-00532-2. Improving the accuracy of the FMO binding affinity prediction of ligand-receptor complexes containing metals.
- Saitou, S., Iijima, J., Fujimoto, M., Mochizuki, Y., Okuwaki, K., Doi, H., Komeiji, Y. (2018), *CBI J.* 18, 58–69. DOI:10.1273/cbij.18.58. Application of TensorFlow to recognition of visualized results of fragment molecular orbital (FMO) calculations.
- Sato, M., Yamataka, H., Komeiji, Y., Mochizuki, Y., Ishikawa, T., Nakano, T. (2008), *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 2396–2397. DOI: 10.1021/ja710038c. How does an S_N2 reaction take place in solution? Full Ab initio MD simulations for the hydrolysis of the methyl diazonium ion.
- Sato, M., Yamataka, H., Komeiji, Y., Nakano, T., Mochizuki, Y. (2010), *Chem. Eur. J.* 16, 6430–6433. DOI:10.1002/chem.201000442. Does Amination of Formaldehyde Proceeds through Zwitterionic Intermediate in Water? FMO-MD Simulations by using Constraint Dynamics.
- Sato, M., Yamataka, H., Komeiji, Y., Mochizuki, Y. (2012), *Chem. Eur. J.*, 18, 9714–9721. DOI:10.1016/j.comptc.2012.02.008. FMO-MD Simulations on Hydration of Formaldehyde in Water Solution with Constraint Dynamics.
- Schütt, K., Arbabzadah, F., Chmiela, S., Müller, K. R., Tkatchenko, A. (2017), *Nat. Commun.* 8. DOI:10.1038/ncomms13890. Quantum-chemical insights from deep tensor neural networks.
- Senftle, T., Hong, S., Islam, M. et al. (2016), *npj Comput Mater* 2, 15011 (2016). DOI:10.1038/npjcompumats.2015.11. The ReaxFF reactive force-field: development, applications and future directions.
- Sprink, M., Cicotti, G. (1998). *J. Chem. Phys.* 109, 7737–7744. DOI:10.1063/1.477419. Free energy from constraint molecular dynamics.
- Sugiki, S., Kurita, N., Sengoku, S., Sekino, H. (2003), *Chem. Phys. Lett.* 382, 611–617. DOI:10.1016/j.cplett.2003.10.087. Fragment molecular orbital method with density functional theory and DIIS convergence acceleration.
- Szabo, A., Ostlund, N. S. (1996), *Modern Quantum Chemistry*, Second ed., Dover, NY.
- Tanaka, S., Mochizuki, Y., Komeiji, Y., Okiyama, Y., Fukuzawa, K. (2014) *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16, 10310–10344. DOI:10.1039/c4cp00316k.

- Electron-correlated fragment-molecular-orbital calculations for biomolecular and nano systems.
- Takami, T., Maki, Y., Ooba, J., Inadomi, Y., Honda, H., Kobayashi, T., Nogita, R., Aoyagi, M. (2007), arXiv:cs/0701075.
DOI:10.48550/arXiv.cs/0701075. Open-architecture implementation of fragment molecular orbital method for peta-scale computing.
- Takamoto, S., Shinagawa, C., Motoki, D. et al. (2022), Nat Commun 13, 2991.
DOI:10.1038/s41467-022-30687-9 Towards universal neural network potential for material discovery applicable to arbitrary combination of 45 elements.
- Takaya, D., Watanabe, C., Nagase, S., Kamisaka, K., Okiyama, Y., Moriwaki, H., Yuki, H., Sato, T., Kurita, N., Yagi, Y., Takagi, T., Kawashita, N., Takaba, K., Ozawa, T., Takimoto-Kamimura, M., Tanaka, S., Fukuzawa, K., Honma, T. (2021), J. Chem. Inf. Model. 61, 777-794.
DOI:10.1021/acs.jcim.0c01062. FMODB: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method.
- Torrie, G. M., Valleau, J. P., (1977), J. Comput. Phys. 23, 187-199.
DOI:10.1016/0021-9991(77)90121-8. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling.
- Tsuneyuki, S., Kobori, T., Akagi, K., Sodeyama, K., Terakura, T., Fukuyama, H. (2009), Chem. Phys. Lett. 476, 104-108.
DOI:10.1016/j.cplett.2009.05.069. Molecular orbital calculation of biomolecules with fragment molecular orbitals.
- Van Duin, A. C. T., Dasgupta, S., Lorant, F., Goddard, W. A. (2001), J. Phys. Chem. A. 105, 9396-9409. DOI:10.1021/jp004368u. ReaxFF: A Reactive Force Field for Hydrocarbons.
- Watanabe, C., Fukuzawa, K., Okiyama, Y., Tsukamoto, T., Kato, A., Tanaka, S., Mochizuki, Y., Nakano, T. (2013), J. Mol. Graph. Model. 41, 31-42.
DOI:10.1016/j.jmgm.2013.01.006. Three- and four-body corrected fragment molecular orbital calculations with a novel subdividing fragmentation method applicable to structure-based drug design.
- Watanabe, C., Watanabe, H., Okiyama, Y., Takaya, D., Fukuzawa, K., Tanaka, S., Honma, T. (2019), CBI J. 19, 5-18. DOI:10.1273/cbij.19.5.
Development of an automated fragment molecular orbital (FMO) calculation protocol toward construction of quantum mechanical

calculation database for large biomolecules.

Wang, I. S. J., Karplus, M. (1973), J. Am. Chem. Soc. 95, 8160-8164.

DOI:10.1021/ja00805a033. Dynamics of organic reactions.

Yamada, H, Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Okiyama Y., Komeiji, Y. (2017)

Comput. Theor. Chem. 1101, 46-54. DOI:10.1016/j.comptc.2016.12.008.

Fragment molecular orbital (FMO) calculations on DNA by a scaled third-order Moller-Plesset perturbation (MP2.5) scheme.

Yamataka, H., Aida, M., Dupuis, M. (1999), Chem. Phys. Lett. 353, 310-316.

DOI:10.1016/S0009-2614(98)01440-7. One transition state leading to two product states: ab initio molecular dynamics simulations of the reaction of formaldehyde radical anion and methyl chloride.

初版あとがき

筆者は、大学院では実験生化学の研究室に所属していた。それを言い訳にするわけではないが、計算科学の基礎的、常識的な知識と理解に欠けていることを、常に痛感してきた。

もちろん、筆者のように、学生時代の出身研究室とは、大なり小なり違った分野に身を置く研究者は、珍しくはない。それに、筆者の場合、研究方法が生化学実験から計算科学手法に変わっただけで、研究対象がタンパク質や核酸であることには変わりはない。

とは言うものの、あちこちの論文を読んでやっと探し出した知識や、自分でいろいろ工夫して編み出したノーハウが、計算科学のラボ出身者にはただの常識だった、という経験を何度したことか。

本書は、筆者が、定年退職を前にして、

「もし、自分が、大学院生ぐらいの時分に、この程度の基礎的なことを常識として理解していたなら、もう少しましな研究人生が送れたかも知れないのに…」

と悔やむ内容を書き連ねたものである。だから、専門家には、当たり前で、古いことがほとんどである。副題を「いまさら訊けない MD の常識」とでもしたいところだ。

だが、温故知新という言葉もある。MD の基礎的・常識的なことでも、調べれば調べるほど、知らない、わからないことが出てきて、永遠に収集がつきそうにない。序でも書いたように、基礎こそが難しいのである。それに、筆者自身がプログラム実装したことがない、あるいは使ったことがない方法の記述には、どうしても、不安が残る。そこで、開き直って、わからないことはわからない、自信がないところは自信がない旨、記述しておいた。そういう部分について、読者が答えを教えてくれると嬉しい。

ところで、本書自体が電子出版であるが、引用した文献のほとんどは、紙だけでなく電子ファイルとしてインターネットから入手できる。中には、紙媒体自体が存在しない資料もある。紙の時代は終わった、などと言うつもりは毛頭ないが、少なくとも科学技術の世界では、もはや電子文献のほうが主流である。おりしも、ChatGPT などの生成 AI が、世界に衝撃を与えている。生成 AI のモデルはインターネット上の莫大な電子データを学習して作られるのだから、本書だって、少しは肥やしになるかも、知らんけど。

2023 年 7 月 著者

第2版あとがき

2023年夏に出版した本書初版では、古典分子動力学法に関する記述に終始していて、量子化学的な第一原理分子動力学法にはほとんど触れなかった。量子化学的な内容を網羅する力は筆者にはないし、古典計算で完結させるほうが、本としてのまとまりも良い、と、考えたからである。だが、その後、気が変わり、第一原理計算の話を第14章として付け加え、この第2版にした。気が変わった理由は二つほどある。

一つは、筆者が古典分子動力学法を主に研究していたのは20世紀中であり、21世紀には矛先を変えて、フラグメント分子軌道法(FMO法)による生体分子の電子状態計算と、FMOを使った第一原理分子動力学法(FMO-MD法)の開発に取り組んで来た、という事情である。自分のメインの仕事を書かない、というのも変な話である。

もう一つは、現在、第一原理分子動力学を、機械学習などを使って高速化する試みがあちこちで進んでいる。これに少しは触れておきたい、と思ったからである。

ということで、第14章は、第一原理・量子化学計算や機械学習の莫大な研究の中で、筆者が関わったり見聞したりした、ほんの狭い面を記述しただけである。こういう見方もあるね、程度の気持ちで気楽に読んでいただけると幸いである。

2024年11月 著者

著者略歴

古明地勇人(こめいじゆうと)

1963 山梨県生まれ。

1987 東京大学農学部農業生物学科卒業。

1992 東京大学大学院理学系研究科植物学専攻修了。博士(理学)。

1992 通商産業省工業技術院電子技術総合研究所入所。

2001 改組により、独立行政法人(現・国立研究開発法人)産業技術総合研究所・主任研究員。

2024 産業技術総合研究所・キャリアエキスパート、現在に至る。

(2025 定年退職予定。)

2024年現在、立教大学連携大学院化学専攻客員教授、埼玉大学工学部応用化学学科非常勤講師、大阪大学薬学部招へい教員を兼務。

分子動力学法の基礎 (CBI eBook No. 6)

著者 古明地勇人

第1版	2023年8月1日
更訂A	2004年1月26日
第2版	2024年11月5日
更訂A	2024年12月13日
更訂B	2025年3月11日

Copyright 2023-2025 Yuto Komeiji

ISBN 978-4-910628-07-3

発行 CBI 学会出版 <https://cbi-society.org/>

本著作物の著作権は著者にあり、CBI 学会は、本著作物に関する、複製、配布、改変、再出版の権利を持ちます。本著作物はクリエイティブ・コモンズ [表示 4.0 国際] ライセンスの下に提供されています。

