法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2025-01-03

レプリカ交換法による長鎖状分子のモンテカ ルロシミュレーション

片岡, 洋右 / KATAOKA, Yosuke / 上田, 洋輔 / UEDA, Yosuke

(出版者 / Publisher)法政大学計算科学研究センター

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

Bulletin of Computational Science Research Center, Hosei University / 法 政大学計算科学研究センター研究報告

(巻 / Volume) 16 (開始ページ / Start Page) 53 (終了ページ / End Page) 57 (発行年 / Year) 2003-03-20 (URL)

https://doi.org/10.15002/00024974

レプリカ交換法による長鎖状分子のモンテカルロシミュレーション

上田 洋輔 法政大学大学院工学研究科物質化学専攻修士課程

> 片岡 洋右 法政大学工学部物質化学科

真空中にある 30 個の正の電荷と 30 個の負の電荷を持った総数 60 個からなる長鎖状分子の畳み込みに ついてシミュレートしてみた。レプリカ交換モンテカルロ(REMC)法を用いて計算し、熱力学量を調べ た。分子内相互作用はクーロン、バネ、ソフトコア相互作用から成り立っている。このポテンシャル関 数を用い、初期構造として直鎖構造を与えてシミュレートした結果、二重螺旋構造を得ることができた。

1. 緒言

タンパク質はアミノ酸がペプチド結合で1次元的につ ながったものである^[1]。近年騒がれた狂牛病の原因と考 えられているプリオンもタンパク質の1つであるが、1 次構造がまったく同一である正常プリオンと異常プリオ ンの性質の違いを決定付けているのは立体構造である。 このように、タンパク質の構造と機能の間には密接な関 係があることが知られている。

本研究は、1つのアミノ酸を1つの monomer とし、それが一本につながった正と負の電荷を持った分子モデルをモンテカルロ(MC)法でシミュレートすることで、折り 畳まれていく過程を観察し、熱平衡構造を見つけることが目的である^{[2][3]}。

2. 理論

2.1 メトロポリス法^[4]

iステップにおける系の配置を $r^{N}(i)$ とする。ランダムに 動かした系の配置を $r_{i}^{N}(i)$ と表す。配置の変化に伴う全系 のポテンシャルエネルギーの変化量 $\Delta \phi$ を計算し、 $0\sim 1$ の範囲の一様乱数 ζ と次式で比較する。ここで、 $\beta = (k_{B}T)^{-1}$ とし、 k_{B} はボルツマン定数、Tは絶対温度である。

$$\zeta \le \exp(-\beta \Delta \Phi) \tag{1}$$

(1)式が成り立てば、 $r_i^N(i)$ を次のステップでの配置 $r^N(i+1)$ として採用する。成り立たなければ元の配置 $r^N(i)$ を次のステップでの配置 $r^N(i+1)$ として採用する。これを十分多数回繰り返すと、多数の配置が統計的にはボルツマン因子に比例して出現するようになるので、確率的方法で物理量の熱平衡状態での平均値を近似的に求められる。

2.2 レプリカ交換 (RE) 法^[5]

等価な相互作用していない系(レプリカ)複数個で構成 される全体系を考える。各レプリカには異なる温度が割 り当てられ、初めは全てのレプリカに同じ分子を配置す る。各レプリカ系で独立にメトロポリスシミュレーショ ンを行い、定期的に隣接するレプリカ間で図1のように 分子配置を交換する。

m 番目と n 番目のレプリカで交換を行うとすると、全体系が平衡状態であるために詳細釣り合いを満たす必要があるので(2)式の確率で交換が行われる。

$$T_1, X_1$$

 T_2, X_2
 T_3, X_3
 T_4, X_4
 T_4, X_4
 I
 I
 V
 I
 V
 J
 V
 V

 $\zeta \le \exp\{-(\beta_m - \beta_n)(\Phi_n - \Phi_m)\}$ (2)

高温から低温に冷却して最適解を見つける従来の方法 (Simulated Annealing method: SA 法)だと極小値にトラップ され最小値に辿り着けないことがあったが、この方法だ と局所的エネルギー構造にトラップされにくくなるので 位相空間を広範囲に検索できる。

3. レプリカ交換モンテカルロ(REMC)シミュレーション

3.1 分子モデルとポテンシャル関数

N/2 個の正の電荷と*N*/2 個の負の電荷を持った、全体で *N* 個の monomer からなる図 2 のような分子が 1 本ある系 を考えた。図 2 では球が monomer、球色の違いは電荷の 符号の違いを表す。



図 2. モデルイメージ

分子内ポテンシャルは、monomerの電荷をq、monomer 間距離を r_{ij} 、monomer間平衡距離を r_e として

$$\phi = \sum_{i} \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} + \sum_{i} \frac{1}{n} k (r_{i,i+1} - r_e)^n + \sum_{i} \sum_{|i-j|>2} 4\varepsilon \left(\frac{\sigma}{r_{ij}}\right)^{12} (3)$$

とした。第1項のすべての monomer 間のクーロン相互作 用 E_c 、第2項の隣接 monomer 間に働くバネ相互作用 $E_f^{[6]}$ 、第3項の隣接 monomer を除くすべての monomer 間のソフ トコア相互作用 E_s からなる monomer 間距離に依存する関数である。

3.2 換算単位

コンピュータの中で扱う数字においては、次元を持った物理量を変換して無次元化しておくのが普通である。 ここでは長さの単位を r_0 とし、monomer の直径 $\sigma \equiv r_0$ と定義した。monomer 間平衡距離は $r_e \equiv r_0$, q=e とし、エネル ギーの単位は $E_0 \equiv e^2/(4\pi\epsilon_0\sigma)$ と定義した。温度は $T_0 = E_0/k_B$ 、 熱容量 Cv、エントロピーSは $E_0/T_0 = k_B$ を単位としている。 今後、文中での換算単位での表記はT', r'のように表すこ とにする。

3.3 シミュレーション条件

完全な直線構造の初期配置を持った前述の長鎖状分子 を1本真空中に配置させた系を用意した。この系を全て のレプリカにコピーし、各レプリカでメトロポリス法を 実行させた。この時、各レプリカ間での温度間隔は等間 隔である。その後、一定周期ごとにレプリカ交換を行い、 レプリカをシャッフルし、またメトロポリス法を続ける ということを繰り返した。

全てのレプリカでのシミュレーションが終了したら、 最低温度のレプリカ内の分子の最終座標をコピーした。 その後、全てのレプリカ内の温度を 10⁻¹ して、分子の初 期配置に先ほどの最終座標を受け渡し、またシミュレー ションを開始する。これを設定した最低温度まで繰り返 した。

このように各レプリカ間での温度は等間隔でありなが ら、全体としては log スケールで温度が下がっていくとい う、RE 法と SA 法の利点を取り入れたプログラムである。 この方法だと、レプリカの数を減らすことができるので1 台の計算機でシミュレーションする場合には、メモリの 使用量も少なくて済む。また、一つ前の段階の最低温の データを次の段階で全てのレプリカに引き継がせること ができるので、平衡状態に達するまでの時間の短縮が見 込まれる。

表 1. REMC シミュレーションで設定した各パラメータ Constant parameter

number of monomers	number of replicas	MC steps	r _e
60	19	1.0×10^{6}	1σ
Variable param	ieter		

period	Min T^{r}	Max T^r	T interval	RE steps
1	1.0×10^{1}	1.0×10^{2}	5.0×10 ⁰	100
2	1.0×10^{0}	1.0×10^{1}	5.0×10 ⁻¹	150
3	1.0×10 ⁻¹	1.0×10^{0}	5.0×10 ⁻²	200
4	1.0×10 ⁻²	1.0×10 ⁻¹	5.0×10 ⁻³	250
5	1.0×10 ⁻³	1.0×10 ⁻²	5.0×10 ⁻⁴	300

プログラム内で使用した具体的なデータに関して表 1 にまとめた。ここでいう RE steps とはレプリカ交換のル ープの回数である。各計算回数に関しては、温度が低く なるほどレプリカ交換回数が増えて、結果としてトータ ルステップ数も増加しているが、これは低温になればな るほどメトロポリス判定の採用率が低くなるので、それ により統計が悪くなるのを防ぐためである。

低温部でのメトロポリスの採用確率を上げるもう一つ の手段として、バネポテンシャル E_f の変更が挙げられる。 monomer 間の結合をバネとみなしてモデル化してあるが、 この E_f の中の変数n, kを変えることで、低温でも分子を 柔軟に動かすことが可能になる。図 3 に今回試した E_f の 変数および、monomer 間距離の変化における E_f の変化を 示した。



図 3. Efの変数の違いによるエネルギーの距離変化

図3を見ると、n=4の曲線のほうが横に広がっており、n=2 に比べて同じエネルギーでも広く動けることが期待され る。この2種類のポテンシャル関数についてシミュレー ションを行い、次節で比較してみた。

3.4 結果と解析

温度変化による分子のポテンシャルエネルギーの平均 値<Ep>の変化を図4に示す。4つの曲線が示されている が、これはn=2,4の<Ep>と各<Ep>からバネエネルギー の寄与< E_v >を取り除いた< Ep^E >を表しているものである。



図 4. < Ep>の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

$$\langle E_{v} \rangle = (N-1)k_{B}T/n$$
 (4)

ここでNはmonomer数のことである。同じバネエネルギーであるので理想的にいけば<E_v>と<E_s>は等しくなるのだが、実際には<E_s>はクーロン相互作用やソフトコア相互作用の影響を受けてしまうので、わずかに値がずれてしまうことが確認されている。

図4を改めて見てみると、高温側では n=4 のほうがエ ネルギーが低くなっているのがわかる。判別しにくいか もしれないが、低温側でも n=4 のほうが低くなっている。 バネが伸縮しやすいせいで、*n=2*に比べてエネルギーの低い構造を探索できる可能性が高くなっているからだと考えられる。

温度変化による分子の熱容量 Cv^Eの変化を図5に示す。



図 5. Cv^Eの温度変化におけるバネポテンシャルの比較

ここでいう C_{ν}^{F} は< E_{ν} >を取り除いたエネルギーを温度 微分して得られたものである。図 5 を見ると、高温では ほぼ一致しているが、Tが 0.3 以下のところでは n=4の方 が値が高くなっている。このことからバネが伸縮しやす い n=4のほうが低温で活発に動いているのでエネルギー の増減の割合が大きいことがわかる。この結果は図 3 で の予測とも一致している。

次に、< E_V >を取り除いたエントロピー S^E の温度変化を図6に示した。



図 6. S^Eの温度変化におけるバネポテンシャルの比較

ここで S^{E} は Cv^{E} を元に(5)式で求めた。

$$S^{E} = Cv^{E}_{1} + \sum_{i=2}^{n} \frac{Cv^{E}_{i}}{(T_{i} + T_{i-1})/2} (T_{i} - T_{i-1})$$
(5)

このようにエントロピーを数値積分で求めることにした。ここで、エントロピーの初期値 S^{t}_{l} は熱容量の初期値 Cv^{t}_{l} と同一に定めたので、このエントロピーは相対値である。

図6を見てみると T=0.01 での初期値こそ違うが、2つの曲線は似通った形をしているのがわかる。また、T=1 以上の高温側では傾きが小さくなってきているのがわか

る。これは高温になるにつれて、許される分子配置が増 えるので様々な分子配置を取り得る確率がほぼ等しくな ってきたからだと考えられる。

図4,5,6を通してみて、バネポテンシャルパラメータ の違いにより低温側でのエネルギーに差が出ていること がわかった。エネルギーの計算は(3)式を元にして行って いるので、エネルギーに差が出ているということは、分 子構造に違いがあるということである。そこで、今度は 分子の重心からの平均距離<r>を図7で比較してみた。



図 7. <r>の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

一般にコンパクトにまとまった構造を取っているほう がエネルギーが低いというイメージがあるが、図 7 を見 ると温度に比例して<r>が小さくなっている n=2 の場合 とは逆に、n=4 では T=0.1 以下のあたりから逆にまた<r>が大きくなっている。それでもエネルギーはちゃんと下 がり続けているので、n=4 の場合は T=0.1 付近でのシミ ュレーション中に<r>こそ大きくなっているがエネルギ ー的により安定な構造を見つけたことが予想される。そ こで、平均距離ではなく、より詳細に調べるために、最 低温度での最終構造のスナップショットを比較し、その 構造でのエネルギーを計算してみた。



図 8. 最終構造のスナップショット(左:n=2、右:n=4)

表 2. 最終構造のエネルギー						
n	E_c	E_{f}	E_s	Ep^{E}		
2	-15.6635	0.0315	5.9790	-9.6845		
4	-17.9987	0.4469	5.5671	-12.4316		

図8は上が正負の電荷に色を付けたモデルで下は結合 のみを示したモデルである。n=2のほうは半径が均一でな い二重螺旋構造をしていて、中央付近で螺旋の回転方向 が逆になっている。半径が大きい部分に monomer がたく さんあり、比較的コンパクトにまとまっている。一方 n=4の場合は、タンパク質の2次構造の1つである α ~リッ クスによく似た形を持った、ほぼ同じ半径の二重螺旋構 造になっている。これならば図7で<r>が大きくなってい るのも理解できるし、n=2の構造よりも電荷がきれいに打 ち消しあっているのがわかる。表2の内容はそのことを 裏付けているものである。 E_f に関してはバネパラメータ が違うので一概に評価できないが、それ以外のエネルギ ーに関しては全てn=4のほうが値が小さく、クーロンと ソフトコアの両面から見ても安定していることがわかる。

図 8, 表 2 を見て両方の最終構造に共通して言えることは、正と負の monomer の層が交互に並んでいることと、 エネルギーの内訳のうち *E*cの占める割合がもっとも大きいことである。このことから *E*cが分子構造の決定に大き く寄与していると見て取れる。



図 9. 最低温度での二体相関関数 P(非正規化)の比較



図 10. 最低温度での積算配位数 R(非正規化)の比較

図 9, 10 は最低温度での最終構造をさらに詳しく調べるために二体相関関数 $P \geq$ 積算配位数 $R \sim$ 調べたものである。この2つの図では $P \in R$ も正規化していないので、 P はある monomer に着目したときにそこから距離 $r \sim$ だけ離れた場所における別の monomer の平均個数を調べ、全monomer 数で除したもの、 $R \mathrel{i} P \circ$ の値を距離 $r \sim$ 左びるに従って積算したものなので、全ての monomer が入る距離になればその値は全monomer 数から 1 を引いた数になる。

そのことを踏まえて図 9,10 を見てみると、n=2,4 に共 通して r'=1 のところで最初のピークが見られる。P では ピークが重なっていてわかりにくいが R を見ると高さは ほぼ2となっている。これは monomer 間平衡距離が1 で あり、両端の monomer を除くと、隣り合う monomer の数 が2であることとよく合致している。個別に見ていくと n=2 の場合はスナップショットでコンパクトにまとまっ ていることからもわかるように r=7 を少し過ぎたあたり で全ての monomer が納まりきっている。卵型の形状なの で、螺旋半径の最も大きい r⁻³ ぐらいのところを中心に P が分布している。一方 n=4 の場合は構造が長細いこと もあって r'=10 までに納まりきらなかった。Pの波形を見 てみると、一定の距離ごとに高いピークが繰り返し見ら れ、距離が遠くになるにつれてピークが低くなっている。 このことから n=4 の二重螺旋構造は非常に整った形をし ていることがわかる。

4. 結言

今回の研究ではレプリカ交換モンテカルロ法を用いて タンパク質を単純モデル化した長鎖状分子をシミュレー トし、安定な熱平衡構造を得ることができた。単純なモ デルではあるが、実際のタンパク質にあるような二重螺 旋構造を得ることができたのは興味深い結果である。ま た、隣接 monomer 間の結合エネルギーを表すバネ相互作 用を変えることで、低温での分子の挙動に差が見られる ことがわかった。メトロポリス法の採用確率も n=2 では どの温度でもほぼ一定だったが、バネのやわらかい n=4 では高温よりも低温で採用確率が上がる特徴があること がわかった。

今後は、クーロン相互作用を詳しく調べるために、正 負の電荷をランダムに配置しシミュレートしてみたい。

参考文献

- [1]日本物理学会, "生体とエネルギーの物理 生命力のみ なもと", 裳華房, 2000.
- [2]川越教司, "長鎖状分子の畳み込みシミュレーション", 法政大学大学院修士論文, 2000.
- [3]H. Shimizu, "Structural Phase Transition of Di-block Polyampholyte", Molecular Simulation Vol22 pp.285-301, 1999.
- [4]片岡洋右, "分子動力学法とモンテカルロ法", 講談社サイエンティフィク, 1994.
- [5]K. Hukushima and K. Nemoto, "Exchange Monte Carlo Method and Application to Spin Glass Simulations", J. Phys. Soc. Jpn.65 pp1604, 1996.
- [6] 久保亮五, "ゴム弾性[初版復刻版]", 裳華房, 1996.
- [7]Goldstein, 野間·瀬川訳, "Classical Mechanics", 丸善, 1959.

<u>キーワード.</u>

モンテカルロシミュレーション、メトロポリス法、レプリカ交換法、直線分子、クーロン、バネ、ソフトコア、二重 螺旋構造.

Summary.

Monte Carlo Simulation of Linear Polymers for Replica Exchange Method

Yosuke Ueda Graduate School, Hosei University

Yosuke Kataoka Department of Materials Chemistry, Faculty of Engineering, Hosei University

We simulated fold up linear polymer, which have sixty monomers of thirty positive and thirty negative electron charges in vacuum. We have performed replica exchange Monte Carlo (REMC) simulation and investigated various thermodynamics quantities. Intra-molecular interaction consisted of Coulomb, spring and softcore interaction. A double helical structure is obtained when a straight chain structure set up as an initial conformation.

Keywords.

Monte Carlo Simulation, Metropolis Method, Replica Exchange Method, Linear Polymers, Coulomb, Spring, Softcore, Double Helical Structure.