

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、0~1 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。

$$\zeta \leq \exp(-\beta\Delta\phi) \quad (1)$$

(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。

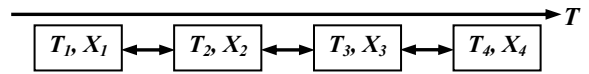


図 1. レプリカ交換のイメージ

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

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。

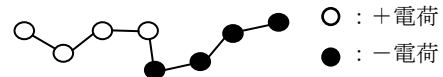


図 2. モデルイメージ

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

$$\phi = \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_i \frac{1}{n} k (r_{i,i+1} - r_e)^n + \sum_i \sum_{|i-j|>2} 4\epsilon \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} \quad (3)$$

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 C_V 、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済む。また、一つ前の段階の最低温度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 parameter				
period	Min T^r	Max T^r	T^r 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。

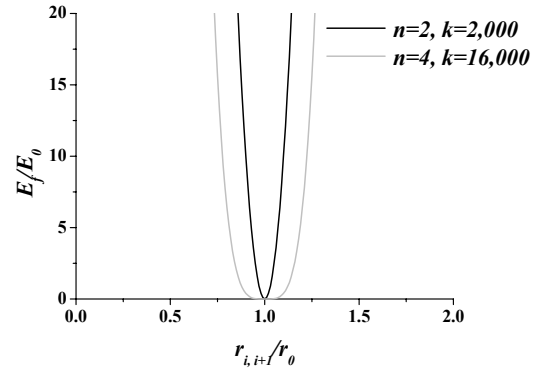


図 3. E_f の変数の違いによるエネルギーの距離変化

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 $\langle E_p \rangle$ 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 $\langle E_p \rangle$ と各 $\langle E_p \rangle$ からバネエネルギーの寄与 $\langle E_v \rangle$ を取り除いた $\langle E_p^E \rangle$ を表しているものである。

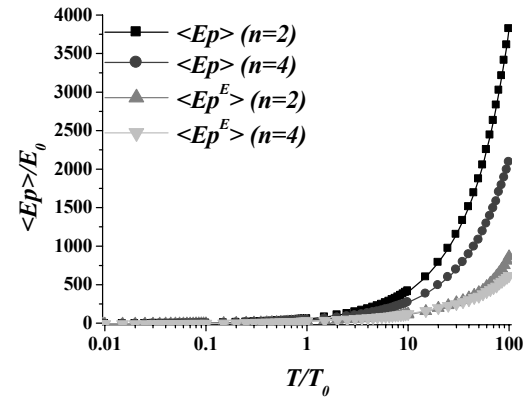


図 4. $\langle E_p \rangle$ の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

$\langle E_v \rangle$ を取り除いているのは、このエネルギーが温度に比例して単調増加するので、他の熱力学量等を評価する際に、どれぐらいの温度で収束しているのか判定しにくいからである。取り除いた $\langle E_v \rangle$ はビリアル定理^[7]により(4)式のように求められる。

$$\langle E_v \rangle = (N-1)k_B T / n \quad (4)$$

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 $\langle E_v \rangle$ と $\langle E_s \rangle$ は等しくなるのだが、実際には $\langle E_s \rangle$ 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。

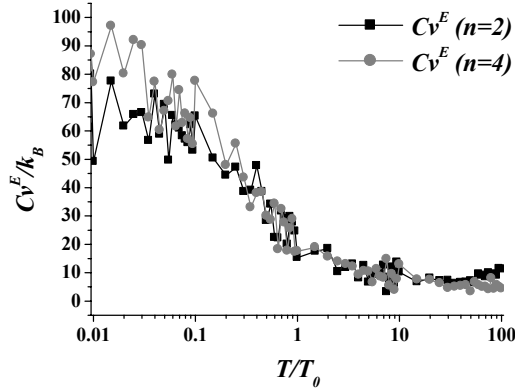


図5. Cv^E の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

ここでいう Cv^E は $\langle E_V \rangle$ 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、 $\langle E_V \rangle$ 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。

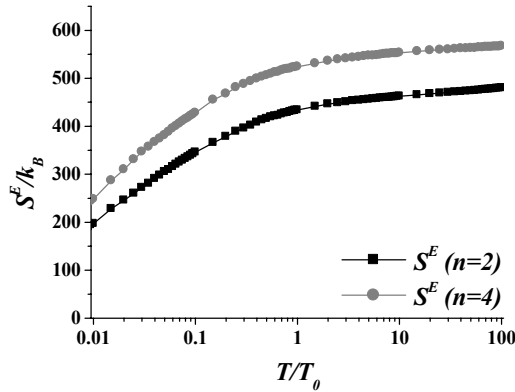


図6. S^E の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

ここで S^E は Cv^E を元に(5)式で求めた。

$$S^E = Cv^E_1 + \sum_{i=2}^n \frac{Cv^E_i}{(T_i + T_{i-1})/2} (T_i - T_{i-1}) \quad (5)$$

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^E_1 は熱容量の初期値 Cv^E_1 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 $T^*=0.01$ での初期値こそ違おうが、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を通して見て、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)式を元に行っているため、エネルギーに差が出ているということは、分子構造の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 $\langle r \rangle$ を図7で比較してみた。

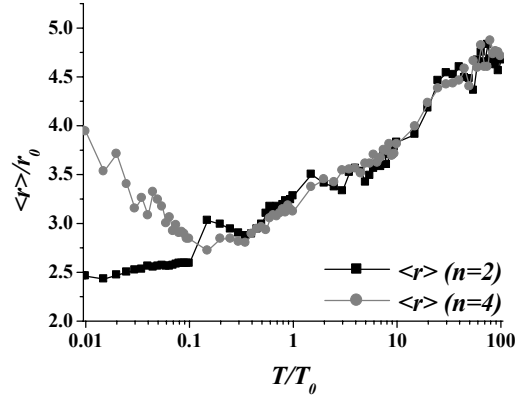


図7. $\langle r \rangle$ の温度変化におけるバネポテンシャルの比較

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 $\langle r \rangle$ 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 $\langle r \rangle$ 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 $\langle r \rangle$ が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。

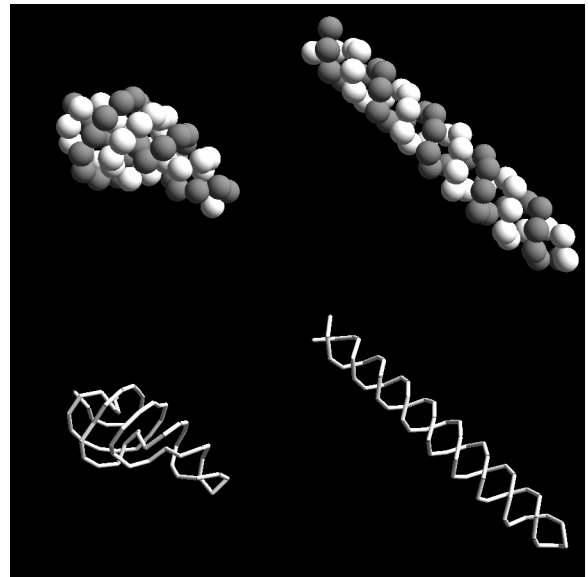


図8. 最終構造のスナップショット(左: $n=2$ 、右: $n=4$)

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 -ヘ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 $\langle r \rangle$ 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お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。

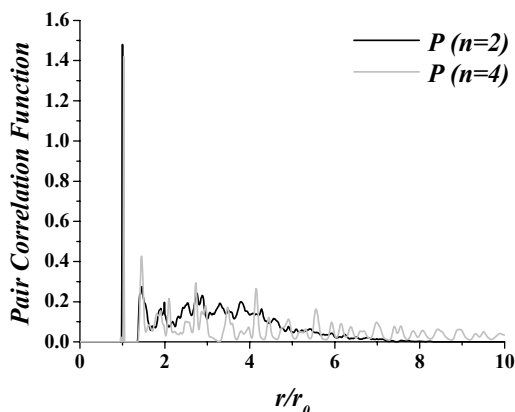


図 9. 最低温度での二体相関関数 P (非正規化) の比較

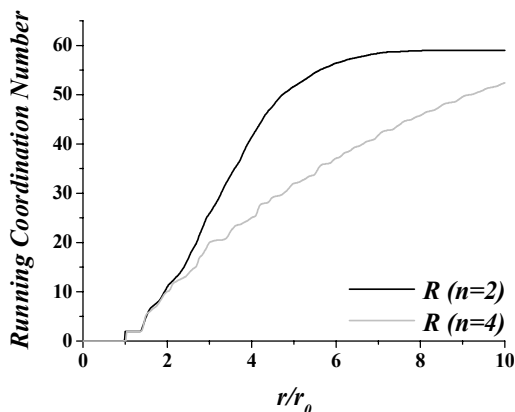


図 10. 最低温度での積算配位数 R (非正規化) の比較

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 と積算配位数 R を調べたものである。この 2 つの図では P も 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 だけ離れた場所における別の monomer の平均個数を調べ、全 monomer 数で除したもので、 R は P の値を距離 r を広げるに従って積算したものである。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けど 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 $n=4$ の場合は構造が長いことでもあって $r^*=10$ 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て見られ、距離が遠く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] 川越敦司, "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.

キーワード.

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.