

詳細釣り合い条件の有無によるレプリカ置換分子動力学法の比較と  
生体分子系への応用

(分子研<sup>1</sup>, 総研大<sup>2</sup>) ○西澤宏晃<sup>1</sup>, 奥村久士<sup>1,2</sup>

Comparison of the replica-permutation molecular dynamics with and without  
detailed balance conditions and its application to biomolecules

(IMS<sup>1</sup>, Sokendai<sup>2</sup>) ○Hiroaki Nishizawa<sup>1</sup>, Hisashi Okumura<sup>1,2</sup>

【諸言】 近年, タンパク質の構造空間を効率よく探索する手法としてレプリカ交換法 [1, 2] が広く用いられている。レプリカ交換法はレプリカが温度空間をランダムウォークすることにより, 自由エネルギー極小状態に捕らわれることなく, 効率的な構造空間のサンプリングを行うことができる手法である。当研究室では, より効率的な構造空間のサンプリングを行うために, レプリカ置換法 [3] の開発を行ってきた。レプリカ置換法ではレプリカの温度置換に諏訪・藤堂法 [4] を用いる。諏訪・藤堂法は従来のメトロポリス法とは異なり, 詳細釣り合い条件を満たさずに状態遷移を行うモンテカルロ法であり, 状態遷移のリジェクト率を最小化することができる。この方法によりレプリカ置換法はレプリカ交換法と比較して, レプリカの温度空間の効率的サンプリングが可能となった。

最近, 諏訪, 藤堂らにより詳細釣り合い条件を満たしながら, 状態遷移のリジェクト率を最小化する理論が提案された。しかし, この手法はスピン系への適用にとどまっている。そこで本研究では, 詳細釣り合い条件を満たす場合と満たさない場合の諏訪・藤堂法をレプリカ置換法へ適用し, 生体分子に応用することで温度, 構造空間のサンプリング効率を検証した。

【理論】 レプリカ置換法では, 従来のレプリカ交換法と同様に, シミュレーション中にレプリカ置換トライアルを行う。レプリカと温度の組み合わせが $\alpha$ から $\beta$ へ遷移する確率  $P(X_\alpha \rightarrow X_\beta)$  は,

$$P(X_\alpha \rightarrow X_\beta) = \frac{v(X_\alpha \rightarrow X_\beta)}{w(X_\alpha)} \quad (1)$$

で与えられる。 $v(X_\alpha \rightarrow X_\beta)$  は状態 $\alpha$ から $\beta$ への確率流であり,  $w(X_\alpha)$  は状態 $\alpha$ に対する重みである。諏訪・藤堂法では図1に示すように状態の置換が行われ, これらは一定のアルゴリズムにより決定することができる。詳細釣り合い条件を満たさない諏訪・藤堂法の確率流は, 次の式であらわされる。

$$v(X_\alpha \rightarrow X_\beta) = \max\left(0, \min(\Delta_{\alpha\beta}, w(X_\alpha) + w(X_\beta) - \Delta_{\alpha\beta}, w(X_\alpha), w(X_\beta))\right) \quad (2)$$

このとき, 状態1に対する  $w(X_1)$  はすべての重みの中で最大のものとする。

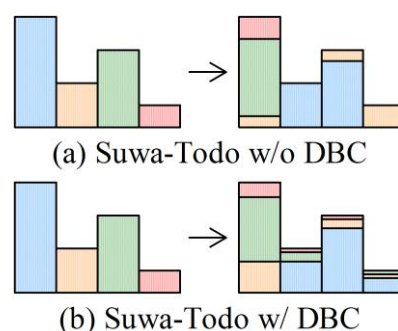


図 1. (a) 詳細釣り合いを満たさない諏訪・藤堂法の状態遷移 (b) 詳細釣り合いを満たす諏訪・藤堂法の状態遷移。

【結果と考察】 両者の諏訪・藤堂法を用いたレプリカ置換法を *chignolin* に対して適用した。各手法における 2 つのレプリカの温度と二乗平均平方根 (RMSD) の時間変化を図 2 に示す。比較のためにレプリカ交換法の結果も示した。どの条件でも温度が高くなるときに構造が大きく変異し、温度が低くなるときに安定構造に収束する傾向が見られる。本検討ではどの手法でも安定構造が得られている。

温度空間のサンプリング効率を比較するために、各手法においてレプリカの温度が最低温度 300 K から最高温度 450 K を経て、再び 300 K に戻った（あるいは 450 K から 300 K を経て、再び 450 K に戻った）回数の平均値を表 1 に示した。標準誤差は bootstrap 法により推定した。レプリカ置換法では詳細釣り合い条件を満たす場合、満たさない場合のどちらでも、レプリカ交換法の結果に比べ 20 回程度多く温度が遷移し、より効率の良いサンプリングができていくことがわかる。またレプリカ置換法の両者の結果を比較すると、詳細釣り合い条件を満たさない手法の方がより温度が遷移することが分かった。詳細釣り合い条件を満たさない諏訪・藤堂法では必ず前の状態とは異なる状態に遷移するのに対し、詳細釣り合い条件を満たす諏訪・藤堂法ではすべての状態に一定の確率で遷移する可能性がある。その結果、同じ状態を行き来することでややサンプリング効率が低くなると考えられる。

表 1 各手法における温度のトンネリング回数の平均値

	平均値
REMD	$124.95 \pm 3.02$
RPMD w/o DBC	$148.85 \pm 2.87$
RPMD w/ DBC	$141.50 \pm 3.78$

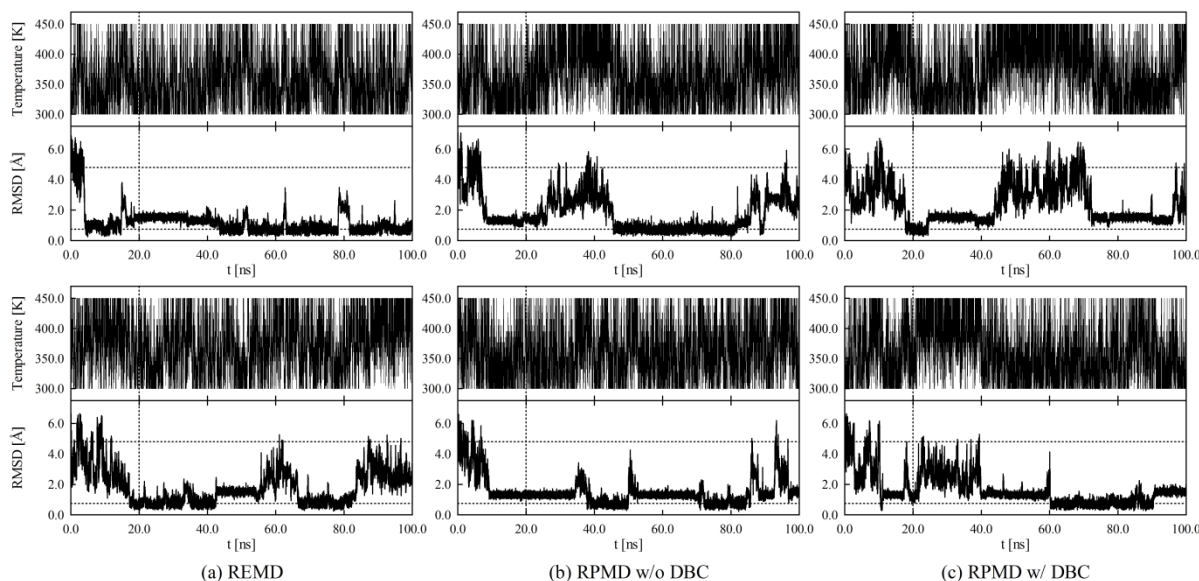


図 2. (a) レプリカ交換法, (b) 詳細釣り合い条件を満たさない諏訪・藤堂法を用いたレプリカ置換法, (c) 詳細釣り合い条件を満たす諏訪・藤堂法を用いたレプリカ置換法における温度と RMSD の時間変化。それぞれ 2 つのレプリカの結果を示す。

[1] K. Hukushima and K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **65** (1996) 1604.  
 [2] Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* **314** (1999) 141.  
 [3] S. G. Itoh and H. Okumura, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 570.  
 [4] H. Suwa and S. Todo, *Phys. Rev. Lett.* **105** (2010) 12060.