

# I部 生体系のコンピュータ・シミュレーション手法

## 2章 拡張アンサンブルの方法

おかもと ゆうこう  
岡本 祐幸

岡崎国立共同研究機構分子科学研究所  
総合研究大学院大学

### 1. はじめに

生体系などの多自由度の複雑系では、エネルギー極小状態が無数に存在するため、温度一定のカノニカルアンサンブル上の従来のモンテカルロ法(MC)や分子動力学法(MD)によるコンピュータ・シミュレーションでは、それらのエネルギー極小状態に留まってしまうという難点がある。すなわち、シミュレーションの結果が初期状態に強く依存しているため、信頼できる定量的な予測を行うのが絶望的に難しくなってしまうのである。

筆者らは、生体系のコンピュータ・シミュレーションに、拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)と総称される手法を適用することを主張してきた(解説としては、たとえば文献1~4を参照)。この方法は、非ボルツマン因子による人工の統計集団に基づいており、ポテンシャルエネルギー空間上の一次元酔歩を実現することで、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。そして、従来の手法と比べて格段に幅広い構造空間を探索することを可能とするのである。拡張アンサンブル法では、ただ1回のシミュレーションの結果から、エネルギー最小状態ばかりでなく、さまざまな物理量の任意の温度におけるカノニカルアンサンブル平均を得ることができるという特徴がある。とくに、自然現象を定量的に理解するために重要な熱力学量は自由エネルギーである。分子シミュレーションによってこの自由エネルギーを計算するのに拡張アンサンブル法は最も適した手法といえることができる。

本章では、とくに広く使われている三つの拡張アンサンブル法(すなわち、マルチカノニカル法、焼き戻し法、およびレプリカ交換法)のモンテカルロ法および分子動力学法に基づくシミュレーション手法とその改良版について解説する。

### 2. 拡張アンサンブル法

#### 2.1 マルチカノニカル法

本章では読者が分子シミュレーションの最低限の基礎(たとえば、文献5の教



1956年 三重県生まれ。1984年  
コーネル大学大学院理学研究科  
博士課程修了。理学博士(Ph.D.)。  
現在、岡崎国立共同研究機構分子  
科学研究所助教授、総合研究  
大学院大学数物科学研究科助教  
授(併任)。おもな研究テーマは  
「拡張アンサンブル法によるタン  
パク質の折り畳みシミュレー  
ション」。

## アンサンブル

アンサンブル(ensemble)という言葉は、本書では統計集団を意味する。すなわち、問題とする系が時間発展とともに実現する状態の集合のことである。よく知られているアンサンブルの例としては、粒子数・体積・エネルギー一定の系を表すミクロカノニカルアンサンブル、粒子数・体積・温度一定のカノニカルアンサンブル、化学ポテンシャル・体積・温度一定のグランドカノニカルアンサンブルなどがある。本書で紹介されている拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)は自然界には存在しない人工の(一般化された)アンサンブルに基づいた、コンピュータ・シミュレーション手法のことである。

科書の基礎の部分)を修得済みであることを仮定しており、従来のモンテカルロ法や分子動力学法の復習をすることはしない。

生体系を表す系として、質量が  $m_k (k = 1, \dots, N)$  の  $N$  個の原子の系を考え、それらの座標と運動量がそれぞれ  $q \equiv \{q_1, \dots, q_N\}$  と  $p \equiv \{p_1, \dots, p_N\}$  で表されるとする。系のハミルトニアン  $H(q, p)$  は運動エネルギー  $K(p)$  とポテンシャルエネルギー  $-E(q)$  の和で次式のように与えられる。

$$H(q, p) = K(p) + E(q) \quad (1)$$

ここで、運動エネルギーは次式のとおりである。

$$K(p) = \sum_{k=1}^N \frac{p_k^2}{2m_k} \quad (2)$$

温度一定のカノニカルアンサンブルでは、各状態  $x \equiv (q, p)$  は次のボルツマン因子の確率重みで実現される。

$$W_B(x; T) = e^{-\beta H(q, p)} \quad (3)$$

ここで、 $\beta$  はボルツマン定数  $k_B$  と温度  $T$  の積の逆数である ( $= 1/k_B T$ )。このとき、温度  $T$  における平均運動エネルギーは次式で与えられる。

$$\langle K(p) \rangle_T = \left\langle \sum_{k=1}^N \frac{p_k^2}{2m_k} \right\rangle_T = \frac{3}{2} N k_B T \quad (4)$$

式(1)では座標  $q$  と運動量  $p$  が分離されているので、運動エネルギーについては分配関数中でガウス積分を実行できて、考慮からはずすことができる。よって、ボルツマン因子は次のように書くことができる。

$$W_B(x; T) = W_B(E; T) = e^{-\beta E} \quad (5)$$

すると、温度一定のカノニカルアンサンブルでは、ポテンシャルエネルギー  $E$  の分布  $P_B(E; T)$  は状態密度  $n(E)$  とボルツマン因子  $W_B(E; T)$  の積で次式のように与えられる。

$$P_B(E; T) \propto n(E) W_B(E; T) \quad (6)$$

状態密度はエネルギーとともに急速に増加する関数であり、ボルツマン因子は指数関数的に減少する関数であるから、カノニカル分布は一般にベル型をしている。従来の一定温度のモンテカルロ法や分子動力学法はカノニカル分布を再現する手法であるが、生体系のようにエネルギー極小状態が無数に存在する系の場合、熱的ゆらぎが小さい低温ではシミュレーションがそれらに留まってしまうため、平衡に達するまで膨大な計算時間を必要とする。

一方、マルチカノニカル法(multicanonical algorithm, MUCA)<sup>6)</sup>では、各状態は次式の非ボルツマン因子  $W_{\text{mu}}(E)$  に比例する確率で発生し、ポテンシャルエネルギーの一様分布が得られる。

$$P_{\text{mu}}(E) \propto n(E)W_{\text{mu}}(E) \equiv \text{一定} \quad (7)$$

すなわち、この人工のアンサンブルではポテンシャルエネルギー空間上の一次元自由酔歩が実現される。よって、シミュレーションがどのようなエネルギー極小状態に落ち込んでしまっても、いずれそれから脱出してくるわけで、従来の温度一定の手法よりはるかに短いステップ数で幅広い配位空間をサンプルすることができる。

式(7)からわかるように、マルチカノニカル重み因子は状態密度に逆比例するので、次式のように書くことができる。

$$W_{\text{mu}}(E) \equiv e^{-\beta_0 E_{\text{mu}}(E; T_0)} = \frac{1}{n(E)} \quad (8)$$

ここで、任意の温度  $T_0 = 1/k_B\beta_0$  を導入し、「マルチカノニカルポテンシャルエネルギー」 $E_{\text{mu}}(E; T_0)$  を次式で定義した。

$$E_{\text{mu}}(E; T_0) = k_B T_0 \ln n(E) = T_0 S(E) \quad (9)$$

ここで、 $S(E) = k_B \ln n(E)$  は(ミクロカノニカルアンサンブルにおける)エントロピーである。

すると、マルチカノニカルモンテカルロ法はいつものメトロポリス判定により実行される。すなわち、ポテンシャルエネルギー  $E$  をもつ状態  $x$  から  $E'$  をもつ状態  $x'$  への遷移確率は次式で与えられる。

$$w(x \rightarrow x') = \begin{cases} 1 & \Delta E_{\text{mu}} \leq 0 \text{ のとき} \\ \exp(-\beta_0 \Delta E_{\text{mu}}) & \Delta E_{\text{mu}} > 0 \text{ のとき} \end{cases} \quad (10)$$

ここで、 $\Delta E_{\text{mu}}$  は次式で定義される。

$$\Delta E_{\text{mu}} \equiv E_{\text{mu}}(E'; T_0) - E_{\text{mu}}(E; T_0) \quad (11)$$

実際の計算では、状態  $x$  から次の状態の候補  $x'$  を発生させ、 $\Delta E_{\text{mu}}$  を計算する。もし、 $\Delta E_{\text{mu}} \leq 0$  なら、この候補  $x'$  を採択する。逆に、 $\Delta E_{\text{mu}} > 0$  なら、0 から 1 の間の値をとる一様乱数  $r$  を発生させ、 $r \leq \exp(-\beta_0 \Delta E_{\text{mu}})$  なら、候補  $x'$  を採択するという、いつものメトロポリス法の手順を踏めばよいことになる。

マルチカノニカルアンサンブル上の分子動力学法も式(8)から、温度一定( $T = T_0$ )の条件に基づきながら、次式の「修正されたニュートン方程式\*1]を解くことで実行されることがわかる<sup>7,8)</sup>。

$$\dot{\mathbf{p}}_k = -\frac{\partial E_{\text{mu}}(E; T_0)}{\partial \mathbf{q}_k} = \frac{\partial E_{\text{mu}}(E; T_0)}{\partial E} \mathbf{f}_k \quad (12)$$

ここで、 $\mathbf{f}_k$  は  $k$  番目 ( $k = 1, \dots, N$ ) の原子に働く力である。

しかし、一般に系の状態密度はわかっていないので、マルチカノニカル重み因子  $W_{\text{mu}}(E)$  [よって、マルチカノニカルポテンシャルエネルギー  $E_{\text{mu}}(E; T_0)$ ] を前

\*1 すなわち、ニュートン方程式

$$\dot{\mathbf{p}}_k = \mathbf{f}_k$$

が式(12)に修正されたわけである。

もって決定する必要がある。マルチカノニカル重み因子は普通短いシミュレーションのイテレーションによって逐次的に決められる。詳細については、たとえば文献9を参照してほしい。重み因子が求まれば、長いマルチカノニカルシミュレーションを1回だけ実行する。このシミュレーション中のポテンシャルエネルギーを追跡していくことによって、最小エネルギー構造がわかる。また、ポテンシャルエネルギー分布  $P_{\text{mu}}(E)$  のヒストグラム  $N_{\text{mu}}(E)$  をとることによって、物理量  $A$  の任意の温度  $T = 1/k_B\beta$  における期待値が次式から得られる〔式(6)参照〕。

$$\langle A \rangle_T = \frac{\sum_E A(E) P_B(E; T)}{\sum_E P_B(E; T)} = \frac{\sum_E A(E) n(E) e^{-\beta E}}{\sum_E n(E) e^{-\beta E}} \quad (13)$$

ここで、状態密度  $n(E)$  の最適解は次式の単ヒストグラム再重法 (single-histogram reweighting techniques)<sup>10)</sup> から与えられる〔式(7)を参照〕。

$$n(E) = \frac{N_{\text{mu}}(E)}{W_{\text{mu}}(E)} \quad (14)$$

## 2.2 焼き戻し法

さて、次に焼き戻し法 (simulated tempering, ST)<sup>11)</sup> を簡単に説明しよう。この方法では、温度自体が動変数となり、シミュレーションの間に原子の座標(と運動量)および温度が変更されてゆく。各状態は次式の重み因子  $W_{\text{ST}}(E; T)$  に比例して発生する。

$$W_{\text{ST}}(E; T) = e^{-\beta E + a(T)} \quad (15)$$

ここで、関数  $a(T)$  は温度の一樣分布が得られるように導入された。

$$P_{\text{ST}}(T) = \int dE n(E) W_{\text{ST}}(E; T) = \int dE n(E) e^{-\beta E + a(T)} = \text{一定} \quad (16)$$

すなわち、この手法では「温度空間」上の自由酔歩が実現される。そして、それがポテンシャルエネルギー空間上の酔歩を誘起する。これによって、マルチカノニカル法と同様に、シミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを避けることができるわけである。

実際の数値計算においては、温度を  $M$  個の値  $T_m (m = 1, \dots, M)$  に離散化する ( $T_1 < T_2 < \dots < T_M$  とする)。最低温度  $T_1$  は最低エネルギー領域を探索できるほど十分低くとる。また、最高温度  $T_M$  はエネルギー極小状態に留まらないよう、十分高くとる必要がある。このとき、 $a_m = a(T_m) (m = 1, \dots, M)$  として、式(15)の重み因子は、

$$W_{\text{ST}}(E; T_m) = e^{-\beta_m E + a_m} \quad (17)$$

と書けるので、式(16)と式(17)から次のことがいえる。

$$e^{-a_m} \propto \int dE n(E) e^{-\beta_m E} \quad (18)$$

すなわち、焼き戻し法のパラメータ  $a_m$  は温度  $T_m$  における「無次元化されたヘルムホルツ自由エネルギー」(すなわち、 $\beta_m$  とヘルムホルツ自由エネルギーの積)である。

上のパラメータ  $a_m (m = 1, \dots, M)$  は、マルチカノニカル法のときと同じように、普通短いシミュレーションのイテレーションによって決められる。その手順の詳細については、たとえば文献12を参照されたい。重み因子が求まれば、焼き戻しシミュレーションは、次の二つのステップを交互に繰り返すことで実行される。

- (1) 一定温度  $T_m$  のカノニカルアンサンブル上の従来の MC または MD シミュレーションをあるステップ数実行する。
- (2) 状態(座標と運動量)を固定したまま、温度  $T_m$  を隣接温度  $T_{m\pm 1}$  に更新する。この更新の遷移確率は、次のようにメトロポリス判定で与えられる。

$$w(T_m \rightarrow T_{m\pm 1}) = \begin{cases} 1 & \Delta \leq 0 \text{ のとき} \\ \exp(-\Delta) & \Delta > 0 \text{ のとき} \end{cases} \quad (19)$$

ここで、 $\Delta$  は次式で与えられる。

$$\Delta = (\beta_{m\pm 1} - \beta_m)E - (a_{m\pm 1} - a_m) \quad (20)$$

ステップ2では、温度更新の受け入れ確率が十分高いことを保証するために、隣接する温度値へのみ更新することに注意してほしい(サンプリングの効率が悪くなることを除けば、原理的には離れた温度値へ更新してもよいわけである)。

長い焼き戻しシミュレーションのあと、物理量  $A$  の任意の温度におけるカノニカルアンサンブル平均は、式(13)で与えられるが、その中の状態密度  $n(E)$  の最適解は以下の多ヒストグラム再重法 (multiple-histogram reweighting techniques)<sup>13,14)</sup>で与えられる(化学の分野では、Weighted Histogram Analysis Method, WHAMともよばれている<sup>14)</sup>)。すなわち、焼き戻しシミュレーションにおいて、温度  $T_m = 1/k_B\beta_m (m = 1, \dots, M)$  で得られたポテンシャルエネルギー分布のヒストグラムと全サンプル数を、それぞれ  $N_m(E)$  と  $n_m$  とする。このとき状態密度  $n(E)$  の最適解は次の二つの方程式を逐次的に解くことによって得られる。

$$n(E) = \frac{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} N_m(E)}{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} n_m e^{f_m - \beta_m E}} \quad (21)$$

$$e^{-f_m} = \sum_E n(E) e^{-\beta_m E} \quad (22)$$

ここで、 $g_m = 1 + 2\tau_m$  であり、 $\tau_m$  は温度  $T_m$  における積分された自己相関時間\*2である。また、 $f_m$  は無次元化されたヘルムホルツ自由エネルギーである。うへの方程式はたとえば次のように逐次的に解かれる。まず、すべての  $f_m (m = 1, \dots, M)$  を0にセットする。次に式(21)を使って、 $n(E)$  を求める。得られた  $n(E)$  を式(22)に代入して、新しい  $f_m$  の値を得る。この操作を  $n(E)$  と  $f_m$  の値が収束するま

\*2 ある温度  $T$  において物理量  $A$  をいろいろな時刻で観測するとき、その規格化された自己相関関数は  $\phi_A(t) = C_A(t)/C_A(0)$  で与えられる。ここで、 $C_A(t) = \langle A(0)A(t) \rangle_T - \langle A(0) \rangle_T^2$  である。「積分された自己相関時間」は  $\tau_A = \int_0^\infty \phi_A(t) dt$  で定義される。ここでは、物理量としてポテンシャルエネルギー  $E$  を考える。よって、式(21)中の  $g_m (= 1 + 2\tau_m)$  は温度  $T_m$  に依存する量である。しかし、生体系ではこの量は幅広い範囲において温度によらず定数においても多ヒストグラム再重法の結果に影響がないことが示されており<sup>14)</sup>、一般に式(21)では  $g_m^{-1}$  が落ちた形で計算される。

で繰り返す.

### 2.3 レプリカ交換法

レプリカ交換法(replica-exchange method, REM)<sup>15)</sup>は焼き戻し法(simulated tempering)の改良版として開発された(よって, parallel tempering<sup>16)</sup>ともよばれる).

レプリカ交換法における系は,  $M$  個の違う温度  $T_m (m = 1, \dots, M)$  をもつ, 相互作用しない  $M$  個の独立なコピー(レプリカ)からなる. それぞれのレプリカにはつねに一つの温度が対応するとする. よって, レプリカと温度には1対1対応が成り立ち, レプリカを表すラベルを  $i (i = 1, \dots, M)$ , 温度を表すラベルを  $m (m = 1, \dots, M)$  とするとき,  $i$  と  $m$  は置換関係にある.

$$\begin{cases} i = i(m) \equiv f(m) \\ m = m(i) \equiv f^{-1}(i) \end{cases} \quad (23)$$

ここで,  $f(m)$  は  $m$  の置換であり,  $f^{-1}(i)$  はその逆置換である.

この系における「状態」を  $X = \{x_1^{[i(1)]}, \dots, x_M^{[i(M)]}\} = \{x_m^{[1]}, \dots, x_m^{[M]}\}$  で表すことにしよう. すなわち, 系の状態  $X$  は各レプリカの状態

$$x_m^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_m \quad (24)$$

により指定される. そして, 温度  $T_m$  にあるレプリカ  $i$  の状態  $x_m^{[i]}$  は  $N$  個の原子の座標  $q^{[i]}$  と運動量  $p^{[i]}$  により決まる.

レプリカ同士は相互作用しないので, 状態  $X$  の重み因子はボルツマン因子の積で次式のように与えられる.

$$W_{\text{REM}}(X) = \exp\left\{-\sum_{i=1}^M \beta_{m(i)} H(q^{[i]}, p^{[i]})\right\} = \exp\left\{-\sum_{m=1}^M \beta_m H(q^{[i(m)]}, p^{[i(m)]})\right\} \quad (25)$$

ここで,  $i(m)$  と  $m(i)$  は式(23)の置換関数である.

温度がそれぞれ  $T_m$  と  $T_n$  に対応するレプリカ  $i$  と  $j$  を交換することを考える.

$$X = \{\dots, x_m^{[i]}, \dots, x_n^{[j]}, \dots\} \rightarrow X' = \{\dots, x_m^{[j]}, \dots, x_n^{[i]}, \dots\} \quad (26)$$

ここで,  $i, j, m, n$  は式(23)の置換関数による関係をもつ. よって, レプリカの交換は以下のような新しい置換関数  $f'$  を導入することになる.

$$\begin{cases} i = f(m) \rightarrow j = f'(m) \\ j = f(n) \rightarrow i = f'(n) \end{cases} \quad (27)$$

このレプリカの交換は次式のように書くことができる.

$$\begin{cases} x_m^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_m \rightarrow x_m^{[j]'} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]'})_m \\ x_n^{[j]} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]})_n \rightarrow x_n^{[i]'} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]'})_n \end{cases} \quad (28)$$

ここで,  $p^{[i]'}$  と  $p^{[j]'}$  の定義は後ほど与えることにする. ちなみに, このレプリカ  $i$  と  $j$  を交換する操作はそれぞれ  $i$  と  $j$  に対応する温度  $T_m$  と  $T_n$  を交換することと

同等である．よって，式(28)は次式のように書いてもよい．

$$\begin{cases} x_m^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_m \rightarrow x_n^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_n \\ x_n^{[j]} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]})_n \rightarrow x_m^{[j]} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]})_m \end{cases} \quad (29)$$

レプリカ交換法が開発されたときは，各レプリカの状態の更新はモンテカルロ法に基づいていた．よって，座標  $q$  [そして，ポテンシャルエネルギー  $E(q)$ ] のみを考慮すれば済んだ．一方，各状態の更新が分子動力学法に基づく場合，運動量  $p$  も考慮する必要が出てくる．運動量と運動エネルギーの関係を表す式(4)から，式(28)〔と式(29)〕にある運動量は次式のように指定すればよいことがわかる<sup>17)</sup>．

$$\begin{cases} p^{[i]} \equiv \sqrt{\frac{T_n}{T_m}} p^{[i]} \\ p^{[j]} \equiv \sqrt{\frac{T_m}{T_n}} p^{[j]} \end{cases} \quad (30)$$

すなわち，式(4)が満たされるように，各原子の速度を二つの温度の比の平方根を掛けることによって，一様にリスケールすればよいことになる．

さて，このレプリカ対の交換の操作は，遷移確率  $w(X \rightarrow X')$  に次式の詳細釣り合いの条件を課すことによって，平衡状態への収束が保証される．

$$W_{\text{REM}}(X)w(X \rightarrow X') = W_{\text{REM}}(X')w(X' \rightarrow X) \quad (31)$$

よって，式(1)，式(2)，式(25)，式(30)，式(31)から以下が得られる．

$$\begin{aligned} \frac{w(X \rightarrow X')}{w(X' \rightarrow X)} &= \exp[-\beta_m \{K(p^{[j]}) + E(q^{[j]})\} - \beta_n \{K(p^{[i]}) + E(q^{[i]})\}] \\ &\quad + \beta_m \{K(p^{[i]}) + E(q^{[i]})\} + \beta_n \{K(p^{[j]}) + E(q^{[j]})\}] \\ &= \exp[-\beta_m \frac{T_m}{T_n} K(p^{[j]}) - \beta_n \frac{T_n}{T_m} K(p^{[i]}) + \beta_m K(p^{[i]}) + \beta_n K(p^{[j]}) \\ &\quad - \beta_m \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} - \beta_n \{E(q^{[i]}) - E(q^{[j]})\}] \\ &= \exp(-\Delta) \end{aligned} \quad (32)$$

ここで， $\Delta$  は次式で与えられる．

$$\Delta = \beta_m \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} - \beta_n \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} \quad (33)$$

$$= (\beta_m - \beta_n) \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} \quad (34)$$

すなわち，運動エネルギーは打ち消しあって，ポテンシャルエネルギーだけの式になっている<sup>17)</sup>．ラベル  $i, j, m, n$  は交換前の置換関数〔式(23)〕で次式のように関係している．

$$\begin{cases} i = f(m) \\ j = f(n) \end{cases} \quad (35)$$

よって，レプリカ対の交換確率は，次式のメトロポリスの判定条件で与えられる．

$$w(X \rightarrow X') \equiv w(x_m^{[i]} | x_n^{[j]}) = \begin{cases} 1 & \Delta \leq 0 \text{ のとき} \\ \exp(-\Delta) & \Delta > 0 \text{ のとき} \end{cases} \quad (36)$$

ここで、二つ目の表現  $w(x_m^{[i]} | x_n^{[j]})$  では、交換されるレプリカ対(と温度対)をあらわに書いた。

レプリカ交換シミュレーションは、次の二つのステップを交互に繰り返すことで実行される ( $T_1 < T_2 < \dots < T_M$  とする)。

- (1) 各レプリカ  $i (i = 1, \dots, M)$  において、一定温度  $T_m (m = 1, \dots, M)$  の独立なカノニカルアンサンブル上の従来の MC または MD シミュレーションを同時にあるステップ数実行する。
- (2) 隣接した温度 ( $T_m$  と  $T_{m+1}$ ) に対応するレプリカ対 ( $i$  と  $j$ ) を式(36)の遷移確率  $w(x_m^{[i]} | x_{m+1}^{[j]})$  に従って交換する。

ステップ2では隣り合う温度値に対応するレプリカ対を交換することに注意されたい。これは、レプリカ交換の受け入れ確率が温度差に従って指数関数的に減少するからである [式(34)と式(36)を参照]。また、ステップ2において、レプリカ交換が採択されるたびに、式(23)の置換関数が更新されることになる。

レプリカ交換シミュレーションは並列計算機にとくに適している。各レプリカを各計算機(CPU)に対応させることによって、計算機間の情報通信量を最小にできるわけである(座標と運動量の代わりに温度を交換するだけなので)。これは、シミュレーションの間に、MC または MD ステップ  $t$  の関数として置換関数  $m(i; t) = f^{-1}(i; t)$  を記録していくことになる。

長いレプリカ交換シミュレーションのあと、物理量  $A$  の任意の温度におけるカノニカルアンサンブル平均は、式(13)で与えられるが、その中の状態密度  $n(E)$  の最適解は、焼き戻し法のとすと同様に、式(21)と式(22)の多ヒストグラム再重法で与えられる。ここで、式中のヒストグラム  $N_m(E)$  は、レプリカごとではなく、温度  $T_m = 1/k_B\beta_m (m = 1, \dots, M)$  ごとに得られたものを使うことに注意されたい。

以上、よく知られている三つの拡張アンサンブル法(マルチカノニカル法、焼き戻し法、レプリカ交換法)を紹介した。マルチカノニカル法や焼き戻し法などに比べて、レプリカ交換法の利点は重み因子が最初からわかっていることである(すなわち、ボルツマン因子の積である)。一方、マルチカノニカル法や焼き戻し法では、重み因子の決定のために、しばしばたいへんな労力を必要とする。しかし、レプリカ交換法では、系の自由度が大きくなるにつれて、非常にたくさんのレプリカ(よって多くの計算時間)を必要とするという困難が存在する。

よって、マルチカノニカル法や焼き戻し法の難点(重み因子の決定が困難)とレプリカ交換法の難点(多くの計算時間が必要)の両方を克服する、新しい二つの拡張アンサンブル法が開発された<sup>18,19)</sup>。最初の手法はレプリカ交換マルチカノニカル法(replica-exchange multicanonical algorithm, REMUCA)<sup>18)</sup>である。この手法では、まず短いレプリカ交換シミュレーションを実行し、その結果からマルチカノニカル重み因子を決め、そのあとで長いマルチカノニカルシミュレーションを1回だ

け実行する。式(8)からわかるように、マルチカノニカル重み因子は、状態密度  $n(E)$  と等価である。そして、 $n(E)$  は最初のレプリカ交換シミュレーションの結果に多ヒストグラム再重法を使うことによって求めることができる〔式(21)と式(22)参照〕。

二つ目の手法はレプリカ交換焼き戻し法(replica-exchange simulated tempering, REST)<sup>19)</sup>である。この手法では、まず短いレプリカ交換シミュレーションを実行し、その結果から焼き戻し法の重み因子を決め、そのあとで長い焼き戻しシミュレーションを1回だけ実行する。式(18)からわかるように、焼き戻し法の重み因子のパラメータ  $a_m$  は無次元化されたヘルムホルツ自由エネルギー  $f_m$  と等価である。そして、 $f_m$  は最初のREMシミュレーションの結果に多ヒストグラム再重法を使うことによって求めることができる〔式(21)と式(22)参照〕。

これらの新手法は、原理が簡単でほとんど自明とすることができる。しかし、実際の数値計算における改善はきわめて大きいものであり、有効な手法とすることができる。

最後に、さらなる改良版として、マルチカノニカルレプリカ交換法(multicanonical replica-exchange method, MUCAREM)<sup>18)</sup>を紹介しよう。この手法では、マルチカノニカル重み因子が与えられたのち、少ないレプリカによるマルチカノニカルアンサンブル上のレプリカ交換シミュレーションを実行する。マルチカノニカル重み因子が求めれば、従来のマルチカノニカルシミュレーションで十分のようにも思えるが、この新手法でさらにまたレプリカ交換を導入する理由は、普通のモンテカルロや分子動力学シミュレーションは配位の局所的な変更(local update)しかししないのに対し、レプリカ交換の操作は大局的な変更(global update)を可能にするからである。これによって、配位空間の探索効率を大幅にあげることが期待できるわけである。

これらの新しい拡張アンサンブル法の詳細については、文献3の解説を参照されたい。

## 2.4 多次元レプリカ交換法

ここで、レプリカ交換法の多次元(多変数)への拡張版である、多次元レプリカ交換法(multidimensional replica-exchange method, MREM)<sup>20)</sup>を紹介しよう。この手法の開発に至った重要なポイントは、 $M$ 個のレプリカが相互作用しない限り、各レプリカのハミルトニアン  $H(q, p)$  は同一である必要がないということである。たとえば、ハミルトニアンはあるパラメータに依存し、それぞれのレプリカが違うパラメータ値をとっていてもよいことになる。このとき、温度  $T_m$  に対応する  $i$  番目のレプリカのハミルトニアンは次式のように書くことができる。

$$H_m(q^{(i)}, p^{(i)}) = K(p^{(i)}) + E_{\lambda_m}(q^{(i)}) \quad (37)$$

ここで、ポテンシャルエネルギー  $E_{\lambda_m}$  はパラメータ  $\lambda_m$  に依存し、一般に以下のように表せる。

$$E_{\lambda_m}(q^{[i]}) = E_0(q^{[i]}) + \lambda_m V(q^{[i]}) \quad (38)$$

ポテンシャルエネルギーのこのような表現はシミュレーションでよく使われる形をしている。たとえば、傘サンプリング法(umbrella sampling)<sup>21)</sup>においては、 $E_0(q)$ は元もとのポテンシャルエネルギーであり、 $V(q)$ は結合パラメータ $\lambda_m$ をもつバイアスポテンシャル(傘ポテンシャル)に対応する。またスピン系においては、 $E_0(q)$ はゼロ場項、 $V(q)$ は外場 $\lambda_m$ と相互作用する磁化項に対応する(ここで、 $q$ はスピンを表す)。

従来のレプリカ交換法では、レプリカ $i$ と温度 $T_m$ が1対1対応しているのに対し、ここでは、レプリカ $i$ と「パラメータセット」 $\Lambda_m \equiv (T_m, \lambda_m)$ が1対1対応している。従来のレプリカ交換法のパラメータ空間が一次元( $\Lambda_m = T_m$ )であるので、この手法はその多次元への拡張版ということができる。さて、レプリカ同士は相互作用しないので、状態 $X$ の重み因子は各レプリカに対応するボルツマン因子の積で以下のように与えられる[式(25)を参照]。

$$W_{\text{MREM}}(X) = \exp\left\{-\sum_{i=1}^M \beta_{m(i)} H_{m(i)}(q^{[i]}, p^{[i]})\right\} = \exp\left\{-\sum_{m=1}^M \beta_m H_m(q^{[i(m)]}, p^{[i(m)]})\right\} \quad (39)$$

ここで、 $i(m)$ と $m(i)$ は式(23)の置換関数である。よって、従来のレプリカ交換の採択判定式を導いたのと同じことをすることによって、レプリカ交換法の遷移確率は式(36)で与えられることがわかる。ただし、ここでは $\Delta$ は以下のようになる[式(33)参照]。

$$\Delta = \beta_m \{E_{\lambda_m}(q^{[j]}) - E_{\lambda_m}(q^{[i]})\} - \beta_n \{E_{\lambda_n}(q^{[j]}) - E_{\lambda_n}(q^{[i]})\} \quad (40)$$

ここで、 $E_{\lambda_m}$ と $E_{\lambda_n}$ は式(38)の全ポテンシャルエネルギーである。一般に、 $E_{i(m)}$ と $E_{i(n)}$ は違う関数なので、新たに交換後の $E_{i(m)}(q^{[j]})$ と $E_{i(n)}(q^{[i]})$ を評価する必要があることに注意してほしい。

長い多次元レプリカ交換シミュレーションの後、カノニカル分布は多ヒストグラム再重法で以下のように得られる。 $M$ 個の異なるパラメータセット $\Lambda_m \equiv (T_m, \lambda_m)$  ( $m = 1, \dots, M$ )に対応する $M$ 個のレプリカに関する多次元レプリカ交換シミュレーションを実行したとする。 $m$ 番目のパラメータセット $\Lambda_m$ について得られたポテンシャルエネルギー分布のヒストグラムと全サンプル数を、それぞれ $N_m(E_0, V)$ と $n_m$ とする。このとき、任意のポテンシャルエネルギーのパラメータ値 $\lambda$ と任意の温度 $T = 1/k_B\beta$ におけるカノニカル分布 $P_{T, \lambda}(E_0, V)$ は次の二つの方程式を逐次的に解くことによって得られる[式(6)、式(21)、式(22)を参照]。

$$n(E_0, V) = \frac{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} N_m(E_0, V)}{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} n_m e^{\beta_m E_{\lambda_m}}} \quad (41)$$

$$e^{-f_m} = \sum_{E_0, V} n(E_0, V) e^{-\beta_m E_{0m}} \quad (42)$$

ここで、 $n(E_0, V)$ は一般化された状態密度である。状態密度はパラメータセット  $A_m = (T_m, \lambda_m)$  ( $m = 1, \dots, M$ )に依存しないことに注意されたい。これらの方程式を逐次的に解くことによって、状態密度  $n(E_0, V)$ と無次元化された「ヘルムホルツ自由エネルギー」 $f_m$ が得られる。

ちなみに、これらの操作は前節の終わりで述べた新しい拡張アンサンブル法である、レプリカ交換マルチカノニカル法<sup>18)</sup>とレプリカ交換焼き戻し法<sup>19)</sup>の多次元への拡張になっている(前者では、 $E_0$ と $V$ がそれぞれ一様分布となる。また後者では、温度ではなく、パラメータセット  $A_m$ が動変数となり、その一様分布が得られる)。すなわち、短い多次元レプリカ交換シミュレーションを実行した結果に、式(41)と式(42)の多ヒストグラム再重法を適用することによって、多次元マルチカノニカル法の重み因子  $W_{\text{mu}}(E_0, V)$ と多次元焼き戻し法の重み因子  $W_{\text{ST}}(E_0, V; A_m)$ を得ることができるわけである。前者は

$$W_{\text{mu}}(E_0, V) = \frac{1}{n(E_0, V)} \quad (43)$$

で与えられ、後者は

$$W_{\text{ST}}(E_0, V; A_m) = e^{-\beta_m E_{0m} + f_m} \quad (44)$$

で与えられる。

さて、この多次元レプリカ交換法はたとえば、自由エネルギー計算に使うことができる。まず、自由エネルギー摂動法的な扱いのようにポテンシャルエネルギーを次式で与える。

$$E_\lambda(q) = E_I(q) + \lambda\{E_F(q) - E_I(q)\} \quad (45)$$

ここで、 $E_I$ と $E_F$ はそれぞれ「野生型」分子と「突然変異型」分子のポテンシャルエネルギーである。これが式(38)と同じ形をしていることに注意されたい。

多次元レプリカ交換シミュレーションは  $M$ 個の異なるパラメータ  $A_m = (T_m, \lambda_m)$ をもつ  $M$ 個のレプリカについて実行される。ここで、 $E_{\lambda=0}(q) = E_I(q)$ 、 $E_{\lambda=1}(q) = E_F(q)$ であるから、十分なレプリカ交換が実現されるためには、0と1の間に十分な数の  $\lambda_m$ を用意する必要がある。この多次元レプリカ交換シミュレーションの結果、エネルギー分布として、 $M$ 個のヒストグラム  $N_m(E_I, E_F - E_I)$  [または、同等な量として、 $N_m(E_I, E_F)$ ]が得られる。温度  $T$ における、突然変異に関するヘルムホルツ自由エネルギーの差  $\Delta F \equiv F_{\lambda=1} - F_{\lambda=0}$ は次式から求めることができる。

$$\exp(-\beta\Delta F) = \frac{Z_{T, \lambda=1}}{Z_{T, \lambda=0}} = \frac{\sum_{E_I, E_F} P_{T, \lambda=1}(E_I, E_F)}{\sum_{E_I, E_F} P_{T, \lambda=0}(E_I, E_F)} \quad (46)$$

ここで、確率分布  $P_{T,\lambda}(E_i, E_f) = n(E_i, E_f)e^{-\beta E_i}$  は式(41)と式(42)の多ヒストグラム再重法から得られる。

もう一つ、今度は傘サンプル法に基づく自由エネルギーの計算法を紹介しよう。よって、この新手法は、レプリカ交換傘サンプル法(replica-exchange umbrella sampling, REUS)とよぶことができる。ポテンシャルエネルギーは式(38)を一般化したものであり、次式で与えられる。

$$E_\lambda(q) = E_0(q) + \sum_{\ell=1}^L \lambda^{(\ell)} V_\ell(q) \quad (47)$$

ここで、 $E_0(q)$ は元もとのポテンシャルエネルギーであり、 $V_\ell(q)$  ( $\ell = 1, \dots, L$ )は結合パラメータ  $\lambda^{(\ell)}$  ( $\lambda = (\lambda^{(1)}, \dots, \lambda^{(L)})$ )をもつ傘ポテンシャルである。反応座標(reaction coordinate)  $\xi$ を導入することによって、傘ポテンシャルは普通次式のような二次の拘束ポテンシャルとして表すことが多い。

$$V_\ell(q) = k_\ell \{\xi(q) - d_\ell\}^2 \quad (\ell = 1, \dots, L) \quad (48)$$

ここで、 $d_\ell$ は拘束ポテンシャルの中心であり、 $k_\ell$ は拘束ポテンシャルの強度を表す。そして、 $M$ 個の異なるパラメータセット  $\mathbf{A}_m = (T_m, \lambda_m)$ に対応する  $M$ 個のレプリカを用意して、多次元レプリカ交換シミュレーションを実行する。さて、式(48)の傘ポテンシャル  $V_\ell(q)$ はすべて反応座標  $\xi$ のみの関数であるので、エネルギー分布のヒストグラムは  $N_m(E_0, V_1, \dots, V_L)$ の代わりに  $N_m(E_0, \xi)$ をとればよいことになる。すると、式(41)と式(42)は次のように書くことができる。

$$n(E_0, \xi) = \frac{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} N_m(E_0, \xi)}{\sum_{m=1}^M g_m^{-1} n_m e^{f_m - \beta_m E_{2m}}} \quad (49)$$

$$e^{-f_m} = \sum_{E_0, \xi} n(E_0, \xi) e^{-\beta_m E_{2m}} \quad (50)$$

よって、物理量  $A$ の任意のポテンシャルエネルギーのパラメータ値  $\lambda$ と任意の温度  $T = 1/k_B \beta$ におけるカノニカルアンサンブル平均は次式で与えられる。

$$\langle A \rangle_{T,\lambda} = \frac{\sum_{E_0, \xi} A(E_0, \xi) P_{T,\lambda}(E_0, \xi)}{\sum_{E_0, \xi} P_{T,\lambda}(E_0, \xi)} \quad (51)$$

ここで、確率分布  $P_{T,\lambda}(E_0, \xi) = n(E_0, \xi) e^{-\beta E_\lambda}$  は式(49)と式(50)の多ヒストグラム再重法から得られる。

傘ポテンシャルによるバイアスを受けていない、元もとの系の任意の温度  $T$ における平均力ポテンシャル(potential of mean force, PMF) \*3は次式で与えられる。

$$W_{T,\lambda=\{0\}}(\xi) = -k_B T \ln \left\{ \sum_{E_0} P_{T,\lambda=\{0\}}(E_0, \xi) \right\} \quad (52)$$

\*3 平均力ポテンシャルとは、ここでは反応座標  $\xi$ の関数としてのヘルムホルツ自由エネルギーのことである。

ここで、 $|0\rangle = (0, \dots, 0)$ である。

レプリカ交換傘サンブル法の実現例として、以下の2例についてももう少し詳しく述べることにする。まず、1個の温度  $T$  と  $L$  個の傘ポテンシャルを用意する。そして、それぞれのレプリカには1個の傘ポテンシャルを対応させる(よって、レプリカの個数は  $M=L$ )。このとき、式(47)において  $\lambda = \lambda_m$  とすると次式が得られる。

$$\lambda_m^{(i)} = \delta_{i,m} \quad (53)$$

ここで、 $\delta_{k,l}$ はクロネッカーのデルタ関数である。すると、式(47)のポテンシャルエネルギーは次式のように書くことができる。

$$E_{\lambda_m}(q^{[i]}) = E_0(q^{[i]}) + V_m(q^{[i]}) \quad (54)$$

よって、このレプリカ交換傘サンブルシミュレーションは、(温度の交換はせず)「隣接する」傘ポテンシャル  $V_m$  と  $V_{m+1}$  に対応するレプリカ対を交換する操作を繰り返すことで実現される。このレプリカ交換の操作の採択条件は式(36)で与えられるが、ここでは式(40)の  $\Delta$  は以下のようなになる ( $\beta = 1/k_B T$  は固定されている)。

$$\Delta = \beta \{V_m(q^{[j]}) - V_m(q^{[i]}) - V_{m+1}(q^{[j]}) + V_{m+1}(q^{[i]})\} \quad (55)$$

ここで、レプリカ  $i$  と  $j$  は交換の前にそれぞれ傘ポテンシャル  $V_m$  と  $V_{m+1}$  に対応していたことになる。

次に、 $N_T$  個の温度と  $L$  個の傘ポテンシャルを用意し、レプリカの個数を  $M = N_T \times L$  とする。すなわち、パラメータセットが一辺の長さがそれぞれ  $N_T$  と  $L$  の二次元格子上に値をもつとする。よって、レプリカを特徴づけるパラメータセットに以下のようなラベルを導入することができる。

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_m &= (T_m, \lambda_m) \rightarrow \mathbf{A}_{I,J} = (T_I, \lambda_J) \\ (m=1, \dots, M) & \quad (I=1, \dots, N_T, J=1, \dots, L) \end{aligned} \quad (56)$$

このとき、ポテンシャルエネルギーは式(54)の中で  $m \rightarrow J$  と置き換えた形で与えられる。すると、レプリカ交換傘サンブルシミュレーションは以下の二つのレプリカ交換の操作を交互に繰り返すことによって実現される。

- (1) 隣接する温度  $T_I$  と  $T_{I+1}$  に対応するレプリカ対を交換する(すなわち、それぞれパラメータセット  $\mathbf{A}_{I,J}$  と  $\mathbf{A}_{I+1,J}$  に対応するレプリカ  $i$  と  $j$  を交換する。この操作を「 $T$ 交換」とよぶことにする)。
- (2) 「隣接する」傘ポテンシャル  $V_J$  と  $V_{J+1}$  に対応するレプリカ対を交換する(すなわち、それぞれパラメータセット  $\mathbf{A}_{I,J}$  と  $\mathbf{A}_{I,J+1}$  に対応するレプリカ  $i$  と  $j$  を交換する。この操作を「 $\lambda$ 交換」とよぶことにする)。

これらのレプリカ交換の操作の採択条件は式(36)で与えられるが、ここでは式(40)の  $\Delta$  は以下のようなになる。 $T$ 交換については、

$$\Delta = (\beta_l - \beta_{l+1})\{E_0(q^{[l]}) + V_j(q^{[l]}) - E_0(q^{[l+1]}) - V_j(q^{[l+1]})\} \quad (57)$$

であり,  $\lambda$ 交換については,

$$\Delta = \beta_l\{V_j(q^{[l]}) - V_j(q^{[l+1]}) - V_{j+1}(q^{[l]}) + V_{j+1}(q^{[l+1]})\} \quad (58)$$

である. これらの操作を繰り返すことによって, 温度空間および反応座標空間上の酔歩が得られて, エネルギー極小状態に留まるのを避けられるわけである. 多次元レプリカ交換法の詳細については, 文献4の解説を参照してほしい.

### 3. 拡張アンサンブルシミュレーションの例

前節で述べたいくつかの拡張アンサンブル法に基づく, 小ペプチド系のシミュレーション結果の例を紹介しよう. モンテカルロシミュレーションでは, ポテンシャルエネルギーとして, ECEPP/2<sup>22)</sup>のものを使用した. 文献23で開発された KONF 90というプログラムに拡張アンサンブル法が組み込まれて実行された. また, 分子動力学シミュレーションでは, ポテンシャルエネルギー(力場)として, AMBER<sup>24)</sup>のものを使用した. 文献25で開発されたプログラム(PRESTO<sup>26)</sup>に基づいている)に拡張アンサンブル法が組み込まれて実行された.

まず, 従来のカノニカルアンサンブル上のシミュレーションに比べて, 拡張アンサンブル上のシミュレーションがどれくらい広く配位空間をサンプルすることができるかを見てみよう. リボヌクレアーゼ T1 というタンパク質の一部である 17残基のペプチドフラグメントは, 実験によって  $\alpha$ ヘリックス構造を取ることが知られている<sup>27)</sup>. この系において, 低温( $T = 200$  K)のカノニカル MC シミュレーションとマルチカノニカル MC シミュレーションを実行した<sup>28,3)</sup>. 図1にこれらのシミュレーションにおけるポテンシャルエネルギーの「経時変化」を示す\*4.

\*4 ここで, 1 Monte Carlo sweep はすべての回転角(二面角)を1回ずつ更新することに対応する. そして, 更新のたびにメトロポリス判定を課す. よって, 回転角が  $N$  個あるとき, 1 MC sweep は  $N$  回のメトロポリス判定に対応する.

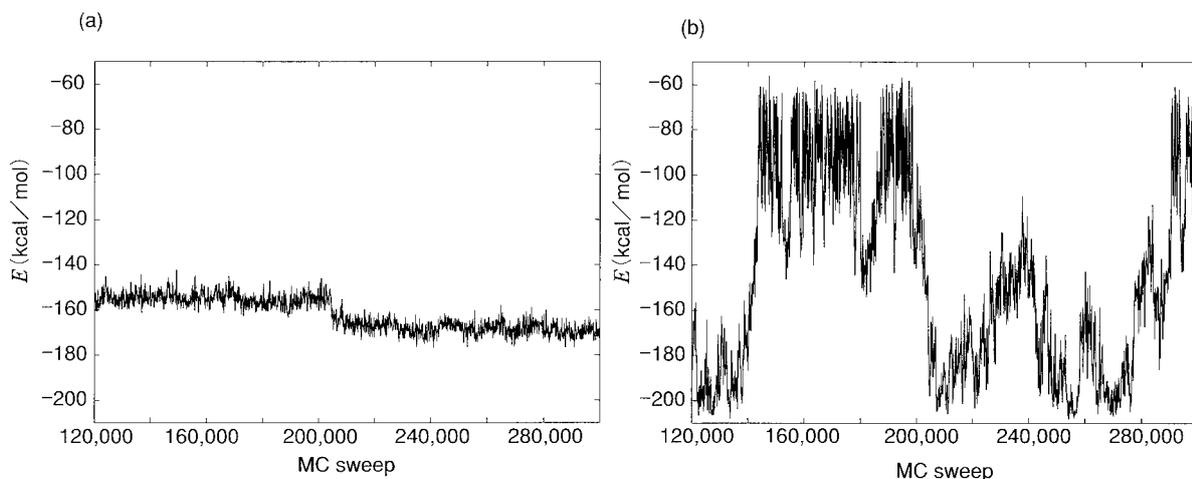


図1 リボヌクレアーゼ T1 のペプチドフラグメントのポテンシャルエネルギーの「経時変化」(120,000MC sweepsから300,000MC sweepsまで)  
(a) 温度  $T = 200$  K における従来のカノニカル MC シミュレーション. (b) マルチカノニカル MC シミュレーション.

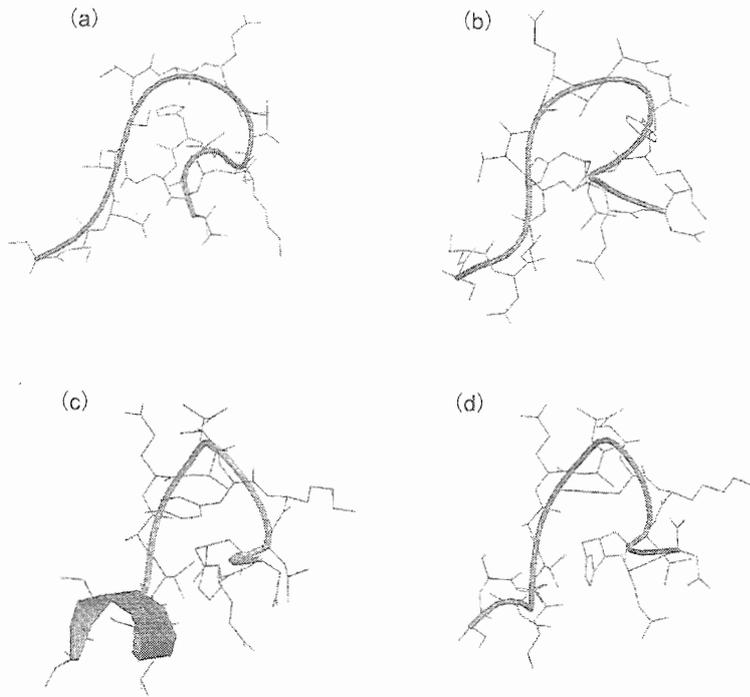


図2 図1 (a)のカノニカル MC シミュレーションのスナップショット(口絵④参照)  
 対応する MC sweep 数は (a) 138,000, (b) 190,000, (c) 243,000, (d) 295,000.

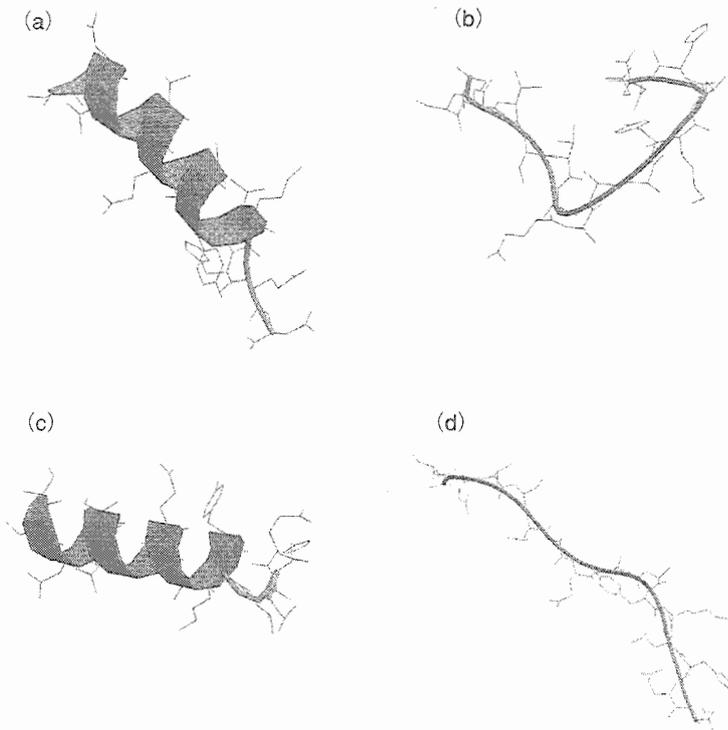


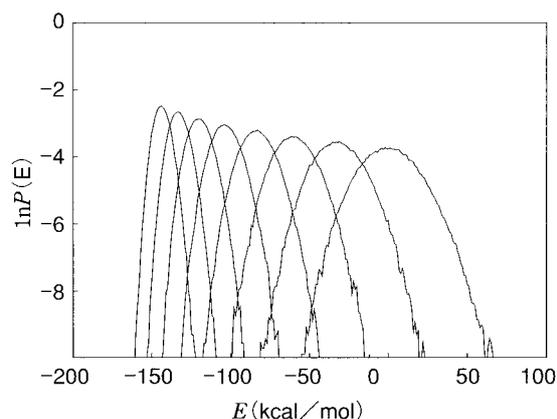
図3 図1 (b)のマルチカノニカル MC シミュレーションのスナップショット(口絵⑥参照)  
 対応する MC sweep 数は図2と同じである.

従来のカノニカルシミュレーションは、なかなか平衡に達しないのに対し、マルチカノニカルシミュレーションでは、ポテンシャルエネルギー空間上の幅広い酔歩を実現していることがわかる。

120,000 MC sweeps から300,000 MC sweeps に至る間からそれぞれ四つの構造を抽出して、図2と図3に示した。図2のカノニカルシミュレーションがエネルギー極小状態に留まってしまっているのに対し、マルチカノニカルシミュレーションでは、図3 (a), (b), (c), (d)と時間発展するにつれて、 $\alpha$ ヘリックス構造

図4 気相中の Met-enkephalin のレプリカ交換 MD シミュレーションから得られたポテンシャルエネルギーのカノニカル分布

対応する温度は左から200, 239, 286, 342, 409, 489, 585, 700 Kである。



とランダムコイル状態の間を行き来して、幅広い構造空間をサンプルしていることがわかる。

次の例は5個のアミノ酸からなる Met-enkephalin である。アミノ酸配列は Tyr-Gly-Gly-Phe-Met で与えられる。このペプチドは機能をもつ最小のペプチドの一つであるため、多くのシミュレーション法のベンチマークの系とされてきた。筆者らは気相中の Met-enkephalin のレプリカ交換 MD シミュレーションを実行した<sup>17)</sup>。8個のレプリカを用意し、完全に伸びた構造を初期構造として、それぞれのレプリカにおいて、1 nsの間時間発展させた。8個の温度は徐冷法 (simulated annealing) のときの徐冷スケジュール<sup>23)</sup>と同じように、指数関数的に分布させた。図4にはこのレプリカ交換 MD シミュレーションで得られた八つの温度におけるポテンシャルエネルギーのカノニカル分布を示す。すべての隣り合う温度対の分布が十分な重なりをもっており(これは、レプリカ交換シミュレーションが効率よく実行されるための確認事項である)、レプリカ交換が頻繁に行われたことがわかる。

図5では、このペプチドの二番目のアミノ酸の主鎖の二面角対 ( $\phi, \psi$ ) の分布について、従来の一定温度のカノニカル MD シミュレーションとレプリカ交換 MD シミュレーションの結果を低温 ( $T = 200$  K) で比較した。従来のシミュレーシ

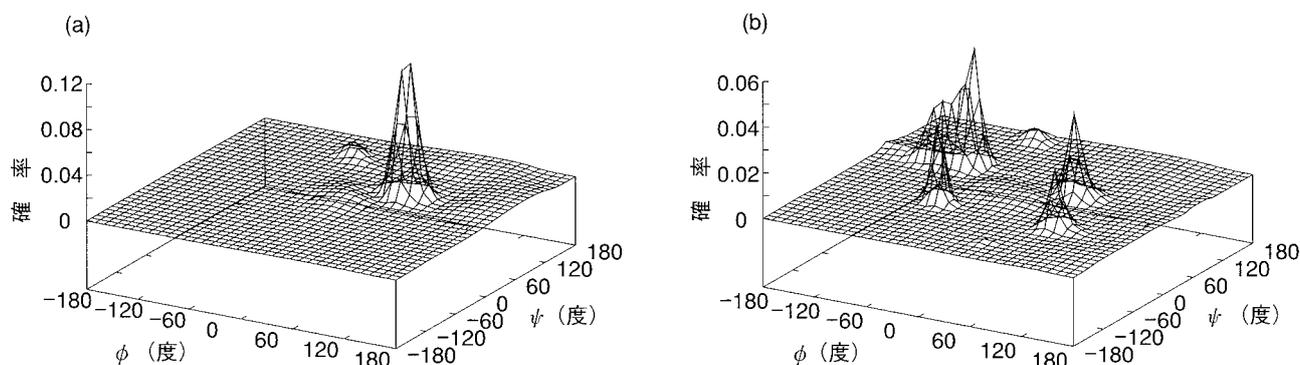


図5 温度  $T = 200$  K における気相中の Met-enkephalin の二番目のアミノ酸の主鎖の二面角対 ( $\phi, \psi$ ) の分布

(a) 従来の温度一定のカノニカル MD シミュレーションから得られた結果。(b) レプリカ交換 MD シミュレーションから得られた結果。

ンがエネルギー極小状態に留まってしまっていて、二面角の分布が一つの大きなピークをもつだけであるが、レプリカ交換シミュレーションで得られる分布は上のピーク以外にもいくつかほかのピークが得られていて、配位空間が広くサンプルされていることがわかる。

前節で述べた三つの新しい拡張アンサンブル法 (REMUCA, MUCAREM および REST) のモンテカルロ版も気相中の Met-enkephalin の系で試された<sup>29)</sup>。図6にこれらの新しい拡張アンサンブル法による、それぞれ1回のシミュレーションで得られた ECEPP/2 の平均ポテンシャルエネルギーを温度の関数として示す。ここ

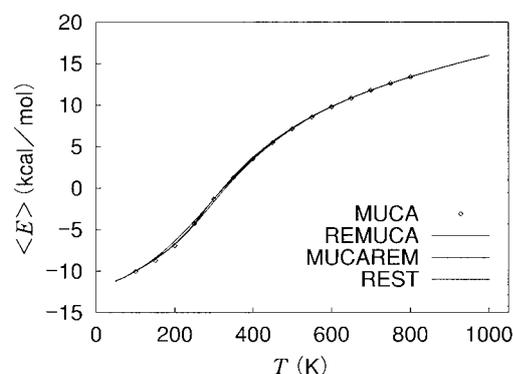


図6 温度の関数としての気相中の Met-enkephalin の平均ポテンシャルエネルギー

三つの新しい拡張アンサンブル MC シミュレーションとマルチカノニカル MC シミュレーションの結果を重ね書きした。

で、MUCA と REMUCA の結果は式(14)の単ヒストグラム再重法に、また MUCAREM と REST の結果は式(21), (22)の多ヒストグラム再重法によって求められた。従来のマルチカノニカルシミュレーションの結果も含めて、よい一致が得られていることがわかる。

## 4. おわりに

本章では、生体系の分子シミュレーションにおける有効な手法として、拡張アンサンブル法について解説した。拡張アンサンブル法は強力であるが、系が複雑になればなるほど、その適用が難しくなってしまう。よい手法というものは、強力であるばかりでなく、万人が容易に使えるものでなければならない。その意味において、本章で紹介した、レプリカ交換法とマルチカノニカル法または焼き戻し法を合体させた新しい拡張アンサンブル法が、とくに有望であると考えられる。

### 参考文献

- (1) Y. Okamoto, *Recent Res. Devel. Pure Appl. Chem.*, **2**, 1(1998).
- (2) U. H. E. Hansmann, Y. Okamoto, in "Annual Reviews of Computational Physics VI", ed. by D. Stauffer, World Scientific(1999), p. 129.
- (3) A. Mitsutake, Y. Sugita, Y. Okamoto, *Biopolymers (Pept. Sci.)*, **60**, 96(2001).
- (4) Y. Sugita, Y. Okamoto, in "Lecture Notes in Computational Science and Engineering," ed. by T. Schlick, H. H. Gan, Springer-Verlag(2002), p. 304.
- (5) 岡崎 進 著, 「コンピュータ・シミュレーションの基礎」, 化学同人(2000).
- (6) a) B. A. Berg, T. Neuhaus, *Phys. Lett. B*, **267**, 249(1991).  
b) B. A. Berg, T. Neuhaus, *Phys. Rev. Lett.*, **68**, 9(1992).
- (7) U. H. E. Hansmann, Y. Okamoto, F. Eisenmenger, *Chem. Phys. Lett.*, **259**, 321(1996).

- (8) N. Nakajima, H. Nakamura, A. Kidera, *J. Phys. Chem.* **B101**, 817(1997).
- (9) B. A. Berg, *Fields Institute Communications*, **26**, 1(2000) ; cond-mat/9909236.
- (10) A. M. Ferrenberg, R. H. Swendsen, *Phys. Rev. Lett.*, **61**, 2635(1988) ; *ibid.*, **63**, 1658(1989).
- (11) a) A. P. Lyubartsev, A. A. Martinovski, S. V. Shevkunov, P. N. Vorontsov-Velyaminov, *J. Chem. Phys.*, **96**, 1776(1992).  
b) E. Marinari, G. Parisi, *Europhys. Lett.*, **19**, 451(1992).
- (12) U. H. E. Hansmann, Y. Okamoto, *J. Comput. Chem.*, **18**, 920(1997).
- (13) A. M. Ferrenberg, R. H. Swendsen, *Phys. Rev. Lett.*, **63**, 1195(1989).
- (14) S. Kumar, Bouzida, R. H. Swendsen, P. A. Kollman, J. M. Rosenberg, *J. Comput. Chem.*, **13**, 1011(1992).
- (15) a) K. Hukushima, K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **65**, 1604(1996).  
b) K. Hukushima, H. Takayama, K. Nemoto, *Int. J. Mod. Phys. C*, **7**, 337(1996).
- (16) E. Marinari, G. Parisi, J. J. Ruiz-Lorenzo, in "Spin Glasses and Random Fields," ed. by A. P. Young, World Scientific (1998), p. 59.
- (17) Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.*, **314**, 141(1999).
- (18) Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.*, **329**, 261(2000).
- (19) A. Mitsutake, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.*, **332**, 131(2000).
- (20) Y. Sugita, A. Kitao, Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.*, **113**, 6042(2000).
- (21) G. M. Torrie, J. P. Valleau, *J. Comput. Phys.*, **23**, 187(1977).
- (22) a) F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, **79**, 2361(1975).  
b) G. Némethy, M. S. Pottle, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, **87**, 1883(1983).  
c) M. J. Sippl, G. Némethy, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, **88**, 6231(1984).
- (23) a) H. Kawai, Y. Okamoto, M. Fukugita, T. Nakazawa, T. Kikuchi, *Chem. Lett.*, **1991**, 213.  
b) Y. Okamoto, M. Fukugita, T. Nakazawa, H. Kawai, *Protein Eng.*, **4**, 639(1991).
- (24) S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.*, **7**, 230(1986).
- (25) a) Y. Sugita, A. Kitao, *PROTEINS: Struct. Funct. Genet.*, **30**, 388(1998).  
b) A. Kitao, S. Hayward, N. Gō, *PROTEINS: Struct. Funct. Genet.*, **33**, 496(1998).
- (26) K. Morikami, T. Nakai, A. Kidera, M. Saito, H. Nakamura, *Comput. Chem.*, **16**, 243(1992).
- (27) J. K. Myers, C. N. Pace, J. M. Scholtz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 2833(1997).
- (28) A. Mitsutake, Y. Okamoto, in preparation.
- (29) A. Mitsutake, Y. Sugita, Y. Okamoto, in preparation.