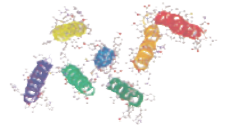


センターを中心に展開される研究



拡張アンサンブル法による生体高分子系の計算機シミュレーション

研究成果:

概略:拡張アンサンブル法 (generalized-ensemble algorithm) と総称される強力なシミュレーション手法を生体分子系に適用して、従来のシミュレーション法では成し得なかったような精度の高い自由エネルギーの計算を可能にすることを目指してきた。特に、蛋白質の自然の立体構造への折り畳み、蛋白質の高圧変性、薬剤候補分子の蛋白質へのドッキングのシミュレーションなど、様々な問題に拡張アンサンブル法を適用してきた。また、生体分子系に適した新しい拡張アンサンブル法の開発も行ってきた。以下に主な研究成果の概要を述べる。



教授
岡本 祐幸

1. 新規拡張アンサンブル法の開発:

まず、マルチカノニカル法、焼き戻し法、レプリカ交換法の3つの拡張アンサンブル法の多次元・多変数への一般化の定式化に成功した(論文2)。その特別な例として、圧力焼き戻し法を開発し(論文6)、ユビキチンの高圧変性の計算機シミュレーションを実行した。そして、高圧NMR実験における化学シフトの圧力依存性を再現するとともに、高圧変性のメカニズムについて一つの仮説を与えることに成功した。これらの多次元拡張アンサンブル法はこれからいろいろの問題に適用されていくものと期待される。次に、ファンデルワールスレプリカ交換法を開発した(論文7)。この手法では、蛋白質内の各原子のファンデルワールス半径をレプリカ毎に変えていく手法であり、半径が小さいレプリカでは原子のすり抜けが可能になって、立体構造空間の有効なサンプリングが実現される。

2. 小蛋白質の折り畳みシミュレーション:

以前開発した、マルチカノニカルレプリカ交換法という拡張アンサンブル法を、水中の小蛋白質の折り畳みシミュレーションに適用し、完全に伸びた初期構造から自然の立体構造への折り畳みに成功した(論文3)。具体的には、3本の α ヘリックス構造からなる、アミノ酸数36個のヴィリンヘッドピースという小蛋白質を約3500個の水分子の溶液の中に入れて、折り畳みシミュレーションを実行した。図1に得られた自然の構造に似た構造を示す。この時得られた構造は残念ながら自由エネルギーの最小状態ではなかったが、最近、水分子以外に塩も取り入れた同様のシミュレーションを実行したところ、自由エネルギー最小状態として、自然の立体構造が得られた(Yoda, Sugita, and Okamoto, *Proteins*, in press)。

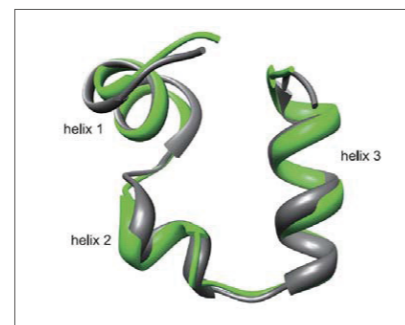


図1: 拡張アンサンブルシミュレーションで得られたvillin headpieceの立体構造(緑色)とPDBの立体構造(灰色)を重ね合わせたもの。主鎖のRMSDは1.1Åである。

3. 薬剤候補分子の蛋白質へのドッキングシミュレーション:

以前開発した、レプリカ交換傘サンブル法という拡張アンサンブル法を、小分子の蛋白質へのドッキングシミュレーションに適用した(論文4)。図2に自由エネルギー(平均力ポテンシャル)最小状態としてのリガンドの立体構造とPDBデータの構造を比較する。5つの場合全てで良い一致が得られていることが分かる。ちなみに、GOLDという市販のドッキングソフトでは、5つのうち2つで予測が失敗したことが知られている。

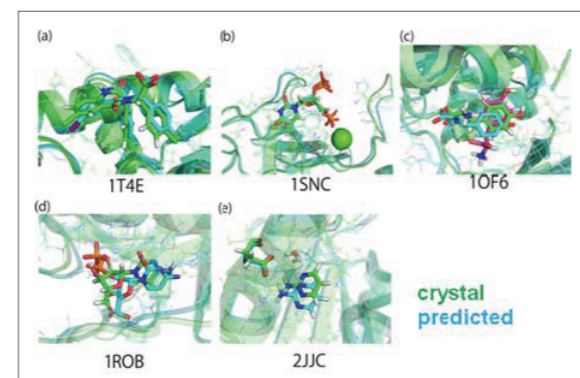


図2: 拡張アンサンブルシミュレーションで予測されたリガンドの構造(青色)と対応するPDBの構造(緑色)を重ね合わせたもの。蛋白質は(a) MDM2, (b) staphylococcal nuclease, (c) aldolase, (d) ribonuclease A, (e) heat shock protein HSP90。

得意とする考え方、手法:

生体分子系における計算機シミュレーションの困難は、系の自由度の数が膨大なことである。系にエネルギー極小状態が無数に存在し、シミュレーションがそれら極小状態に留まってしまうために、自然の構造(最小自由エネルギー状態)への到達が難しくなるとともに、正しい熱力学量の計算が非常に難しくなり、誤った答えを出してしまうことがよくある。この困難を克服する、エネルギー極小状態に留まらないシミュレーション手法として、我々は拡張アンサンブル法と総称される方法を導入することを主張するとともに、多くの強力な手法を新たに開発してきた。

論文発表:

英文:

1. S.G. Itoh and Y. Okamoto, "Amyloid- β (29-42) dimer formations studied by a multicanonical-multioverlap molecular dynamics simulation," *Journal of Physical Chemistry B* **112**, 2767-2770 (2008).
2. A. Mitsutake and Y. Okamoto, "Multidimensional generalized-ensemble algorithms for complex systems," *Journal of Chemical Physics* **130**, 214105 (14 pages) (2009).
3. T. Yoda, Y. Sugita, and Y. Okamoto, "Hydrophobic core formation and dehydration in protein folding studied by generalized-ensemble simulations," *Biophysical Journal* **99**, 1637-1644 (2010).
4. H. Kokubo, T. Tanaka, and Y. Okamoto, "Ab initio prediction of protein-ligand binding structures by replica-exchange umbrella sampling simulations," *Journal of Computational Chemistry* **32**, 2810-2821 (2011).
5. Y. Sakae, T. Hiroyasu, M. Miki, and Y. Okamoto, "Protein structure predictions by parallel simulated annealing molecular dynamics using genetic crossover," *Journal of Computational Chemistry* **32**, 1353-1360 (2011).
6. A. Mitsutake, Y. Mori, and Y. Okamoto, "Enhanced sampling algorithms," in *Biomolecular Simulations: Methods and Protocols*, L. Monticelli and E. Salonen (eds.) (Humana Press, New York, 2012) pp. 153-195.
7. H. Okumura, S.G. Itoh, and Y. Okamoto, "Generalized-ensemble algorithms for simulations of complex molecular systems," in *Practical Aspects of Computational Chemistry II: An Overview of the Last Two Decades and Current Trends*, J. Leszczynski and M.K. Shukla (eds.) (Springer, Dordrecht, 2012) pp. 69-101.
8. Y. Sakae and Y. Okamoto, "Optimizations of protein force fields," in *Computational Methods to Study the Structure and Dynamics of Biomolecules and Biomolecular Processes – from Bioinformatics to Molecular Quantum Mechanics*, A. Liwo (ed.) (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013) pp. 195-247.

和文:

1. 岡本祐幸、「計算機シミュレーションによるアミロイド病発現原理の追求」*Medical Bio* **36**、(10月別冊、特集「揺らぎと生体機能」) 17-20(2010)。
2. 岡本祐幸、「拡張アンサンブル法」、「計算科学講座」第9巻「超多自由度系の最適化」第2章、(古橋武、笹井理生編、共立出版、2013) pp.119-241。

招待講演(国際会議のみ):

1. "Generalized-ensemble algorithms for simulations in molecular nanoscience," The 235th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, Louisiana, U.S.A., April 6-10, 2008.
2. "Molecular dynamics methods in generalized ensemble," The 239th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, California, U.S.A., March 21-25, 2010.
3. "Generalized-ensemble algorithms for multiscale biomolecular simulations," BioScience2010: Workshop on Expanding the Frontiers of Biomolecular Science, Juelich, Germany, November 15-17, 2010.
4. "Generalized-ensemble algorithms for protein aggregation and ligand binding," [Plenary Lecture] The 7th International Conference: Structure and Stability of Biomacromolecules (SSB2011), Kosice, Slovakia, September 6-9, 2011.
5. "Generalized-ensemble simulations in materials and biological sciences," [Plenary Talk] The 5th Japan-Russia International Workshop on Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences (MSSMBS' 12), Dubna-Moscow, Russia, September 9-12, 2012.
6. "Enhanced-sampling simulations of spin and biological systems," [Keynote Talk] West-Lake International Workshop on Statistical Physics and Complex Systems, Hangzhou, China, November 8-10, 2013.