

岡 本 祐 幸 (助教授)

A-1) 専門領域：生物化学物理、計算科学

A-2) 研究課題

a) 蛋白質分子の第一原理からの立体構造予測問題および折れ畳み問題

A-3) 研究活動の概略と主な成果

a) 蛋白質は自然界に存在する最も複雑な分子である。よって、その立体構造を予測することは(その生化学的機能との関係上、極めて重要であるにもかかわらず)至難の業である。特に、理論的に第一原理から(エネルギー関数を最小化することにより)立体構造を予測することは不可能と広く信じられている。それは、溶媒の効果をとり入れるのが困難であるばかりでなく、系にエネルギー関数の極小状態が無数に存在するため、シミュレーションがそれらに留まってしまって、世界最速のスーパーコンピューターをもってしても、最小エネルギー状態に到達するのが絶望的であるからである。我々はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まらない強力な計算手法を、蛋白質の立体構造予測問題に適用することを提唱してきた。具体的には、徐冷モンテカルロ法及び拡張アンサンブル法(代表的なものがマルチカノニカル法)を導入し、これらの手法が小ペプチド系において従来の方法よりはるかに有効であることを示してきた。特に、拡張アンサンブル法では一回のシミュレーションの結果から、最小エネルギー状態ばかりでなく任意温度における熱力学量を求めることができるので強力であるが、マルチカノニカル法などではその重み因子を決定することが自明ではない。この問題を克服するため、我々は新たに Tsallis統計に基づく拡張アンサンブル法を開発したり、レプリカ交換法の分子動力学法版を導入したりしてきた。特に、レプリカ交換法はその簡潔さゆえに幅広い問題に適用される可能性がある。これらの手法を使うことにより、小ペプチド系の最小エネルギー構造として、ヘリックスやシート構造が実験と一致する場所に得られること示した。また、ヘリックス・コイル転移の熱力学的解析を行うとともに、ペプチドの折れ畳みの自由エネルギーランドスケープを温度の関数として求めた。最近では、拡張アンサンブルシミュレーションを小蛋白質系に適用し始めている。更には、正確な溶媒の効果をエネルギー関数に取り入れていくことも大切であるが、距離に依存した誘電率で表すものや溶質の溶媒への露出表面積に比例する項を試してきた。また、厳密な溶媒効果としては、RISM や SPT などの液体の統計力学に基づくものや水分子を陽にシミュレーションに取り入れること等を検討してきた。特に最近では RISM 理論によるアルコール溶媒の蛋白質の立体構造に及ぼす影響を調べ、面白い結果を得ている。

B-1) 学術論文

T. NAKAZAWA and Y. OKAMOTO, "Electrostatic Effects on the α -Helix and β -Strand Folding of BPTI(16-36) as Predicted by Monte Carlo Simulated Annealing," *J. Peptide Res.* **54**, 230-236 (1999).

U. H. E. HANSMANN, Y. OKAMOTO and J. N. ONUCHIC, "The Folding Funnel Landscape for the Peptide Met-Enkephalin," *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **34**, 472-483 (1999).

U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, "Finite-Size Scaling of Helix-Coil Transitions in Poly-Alanine Studied by Multicanonical Simulations," *J. Chem. Phys.* **110**, 1267-1276 (1999).

Y. OKAMOTO, M. MASUYA, M. NABESHIMA and T. NAKAZAWA, “ β -Sheet Formation in BPTI (16-36) by Monte Carlo Simulated Annealing,” *Chem. Phys. Lett.* **299**, 17-24 (1999).

M. KINOSHITA, Y. OKAMOTO and F. HIRATA, “Analysis on Conformational Stability of C-Peptide of Ribonuclease A in Water Using the Reference Interaction Site Model Theory and Monte Carlo Simulated Annealing,” *J. Chem. Phys.* **110**, 4090-4100 (1999).

U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, “Effects of Side-Chain Charges on α -Helix Stability in C-Peptide of Ribonuclease A Studied by Multicanonical Algorithm,” *J. Phys. Chem. B* **103**, 1595-1604 (1999).

A. MITSUTAKE, M. IRISA, Y. OKAMOTO and F. HIRATA, “Classification of Low-Energy Conformations of Met-Enkephalin in the Gas Phase and in a Model Solvent Based on the Extended Scaled Particle Theory,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **72**, 1717-1729 (1999).

A. MITSUTAKE, U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, “Temperature Dependence of Distributions of Conformations of a Small Peptide,” *J. Mol. Graphics Modell.* **16**, 226-238; 262-263 (1998).

A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO, “ α -Helix Propensities of Homo-Oligomers in Aqueous Solution Studied by Multicanonical Algorithm,” *Chem. Phys. Lett.* **309**, 95-100 (1999).

Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Replica-Exchange Molecular Dynamics Method for Protein Folding,” *Chem. Phys. Lett.* **314**, 141-151 (1999).

T. NISHIKAWA, T. KINOSHITA, S. NANBU and M. AOYAGI, “A Theoretical Study on Structures and Vibrational Spectra of C84 Fullerene Isomers,” *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **461-462**, 453 (1999).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

Y. OKAMOTO, “Protein Folding Simulations by Generalized-Ensemble Algorithms,” *the Proceedings of The 24th Taniguchi International Symposium “Old and New Views of Protein Folding,”* K. Kuwajima and M. Arai, Eds., Elsevier Science, pp. 227-236 (1999).

Y. SUGITA, “Computational Analysis of Protein Thermal Stability and the Denatured State,” *the Proceedings of The 24th Taniguchi International Symposium “Old and New Views of Protein Folding,”* K. Kuwajima and M. Arai, Eds., Elsevier Science, pp. 185-194 (1999).

Y. OKAMOTO, “Ab Initio Predictions of Three-Dimensional Structures of Proteins by Monte Carlo Simulations,” *the Electronic Proceedings of SCRI International Workshop on Monte Carlo and Structure Optimization Methods for Biology, Chemistry and Physics*, B.A. Berg, H. Meirovitch, M.A. Novotny and P.A. Rikvold, Eds., <http://www.scri.fsu.edu/MCatSCRI/proceedings/> (1999).

B-3) 総説、著書

岡本祐幸, 「拡張アンサンブル法による蛋白質の折れ畳みシミュレーション」, *物性研究* **71**, 335-347 (1998).

U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, “The Generalized-Ensemble Approach for Protein Folding Simulations,” *Annual Reviews of Computational Physics VI*, D. Stauffer, Ed., World Scientific; Singapore, pp. 129-157 (1999).

U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, “Tackling the Protein Folding Problem by a Generalized-Ensemble Approach with Tsallis Statistics,” in special issue, “Nonextensive Statistical Mechanics and Thermodynamics,” *Braz. J. Phys.* **29**, 187-198 (1999).

U. H. E. HANSMANN and Y. OKAMOTO, “New Monte Carlo Algorithms for Protein Folding,” *Current Opinion in Structural Biology* **9**, 177-183 (1999).

B-4) 招待講演

岡本祐幸, 「拡張アンサンブル法で探る蛋白質の折り畳み機構」, 京都大学基礎物理学研究所研究会「モンテカルロ法の新展開」, 京都, 1999年2月24 - 25日.

Y. OKAMOTO, “Protein Folding Simulations by Generalized-Ensemble Algorithms,” The 24th Taniguchi International Symposium “Old and New Views of Protein Folding,” Kisarazu (Japan), March 3-7, 1999.

Y. SUGITA, “Computational Analysis of Protein Thermal Stability and the Denatured State,” The 24th Taniguchi International Symposium “Old and New Views of Protein Folding,” Kisarazu (Japan), March 3-7, 1999.

西川武志, 「並列版プログラムをどう開発するか」, 分子研スーパーコンピュータワークショップ「新汎用コンピュータの利用と次期スーパーコンピュータへの展望」, 岡崎, 1999年3月11 - 12日.

Y. OKAMOTO, “Ab Initio Predictions of Three-Dimensional Structures of Proteins by Monte Carlo simulations,” SCRI International Workshop on Monte Carlo and Structure Optimization Methods for Biology, Chemistry and Physics, Tallahassee, Florida (USA), March 28-30, 1999.

Y. OKAMOTO, “Protein Folding Simulations by Monte Carlo Simulated Annealing and Multicanonical Algorithm,” International Conference, Optimization in Computational Chemistry and Molecular Biology: Local and Global Approaches, Princeton, New Jersey (USA), May 7-9, 1999.

Y. OKAMOTO, “Tackling the Multiple-Minima Problem in Protein Folding by Monte Carlo Simulated Annealing and Generalized-Ensemble Algorithms,” U. S.-Japan Bilateral Seminar “Understanding and Conquering Long Time Scales in Computer Simulations,” Maui, Hawaii (USA), July 27-30, 1999.

Y. OKAMOTO, “Protein Tertiary Structure Predictions by Generalized-Ensemble Simulations,” CECAM Workshop: Overcoming Broken Ergodicity in Simulations of Condensed Matter Systems, Lyon (France), September 27-29, 1999.

Y. OKAMOTO, “Protein Folding Simulations by Simulated Annealing and Generalized-Ensemble Algorithms,” The 5th International Conference on Computational Physics (ICCP5), Kanazawa (Japan), October 11-13, 1999.

杉田有治, 「レプリカ交換法による蛋白質折れ畳み機構の解析」, 大阪大学蛋白質研究所セミナー, 吹田, 1999年11月25 - 26日.

B-6) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

日本生物物理学会分野別専門委員「分子動力学」(1999-).

学会の組織委員

IMS International Workshop on Protein Stability and Folding, Okazaki, January 13-15 組織委員 (1999).

IMS Winter School on Statistical Mechanics "Nonextensive Generalization of Boltzmann-Gibbs Statistical Mechanics and Its Applications," February 15-18 組織委員 (1999).

SCRI International Workshop on Monte Carlo and Structure Optimization Methods for Biology, Chemistry and Physics, Tallahassee, Florida, U.S.A. March 28-30 国際 Advisory Board (1999).

IMS Mini International Workshop on Protein Folding Simulations, Okazaki, October 14-15 組織委員 (1999).

学術雑誌編集委員

Journal of Molecular Graphics and Modelling, International Editorial Board (1998-).

Molecular Simulation, Editorial Board (1999-).

科学研究費の研究代表者、班長等

日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業「第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーション法の開発」プロジェクトリーダー(1998-).

C) 研究活動の課題と展望

蛋白質の立体構造予測問題において、我々が第一原理からの構造予測に成功した最大の系は37個のアミノ酸からなる副甲状腺ホルモンのフラグメントである。本研究で我々が提唱している手法の有効性をより確定的に示すには、更に大きな系の構造予測に挑戦する必要があり、現在アミノ酸数56の蛋白質 Protein G の構造予測に挑戦している。そして最近になってやっと、単純な溶媒効果を取り入れた拡張アンサンブルシミュレーションに成功したばかりである。よって、エネルギー極小状態に留まらないシミュレーション法が確立されてきた今、いよいよ、現在存在する標準的な力場と溶媒理論を使う時、どこまで正確に蛋白質の折れ畳みに関する情報が得られるかを判断できる段階に入ってきたと言える。