

## 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り畳み問題
- b) 生体分子以外の系への拡張アンサンブル法の適用

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、溶媒の効果を取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、徐冷法(simulated annealing)及び拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)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。拡張アンサンブル法の代表的なものがマルチカノニカル法(multicanonical algorithm)や焼き戻し法(simulated tempering)等であるが、拡張アンサンブル法の最大の特徴は唯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、物理量の任意の温度におけるアンサンブル平均を求めることができることである。しかし、マルチカノニカル法や焼き戻し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(replica-exchange method)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適用が簡便であるため、幅広い問題に適用される可能性がある。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(レベル1)や溶質の溶媒への露出表面積に比例する項(レベル2)を試すとともに、厳密な溶媒効果(レベル3)として、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。

本年度の主な成果は以下のとおりである。まず、レプリカ交換法を多次元(多変数)に拡張した新しい拡張アンサンブル法を開発した。特に、温度とともに、アンブレラポテンシャルのパラメータを交換することにより、自由エネルギー計算が効率良く正確に計算できることになった(この手法をレプリカ交換アンブレラサンプリング法と名付けた)。更には、レプリカ交換法とマルチカノニカル法の利点を合わせた2つの拡張アンサンブル法(レプリカ交換マルチカノニカル法及びマルチカノニカルレプリカ交換法)の開発に成功した。また、レプリカ交換法と焼き戻し法の利点を合わせたレプリカ交換焼き戻し法の開発も行った。本年度は更に、以前からの懸案であった、レベル3の厳密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の実行にも成功した。一つは、RISM理論による溶媒効果を取り入れた、マルチカノニカルモンテカルロシミュレーションであり、もう一つは、TIP3Pの水分子を陽に取り入れた、レプリカ交換分子動力学シミュレーションである。両方とも、5残基のペプチドである、Met-enkephalinの系を扱ったが、結果の良い一致が得られた(気相中では、コンパクトなヘアピン構造をしているが、水中では伸びた構

造をしている)。

- b) 生体分子の系以外にもエネルギー極小状態が多数存在する複雑系では、拡張アンサンブル法の適用が有効である。本年我々は、プエルトリコ大学化学科からCOEの招聘教授として分子研を3ヶ月訪問したIshikawa氏との共同研究で、Gaussianによる電子状態計算を取り入れたレプリカ交換モンテカルロシミュレーションを実行することによって、Li6クラスターのエネルギー最適化を行い、徐冷法などよりも有効な手法であることを示した。

#### B-1) 学術論文

**M. KINOSHITA, Y. OKAMOTO and F. HIRATA**, "Peptide Conformations in Alcohol and Water: Analyses by the Reference Interaction Site Model Theory," *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 2773 (2000).

**A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO**, "Helix-Coil Transitions of Amino-Acid Homo-Oligomers in Aqueous Solution Studied by Multicanonical Simulations," *J. Chem. Phys.* **112**, 10638 (2000).

**Y. SUGITA, A. KITAO and Y. OKAMOTO**, "Multidimensional Replica-Exchange Method for Free-Energy Calculations," *J. Chem. Phys.* **113**, 6042 (2000).

**Y. SUGITA and Y. OKAMOTO**, "Replica-Exchange Multicanonical Algorithm and Multicanonical Replica-Exchange Method for Simulating Systems with Rough Energy Landscape," *Chem. Phys. Lett.* **329**, 261 (2000).

**A. MITSUTAKE, M. KINOSHITA, Y. OKAMOTO and F. HIRATA**, "Multicanonical Algorithm Combined with the RISM Theory for Simulating Peptides in Aqueous Solution," *Chem. Phys. Lett.* **329**, 295 (2000).

**A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO**, "Replica-Exchange Simulated Tempering Method for Simulations of Frustrated Systems," *Chem. Phys. Lett.* **332**, 131 (2000).

#### B-2) 国際会議のプロシーディングス

**Y. OKAMOTO**, "First-Principles Protein Folding Simulations," *Mol. Sim.* **24**, 351 (2000).

**Y. OKAMOTO**, "Protein Folding Simulations by Monte Carlo Simulated Annealing and Multicanonical Algorithm," *Optimization in Computational Chemistry and Molecular Biology: Local and Global Approaches*, C. A. Floudas and P. M. Pardalos, Eds., Kluwer Academic, pp. 73-90 (2000).

**T. NISHIKAWA, H. OHTSUKA, Y. SUGITA, M. MIKAMI and Y. OKAMOTO**, "Replica-Exchange Monte Carlo Method for Ar Fluid," *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **138**, 270 (2000).

**Y. OKAMOTO**, "Protein Folding Simulations by Monte Carlo Simulated Annealing and Generalized-Ensemble Algorithms," *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **138**, 301 (2000).

**Y. SUGITA and Y. OKAMOTO**, "An Analysis on Protein Folding Problem by Replica-Exchange Method," *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **138**, 402 (2000).

#### B-3) 総説、著書

岡本祐幸, 「立体構造予測シミュレーション」, 特集「ゲノム情報科学の新展開 生物物理の立場から」, *生物物理* **40**, 308-309 (2000).

杉田有治, 北尾彰朗, 「理論計算からタンパク質の変性構造を探る」, *生物物理* **40**, 368-373 (2000).

木下正弘, 岡本祐幸, 平田文男, 「タンパク質立体構造形成における溶媒効果」, *生物物理* **40**, 374-378 (2000).

#### B-4) 招待講演

西川武志,「次期スーパーコンピュータに望むこと:運用面の改革を!」,スーパーコンピュータワークショップ2000,岡崎,2000年3月.

杉田有治,「分子シミュレーションによる蛋白質折れ畳み機構」,スーパーコンピュータワークショップ2000,岡崎,2000年3月.

岡本祐幸,「Protein Folding Simulations on a Supercomputer」,工技院融合研・物質研合同セミナー,つくば,2000年7月.

岡本祐幸,「タンパク質折れ畳みの統計物理学」,科研費基盤研究(企画調査)研究会「統計物理学の展望」,東京,2000年9月.

**Y. OKAMOTO**, “Protein Folding Mechanism as Studied by Generalized-Ensemble Algorithm,” SIMU Workshop “Multiscale Modeling of Macromolecular Systems,” Mainz (Germany), September 2000.

岡本祐幸,「拡張アンサンブル法による蛋白質のシミュレーション」,ミニ談話会「分子動力学の新展開」,山中温泉,2000年11月.

岡本祐幸,「ポストゲノム時代の生体分子シミュレーション」,IPABシンポジウム2000「21世紀のバイオインフォマティクスに向けて」,東京,2000年12月.

**Y. OKAMOTO**, “Protein Folding Simulations and Structure Predictions,” (Plenary Talk) The Conference on Computational Physics 2000 (CCP2000), Gold Coast (Australia), December 2000.

西川武志,「若手研究者が熱く語る21世紀の計算科学」,CAMMフォーラム冬合宿パネルディスカッション,蕪山,2000年12月.

光武亜代理,「新拡張アンサンブル法による小ペプチド系のフォールディングシミュレーション」,大阪大学蛋白質研究所セミナー,吹田,2000年12月.

杉田有治,「拡張アンサンブル法による蛋白質構造揺らぎの解析」,分子研研究会,岡崎,2000年12月.

#### B-6) 学会および社会的活動

##### 学協会役員・委員

杉田有治,日本生物物理学会編集中部地区委員(2000).

##### 学会の組織委員

第12回名古屋コンファレンス「タンパク質フォールディングの諸問題」,(日本化学会東海支部主催),10月16日-18日.組織委員(2000).

##### 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-).

#### B-7) 他大学での講義、客員

名古屋大学大学院理学研究科「生体高分子の分子シミュレーション」,2000年5月8-10日.

生体機能関連化学若手の会サマースクール「タンパク質折り畳みの計算機シミュレーション」, 2000年8月9 - 11日.

東京大学教養学部「蛋白質折り畳みの計算機シミュレーション」, 工学部総合科目「人工生命 生命とシステムのシミュレーション」, 2000年12月15日.

C) 研究活動の課題と展望

本年開発した新しい拡張アンサンブル法(多変数レプリカ交換法、レプリカ交換マルチカノニカル法、レプリカ交換焼き戻し法、マルチカノニカルレプリカ交換法)は、これまでのマルチカノニカル法、焼き戻し法、レプリカ交換法の難点を克服し、長所を合わせたものであり、より複雑な系への拡張アンサンブルシミュレーションを可能にすると期待される。その意味で、蛋白質分子の立体構造予測問題・折り畳み問題における、「究極の拡張アンサンブル法」の開発に一歩近づいたと言えるであろう。これからは、これらの新拡張アンサンブル法をレベル3の厳密な溶媒を取り入れたシミュレーションに適用していくことによって、広く使われているAMBERやCHARMMなどの標準的なエネルギー関数(力場)が蛋白質の立体構造予測が可能な程の精度を持つか否かの判定を下すべきである。この判定には、エネルギー極小状態に留まらず、広く構造空間をサンプルすることができる、拡張アンサンブル法の使用が必須であるからである。