

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では、非ボルツマン的な重み因子に基づいて、ポテンシャルエネルギー空間上の酔歩を実現することによって、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。この手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。拡張アンサンブル法の代表的な例がマルチカノニカル法(multicanonical algorithm)と焼き戻し法(simulated tempering)であるが、これらの二手法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。

本年度は、一昨年度に我々が開発したレプリカ交換マルチカノニカル法(REMUCA)とマルチカノニカルレプリカ交換法(MUCAREM)の有効性を小ペプチド系のモンテカルロシミュレーションで明らかに示すことに成功した。また、これらの新しい拡張アンサンブル法をレベル3の厳密な溶媒効果を取り入れた(TIP3Pの水分子をあらわに取り入れた)アミノ酸数十数個の小ペプチド系に適用することによって、広く使われているAMBER, CHARMM, OPLS, GROMOS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度の精度を持つか否かを調べてきたが、この判定は後少しで終了するところまで来ている。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り、我々の新手法の開発によって、初めて現実的な問題になったと言える。

- 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。本年度は、64個の水分子(TIP4P)の系にマルチカノニカルモンテカルロ法を適用して、水とアモルファス氷との相転移を詳しく調べることに成功した。

B-1) 学術論文

T. NAKAZAWA, S. BAN, Y. OKUDA, M. MASUYA, A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO, “A pH-Dependent Variation in α -Helix Structure of the S-Peptide of Ribonuclease A Studied by Monte Carlo Simulated Annealing,” *Biopolymers* **63**, 273–279 (2002).

廣安知之、三木光範、小掠真貴、岡本祐幸, 「遺伝的交叉を用いた並列シミュレーテッドアニーリングの検討」, *情報処理学会論文誌:数理モデル化とその応用* **43**, 70–79 (2002).

C. MUGURUMA, Y. OKAMOTO and M. MIKAMI, “An Application of the Multicanonical Monte Carlo Method to the Bulk Water System,” *Internet Electron. J. Mol. Des.* **1**, 583–592 (2002).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

T. NAGASIMA, Y. SUGITA, A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO, “Generalized-Ensemble Simulations of Spin Systems and Protein Systems,” *Comput. Phys. Commun.* **146**, 69–76 (2002).

T. YOSHIDA, T. HIROYASU, M. MIKI, M. OGURA and Y. OKAMOTO, “Energy Minimization of Protein Tertiary Structure by Parallel Simulated Annealing Using Genetic Crossover,” *Proceedings of 2002 Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO 2002)* 49–51 (2002).

B-3) 総説、著書

岡本祐幸, 「蛋白質折り畳みの計算機シミュレーション」特集「計算科学」内, *学術月報* **55**, 28–32 (2002).

Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Free-Energy Calculations in Protein Folding by Generalized-Ensemble Algorithms,” in *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Computational Methods for Macromolecules: Challenges and Applications, T. SCHLICK and H. H. GAN, Eds. Springer-Verlag; Berlin, 304–332 (2002).

岡崎 進、岡本祐幸, (編著), 化学フロンティアNo. 8「生体系のコンピュータ・シミュレーション」, 化学同人 (2002).

B-4) 招待講演

Y. OKAMOTO, “All-atom simulations of protein folding by generalized-ensemble algorithms,” U.S.-Japan Cooperative Science Program Workshop on Folding, Function and Funnels, Hawaii (U. S. A.), January 2002.

Y. OKAMOTO, “Protein folding simulations by generalized-ensemble algorithms,” Okazaki Lectures (Asian Winter School): New Trends of Biochemical Physics, Okazaki (Japan), March 2002.

Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble algorithms: enhanced sampling techniques for molecular simulations,” The 223rd American Chemical Society National Meeting Symposium under the Computers in Chemistry (COMP) Division: “Enhanced Sampling Techniques in Molecular Dynamics and Monte Carlo Simulations,” Orlando (U. S. A.), April 2002.

岡本祐幸, 「タンパク質の立体構造予測シミュレーション」, IBMライフサイエンス天城セミナー, 中伊豆, 2002年5月.

Y. OKAMOTO, “Computer simulations of spin systems and protein systems in generalized ensemble,” StatPhys-Taiwan-2002, Taipei (Taiwan), May 2002.

Y. OKAMOTO, “Hydrogen bonds in biopolymers studied by generalized-ensemble simulations,” Japanese-Polish Seminar “Advances in Hydrogen Bond Research,” Tsukuba (Japan), June 2002.

Y. OKAMOTO, “Protein folding simulations and structure predictions by generalized-ensemble algorithms,” Second KIAS Conference on Protein Structure and Function: Structure and Mechanism in Protein Science, Seoul (Korea), September 2002.

Y. OKAMOTO, “Free energy calculations in protein folding by generalized-ensemble simulations,” [Plenary Talk] The 11th Current Trends in Computational Chemistry, Jackson (U. S. A.), November 2002.

岡本祐幸, 「タンパク質折り畳みの計算物理学」, 物性研短期研究会「物性研究における計算物理」, 柏, 2002年11月.

Y. OKAMOTO, “Computer simulations of protein folding by generalized-ensemble algorithms,” Trilateral Symposium on Structural Biology: Japan, UK and USA, Yokohama (Japan), November 2002.

Y. OKAMOTO, “Molecular simulations of protein folding,” The 2002 COE Conference of IMS, “Dynamical Structures and Molecular Design of Metalloproteins,” Okazaki (Japan), November 2002.

B-6) 学会および社会的活動

学会誌編集委員

生物物理 会誌編集委員会委員 (2001-2002).

物性研究 各地編集委員 (2002-).

Journal of Molecular Graphics and Modelling, International Editorial Board (1998-2000).

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(1998-2003).

高等学校での講演

「自然科学の研究者を志して」, 静岡県立浜松北高「先輩による課外授業」, 2002年2月.

B-7) 他大学での講義、客員

放送大学基幹科目, 「計算科学」第9回, 「たんぱく質の立体構造の探求」, 2002年8月30日収録(2003年4月から放送予定).

KAIST Lectures, Daejeon (Korea), “Protein folding simulations and structure predictions,” October 24, 2002.

Special Lecture at Department of Chemistry, University of Puerto Rico, San Juan (Puerto Rico), “Protein folding simulations in generalized ensemble,” November 4, 2002.

日本大学理工学部, 「量子科学フロンティア」, 「生体分子系の計算機シミュレーション」, 2002年11月28日.

C) 研究活動の課題と展望

我々が開発した新しい拡張アンサンブル法(特に, レプリカ交換マルチカノニカル法とマルチカノニカルレプリカ交換法)を水中の小ペプチド系に適用することによって, AMBERやCHARMMなどの生体高分子系における標準的なエネルギー関数(力場)の是否の判定がほぼ終わろうとしている。我々はこれと平行して, 現在, より精度の高いエネルギー関数を独自に開発することにも努めている。また, これまで水溶性タンパク質の立体構造予測に重点を置いてきたが, 膜タンパク質の立体構造予測に拡張アンサンブル法の適用を始めている。更には, これまで主にカノニカル分布における拡張アンサンブル法を開発してきたが, 他の統計集団における拡張アンサンブル法の開発も重要と考え, 研究をすすめている。