

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008 ~ 2012

課題番号：20107002

研究課題名（和文）

構造ゆらぎを促進する分子シミュレーション手法の開発と自由エネルギー計算

研究課題名（英文）

Development of molecular simulation algorithms for enhancing structural fluctuations and for accurate free-energy calculations

研究代表者

岡本 祐幸 (OKAMOTO Yuko)

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：70185487

研究成果の概要（和文）：研究期間中に構造ゆらぎを促進するとともに精度の高い自由エネルギー計算を可能にする拡張アンサンブル法を幾つか開発したが、特に、多次元・多変数の拡張アンサンブル法の一般定式化に成功した。拡張アンサンブルシミュレーションによって、水中の villin headpiece を完全に伸びた初期構造から自然の構造に折り畳むことに成功した。また、5組のリガンドとタンパク質においてドッキングシミュレーションを実行し、実験で得られた結合構造と全て一致することを示した。これは新しい創薬手法を提案するものである。更に、水中の ubiquitin の圧力に関する拡張アンサンブルシミュレーションを実行し、70番目の残基の化学シフトが圧力とともに大きく変化するという、北原・赤坂の高圧 NMR の実験結果を再現することに成功した。これらの結果は、拡張アンサンブル法が原子・分子の詳細を取り入れたシミュレーションにおいて、定量的な予測能力を持つことを実証するものであり、将来的に大きな発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：Several generalized-ensemble algorithms that enhance structural fluctuations and that allow accurate free-energy calculations were developed. In particular, a general formalism for multidimensional/multivariable generalized-ensemble algorithms was obtained. Direct folding of villin headpiece from a fully extended initial conformation into the native one was achieved by a generalized-ensemble simulation. The conformations of ligands in the ligand-protein complexes were predicted by generalized-ensemble simulations, and they were shown to be in good agreement with those of the X-ray experiments. This presents a new method for drug design. A generalized-ensemble simulation for isobaric-isothermal ensemble has been performed for ubiquitin in aqueous solution, and the results of high pressure NMR experiments by Kitahara and Akasaka that the chemical shifts of the 70th residue greatly changes as pressure changes were reproduced. These results imply that generalized-ensemble algorithms are effective in quantitative predictions in simulations of all-atom models. Great future development is expected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	14,300,000	4,290,000	18,590,000
2009年度	12,000,000	3,600,000	15,600,000
2010年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2011年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2012年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
総計	47,900,000	14,370,000	62,270,000

研究分野：生物物理学、計算化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生体系、蛋白質、分子シミュレーション、拡張アンサンブル法、自由エネルギー

1. 研究開始当初の背景

2. 研究の目的

生体系のような多自由度複雑系では、系にエネルギー極小状態が無数に存在し、それらが高いエネルギー障壁で隔てられているために、従来の分子シミュレーションでは、初期状態の近傍に留まってしまい、系の本来の熱的なゆらぎを再現するのは至難の業である。拡張アンサンブル法はこのような従来の手法の困難を克服するものであり、構造空間のランダムウォークを実現するシミュレーション手法である。よって、大きな構造ゆらぎを実現することができるばかりでなく、幅広い温度領域において、精度の高い熱力学量の計算が可能である。申請者らは、拡張アンサンブル法を生体系の分野に拡張アンサンブル法を適用することを提唱するとともに、新しい拡張アンサンブル法を開発することによって、国内・国外の生体系の分子シミュレーションの分野をリードしてきた。本研究の目的は、更に、構造揺らぎを促進する新しい強力な拡張アンサンブル法を開発を行なうことである。

3. 研究の方法

生体系の分子シミュレーションの分野で最も広く使われている拡張アンサンブル法である、マルチカノニカル法、焼き戻し法、レプリカ交換法とそれらの多次元への拡張版を更に発展させた手法の開発を目指す。例えば、申請者らが開発した、マルチカノニカル法の2次元への拡張である、圧力一定の系における拡張アンサンブル法である、マルチパーリック・マルチサーマル法は蛋白質の高圧変性の研究に最適である。この手法により、部分モルエンタルピーや部分モル容積の精度良い計算が可能になる。また、本申請では、精度の高い自由エネルギー計算が重要であるが、以前、申請者らが開発した、レプリカ交換アンブレラサンプリング法という拡張アンサンブル法が自由エネルギー計算に有効なので、この手法を駆使する。これにより、大きな構造ゆらぎばかりでなく、ある反応座標に沿ったランダムウォークを実現することができ、反応座標の関数である自由エネルギー（平均力ポテンシャル）の正確な計算ができることになる。これらの強力な拡張アンサンブル法や新規に開発する手法、そして、より基本的なレプリカ交換法やマルチカノニカル法などを適用して、様々な自由エネルギー計算を実行して、共同研究を推進していく。

4. 研究成果

研究期間中に構造ゆらぎを促進するとともに精度の高い自由エネルギー計算を可能にする拡張アンサンブル法を幾つか開発した。まず、多次元・多変数の拡張アンサンブル法の一般定式化に成功した (A. Mitsutake and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **130**, 214105 (2009))。また、ファンデルワールスレプリカ交換法 (S.G. Itoh, H. Okumura, and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **132**, 134105 (2010))、圧力焼き戻し法 (Y. Mori and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **79**, 074003 (2010))、温度と外磁場の焼き戻し法 (T. Nagai and Y. Okamoto, *Phys. Rev. E* **86**, 056705 (2012)) などを開発した。以前に開発した拡張アンサンブル法であるマルチカノニカルレプリカ交換法によって、水中の villin headpiece を完全に伸びた初期構造から自然の構造に折り畳むことに成功した (図1) (T. Yoda, Y. Sugita, and Y. Okamoto, *Biophys. J.* **99**, 1637 (2010))。

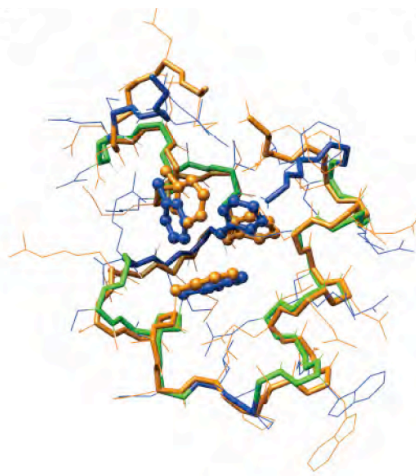


図1 拡張アンサンブルシミュレーションで得られた villin headpiece の構造と X線回折実験で得られた構造の重ね描き。

更に、以前に開発した拡張アンサンブル法であるレプリカ交換傘サンプリング法に基づいて、5組のリガンドとタンパク質においてドッキングシミュレーションを実行し、実験で得られた結合構造と全て一致することを示した (図2) (H. Kokubo, T. Tanaka, and Y. Okamoto, *J. Comput. Chem.* **32**, 2810 (2011))。これは新しい創薬法の提案である

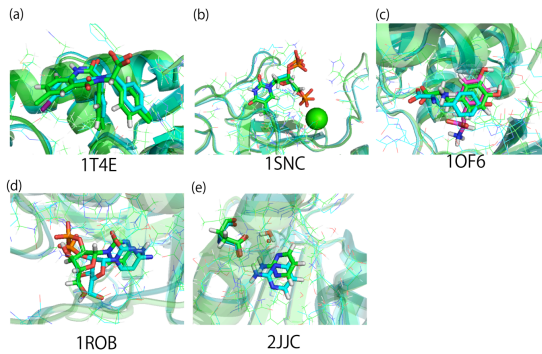


図2 リガンドのドッキングの拡張アンサンブルシミュレーションで予測された5組のリガンドとタンパク質の結合構造とX線回折実験で得られた構造の重ね描き。

また、水中の ubiquitin の圧力焼き戻シミュレーションを実行し、70番目の残基の化学シフトが圧力とともに大きく変化するという、北原・赤坂の高圧NMRの実験結果を再現することに成功した(図3)(Y. Mori *et al.*, 論文原稿準備中)。

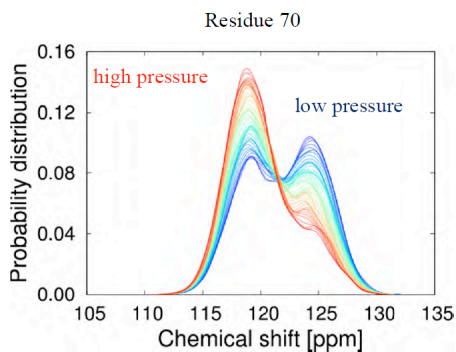


図3 ubiquitinの拡張アンサンブルシミュレーションで得られた70番目の残基の主鎖の窒素の化学シフトの圧力依存性。

これらの結果は、拡張アンサンブル法が原子・分子の詳細を取り入れたシミュレーションにおいて、定量的な予測能力を持つことを実証するものであり、将来的に大きな発展が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 39 件)

1. P.H. Nguyen, Y. Okamoto, and P. Derreumaux, “Simulated tempering with fast on-the-fly weight determination,” *Journal of Chemical Physics* **138**, 061102 (4 pages) (2013). 査読有
2. T. Nagai, Y. Okamoto, and W. Janke, “Application of simulated tempering and magnetizing to a two-dimensional Potts model,” *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2013**, P02039 (21 pages) (2013). 査読有
3. Y. Sakae and Y. Okamoto, “Amino-acid-dependent main-chain torsion-energy terms for protein systems,” *Journal of Chemical Physics* **138**, 064103 (8 pages) (2013). 査読有
4. Y. Mori and Y. Okamoto, “Free-energy analyses of a proton transfer reaction by simulated-tempering umbrella sampling and first-principles molecular dynamics simulations,” *Physical Review E* **87**, 023301 (4 pages) (2013). 査読有
5. Y. Sakae and Y. Okamoto, “Improvement of the backbone-torsion-energy term in the force field for protein systems by the double Fourier series expansion,” *Molecular Simulation* **39**, 85-93 (2013). 査読有
6. T. Nagai, R. Ueoka, and Y. Okamoto, “Phase behavior of a lipid bilayer system studied by a replica-exchange molecular dynamics simulation,” *Journal of the Physical Society of Japan* **81**, 024002 (9 pages) (2012). 査読有
7. 榮慶丈, 依田隆夫, 杉田有治, 岡本祐幸, 「タンパク質系分子シミュレーションのための力場関数」, *日本物理学会誌* **67** 巻, 343-349 (2012). 査読有
8. 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). 査読有
9. T. Mori, H. Kokubo, S. Oiki, and Y. Okamoto, “Dynamic structure of the polytheonamide B channel studied by normal mode analysis,” *Molecular Simulation* **37**, 975-985 (2011). 査読有
10. 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). 査読有
11. Y. Okamoto, “Drug design by generalized-ensemble simulations,” *Current*

Pharmaceutical Design **17**, 1758-1772 (2011). 査読有

12. Y. Sakae and Y. Okamoto, "Optimisation of OPLS-UA force-field parameters for protein systems using protein data bank," *Molecular Simulation* **36**, 1148-1156 (2010). 査読有

13. 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). 査読有

14. Y. Mori and Y. Okamoto, "Generalized-ensemble algorithms for the isobaric-isothermal ensemble," *Journal of the Physical Society of Japan* **79**, 074403 (5 pages) (2010). 査読有

15. Y. Mori and Y. Okamoto, "Replica-exchange molecular dynamics simulations for various constant temperature algorithms," *Journal of the Physical Society of Japan* **79**, 074401 (8 pages) (2010). 査読有

16. Y. Okamoto, T. Tanaka, and H. Kokubo, "Dependency of ligand free energy landscapes on charge parameters and solvent models," *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **24**, 699-712 (2010). 査読有

17. S.G. Itoh, A. Tamura, and Y. Okamoto, "Helix-hairpin transitions of a designed peptide studied by a generalized-ensemble simulation," *Journal of Chemical Theory and Computation* **6**, 979-983 (2010). 査読有

18. S.G. Itoh, H. Okumura, and Y. Okamoto, "Replica-exchange method in van der Waals radius space: overcoming steric restrictions for biomolecules," *Journal of Chemical Physics* **132**, 134105 (8 pages) (2010). 査読有

19. Y. Sakae and Y. Okamoto, "Folding simulations of three proteins having all alpha-helix, all beta-strand and alpha/beta structures," *Molecular Simulation* **36**, 302-310 (2010). 査読有

20. T. Mori and Y. Okamoto, "Folding simulations of gramicidin A into the β -helix conformations: simulated annealing molecular dynamics study," *Journal of Chemical Physics* **131**, 165103 (6 pages) (2009). 査読有

21. A. Mitsutake and Y. Okamoto, "Multidimensional generalized-ensemble algorithms for complex systems," *Journal of Chemical Physics* **130**, 214105 (14 pages) (2009). 査読有

22. A. Mitsutake and Y. Okamoto, "From multidimensional replica-exchange method to multidimensional multicanonical algorithm and simulated tempering," *Physical Review E* **79**, 047701 (4 pages) (2009). 査読有

[学会発表] (国際会議招待講演 計 26 件)

1. Y. Okamoto, "Replica-exchange, simulated tempering, and multicanonical algorithms for simulations of complex systems," The 5th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences – Experiments and Simulations, High 1 Resort, Korea, February 24-26, 2013.

2. Y. Okamoto, "Structural fluctuations of proteins in folding, unfolding, and ligand docking studied by generalized-ensemble simulations," The 6th International Symposium on Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions, Kyoto, Japan, December 5-6, 2012.

3. Y. Okamoto, "Generalized-ensemble algorithms for simulations of bionanomaterials," The 1st International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials (ICEAN 2012), Brisbane, Australia, October 22-25, 2012.

4. Y. Okamoto, "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.

5. Y. Okamoto, "Computational biophysics by generalized-ensemble algorithms," The 17th Biophysics Conference, Taipei, Taiwan, May 23-25, 2012.

6. Y. Okamoto, "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.

7. Y. Okamoto, "Generalized-ensemble algorithms: powerful conformational sampling techniques for biomolecular simulations," Jawaharlal Nehru University International Conference, Biomolecular Simulation: Algorithm and Application, New Delhi, India, March 15-16, 2011.

8. Y. Okamoto, "Multidimensional generalized-ensemble algorithms for biomolecular simulations," The 3rd Korea-Japan Seminar on Biomolecular Sciences – Experiments and Simulations, Jeju, Korea, February 27-March 1, 2011.

9. Y. Okamoto, "Computer simulations of biomolecular systems," The 7th Asian Biophysics Association (ABA) Symposium, New Delhi, India, January 30 - February 2, 2011.

10. Y. Okamoto, "Generalized-ensemble algorithms for multiscale biomolecular simulations," BioScience2010: Workshop on Expanding the Frontiers of Biomolecular Science, Juelich, Germany, November 15-17, 2010.

11. Y. Okamoto, “Generalized-ensemble simulations in protein science,” [Keynote Talk] The 4th Japan-Russia International Workshop on Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences (MSSMBS’10), Dubna-Moscow, Russia, September 26-29, 2010.

12. Y. Okamoto, “Folding and misfolding simulations of biomolecules,” The 10th Taiwan International Symposium on Statistical Physics (StatPhys-Taiwan-2010), Taipei, Taiwan, July 27-31, 2010.

13. Y. Okamoto, “Molecular dynamics methods in generalized ensemble,” The 239th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, California, U.S.A., March 21-25, 2010.

14. Y. Okamoto, “Generalized-ensemble simulations of protein folding,” The 23rd Annual Workshop of the Center of Simulational Physics: Recent Developments in Computer Simulations Studies in Condensed Matter Physics, Athens, Georgia, U.S.A., February 21-27, 2010.

15. Y. Okamoto, “Generalized-ensemble simulations of bionanostructures,” The 238th American Chemical Society National Meeting, Washington, D.C., U.S.A., August 15-22, 2009.

16. Y. Okamoto, “Generalized-ensemble algorithms for protein structure predictions,” [Keynote Talk] 2009 International Conference on Computational & Experimental Engineering and Sciences, ICCES’09, Phuket, Thailand, April 8-13, 2009.

17. Y. Okamoto, “Generalized-ensemble simulations of biomolecular systems,” Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences – Experiments and Simulations, Seoul, Korea, February 27 - March 2, 2009.

18. Y. Okamoto, “Protein structure predictions by generalized-ensemble simulations,” Zing Conference on Nanobiophysics, Nanochemistry, Nanomedicine and Nanotoxicology, Antigua, January 21-25, 2009.

[図書] (計 6 件)

1. 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.

2. 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.

3. 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.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 祐幸 (OKAMOTO Yuko)

名古屋大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号 : 70185487

(2) 研究分担者

なし。

(3) 連携研究者

なし。