

自己評価報告書

平成23年 5月11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・大学院理学研究科・教授

研究者番号：70185487

研究分野：生物物理学、計算科学

科研費の分科・細目：物理学 生物物理・化学物理

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

1. 研究計画の概要

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するために、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。本研究においては、以下のような計画で研究を推進する。

- (1) 現在、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。また、これらの手法を実際の実験系に適用した共同研究を進める。
- (2) 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、実際の実験結果の再現を目指した共同研究を推進していく。

2. 研究の進捗状況

- (1) 多次元拡張アンサンブル法の一般論を完成させるとともにその例としての新手法を2つ提案した（ファンデルワールス・レプリカ交換法と圧力焼き戻し法）。また、マルチカノニカルレプリカ交換法を水中の小タンパク質（アミノ酸数36個のヴィリン・ヘッドピース）の折り畳みシミュレーションに適用して、完全に伸びた初期構造からの折り畳みに成功した。また、圧力焼き戻し法を BPTI と ubiquitin の2つの小タンパク質の高圧変性に関するシミュレーションに適用して、それらの実験結果と比較できるところまで計算が進んでいる。
- (2) レプリカ交換アンブレラサンプリング法による自由エネルギー計算による、薬剤候補小分子のタンパク質へのドッキング構造の予測法を開発した。また、同手法をシャペロンタンパク質 Gro/EL に対する ATP 分子のドッキングシミュレーションに適用して、その場所を予測するべく計算を進めている。

3. 現在までの達成度

- (1) 当初の計画以上に進展している。
(理由)
多次元拡張アンサンブル法の一般論が完成できたのは大きい。更に、2つの新手法の開発にも成功した。
- (2) 当初の計画以上に進展している。
(理由)
レプリカ交換アンブレラサンプリング法による自由エネルギー計算が大変有効であることを示すことができたとともに、そ

れに基づく新しい創薬に関するドッキングシミュレーション手法を提案できた。

4. 今後の研究の推進方策

更に新しい拡張アンサンブル法の開発を目指すとともに、本研究課題で既に開発した手法を実際の生体系に適用して、実験結果との比較を行う。

5. 代表的な研究成果

(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 20 件)

- ① 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
- ② Y. Mori and Y. Okamoto, Generalized-ensemble algorithms for the isobaric-isothermal ensemble. *Journal of the Physical Society of Japan* **79**, 074003 (5 pages) (2010).査読有
- ③ A. Mitsutake and Y. Okamoto (2009) Multidimensional generalized-ensemble algorithms for complex systems. *Journal of Chemical Physics* **130**, 214105 (14 pages) (2009).査読有.

[学会発表] (国際会議招待講演のみで計 14 件)

- ① Y. Okamoto, Generalized-ensemble simulations in protein science [Invited 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.
- ② Y. Okamoto, Generalized-ensemble simulations of protein folding [Invited Talk], The 23rd Annual Workshop of the Center of Simulational Physics: Recent Developments in Computer Simulation Studies in Condensed Matter Physics, Athens, Georgia, USA, February 21-27, 2010.
- ③ Y. Okamoto, Generalized-ensemble algorithms for protein structure predictions [Invited Keynote Talk], 2009 International Conference on Computational & Experimental Engineering and Sciences, ICCES' 09, Phuket, Thailand, April 8-13, 2009.

[図書] (計 2 件)

- ① Y. Okamoto, Generalized-ensemble algorithms for studying protein folding, in *Water and Biomolecules* K. Kuwajima, Y. Goto, F. Hirata, M. Kataoka, and M. Terazima (eds.) (Springer-Verlag, Berlin, 2009) pp. 61-95.

[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

<http://www.tb.phys.nagoya-u.ac.jp/~okamoto/>