

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25102009

研究課題名(和文) 生体分子集団および人工分子集団の相互作用と大規模構造転換

研究課題名(英文) Interactions among biological molecular assembly and among artificial molecular assembly and large-scale structural transformations

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 76,300,000円

研究成果の概要(和文)：自前で開発した拡張アンサンブル法を様々な生体分子系および人工分子系の分子シミュレーションに適用して、その有効性を示すことができた。例えば、レプリカ交換分子動力学法は、膜蛋白質の立体構造予測法の開発、糖蛋白質複合体上の糖鎖の立体構造ダイナミクスの解析、金属リガンド超分子の立体構造形成シミュレーションなどに適用した。レプリカ交換傘サンブル法は、薬剤候補分子の蛋白質への結合自由エネルギー計算法の開発、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のアイソザイム選択性の計算に適用した。圧力焼き戻し法は、蛋白質の高圧変性に関するNMR実験から得られる化学シフト計算に適用した。

研究成果の概要(英文)：We have applied the generalized-ensemble algorithms that we developed by ourselves to various bimolecular and artificial molecular systems and showed their effectiveness. For instance, we applied the Replica-Exchange Molecular Dynamics Method to the development of the method for predicting membrane protein structures, analyses of three-dimensional structures of glycans attached to a protein, and the prediction of the three-dimensional structures of a supra molecule that consists of ligands and metals. We applied the Replica-Exchange Umbrella Sampling to the development of binding free energy calculation method for protein-ligand system and the calculation of isozyme selectivity of histon deacetylase. We applied the pressure simulated tempering to the chemical shift calculations of a protein under high pressure.

研究分野：生物物理学、計算化学、計算物理学

キーワード：生体分子系 人工分子系 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. 研究開始当初の背景

申請者らは、拡張アンサンブル法を生体分子系に適用することを提唱するとともに、多くの新しい拡張アンサンブル法を開発してきた。それによって、シミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを避けるという大きな目標は果たせてきたと言える。しかし、本申請のように分子集団の正確な自己組織化を成し遂げるためには、温度空間のランダムウォークを実現するという従来の単純な拡張アンサンブル法だけでは不十分であり、分子間の相互作用を精度良く見積もるとともに、構造変化の向きにある程度の方向性を持った拡張アンサンブル法を開発することが必要である。申請者らは、本研究開始の前に、系のさまざまなパラメータ空間のランダムウォークを実現する拡張アンサンブル法の一般論を完成させたところであり、動的な秩序構造の形成や大規模構造転換のシミュレーションを実現する準備が整ったところであった。

2. 研究の目的

生体分子集団の離散集合を通じて動的な秩序構造の形成および大規模構造転換のメカニズムを明らかにするために、分子シミュレーションの手法を用いて、分子集団系の精密計算を実施する。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、誤った答えを出してしまう困難があった。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して、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。そして、幅広い温度領域において、熱力学量の精度の高い計算を可能にする。本研究の目的は、生体分子集団および人工分子集団に適した、新しい強力な拡張アンサンブル法の開発を行なうこ

とである。

3. 研究の方法

生体系や人工分子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、系の様々な熱力学量を精度良く求めるのは至難の業である。本課題の主手法である、拡張アンサンブル法 (generalized-ensemble algorithm) と総称されるシミュレーション法は、このような従来の方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、本手法を用いることにより、複雑な分子を対象に、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子シミュレーションの分野に導入することを提唱した。そこでは、特に、拡張アンサンブル法の具体例として、マルチカノニカル法 (multicanonical algorithm) を導入した。しかし、マルチカノニカル法はその適用が容易ではなく、ある程度の熟練が必要なために、国外では、それ程、広まらなかった。その後、申請者らは、30以上の拡張アンサンブル法を開発・提案してきたが、特に、1999年にレプリカ交換分子動力学法 (replica-exchange molecular dynamics method) という拡張アンサンブル法の開発に成功した。この手法は適用がとても簡便なために、発表とともに、国外で注目を集め、一気に多くの利用者が出現した。そして、AMBERやCHARMMなどの生体系の分子シミュレーションで広く使われているプログラムパッケージに標準装備されている。

しかし、本申請のように分子集団の正確な自己組織化を成し遂げるためには、温度空間のランダムウォークを実現するという従来の単純な拡張アンサンブル法だけでは不十

分であり、分子間の相互作用を精度良く見積もるとともに、ある程度の方向性を持った拡張アンサンブル法を開発することが必要である。

4. 研究成果

主な研究成果は以下の通りである。

- (1) 薬剤候補分子の蛋白質への結合自由エネルギーの新規計算手法の提案 (雑誌論文)
- (2) 膜蛋白質立体構造の新規予測法の提案 (雑誌論文)
- (3) 蛋白質の高圧変性に関する NMR 実験から得られる化学シフトの計算 (雑誌論文)
- (4) レプリカ交換分子動力学計算による糖タンパク質複合体上の糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの解析 (雑誌論文)
- (5) ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のアイソザイム選択性の計算 (雑誌論文)
- (6) レプリカ交換傘サンブル法の量子化学計算プログラム GAMESS への導入 (雑誌論文)
- (7) 金属リガンド超分子の立体構造形成シミュレーション (論文投稿中)
金属とリガンドの部品から球状などの立体構造を自発的に形成する超分子化学の分野にレプリカ交換分子動力学シミュレーションを導入し、自由エネルギー極小状態として二つの立体構造を得た。
- (8) 糖鎖を付けた超分子における糖鎖の立体構造解析 (論文投稿中)
人工の金属とリガンドの球状錯体超分子に糖鎖が付いた系の立体構造を解析し、分子間水素結合と分子内水素結合の構造安定性への影響を調べた。

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 6 件)

Shingo Ito, Dmitri G. Fedorov, Yuko Okamoto, and Stephan Irle, "Implementation of replica-exchange umbrella sampling in GAMESS", Computer Physics Communications 228, 152-162 (2018), 査読有, DOI: 10.1016/j.cpc.2018.01.014

Shuichiro Tsukamoto, Yoshitake Sakae, Yukihiko Itoh, Takayoshi Suzuki, and Yuko Okamoto, "Computational analysis for selectivity of histone deacetylase inhibitor by replica-exchange umbrella sampling molecular dynamics simulations", Journal of Chemical Physics 148, 125102 (6 pages) (2018), 査読有, DOI: 10.1063/1.5019209

Yoshitake Sakae, Tadashi Satoh, Hirokazu Yagi, Saeko Yanaka, Takumi Yamaguchi, Yuya Isoda, Shigeru Iida, Yuko Okamoto, and Koichi Kato, "Conformational effects of N-glycan core fucosylation of immunoglobulin G Fc region on its interaction with Fc receptor IIIa", Scientific Reports 7, 13780 (2017), 査読有, DOI: 10.1038/s41598-017-13845-8

Giovanni La Penna, Yoshiharu Mori, Ryo Kitahara, Kazuyuki Akasaka, and Yuko Okamoto, "Modeling 15N NMR chemical shift changes in protein backbone with pressure", Journal of Chemical Physics 145, 085104 (2016), 査読有, DOI: 10.1063/1.4961507

Ryo Urano and Yuko Okamoto, "Observation of helix associations for insertion of a retinal molecule and distortions of helix structures in bacteriorhodopsin", Journal of Chemical Physics 143, 235101 (10 pages) (2015), 査読有, DOI: 10.1063/1.4935964

Yuko Okamoto, Hironori Kokubo, and

Toshimasa Tanaka, "Prediction of ligand binding affinity by the combination of replica-exchange method and double-decoupling method", Journal of Chemical Theory and Computation 10, 3563-3569 (2014), 査読有, DOI: 10.1021/ct500539u

[学会発表](計 26 件)

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble simulations of biological molecular assembly and artificial molecular assembly

The 6th International Symposium on Dynamical Ordering of Biological Systems for Creation of Integrated Functions Hamamatsu, Japan, January 20-21, 2018.

Yuko Okamoto (invited talk)

Classical and quantum molecular simulations in generalized ensemble International Workshop on Molecular Simulations

Nanjing, China, November 17-20, 2017.

Yuko Okamoto (keynote talk)

Generalized-ensemble algorithms for materials and biomolecular simulations Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences (MSSMBS2017) St. Petersburg, Russia, September 7-10, 2017.

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms for advanced materials simulations IUMRS-ICAM 2017, The 15th International Conference on Advanced Materials Kyoto, Japan, August 27-September 1, 2017.

Yuko Okamoto (invited talk)

Energy landscape of biomolecular systems studied by generalized-ensemble simulations

Energy Landscapes 2017

Goa, India, August 13-17, 2017.

Yuko Okamoto (invited talk)

Efficient sampling methods for classical and quantum simulations

TSRC Workshop on the Chemistry and Dynamics in Complex Environments (CHEM-DiCE)

Telluride, Colorado, U.S.A., June 26-30, 2017.

Yuko Okamoto (invited talk)

Biomolecular simulations in generalized ensemble

Frontier Bioorganization Forum 2017: Dynamical Ordering and Integrated Functions of Biomolecular Systems Taipei, Taiwan, April 24 - 26, 2017.

Yuko Okamoto (invited talk)

Introduction to Generalized-Ensemble MD Simulations Including the Replica-Exchange Umbrella Sampling (REUS) Method

2-Day Mini Workshop: Approximate DFT Methods for Extended Systems

Nagoya, Japan, June 20-21, 2016

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms: enhanced conformational sampling methods The 16th KIAS Protein Folding Winter School

High 1 Resort, Korea, January 16-20, 2017

Yuko Okamoto (invited talk)

Enhanced sampling methods for classical and quantum molecular simulations

The 9th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations

Gyeongju, Korea, November 14-16, 2016

Yuko Okamoto (plenary talk)

Generalized-ensemble algorithms for

classical and quantum molecular simulations

The 4th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2016)

Shanghai, China, October 23 - 26, 2016

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms and free energy calculations

Symposium "Free Energy Landscape of Protein Folding and Dynamics by Simulations Based on Enhanced Conformational Sampling Algorithms"

Nagoya, Japan, August 6, 2016

Yuko Okamoto (invited talk)

Energy landscape explored by generalized-ensemble algorithms

Energy Landscapes: Theory and Applications (ELAND 2016)

Porquerolles, France, June 27 - July 3, 2016

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble simulations of complex systems

2016 NCTS March Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems

Hsinchu, Taiwan, March 28 - 29, 2016.

Yuko Okamoto (invited talk)

Protein dynamics studied by generalized-ensemble simulations

The 251st American Chemical Society National Meeting

Symposium under the Computers in Chemistry (COMP) Division "30 Years of Protein Dynamics in Silico"

San Diego, California, U.S.A., March 13-17, 2016.

Yuko Okamoto (invited talk)

Enhanced sampling methods for exascale computational chemistry

The 2015 International Chemical Congress

of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015)

Symposium under the Physical, Theoretical & Computational Session

"Challenges and Opportunities for Exascale Computational Chemistry"

Honolulu, Hawaii, U.S.A., December 15 - 20, 2015.

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms for enhanced configurational sampling Algorithms in Structural Bioinformatics: Sampling in Biomacromolecular Systems (AlgoSB Winter School - 2015)

Cargèse, Corsica, France, November 29 - December 4, 2015.

岡本祐幸(招待講演)

「拡張アンサンブル法による量子化学シミュレーション」

分子研研究会「理論計算分子科学ワークショップ」

岡崎市、日本 2015/10/22

Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble simulations of classical and quantum molecular systems The 6th Japan-Czech-Slovak International Symposium for Theoretical Chemistry Smolenice, Slovakia, October 11 - 15, 2015.

岡本祐幸(招待講演)

「古典系および量子系の拡張アンサンブルシミュレーション」

スーパーコンピュータワークショップ

岡崎市、日本 2015/9/7-8

⑲ Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble simulations Hands-on Workshop on Computational Biophysics at Okazaki

Okazaki, Japan, September 9-11, 2015.

⑳ Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble simulations of complex systems

2015 NCTS International Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems Hsinchu, Taiwan, August 15 - 17, 2015.

⑳ Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms for calculations of ligand binding affinity BIRS Workshop: Free-Energy Calculations. A Mathematical Perspective

Oaxaca, Mexico, July 19-24, 2015.

㉑ Yuko Okamoto (invited talk)

Generalized-ensemble algorithms for enhanced sampling and free energy calculations

Summer Snowmass Biophysics Workshop

Free Energy Calculations: Three Decades of Adventure in Chemistry and Biophysics

Snowmass, Colorado, U.S.A., July 5-9, 2015.

㉒ Yuko Okamoto (invited talk)

Efficient sampling methods for identifying transition states

TSRC Workshop on the Chemistry and Dynamics in Complex Environments (CHEM-DiCE)

Telluride, Colorado, U.S.A., June 23-26, 2015.

㉓ Yuko Okamoto (plenary talk)

Efficient sampling methods for complex systems

The 19th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE19)

Ubon Ratchathani, Thailand, June 17-19, 2015.

[図書] (計 2 件)

M. Terazima, M. Kataoka, R. Ueoka, and Y. Okamoto (編著), "Molecular Science of

Fluctuations toward Biological Functions", (Springer, Tokyo, 2016), 270 pages

Y. Zhang, T. Yamaguchi, T. Satoh, M. Yagi-Utsumi, Y. Kamiya, Y. Sakae, Y. Okamoto, and K. Kato, "Conformational dynamics of oligosaccharides characterized by paramagnetism-assisted NMR spectroscopy in conjunction with molecular dynamics simulation", in Advances in Experimental Medicine and Biology 842: Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface Macromolecules, A. Chakrabarti and A. Surolia (eds.), (Springer, Heidelberg, 2015), pp. 217-230.

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

該当なし。

取得状況 (計 0 件)

該当なし。

[その他]

ホームページ等

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

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

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者