

杉田理論分子科学研究室
Theoretical Molecular Science Laboratory

主任研究員 杉田 有治 (博士 (理学))
SUGITA, Yuji (Ph.D)



キーセンテンス :

1. 膜タンパク質と生体膜のダイナミクスと機能を解明する
2. 細胞内分子混雑環境を理解する
3. 新しい自由エネルギー計算法を開発する
4. 第一原理量子化学計算を用いた分子振動解析法を開発する

キーワード :

生体膜、膜タンパク質、糖鎖、バイオインフォマティクス、生物物理、第一原理量子化学計算、分子シミュレーション、分子動力学計算、拡張アンサンブル計算、自由エネルギー解析、分子振動解析法

研究概要

当研究室では、理論化学的手法を用いて、生体分子を含む様々な分子系の構造とダイナミクスを解明し、医療、環境、エネルギー問題に応用可能な新たな分子機能の開拓を目指している。そのために、従来の枠組みを超えて、理論化学と理論生物物理を統合した新しい計算手法や分子モデルの開発を行っている。実験研究者と活発な議論を交わしながら、タンパク質や核酸、糖鎖や生体膜などの大規模構造変化、溶液中または生体分子中でのプロトン・電子移動、分子系の電子状態と振動状態、溶媒や分子混雑などの環境が分子機能に与える影響など、幅広い研究課題に取り組んでいる。また、理論化学・計算化学の限界に挑戦し、次世代スーパーコンピュータを用いた大規模シミュレーションも積極的に行っている。

1. 膜タンパク質と生体膜のダイナミクスと機能 (李、八木、森、二島、Li、水上、小室、杉田)

生体膜中に存在する膜タンパク質は、生体内のエネルギー変換や生体膜を隔てた物質輸送などの重要な生体機能を担っている。近年、X線構造解析技術の進歩に伴い、膜タンパク質の立体構造が原子レベルで明らかになってきた。私達の研究室では分子動力学シミュレーションを用いて、これら生体分子のダイナミクスを実時間スケールで解明することを目指している。膜タンパク質の機能と構造ダイナミクスを理解するためには主に全原子分子動力学法を、生体膜のダイナミクスを解明するためには主に粗視化分子動力学法を用いて解析している。具体的なターゲットは、多剤排出トランスポーター、トランスロコン、イオンポンプ、イオンチャネルなどの膜タンパク質、バクテリア糖脂質膜など多岐に渡っている。脂質二重膜の構造や脂質二重膜界面の水の構造ダイナミクスなどについて振動分光実験との連携も行っている。

2. 細胞内分子混雑のシミュレーション (優、Wang、Galvelis、森、杉田)

細胞内の環境は、タンパク質や核酸などが多く含まれる分子混雑環境である。この環境の中で生体分子がどのように機能を発現するのか解明するために、全原子分子動力学シミュレーションを「京」を用いて行い、混雑環境の水和やダイナミクスに関する解析を行った。また、分子混雑環境をモデル化した系に関する分子動力学計算を行い、NMR 実験の結果と比較した。

3. 自由エネルギー計算法の開発 (森、Galvelis、Li、小室、Kulik、末安、杉田)

タンパク質などの生体分子はマイクロ秒以上の遅い分子運動を含んでおり、通常分子動力学法ではその全貌を計算することが困難であった。レプリカ交換分子動力学法 (REMD) は複数のレプリカを用いてその温度などの重要なパラメタを交換することで、シミュレーションがエネルギー極小状態の一つにとどまることを防ぎ、広い空間の探索と自由エネルギー評価を可能とする。近年、我々は新しい REMD 法の一つである Surface-tension REMD 法や、Metadynamics 法の拡張である Replica State Exchange Metadynamics 法などを開発した。また、膜タンパク質二量体構造を予測するために多次元アンブレラサンプリング法が有効であることを示した。

4. 第一原理量子化学を用いた分子振動解析 (八木、大滝、Thomsen、杉田)

振動分光法は、様々な環境における分子の構造と分子運動 (振動) を解析するために有効な実験的手段である。この手法と理論計算を比較するためには、第一原理量子化学計算に基づく振動解析が必要であ

る。また実験と直接比較しうる解析を行うためには、ポテンシャルの非調和性を考慮した振動解析を行うことと分子構造の統計的重みを考慮した解析を行うことが必要である。我々は分子動力学計算と量子化学計算を組み合わせることで、生体膜やタンパク質など様々な分子系の振動ダイナミクスを解析し、実験データと直接比較しうる方法の開発を行った。

Key Sentences:

1. Understand dynamics of biological membrane and membrane proteins
2. Understand macromolecular crowding environments in cell
3. Development of novel free-energy calculation methods
4. Development of vibrational analysis method based on ab initio quantum chemistry

Key Words:

Membrane, membrane protein, glycan, bioinformatics, biophysics, first principle quantum chemical calculation, molecular simulation, molecular dynamics, enhanced sampling method, free energy analysis, molecular vibrational analysis

Outline

Research in our group employs theoretical and computational methods to elucidate the structure and dynamics of macro-molecular systems in biology and materials. The ultimate goal is to find new molecular functions relevant to medical, environmental, and new energy applications. The group, being in an interdisciplinary area of chemical and biophysical theory, involves development of new molecular models and computational algorithms. Our interest is to provide a molecular level of understanding on various phenomena such as: large-scale structure transformations in biomolecules (protein, nucleic acid, glycan, membrane, etc.); proton and electron transfer in solution or biological environment; the electronic and vibrational structure; the effect of solvent and molecular crowding on biological functions; and so on. We highly appreciate collaboration with experimentalists, in which active discussion with them helps our research stand out from others. Furthermore, we challenge the breakthrough of current limits of simulation in terms of both size and time embracing the super-computer “K”.

1. Dynamics and function of biological membranes and membrane proteins (Re, Yagi, Mori, Nishima, Li, Mizukami, Komuro, Sugita)

Membrane proteins play important roles in a variety of biological functions, e.g. bioenergy generation/conversion and transport of materials across membranes. Recent advances in X-ray crystallography have enabled the structural studies of membrane proteins at atomic resolution. We perform extensive molecular dynamics (MD) simulations to explore the dynamics of membranes and membrane proteins at the biologically relevant time scales. All-atom MD simulations are used for membrane protein simulations, while biological membranes are investigated using coarse-grained MD simulations. Current research topics include multi-drug transporter, translocon, ion pump, ion channel, bacterial outer membrane etc. We collaborate with experimentalists to compare the simulation data with molecular spectroscopy of lipid bilayers and water at the interface of lipid bilayers.

2. Understanding of cellular environments (Yu, Wang, Galvelis, Mori, Sugita)

The cytoplasm of a cell is crowded with a huge number of proteins, nucleic acids, metabolites, and so on. We study such cellular environments by performing all-atom molecular dynamics simulations in massively parallel supercomputers like K. We have interests on diffusion, conformational stability, and ligand binding of proteins in the cytoplasm. We also investigate model systems of the cytoplasm for comparing the simulations with NMR measurements directly.

3. Development of novel free-energy calculation methods (Mori, Galvelis, Li, Komuro, Kulik, Sueyasu, Sugita)

Important protein dynamics happens typically on the time-scale of microseconds or much slower. The conventional MD simulations using the all-atom molecular models are not powerful enough to study such slow motions. The replica-exchange molecular dynamics (REMD) method is one of the enhanced conformational sampling techniques and has been now widely used in protein folding, dynamics, and aggregation studies. We recently developed surface-tension REMD, a new type of REMD for simulating biological membrane systems more efficiently. We also combined recently developed exchange schemes (Suwa-Todo method and Infinite-Swapping method) with the metadynamics method and named this new method as Replica State Exchange Metadynamics. For structure prediction, we showed that multi-dimensional umbrella sampling is useful

as well as temperature-REMD.

4. Molecular vibrational analysis using ab initio quantum chemistry (Yagi, Otaki, Thomsen, Sugita)

Molecular vibrational analysis is a popular experimental method to study atomic structure and dynamics of various molecular systems. However, it was difficult to compare the experimental vibrational data with simulations, previously. We developed novel anharmonic vibrational analysis based on ab initio quantum chemistry. In combination with extensive conformational sampling by molecular dynamics simulations, we could compute vibrational spectra of various molecular systems including proteins, biological membranes, and water filtering membrane.

Principal Investigator

杉田 有治 Yuji Sugita

Research Staff

八木 清 Kiyoshi Yagi
森 貴治 Takaharu Mori
李 秀榮 Suyong Re
優 乙石 Isseki Yu
二島 渉 Wataru Nishima
大滝 大樹 Hiroki Ootaki
水上 渉 Wataru Mizukami

Pai-Chi Li

Pohung Wang

Raimondas Galvelis

Bo Thomsen

Students

小室 靖明 Yasuaki Komuro
Marta Kulik
末安 允央 Mitsuhiro Sueyasu

Assistant and Part-timer

平良 和可代 Wakayo Taira
石川 雅子 Masako Ishikawa

Visiting Members

石谷 隆一郎 Ryuichiro Ishitani
天能 精一郎 Seiichiro Ten-no
宗行 英朗 Eiro Muneyuki
依田 隆夫 Takao Yoda
光武 亜代理 Ayori Mitsutake
岡本 祐幸 Yuko Okamoto