

杉田理論分子科学研究室 (2019)

主任研究員 杉田 有治 (D.Sci.)



## (0) 研究分野

分科会: 化学

キーワード: 分子動力学、第一原理量子化学計算、マルチスケールシミュレーション、細胞内分子混雑環境、動的構造生物学

## (1) 研究背景と研究目標

当研究室では、理論化学の手法を用いて、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、エネルギー問題の解決に応用可能な新たな分子機能の開拓を目指します。そのために、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ないます。特に、量子力学/分子力学 (QM/MM) 混合モデル、全原子 (AAMD) および粗視化 (CGMD) モデルを組み合わせたマルチスケールシミュレーション法を開発し、分子動力学ソフトウェア GENESIS (GENeralized-Ensemble Simulation System) に導入します。さらに、QM/MM、AAMD、CGMD の計算結果を、機械学習やデータ同化などの情報科学を用いて連結します。このようなアプローチにより、細胞質、生体膜などの複雑な細胞内環境でのタンパク質ダイナミクスと機能の関係や、そのような環境で働く非特異的かつ弱い分子間相互作用が生体分子機能に果たす役割を解明します。AAMD や CGMD によって大きな構造変化を探索し、QM/MM 計算によって酵素反応などの詳細を調べることで、従来の手法では不可能だった大規模かつ詳細な分子機構を、スーパーコンピュータを用いて解析します。一分子計測やクライオ電子顕微鏡など様々な計測によって得られる情報と計算化学による結果を組み合わせることで、細胞内環境での生体分子機能に関する新しい知見を得ることを目指します。

## (2) 2019 年度成果と今後の研究計画(中長期計画 2024 年度まで)

### (A) 分子ダイナミクスと機能を明らかにするマルチスケール計算手法の開発

分子動力学ソフトウェア GENESIS は、「京」や「富岳」など超並列スーパーコンピュータの機能を最大限に発揮するために2つの特徴を有している。一つは、高度な並列化技術が複数導入されていることである。2019年に、米国 Los Alamos National Laboratory の Karissa Y. Sanbonmatsu 博士のチームと連携して、この研究所の最先端のスパコンである Trinity を用いて十億個以上の原子を含むクロマチンモデルの全原子分子動力学シミュレーションを実現した[1]。この計算は、これまでに行われたシミュレーションの中で世界最大級のものであった。さらに、「富岳」のシステム・ハードウェア開発者と協調設計を行うことで、「京」全体を利用した場合と比較して、百倍以上高速な分子動力学シミュレーションを「富岳」上で実現した。

もう一つの GENESIS の特徴は、レプリカ交換分子動力学法 (REMD) のような効率の良い構造探索が利用できる点である。このような手法は、構造変化や基質結合に伴う自由エネルギー変化の計算に用いられる。2019年度に、我々は GENESIS に導入されている gREST 法を用いて、T4Lysozyme と様々な化合物の結合自由エネルギーの予測を行った[2]。この計算で、T4Lysozyme に結合する疎水性分子と結合しない親水性分子を区別することができた。また、T4Lysozyme と疎水性分子の複合体構造を、その結晶構造と比べてほとんど遜色ない程度の正確さで予測することができた。

中長期計画2024年度までには、CGMD と QM/MM 計算をさらに発展させて、異なる計算手法の利点を生かしたマルチスケールシミュレーション法を確立することを目指す。特に、QM/MM 法を用いた反応解析に必要な経路探索法や自由エネルギー計算法の開発が進んだことで、実際の酵素反応をターゲットにした研究が現実的なものとなってきた。また、溶媒効果を誘電体モデルで近似的する Implicit Solvent の新しい方法として、Implicit Micelle Model を新たに開発し、膜タンパク質のシミュレーションを高速に行うための基盤技術ができた[3]。

**(B) 細胞内分子混雑環境における生体分子の構造、ダイナミクス、機能の解明**

FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3) はチロシンキナーゼ受容体の一つであり、細胞分化など様々な生命機能に重要な役割を果たす。FGFR3の細胞外ドメインに基質分子が結合することで膜貫通ヘリックスの構造変化を引き起こし、細胞内ドメインの構造変化と下流のタンパク質との相互作用を変化させる。2019年度に、野生型と常時活性型変異体の一つであるG380Rの膜貫通ヘリックスの構造をgREST法を用いて予測した[4]。G380Rの膜貫通ヘリックス二量体構造は野生型と異なっており、固体NMR実験の結果とよく一致していた。G380R変異体では、膜貫通ヘリックスが野生型よりも長くなっており、2本の膜貫通ヘリックスはN末端側近く(G375)で接触していた。G375CとG380Rはいずれも常時活性型の変異体であるため、この構造変化はFGFR3の活性化分子機構と関係すると考えられる。

RO膜 (Reverse Osmosis membrane) は、海水などの濾過に広く使われている。RO膜の主成分は、芳香族ポリアミドであり、より高機能な水濾過膜を開発するためには、RO膜を構成するポリアミドが水分子とどのように相互作用しているのかをミクロの視点で解析することが重要である。我々は、さまざまな含水量のRO膜について、赤外分光スペクトルを実験的に調べるとともに、分子動力学と量子化学計算を組み合わせた振動解析を行った[5]。また、比較のために、脂肪族ポリアミドからなるナイロンについても同様の解析をした。様々な含水量のRO膜の赤外分光スペクトルのamide AバンドにRO膜とナイロンで大きな違いが見出された(図1)。このことは、水和が進行する際のRO膜とナイロンにおける水とアミド基、アミド基同志の相互作用が異なっていること、amide Aバンドに注目することでより高機能なRO膜を開発できる可能性を示唆している。生体分子系だけでなく様々な複雑系において、このようにマルチスケールシミュレーションが役に立つことを示した。

本中期計画において、「富岳」などのスーパーコンピュータを用いた大規模なシミュレーションを行い、様々な分子系におけるダイナミクスと機能の解析を行う。

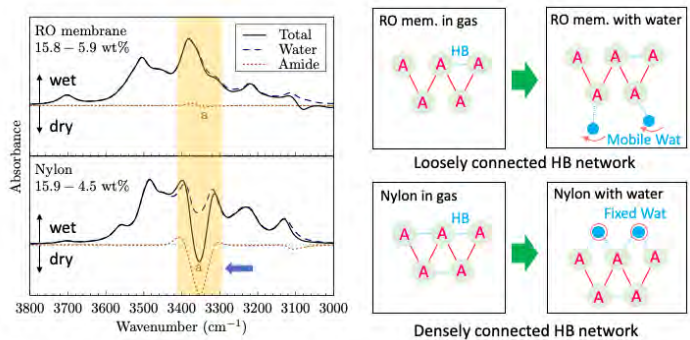


図1. RO膜とナイロンの赤外分光差スペクトル(左)。2つの膜と水分子の相互作用モデル(右)

**(3) 研究室メンバー**

(主任研究員)

杉田有治

(専任研究員)

八木清、森貴治

(専任技師)

Jaewoon Jung

(研究員)

Suyong Re

(基礎科学特別研究員)

新津藍

(2019年度)

(特別研究員)

松岳大輔、Hisham Dokainish、

Weitong Ren、住谷陽輔、伊東真吾

(客員研究員)

宗行英朗、高田彰二、岡本祐幸、

大滝大樹、優乙石、水上渉、富井健太郎

河野秀俊

(アシスタント)

石垣真知子、加納裕美

#### (4) 発表論文等

1. “Scaling molecular dynamics beyond 100,000 processor cores for large-scale biophysical simulations”, J. Jung, W. Nishima, M. Daniels, G. Bascom, C. Kobayashi, A. Adedoyin, M. Wall, A. Lappala, D. Phillips, W. Fischer, C.-S. Tung, T. Schlick, Y. Sugita, K. Y. Sanbonmatsu, *J. Comput. Chem.* 40 (2019) 1919-1930.
2. “De Novo Prediction of Binders and Nonbinders for T4 Lysozyme by gREST Simulations”, Ai Niitsu, Suyong Re, Hiraku Oshima, Motoshi Kamiya, Yuji Sugita, *J. Chem. Inf. Model.* 59 (2019) 3879-3888.
3. “Implicit Micelle Model for Membrane Proteins Using Superellipsoid Approximation”, Takaharu Mori and Yuji Sugita, *J. Chem. Theory Comput.* 16 (2020) 711-724.
4. “Role of the N-Terminal Transmembrane Helix Contacts in the Activation of FGFR3”, Daisuke Matsuoka, Motoshi Kamiya, Takeshi Sato, Yuji Sugita, *J. Comp. Chem.* 41 (2020) 561-572.
5. “Amide A band is a fingerprint for water dynamics in reverse osmosis polyamide membranes”, Donatas Surblys, Taro Yamada, Bo Thomsen, Tomonori Kawakami, Isamu Shigemoto, Jun Okabe, Takefumi Ogawa, Masahiro Kimura, Yuji Sugita, Kiyoshi Yagi, *J. Membrane. Sci.* 596 (2020) 117705.

Supplementary

Group Photo (集合写真)



Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/chief/theor\\_mol\\_sci/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/chief/theor_mol_sci/index.html)

<https://tms.riken.jp/>