

杉田理論分子科学研究室

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の関係を解明し、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を開発します。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、機械学習やデータ同化などの情報科学を用いてこれらの結果を連結します。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「富岳」などを用いて解析します。さらに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) 2020 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

2021年3月から世界最高速のスーパーコンピュータ「富岳」の共用が開始された。我々はシステム・ハードウェア開発者と協調設計を行うことで、分子動力学ソフトウェアGENESISを「富岳」に最適化した。2020年度にはGENESISを「富岳」上で実行することにより、「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が可能であることを確認した [1]。「富岳」用に最適化されたGENESIS (version 2.0beta以降) において、より正確な温度と圧力の定義を発見し、長い時間刻み Δt を用いて長時間安定なシミュレーションを実現した [2]。

効率的な構造探索手法の一つであるREST2では、計算の対象とする系を溶質と溶媒部分に分割し、各レプリカで異なる溶質の温度で計算する。ある頻度で溶質の温度を隣り合うレプリカ間で交換することによって、高温での広い構造空間の探索と低温での安定構造の探索を両立する。2018年に我々が開発したgREST (generalized Replica Exchange with Solute Tempering) は、REST2の溶質の定義を拡大し、分子やポテンシャル関数の一部を溶質として定義できることでさらに構造探索の効率を上げる事に成功した。2020年度には、複数のドメインをもつ大きなタンパク質の立体構造変化を効率的に探索する手法として、gREST_SSCR (gREST with Selective Surface Charged Residues) を提案した。この手法ではドメイン間に存在する荷電アミノ酸側鎖だけを溶質部分と定義することによって、ドメイン間に働く相互作用を高温のレプリカで弱くする。これによってドメインの相対運動が起こりやすくなり、各ドメイン構造を安定に保ちつつ、タンパク質全体に関する大きな立体構造変化を予測できる。

我々はこの計算手法をRibose Binding Protein (RBP) に適用した (図1)。基質であるRiboseを含むHolo型と含まないApo型について、通常の分子動力学とgREST計算を行った。それぞれの計算で得られた室温の自由エネルギー地形を比較することで、gREST計算が遥かに広い構造空間を探索することを明らかにした。基質結合を伴う構造変化を説明する分子機構として、Induced Fit (基質が結合することによって、タンパク質の構造が変化する) と Conformer Selection (タンパク質は大きな揺らぎを持っていて、基質が結合することによりその平衡がシフトする) が提案されている。gREST計算に加えて、複数の独立な分子動力学シミュレーションを多数実行することによって、Apo型で開いた構造を複数探索する場合には Conformer

Selection が、基質を結合した閉構造に至る過程では Induced Fit が必要であることを明らかにした [3]。

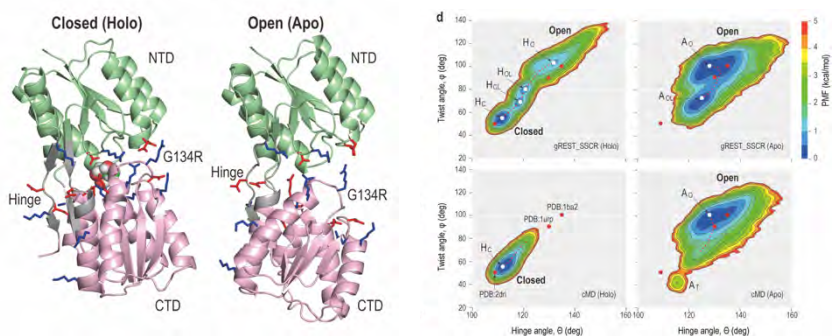


図1. (左) Ribose Binding Protein (RBP) の Holo 型と Apo 型の結晶構造。gREST_SSCR で溶質として定義した側鎖原子を青と赤で示している。(右) 分子動力学(下)とgREST_SSCR(上)で得られたRBPの自由エネルギー地形(右: Holo 型、左: Apo 型)。

(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

2020年は新型コロナウイルスの蔓延により非常事態宣言が出されるなど、我々の研究活動にも大きな影響があった。「富岳」と GENESIS を用いることでこの問題の解決に何らかの貢献ができないかと考え、新型コロナウイルス表面のスパイクタンパク質の動的構造解析に取り組んだ。スパイクタンパク質は新型コロナウイルスがヒト細胞に感染する時に用いられるウイルスの突起部分であり、クライオ電子顕微鏡によって不活性型である Down 構造と活性型 Up 構造をとりうるということがわかっている。しかし、実験による解析だけでは不活性型から活性型への構造変化の分子機構やスパイクタンパク質表面を覆っている糖鎖の役割を理解することはできない。そこで、GENESIS を用いた分子動力学シミュレーションを「富岳」上で実行し、構造変化と糖鎖の解析を行った。活性型と不活性型それぞれの立体構造からスタートした分子動力学シミュレーションを 1 μ s 実行したが異なる状態への変化を観察することはできなかった。しかし、活性型と不活性型それぞれの構造を安定化するための糖鎖の役割について詳しく理解することができた[4]。構造変化については、gREST_SSCR 法を用いた大規模計算を「富岳」上で実行することによって観察することに成功し、この計算結果を用いた解析を実行している。

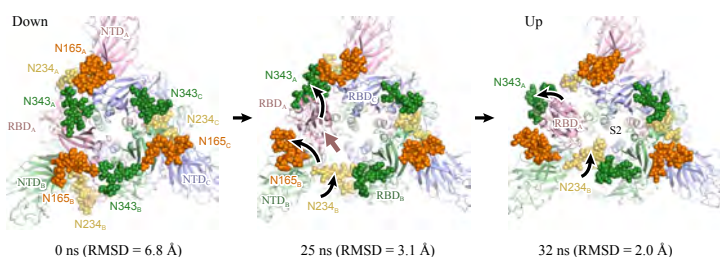


図2. スパイクタンパク質の活性型と不活性型構造のそれぞれを安定化する糖鎖の相互作用。

(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

(基礎科学特別研究員)

新津藍、大出真央、住谷陽輔

(特別研究員)

松岳大輔、Hisham Dokainish、

(2020 年度)

Weitong Ren、伊東真吾

(客員研究員)

宗行英朗、高田彰二、岡本祐幸、河野秀俊、大滝大樹、優乙石、水上渉、富井健太郎

(研修生)

本橋昌大

(アシスタント)

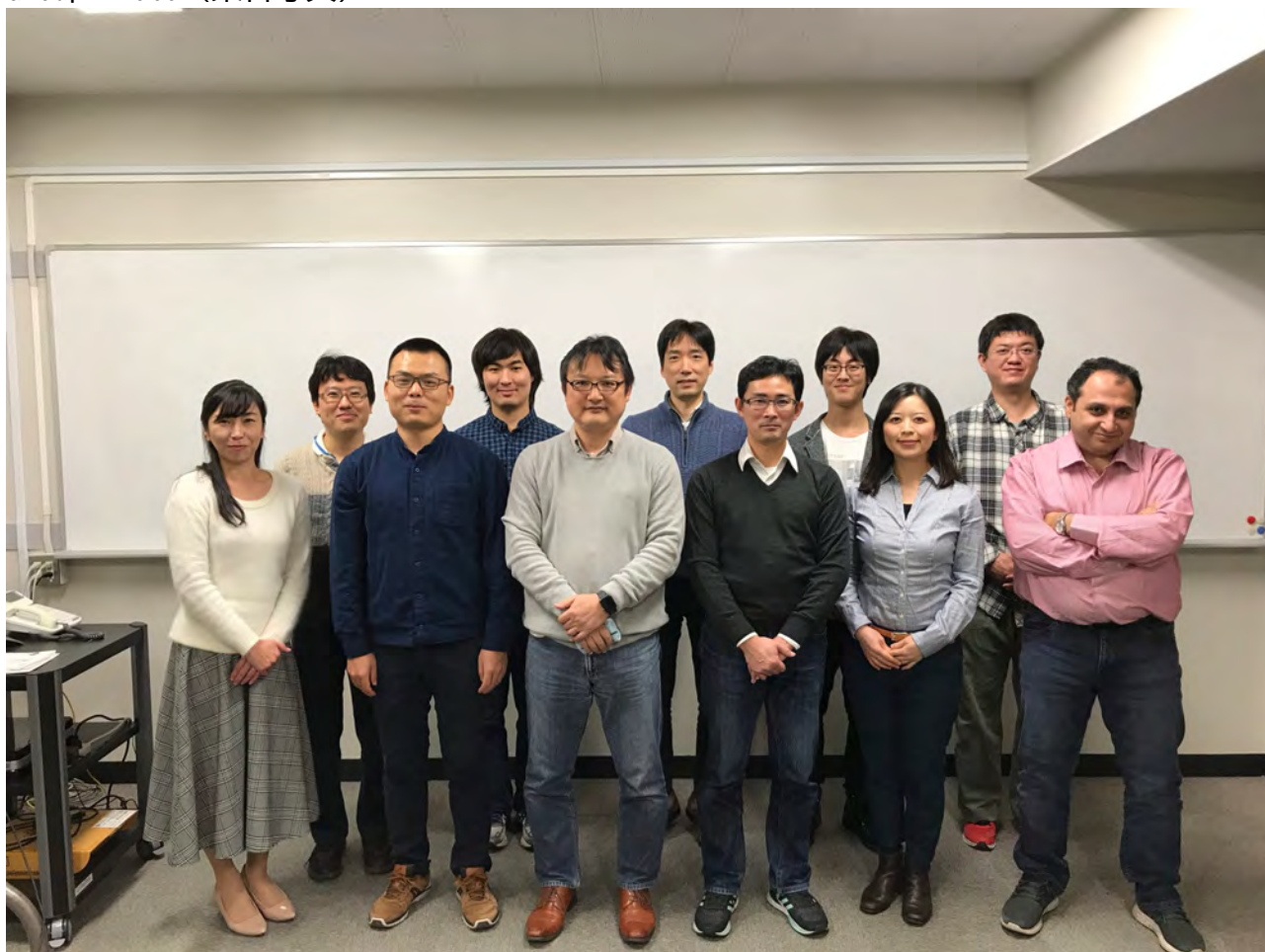
石垣真知子、加納裕美

(4) 発表論文等

1. “New parallel computing algorithm of molecular dynamics for extremely huge scale biological systems”, J. Jung, C. Kobayashi, K. Kasahara, C. Tan, A. Kuroda, K. Minami, S. Ishiduki, T. Nishiki, H. Inoue, Y. Ishikawa, M. Feig, Y. Sugita, *J. Comput. Chem.* 42 (2021) 231-241.
2. “Group-based evaluation of temperature and pressure for molecular dynamics simulation with a large time step”, J. Jung, Y. Sugita, *J. Chem. Phys.* 153 (2020) 234115.
3. “Unraveling the Coupling between Conformational Changes and Ligand-Binding in Ribose Binding Protein Using Multiscale Molecular Dynamics and Free-Energy Calculations”, W. Ren, H. M. Dokainish, A. Shinobu, H. Oshima, Y. Sugita, *J. Phys. Chem. B* 125 (2021) 2898-2909.
4. “Elucidation of Interactions Regulating Conformational Stability and Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein”, T. Mori, J. Jung, C. Kobayashi, H. M. Dokainish, S. Re, Y. Sugita, *Biophys. J.* 120 (2021) 1060-1071.
5. “Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion”, K. Matoba, T. Kotani, A. Tsutsumi, T. Tsuji, T. Mori, D. Noshiro, Y. Sugita, N. Nomura, S. Iwata, Y. Ohsumi, T. Fujimoto, H. Nakatogawa, M. Kikkawa, N. Noda, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27 (2020) 1185-1193.

Supplementary

Group Photo (集合写真)



Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/theor_mol_sci/index.html

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