

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・計算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との関係を解明し、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ている。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、「富岳」等を用いた大規模分子シミュレーションを行う。さらに一分子計測やクライオ電子顕微鏡など様々な実験データと計算化学による結果を情報科学的に統合することで、細胞内環境の分子動態など複雑な化学・生命現象を解明する。

(2) 2021 年度成果と今後の研究計画

(A) マルチスケールソフトウェア GENESIS の開発

2021 年度は、(1) 長い時間刻みが可能な新しい時間積分法と(2) 粗視化 MD 計算の並列化に関する開発を行った。長い時間刻みでの分子動力学を安定に行うために、Hydrogen mass repartitioning (HMR) に関する新しいスキームを導入した。従来の HMR では水素原子の質量を 2~3 倍とし、重原子の質量を減らすことで分子全体の質量を維持する。この手法で、時間刻み 4fs での時間積分が実現しているが、新しい HMR スキームと、温度・圧力制御のより正確な制御法を組み合わせることで時間刻み 5fs を実現した。粗視化 MD の並列化においては密度が高い空間領域と低い領域が共存するため、均等に空間分割すると効率が悪い。新しい並列化スキーム (cell-based kd-tree scheme) では、各セル内の粗視化粒子数が均等になるような工夫をしている。760,000 個の粗視化粒子を含むクロマチンの系において良いロードバランスが得られた時には従来法と比較して約 3 倍程度効率が向上していることが確認できた。

(B) QM/MM 法の開発と生体化学反応および振動解析への応用

QM/MM 法は、興味ある空間領域を高精度な量子化学(QM)計算で扱い、周囲の環境を Molecular Mechanics (MM) 力場で表現することで、原子・分子間に働く相互作用を求める計算法である。QM/MM 法は、MM 力場の欠点を補い、生体分子の反応や分光スペクトルなど、様々な計算を可能にした。しかし、QM 領域が制限されているとは言え、QM 計算の計算負荷は極めて大きく、従来の QM/MM 計算の多くは静的解析に限られていた。我々は、QM/MM 法を GENESIS に導入し、量子化学計算プログラム QSimulate と接続した。QSimulate は最近開発された並列性に優れた QM プログラムである。GENESIS と QSimulate を連結し、超並列計算機を用いることで、従来法より 10 倍以上の高速化を達成した。GENESIS/QSimulate により、動的効果を考慮した QM/MM 計算が可能になり、酵素反応の反応自由エネルギー計算や膜タンパク質の振動分光スペクトル計算へ応用した。

(C) MD 計算に基づく電顕実験データからの立体構造予測

近年、タンパク質の立体構造解析実験において、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析が盛んに行われている。単粒子解析とは、電顕によって撮影されたタンパク質の多数の 2 次元画像を再構成し、3 次元密度マップを得る方法である。密度マップから分子構造を決定するためには、計算科学に基づく慎重かつ精度の高い構造モデリングが必要である。参照できる既知構造がない場合は *De novo* モデリングが必要であり、アミノ酸配列に基づき電顕マップから立体構

造を直接予測する。さらに得られた構造を最適化する方法として、MD計算に基づくフレキシブル・フィッティングが広く用いられる。これは密度マップにフィットするように原子にバイアスをかけながらMD計算を行う方法である。我々は、米国パデュー大学・木原大亮グループと連携し、*De novo* 構造モデリングにより得られたC α モデルの候補構造を、フレキシブル・フィッティングを用いて効率よく最適化するプロトコルとしてSAUA-FFR法を提案した。これはC α モデルから側鎖を生やした後、融合原子モデルを用いてシミュレーティッド・アニーリング法を複数回繰り返しながら構造を最適化する方法である。さらに多数の候補構造の中から最適な構造モデルを選ぶプロトコルを提案し、歪みが少ない候補構造を効率的に選ぶことを可能にした。実際、MAINMASTで得られた候補構造に対してSAUA-FFR法を用いて最適化を行なったところ、全原子モデルを用いた方法 (SAAA-FFR) よりも二次構造の形成が促進され、正解構造により近づくことが分かり、我々の手法により、従来よりも信頼性の高い構造モデリングが可能になった。

(D) スパイクタンパク質の大規模構造変化のシミュレーション

新型コロナウイルス 表面に存在するスパイクタンパク質に関して、(1) 糖鎖修飾がタンパク質構造安定性に及ぼす影響と(2) 不活性型 (Down) から活性型 (Up) への構造変化のシミュレーションを「富岳」を用いて行った。前者は通常分子動力学計算を活性型・不活性型それぞれのCryo-EM構造を初期モデルとして1 μ sの計算を実施した。その結果、Receptor Binding Domain (RBD)の近くに存在する3つの糖鎖が重要であり、活性型・不活性型では別の役割をしていることがわかった。後者については拡張アンサンブル法の一つであるgREST法を用いて、Downから1Up、1Upから2Upへの構造変化などを予測することができた。構造変化の中間体構造は、Cryo-EM構造とは異なる分子内相互作用や露出表面積等を示しており、新たに抗体や薬剤を開発する場合に役立つ可能性が示唆された。

今後の計画

分子動力学ソフトウェアGENESISを継続的に開発し、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) モデルを用いたMDシミュレーションをさらに高度化・高機能化する。また、階層連結・統合を目指した計算科学・情報科学的研究も強化することで、マルチスケールシミュレーション法としてさらなる効率化を目指す。細胞内環境に存在するマルチドメインタンパク質や天然変性タンパク質、あるいはRNAが含まれる液滴が細胞内での液液相分離によって凝集と解離を引き起こすことが知られている。特に、粗視化と全原子モデルを用いたMDシミュレーションを用いることで液液相分離によって生じる液滴のダイナミクスと相互作用について理解する。

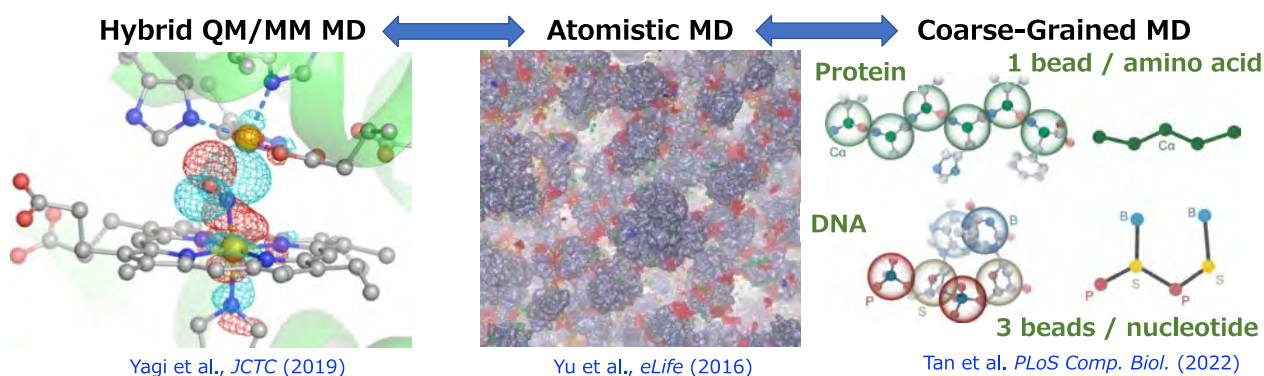


図1. GENESISで利用可能なマルチスケール分子モデル。

(3) 研究室メンバー

(2021 年度)

(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)

Hisham M. Dokainish、Weitong Ren、伊東真吾、Yaokun Lei、Haeri Im

(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. “The inherent flexibility of receptor binding domains in SARS-CoV-2 spike proteins”, H.M. Dokainish, S. Re, T. Mori, C. Kobayashi, J. Jung, Y. Sugita, *eLife* 11 (2022), e75720.
2. “Towards complete assignment of the infrared spectrum of the protonated water cluster $H^+(H_2O)_{21}$ ”, J. Liu, J. Yang, X.C. Zeng, S.S. Xantheas, K. Yagi, X. He, *Nat. Commun.* 12 (2021) 6141.
3. “Optimized Hydrogen Mass Repartitioning Scheme Combined with Accurate Temperature/Pressure Evaluations for Thermodynamic and Kinetic Properties of Biological Systems”, J. Jung, K. Kasahara, C. Kobayashi, H. Oshima, T. Mori, Y. Sugita, *J. Chem. Theory Comput.* 17 (2021) 5312-5321.
4. “Efficient Flexible Fitting Refinement with Automatic Error Fixing for De Novo Structure Modeling from Cryo-EM Density Maps”, T. Mori, G. Terashi, D. Matsuoka, D. Kihara, and Y. Sugita, *J. Chem. Inf. Model.* 61 (2021) 3516-3528.
5. “Exploring the Minimum-Energy Pathways and Free-Energy Profiles of Enzymatic Reactions with QM/MM Calculations.”, K. Yagi, S. Ito, Y. Sugita, *J. Phys. Chem. B* 125 (2021) 4701-4713.

Supplementary

Group Photo (集合写真: 2019)



Laboratory Homepage

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

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