

杉田理論生物化学研究室  
Theoretical Biochemistry Laboratory



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

キーセンテンス:

1. 生体高分子の効率的な構造探索アルゴリズムの開発
2. 膜タンパク質と脂質二重膜の分子動力学計算
3. 階層的QM/MM計算法の開発

キーワード:

生物物理、膜輸送と輸送タンパク質、電子状態、理論生物学、バイオインフォマティクス、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

研究目的

当研究室では、蛋白質、核酸、脂質分子などの生体高分子の構造を通してその機能をより詳しく理解することを目指す。具体的には、熱力学、統計力学、量子化学などを基礎に、計算機を用いた分子動力学計算や第一原理量子化学計算などを用いた生体高分子の機能解析を行う。現在進行中の研究テーマは、タンパク質の折れ畳みと安定性、膜タンパク質による物質輸送、酵素反応などである。また、理論化学的手法の限界に挑戦し、次世代スーパーコンピュータを有効に活用するために、新しい計算手法やモデルの開拓とそれらを含むプログラム開発も積極的に行う。

1. 生体高分子の効率的な構造探索アルゴリズムの開発(宮下、依田、杉田)

蛋白質を含む生体高分子の自由エネルギー面には、無数の構造状態が存在する。しかし、従来の計算手法(分子動力学法、あるいは、Monte Carlo法)では、エネルギー極小状態の一つにトラップされてしまい、蛋白質の広い構造空間を十分に探索することができないという問題点があった。拡張アンサンブル法は、この問題を克服するために近年注目を集めている手法の一つである。この方法では、エネルギー空間を酔歩することにより、エネルギー極小状態に留まることを防ぐ。さらに、多重法と組み合わせることにより、任意の温度の熱力学量を1回の計算のみから求めることができる。我々は、これまで、レプリカ交換分子動力学法(REMD)を始めとする複数の拡張アンサンブル法を開発してきた。今年度は、生体膜中でのアミロイドタンパク質の二量体形成過程に関するレプリカ交換分子動力学計算を行い、野生型と変異型における違いを明らかにした。今後は、方法論とソフトウェア開発を継続し、より効率的なアルゴリズムを開発する。

2. 膜タンパク質と脂質二重膜の分子動力学計算(森、小串、石谷、宗行、杉田)

生体膜によって隔てられた細胞内外のイオンを含む物質の濃度は厳密に制御されており、その輸送はチャネルやポンプ、トランスポーターなどの膜輸送蛋白質によって行われている。近年結晶構造解析により、重要な膜蛋白質の立体構造が次々に明らかになっており、脂質二重膜や溶媒を露わに取り込んだ膜蛋白質の分子動力学計算が可能となった。我々は、筋小胞体カルシウムポンプ、膜透過装置SecY、アミロイドタンパク質などに関する分子動力学計算を実行することにより、膜タンパク質の構造変化と脂質分子の運動との相関を見いだした。さらに、脂質分子混合膜に関する粗視化モデルを用いた分子動力学計算を実行することにより、流動モザイクモデルに変わる新しい生体膜の構造モデルを構築することを目指している。

3. 階層的QM/MM計算法の開発と酵素反応への応用(李、天能、杉田)

生体内でおこる化学反応の多くは、酵素の中で実現しており、その反応機構を知ることは分子生物学や生化学における中心的な課題の一つである。我々は、酵素の活性部位近傍のみを量子化学的に取り扱い、周囲は通常の分子力場を用いて計算するQM/MM計算法を改良することにより、化学反応の自由エネルギー解析を行うことを目指している。従来の方法の問題点は量子化学的に取り扱う部分と分子力場を用いる部分との接続をどのように取り扱うかということであったが、我々はGeneralized hybrid orbital法を改善することにより、この問題を克服した。さらに、アルゴリズムの改善を図るとともに、生物の様々な調整機構を担っている酵素のリン酸化反応に関する応用計算を実施し、脱リン酸化反応とプロトン化反応が強く相関していることを明らかにした。

-----  
**Key Sentence:**

- (1) Development of novel conformational sampling methods for biomolecules
- (2) Molecular dynamics simulations of membrane proteins and phospholipids
- (3) Development of novel QM/MM methods for enzymatic reactions

**Key Word:**

**Biophysics, membrane transporting proteins, electronic structure, bioinformatics, quantum chemistry, molecular simulations, molecular dynamics simulations**

**Purpose of Research**

We study protein structures and dynamics to understand their functions, using molecular dynamics (MD) simulations and quantum chemical (QM) calculations. Current research topics in our laboratory are protein folding and stability, ion-transport by membrane proteins, enzymatic reactions and so on. For better understanding of these issues, we also develop new computational methods and structural models for biomolecules to overcome current limitations in the field of computational biochemistry.

**1. Development of new conformational sampling methods for biomolecules (Miyashita, Yoda, Sugita)**

Free-energy landscapes of proteins or other systems with rugged-energy surface contain a huge number of conformational substates. The conventional simulation techniques, however, get trapped at one of the local-energy minima and therefore cannot sample wide conformational space of proteins. Generalized-ensemble algorithms can overcome the difficulty by performing a random walk in the potential energy space, and also can evaluate the canonical ensemble averages at any temperature by a single simulation run. We have developed new generalized-ensemble algorithms including replica-exchange molecular dynamics method (REMD) and are trying to improve sampling efficiency of these methods.

**2. Molecular dynamics simulations of membrane proteins and phospholipid bilayers (Mori, Ogushi, Ishitani, Muneyuki, Sugita)**

Recent advances in structural biology provide us atomic structures of membrane transporting proteins at the atomic resolution. We performed all-atom molecular dynamics simulations of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase, the Sec translocon, and amyloid precursor proteins with solvent and phospholipid molecules. Because of the large sizes of the simulation systems, the simulations became computationally expensive tasks. Using the massively parallel supercomputers or PC-clusters, we successfully simulated the conformational transitions of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase and the Sec translocon in the membrane. We also investigated the biological membrane systems that contain various types of phospholipid molecules, cholesterol, and membrane proteins. By using all-atom or coarse-grained representations of the phospholipid bilayers and solvents, we are studying highly dynamic features of the biological membrane systems.

**3. Development of new QM/MM calculations for enzymatic reactions (Re, Ten-no, Sugita)**

Understanding the molecular mechanisms of enzyme reactions that control a wide variety of biological functions is a central issue in molecular biology. Our goal is to calculate the free energy changes of enzyme reactions based on the hybrid QM/MM methods, in which the active site of the system is treated quantum mechanically and the rest of the system is evaluated by molecular mechanics. We have recently improved the Generalized Hybrid Orbital (GHO) method for the rigorous treatment of the boundary between QM and MM regions. We are applying the method to the phosphorylation reaction of enzymes, the most important class of the chemical reactions underlying biological functions. We observed that the phosphorylation reaction is strongly correlated with the proton transfer reaction that occurs at the early stage of the process in the reactant state of the enzyme.

***Head***

杉田 有治      Yuji Sugita

***Members***

森 貴治      Takaharu Mori

小串 典子      Fumiko Ogushi

李 秀栄      Suyong Re

***Visiting Members***

石谷 隆一郎      Ryuichiro Ishitani

宗行 英朗      Eiro Muneyuki

天能 精一郎      Seiichiro Tenno

依田 隆夫      Takao Yoda

***Assistant and Part-timer***

臼井 麻衣      Mai Usui