

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. 生体膜と膜タンパク質のダイナミクスを解明する
2. 糖鎖とタンパク質の相互作用を解明する
3. 理論化学・理論生物物理学を統合した新しい理論と計算手法を開発する
4. 細胞内分子混雑環境を理解する

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

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学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 (森、二島、Pisliakov、Li、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、全原子～粗視化レベルの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。具体的には、膜タンパク質中でのイオンやプロトン輸送、リガンド結合、タンパク質-タンパク質相互作用（複合体形成）、生体膜の性質など、膜タンパク質機能の根幹に関わる幅広い現象を取り扱っている。

2. 糖鎖とタンパク質の相互作用 (李、二島、渡部、杉田)

糖鎖は、核酸、タンパク質とならぶ第三の生命鎖といわれる。近年糖鎖機能の解明が急速に進み、糖鎖が細胞分化や増殖、免疫応答、癌、ウイルス感染など多様な生命現象、疾患と深く関わっていることが分かってきた。一方で、糖鎖構造の不均一性や高い柔軟性のために構造解析は困難を極めており、糖鎖機能のさらなる理解を妨げている。私たちの研究室では、分子シミュレーションにより糖鎖、糖鎖-タンパク質複合体の立体構造ダイナミクスを予測する新たな手法を開発し、実験研究者と密接に連携し、糖鎖構造-機能相関の解明を目指す。

3. 新規分子シミュレーション手法の開発と応用 (八木、李、大滝、杉田)

分子シミュレーションでは、原子・分子間の相互作用を精度良く見積もることが計算結果のクオリティを大きく左右する。理論生物物理では、その相互作用は、分子力場と呼ばれる経験的ポテンシャル関数によってモデル化されている。分子力場は、物理的直観に基づき、分子振動、静電相互作用、van der Waals 相互作用などをその関数系とパラメータに巧妙に取り込み、大きな成功を収めている。しかし、分子力場は電荷移動や化学結合の交代を記述できず、従って、適用できる範囲が限られている。一方、理論化学では、非経験的に原子・分子間に働く相互作用を計算する分子軌道法や密度汎関数法が発展してきた。本プロジェクトでは、理論化学と理論生物物理学を統合した新しい理論モデルと計算手法を開発し、従来の方法では説明できなかった現象を明らかにする。

4. 細胞内分子混雑のシミュレーション (優、Wang、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う。

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

1. Clarify the dynamics of membrane and membrane proteins
2. Clarify the protein-glycan interactions
3. Develop new theory and computational method that integrates both theoretical chemistry and biophysics
4. Understand macromolecular crowding environments in cells

**Key Word:**

Membrane, membrane protein, glycan, bioinformatics, biophysics, first principle quantum chemical calculation, molecular simulation, molecular dynamics, enhanced sampling method, free energy 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 model 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 (Mori, Nishima, Pislakov, Li, Komuro, Sugita)**

Membrane proteins play important roles in a variety of biological functions, e.g. bioenergy generation and 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 simulations, ranging from all-atom to coarse-grained level, to explore the dynamics of membranes and membrane proteins at the biologically relevant time scales. Current topics include the ion/proton transport in membrane proteins, ligand binding, protein-protein interactions (e.g. in complex formation), and properties of membrane systems. (Kobayashi, Nishima, Pislakov, Li, Komuro, Ogushi, and Sugita)

**2. Protein-glycan interactions (Re, Nishima, Watabe, Sugita)**

Glycans are called the third chain of life following nucleic acids and proteins. A rapid progress on the glycan analysis revealed their functional roles in a wide range of biological phenomena and diseases: cell differentiation, multiplication, immune response, cancer, virus infection, etc. However, flexibility and heterogeneity of glycans make experimental structure determination quite difficult, thereby hampering a precise investigation of their functional roles. To predict glycan structures and their recognition by proteins, we develop and apply new methods that are based on advanced molecular simulation techniques. Our goal is to establish, in close collaboration with experimentalists, the structure-function relationships of glycans and to design new glycan functions for therapeutic purposes. (Re, Nishima, Watabe, Sugita)

**3. Development of new molecular simulation methods and applications (Yagi, Re, Otaki, Sugita)**

The accuracy of the molecular simulation is heavily dependent on the underlying modeling of the interaction potential between atoms and molecules. In theoretical biophysics, the interaction is provided by the molecular force field, which is parameterized, empirical functions. The force field, constructed based on the physical intuition, incorporates in its functional form the molecular vibrations, and electrostatic and van der Waals interaction, and has been widely used with a lot of successes. However, the drawback is that the force field is incapable of describing the charge transfer and the alternation of chemical bonds, which limits the range of application. On the other hand, recent progresses in theoretical chemistry have made feasible to compute the interaction from the first principles based on the molecular orbital and density functional theory. The aim of this project is to establish a new theoretical model, which integrates the concept of biophysical and chemical theories, namely, the force field and the first-principle calculations.

#### **4. Understanding of cellular environments (Yu, Wang, Sugita)**

The cytoplasm of cells is crowded with a huge number of proteins, nucleic acids, and other macromolecules. We study such cellular environments by performing all-atom molecular dynamics simulations in massively parallel supercomputers. We have interests on diffusion, conformational stability, and ligand binding of proteins in the cytoplasm.

### ***Principal Investigator***

杉田 有治      Yuji Sugita

### ***Research Staff***

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

Andrei Pisliakov

Pai-Chi Li

Pohung Wang

### ***Students***

小室 靖明      Yasuaki Komuro  
渡部 茂久      Shigehisa Watabe

### ***Assistant and Part-timer***

平良 和可代      Wakayo Taira

### ***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