

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14666

研究課題名（和文）3D-RISM理論を応用した解析的な揺らぎ計算手法の開発

研究課題名（英文）Development of an analytical method for calculating fluctuations based on 3D-RISM theory

研究代表者

杉田 昌岳（Sugita, Masatake）

東京工業大学・情報理工学院・研究員

研究者番号：30737523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：2013年にKimとHirataらによって提案された溶液中における分子の揺らぎの特徴を予測可能な新しい理論の解を得るための計算手法を2種類開発し、実装した。そして、本手法をアラニンジペプチド、メチオニンエンケファリンの2種類の分子の揺らぎの解析へ応用した。2つの手法は1つの構造周囲の小さな揺らぎを再現するものと、長時間のシミュレーションに対応するような大きな揺らぎを解析するためのものである。得られた結果は通常の分子動力学シミュレーションを用いて得られた結果とよく一致することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は溶媒和自由エネルギーの2階微分という、これまで計算されてこなかった物理量の計算を初めて行った。また、分子の揺らぎという生物物理学の中心的な問題に取り組むための新しい手法を提案した点に大きな学術的意義がある。本理論の実装はまだ試験的なもので計算コストや計算精度に課題が残されているが、蛋白質のような生体高分子の揺らぎはその機能と直接的な関連があるため、本計算手法を発展させて行くことで創薬等への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have developed and implemented two computational methods for obtaining solutions to a new theory that can predict the characteristics of the fluctuations of molecules in solution proposed by Kim and Hirata in 2013. The two methods were applied to the analysis of fluctuations of two molecules, alanine dipeptide and methionine enkephalin. The two methods correspond to the one for reproducing small fluctuations around a single structure and the other for analyzing large fluctuations that may correspond to data obtained from long simulations. The results obtained were in good agreement with those obtained using ordinary molecular dynamics simulations.

研究分野：計算生物物理学

キーワード：揺らぎ 統計力学 3D-RISM理論 生物物理学

## 1. 研究開始当初の背景

生体高分子の機能発現のメカニズムは、その溶液中での揺らぎと密接な関わりを持っている。そのような機能と関わる揺らぎや揺らいだ構造の特徴を明らかにするためには、長周期の揺らぎを含めた動的な状態を原子レベルの解像度で明らかにする必要がある。しかし、NMR、他の分光学的手法やAFM等の実験的手法では、すべての原子の詳細な動きを解析することは困難である。一方で、分子動力学(MD)シミュレーションを用いた揺らぎの解析では、原子レベルでの詳細な動きは再現出来るものの、長周期の揺らぎの解析や複雑な溶媒環境下での解析は非常に大きな困難を伴う。2013年に、Kim、平田らによって溶液中の溶質の揺らぎを「解析的」に予測する理論が提案された(B. Kim and F. Hirata, J. Chem. Phys., 138, 054108,(2013))。本理論はポテンシャルエネルギーと溶媒和自由エネルギーの和から成る自由エネルギー表面の曲率に基づいて、溶液中の溶質の揺らぎを予測する。しかし、本理論は理論的な体系としては明確であるものの、溶媒和自由エネルギーの2階微分という計算の困難な物理量を含んでいる。このため、これまで実際の計算は行われてこなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では Kim-Hirata 理論の具体的な計算プロトコルを開発・実装し、揺らぎの解析を実際に行う事を目的に研究を行った。

## 3. 研究の方法

Kim-Hirata 理論の中心は式(1)に示された一般化 Langevin 方程式であり、式(1)の摩擦やランダムフォースの項を無視した場合、溶液中における溶質の揺らぎは、自由エネルギーの2階微分の逆行行列として計算される(式(2)-(4))。

$$M_{\alpha} \frac{d^2 \Delta \mathbf{R}_{\alpha}(t)}{dt^2} = -k_B T \sum_{\beta} (\mathbf{L}^{-1})_{\alpha\beta} \cdot \Delta \mathbf{R}_{\beta}(t) - \int_0^t ds \sum_{\beta} \Gamma_{\alpha\beta}(t-s) \cdot \frac{\mathbf{P}_{\alpha}(s)}{M_{\beta}} + \mathbf{W}_{\alpha}(t) \quad (1)$$

$$M_{\alpha} \frac{d^2 \Delta \mathbf{R}_{\alpha}(t)}{dt^2} = -k_B T \sum_{\beta} (\mathbf{L}^{-1})_{\alpha\beta} \cdot \Delta \mathbf{R}_{\beta}(t) \quad (2)$$

$$p(\Delta \mathbf{R}_1, \Delta \mathbf{R}_2, \dots, \Delta \mathbf{R}_N) = \sqrt{\frac{|\mathbf{L}^{-1}|}{(2\pi)^{3N}}} \exp\left(-\frac{1}{2} \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \Delta \mathbf{R}_{\alpha} (\mathbf{L}^{-1})_{\alpha\beta} \Delta \mathbf{R}_{\beta}\right) \quad (3)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \Delta \mathbf{R}_{\alpha} \Delta \mathbf{R}_{\alpha} p(\Delta \mathbf{R}_1, \Delta \mathbf{R}_2, \dots, \Delta \mathbf{R}_N) d\Delta \mathbf{R}_1, \Delta \mathbf{R}_2, \dots, \Delta \mathbf{R}_N = \mathbf{L}_{\alpha\alpha} \quad (4)$$

自由エネルギー (ポテンシャルエネルギー+溶媒和自由エネルギー) の2階微分は式(5)、(6)に従って計算される。

$$\frac{\partial^2 F}{\partial \Delta \mathbf{R} \partial \Delta \mathbf{R}} = \frac{\partial^2 U}{\partial \Delta \mathbf{R} \partial \Delta \mathbf{R}} + \frac{\partial^2 \Delta \mu}{\partial \Delta \mathbf{R} \partial \Delta \mathbf{R}} \quad (5)$$

$$\frac{\partial^2 \Delta \mu}{\partial \Delta \mathbf{R} \partial \Delta \mathbf{R}} = \sum_{\gamma} \rho_{\gamma} \int d\mathbf{r} \frac{\partial U_{\gamma}^{mv}(\mathbf{r})}{\partial \Delta \mathbf{R}} \frac{\partial g_{\gamma}^{mv}(\mathbf{r})}{\partial \Delta \mathbf{R}} + \frac{\partial^2 U_{\gamma}^{mv}(\mathbf{r})}{\partial \Delta \mathbf{R} \partial \Delta \mathbf{R}} g_{\gamma}^{mv}(\mathbf{r}) \quad (6)$$

このとき、ポテンシャル関数の1階微分、2階微分はMDシミュレーションに使用される力場関数を解析的に微分することで得ることが出来、分布関数  $g(\mathbf{r})$  は3D-RISM理論(A. Kovalenko and F. Hirata, Chem. Phys. Let., 290, 237, (1998))によって求める。ただし、 $g(\mathbf{r})$  の1階微分は、本研究では新たに導出した式を用いて計算した。これを解法1とする。

一方、式(2)の  $\Delta \mathbf{R}_{\alpha} \Delta \mathbf{R}_{\beta}$  を説明変数、 $(\mathbf{L}^{-1})_{\alpha\beta}$  をその係数として重回帰分析を行うことでも自由エネルギーの2階微分値を求めることができる。これを解法2とする。本手法はRISM/MD(Miyata and Hirata, J. Comput. Chem., 29, 871 (2008))を行い、自由エネルギー値およびターゲット分子の原子座標を大量に取得することが実行される。

## 4. 研究成果

本研究ではまずアラニンジペプチドの揺らぎの解析を行った。解法1から得られた結果は、 $3000\text{cm}^{-1}$  程度の水素原子の振動に対応する振動を始めとした多数の小さな振動が予測されたものの、数十  $\text{cm}^{-1}$  の数に対応する比較的大きな揺らぎも予測された。一方で、解法2から得られた結果は  $10\text{cm}^{-1}$  を下回るような揺らぎを始めとした多数の大きな揺らぎが予測された。また、分子動力学シミュレーションから得られた分散共分散行列と、解法1、解法2から得られた分散共分散行列を比較したところ、解法1から予測された分散共分散行列は計算に用いたスナップシヨ

ットとのRMSDが1.0 Åより小さい値を持つスナップショットから計算された分散共分散行列と高い相関を示した (R=0.57)。一方で、解法2から得られた分散共分散行列はMDで得られたすべてのスナップショットを用いて計算された分散共分散行列と高い相関を示した (R=0.60)。この結果は、解法1から予測される揺らぎは1つのスナップショット周囲の小さな揺らぎである一方で、解法2から予測される揺らぎはMDから予測される揺らぎと類似したものであることが示された。

アラニンジペプチドと比較して少し大きな対象として5残基のペプチドであるメチオニンエンケファリンをターゲットとした計算を行った。解法1から得られた分散共分散行列は計算に用いたスナップショットとのRMSDが1.0 Åより小さい値を持つ (MDから得られた) スナップショットから計算された分散共分散行列と高い相関を示した (R=0.68)。すなわち、解法1から得られた結果は1つのスナップショット周囲の小さな揺らぎを表すものであった。一方で、解法2から得られた分散共分散行列はMDから得られたすべてのスナップショットを用いて計算した分散共分散行列と相関の高いデータであった (R=0.62)。すなわち、解法2を用いて予測された揺らぎはMDから得られるデータと類似したものであることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugita Masatake, Hamano Masataka, Kasahara Kota, Kikuchi Takeshi, Hirata Fumio	4. 巻 16
2. 論文標題 New Protocol for Predicting the Ligand-Binding Site and Mode Based on the 3D-RISM/KH Theory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 2864 ~ 2876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.9b01069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masatake Sugita, Izumi Kuwano, Taishi Higashi, Keiichi Motoyama, Hidetoshi Arima, Fumio Hirata	4. 巻 125
2. 論文標題 Computational Screening of a Functional Cyclodextrin Derivative for Suppressing a Side Effect of Doxorubicin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 2308 ~ 2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c00373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masatake Sugita
2. 発表標題 Developing a semi-analytical method for analyzing structural fluctuations of a molecule in solution phase by means of 3D-RISM theory
3. 学会等名 The 10th TOYOTA RIKEN International Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Masatake Sugita and Fumio Hirata
2. 発表標題 Analysis of structural fluctuations of Met-enkephalin in the solution phase by means of 3D-RISM theory
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 杉田昌岳、平田文男
2. 発表標題 3D-RISM理論を応用した溶液中におけるMet-enkephalinの構造揺らぎの解析
3. 学会等名 第56回生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉田昌岳
2. 発表標題 3D-RISM理論を応用した生体高分子の機能解析法の開発
3. 学会等名 第1回松山道後・分子論セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatake Sugita
2. 発表標題 3D-RISM理論を応用した溶液中におけるペプチドの構造揺らぎの解析
3. 学会等名 第58回生物物理学会年会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------