

マルチスケール分子動力学シミュレーションによる細胞内分子動態の解明

Multi-scale molecular dynamics simulation on biomolecular dynamics in crowded cellular environments

課題番号：19H05645

杉田 有治 (SUGITA, Yuji)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員



研究の概要（4行以内）

分子から細胞スケールに至る広い時空間で生じる生命現象を理解するために計算科学的な基盤を構築する。具体的には、全原子モデル、粗視化された分子モデル、活性部位の電子状態を露わに扱う QM/MM モデルを用いたマルチスケール分子動力学法を開発し、細胞内分子混雑環境や液液相分離状態での酵素反応や蛋白質の動態と分子間相互作用を解明する。

研究分野：理論化学、生物物理学

キーワード：分子動力学、細胞内環境、液液相分離、蛋白質構造柔軟性、酵素反応

1. 研究開始当初の背景

タンパク質などの生体高分子は細胞内において高濃度で混み合っている。このような分子混雑環境における蛋白質立体構造とその動的な性質、特異的あるいは非特異的な分子間相互作用を理解することは、生命科学の諸問題の解決に重要である。また、近年の構造生物学の発展によって、結晶とは異なる条件下での生体高分子の立体構造解析が可能となってきた。さらに液液相分離など新しい生命現象が発見されたことで、細胞内環境を考慮した蛋白質の構造・ダイナミクス・機能の理解の必要性が高まってきた。

2. 研究の目的

細胞内環境における生命現象を原子・分子レベルで理解するためには、構造解析、生化学や機能解析などの従来から用いられている生命科学の手法に加えて、分子の動的構造と相互作用を理解できる手法が必要である。そのために、計算科学、特に分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、蛋白質などの生体高分子の長時間ダイナミクスと、細胞内に存在する他の多くの生体高分子との相互作用の解析を行う。本研究で答えるべき学術的「問い」として、細胞内環境における酵素反応や液液相分離中の蛋白質動的構造の理解を掲げ、この問いに答えることのできる計算科学的手法とソフトウェアを開発する。

3. 研究の方法

生体高分子と周囲の溶媒環境の全ての原子を露わに扱う全原子モデル (All-atom: AA) に加えて、粗視化された粒子を用いた粗視化モデル (Coarse-grained: CG)、電子状態理論が必要な酵素活性部位は量子化学で扱い、周囲の環境を分子力場で計算する QM/MM (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) の3つの手法を開発し、マルチスケール MD シミュレーションを行うために異なるモデルの計算を情報科学的に接続する。さらに「富岳」などのスーパーコンピュータを用いて、酵素反応や液液相分離中の蛋白質の MD シミュレーションを行い、実験データと詳しく比較・検証する。本研究で開発したアルゴリズムなどを MD プログラム GENESIS に導入し、フリーソフトウェアとして広く一般に公開する。

4. これまでの成果

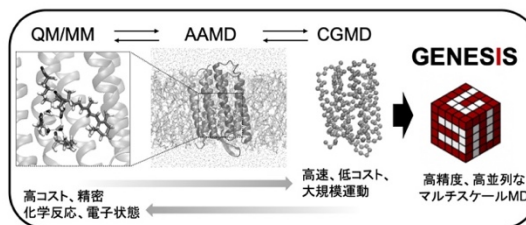


図1 GENESIS に導入する QM/MM, AAMD, CGMD を組み合わせたマルチスケール MD シミュレーション

AAMD については従来の研究で開発しているため、本研究では主に QM/MM と CGMD

の開発を進めた。従来、QM/MM 計算を行うために、既存の量子化学プログラムの実行ファイルをシステム関数で GENESIS から呼び出していたが、本研究で高速な量子化学プログラム QSimulate をライブラリとして GENESIS から呼び出す方式を採用した。これにより、計算を遥かに高速化することができ、酵素の反応経路探索と自由エネルギー計算を QM/MM モデルを用いて効率的に実行できるようになった。

CGMD で細胞内環境を考慮した計算を行うためには立体構造情報を使うモデルと物理化学的モデルを組み合わせる必要があり、蛋白質と核酸に適用できる粗視化モデルを開発・GENESIS に導入した。「富岳」等で大規模な CGMD シミュレーションを実行することを考慮して、CGMD に適用しやすい並列アルゴリズムを新規に開発して百万から数億粒子を含む分子系のマルチスケール MD シミュレーションを可能にした。このようなプログラムは他には存在せず、世界的にもユニークな開発である。

開発したプログラムを用いた応用研究として、トリプトファン合成酵素 TRPS の基質結合による構造変化・酵素反応・サブユニット間の基質の拡散を研究する。これまでの研究で基質結合によるアロステリック効果を説明する結果を得ており、論文投稿準備中である。もう一つの応用研究として実験と計算の融合研究で GRB2 や Drk の溶液状態と液液相分離状態の構造動態を解析する。これまでの研究で GRB2 の結晶構造と異なる溶液構造が NMR によって決定されており、マルチスケール MD 計算でその検証と、Sos1 との相互作用を解析している。この解析の過程でマルチドメイン蛋白質の分子運動を効率よく計算する新規アルゴリズム gREST_SSCR を開発し、Ribose binding protein や新型コロナウイルス表面の Spike protein などに応用し、通常の MD と比較して遥かに効率よく構造変化を計算できることを示した。

5. 今後の計画

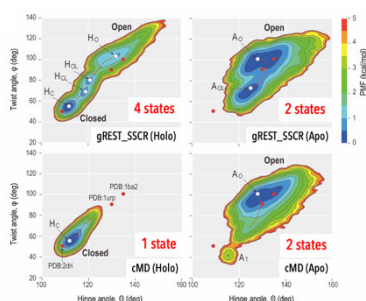


図2 通常のMDとgREST_SSCRを用いて探索した構造空間の広さの比較

QM/MM、全原子MD、粗視化MDなどの個々の開発は順調に進んでいるため、今後は

「富岳」などでのさらなる高速化に取り組む。またマルチスケールシミュレーションの利点を最大限に活かすために異なるモデルを用いたシミュレーションを連結する情報科学的アプローチを開始する。本研究で開発した手法を用いて、TRPS などターゲットとする酵素の機能の全貌を解明する計算科学的研究および、Drk/GRB2 などマルチドメイン蛋白質の溶液状態および液液相分離中での動的構造を NMR 実験と計算科学の連携によって解明する。これらの応用研究を通して、本研究で答えるべき学術的問いに対する解答を与え、計算科学と生命科学を連携した新しい科学技術を開拓する。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

- ① Ren, W., Dokainish, H.M., Shinobu, A., Oshima, H., *Sugita, Y., “Unraveling the Coupling between Conformational Changes and Ligand-Binding in Ribose Binding Protein Using Multiscale Molecular Dynamics and Free-Energy Calculations”, *J. Phys. Chem. B.* **125**, 2898~2909 (2021).
- ② Mori, T., Jung, J., Kobayashi, C., Dokainish, H.M., Re, S., *Sugita, Y., “Elucidation of Interactions Regulating Conformational Stability and Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein”, *Biophys. J.* **120**, 1060~1071 (2021).
- ③ Jung, J., Kobayashi, C., Kasahara, K., Tan, C., Kuroda, A., Minami, K., Ishiduki, S., Nishiki, T., Inoue, H., Ishikawa, Y., Feig, M., & *Sugita, Y., “New parallel computing algorithm of molecular dynamics for extremely huge scale biological systems”, *J. Comp. Chem.* **42**, 231~241 (2021).
- ④ Dokainish, H.M., *Sugita, Y., “Exploring Large Domain Motions in Proteins Using Atomistic Molecular Dynamics with Enhanced Conformational Sampling”, *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 270-1~270-13 (2021).
- ⑤ Oshima, H., Re, S., *Sugita, Y., “Prediction of Protein-Ligand Binding Pose and Affinity Using the gREST+FEP Method”, *J. Chem. Inf. Model.* **60**, 5382~5394 (2020).
- ⑥ Tan, C., Jung, J., Kobayashi, C., *Sugita, Y., “A singularity-free torsion angle potential for coarse-grained molecular dynamics simulations”, *J. Chem. Phys.* **153**, 044110-1~044110-8 (2020).

7. ホームページ等

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

<https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>