

3D-RISM 理論を用いた膜蛋白質系の安定性評価システムの構築 Stability evaluation system for membrane protein using 3D-RISM theory

光武 亜代理

明治大学理工学部物理学科

1. 研究目的

申請者はタンパク質系の分子シミュレーションに関して、物理化学の理論に基づく手法論の開発を行ってきた。サンプリング手法である拡張アンサンブル法の開発や、タンパク質の周りの溶媒の効果を取り入れる 3D-RISM 理論の導入を行ってきた。さらに、シミュレーションのデータ解析のために緩和モード解析という動的解析手法をタンパク質系に導入し、その有効性を示してきた。本研究課題では、3D-RISM 理論を用いて溶媒効果を取り入れた膜タンパクの安定性解析を行うシステムの構築を行う。膜タンパク質に関しては、これまで申請者の研究室で研究されている G タンパク質共役受容体 (GPCRs) であるオレキシン 2 受容体を用いる。このような膜タンパク質は膜中に埋もれているため、膜と接触している部分と水溶媒と接触している部分がある。そのため、単純に膜とタンパク質、もしくはタンパク質だけの溶媒和自由エネルギーを計算してもタンパク質の構造を入力した自由エネルギーを求めることはできない。今回我々は 3D-RISM 理論を使った原子分割法を用いて、膜タンパク質の溶媒和自由エネルギー及び膜との相互作用を見積もる手法を構築した。

2. 研究成果の内容

膜タンパク質は、水溶媒だけでなく脂質膜と直接相互作用している。そのため、膜タンパク質の構造を入力とした溶媒和自由エネルギー及び膜との相互作用エネルギーの計算手順を構築した。そのため溶質分子の個々の原子の溶媒和自由エネルギーを見積もることができる原子分割法を適用した。具体的には(1) 膜と一緒に膜タンパク質を 3D-RISM プログラムで計算し、原子分割法を使って膜中のタンパク質の溶媒和自由エネルギーの寄与を見積もる。この計算には 80 回程度の 3D-RISM 計算が必要となる。(2) 膜ありと膜なしの状態でメタン水溶液中の膜タンパク質の 3D-RISM 計算を行い、膜と膜タンパク質の相互作用エネルギーを見積もる。これらの計算を行い、膜タンパク質の自体の構造エネルギーに溶媒和自由エネルギーの寄与と膜との相互作用エネルギーを全自由エネルギーと定義して、膜タンパク質の安定性を議論した (投稿準備中)。

また、以前 HA-PACS/TCA を利用時の D. E. Shaw Research の分子動力学法専用機 Anton のトラジェクトリーを使った研究 (J. Phys. Chem. B 121, 9881-9885 (2017)) の追加計算を行った。2017 年の研究では、天然構造に対して構造エネルギーと溶媒和自由エネルギーをプロットして、タンパク質の安定性を議論した。今回は、

実験との対応を考え、タンパク質の末端間距離に対してプロットをしてその振る舞いを議論した。特にどのタンパク質においても末端間距離が大きくなるにつれて溶媒和自由エネルギーが低くなる事が示された。これはゲル（高分子+水）において負のエネルギー弾性が高分子と水の相互作用にあるという主張をサポートする結果となっている。

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

膜タンパク質の計算は、脂質膜を含むために必要な計算セルが大きくなる。そのため V100 一つでは計算に必要なメモリが確保できない。そのため複数の GPU を使用して計算する必要がある。HA-PACS/TCA 利用時に作成した MPI と CUDA を組み合わせた Multi-GPU 用のプログラムをチューニングして GPUDirect に対応させたことにより、より高速に膜タンパク質や COVID-19 の計算が行えるようになった。

4. 今後の展望

GPCR は、新薬開発の主要な標的分子群のひとつであり、薬効分子との結合により構造が変化する。また、アミノ酸の変異で安定構造が変化することが知られている。今回開発した手法を用いて、薬効分子による構造変化とその安定性を調べていく。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- Yutaka Maruyama and Ayori Mitsutake, “Structural Stability Analysis of Proteins Using End-to-End Distance: A 3D-RISM Approach”, J, 5, 114-125 (2022)
- Shun Yokoi and Ayori Mitsutake “Characteristic structural difference between inactive and active states of orexin 2 receptor determined using molecular dynamics simulations”, Biophysical Review, 14, 221-231 (2021)
- Shun Yokoi and Ayori Mitsutake “Molecular Dynamics Simulations for the Determination of the Characteristic Structural Differences between Inactive and Active States of Wild Type and Mutants of the Orexin2 Receptor”, J. Phys. Chem. B, 125, 4286-4298 (2021) (Supplementary Cover に選出)

(2) 学会発表

- Ayori Mitsutake, “Dynamical analysis for protein folding simulations using relaxation mode analysis”, XXXII IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2021), 8/1-8/5 イギリス (オンライン実施) ポスター発表 (Best poster award に選出)
- Shun Yokoi and Ayori Mitsutake, “Dynamics of Orexin 2 Receptor and G protein Complex with Molecular Dynamics Simulation”, 日本生物物理学会年会, 11/25-11/27 日本 (オンライン実施)、ポスター発表 (シンポジウムの口頭発表に選出)
- S. Koroku, M. Imai, Y. Maruyama, A. Takeuchi, and A. Mitsutake, “Structure analysis of chignolin and its mutants by NM”, 日本生物物理学会年会, 11/25-11/27

日本（オンライン実施）、ポスター発表

- D. Noguchi, “Simulation of complex of 18-residue thioether-bonded cyclic peptide and human PlexinB1”, 日本生物物理学会年会、11/25-11/27 日本（オンライン実施）、ポスター発表
- 野口大輝、”18 残基チオエーテル結合環状ペプチドと human Plexin B1 の複合体のシミュレーション”, 分子シミュレーション討論会 11/29-12/1（ポスターのみオンラインで実施）
- 小六隼平, 今井美咲, 丸山豊, 竹内恒, 光武亜代理, “NMR を用いたシニョリンとその変異体の立体構造解析”, 分子シミュレーション討論会 11/29-12/1（ポスターのみオンラインで実施）
- 横井駿、光武亜代理、”分子シミュレーションを用いたオレキシン 2 受容体-G タンパク質複合体の動的性質の研究”, 分子シミュレーション討論会 11/29-12/1（ポスターのみオンラインで実施）
- Ayori Mitsutake, “Dynamical Analysis for Protein Folding Simulations using Relaxation Mode Analysis”, Pacificchem, 12/16-12/21, アメリカ（オンラインで実施）招待講演
- Ayori Mitsutake, “Stability analysis with solvent effect for protein folding and amino acid mutation using three-dimensional reference interaction site model (3D-RISM) theory”, Pacificchem, 12/16-12/21, アメリカ（オンラインで実施）招待講演
- Ayori Mitsutake, “Dynamical analysis for protein simulations using relaxation mode analysis”, ACS Spring Meeting 2022, 3/20-3/24 アメリカ（オンラインで実施）ポスター発表

(3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	2835	
Oakforest-PACS			
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			