

## 液体の統計力学理論による生体分子の機能解析

### Statistical mechanics analysis for biomolecular functions

吉田紀生

名古屋大学大学院情報学研究科複雑系科学専攻

#### 1. 研究目的

本申請課題では、主に以下の2つの課題に取り組む。

##### ① 高度に溶媒和効果を考慮した生体内電子移動理論の構築

生体系における電子移動反応は最も重要な生命素過程のひとつであり、呼吸代謝や光合成といった生体機能において中心的な役割を果たしている。このような過程において、特に水分子の分布や配向の変化そして分極といった応答は電子移動の反応性を支配する重要な要因である。本研究では、液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論を基盤として、電子状態理論および溶媒和ダイナミクス理論を組み合わせることで、高度に溶媒の応答を考慮した溶液内および生体内電子移動反応理論を構築する。

##### ② MD と 3D-RISM 理論による COVID-19 スパイクタンパク質と ACE2 タンパク質間相互作用におけるアロステリック効果の解明

新型コロナウイルスは、ウイルス表面のスパイク状のタンパク質を用いて、宿主細胞の ACE2 タンパク質へ特異的に結合し侵入する。そのため、スパイクタンパク質と ACE2 タンパク質の結合メカニズムを知ることは、抗ウイルス薬開発の重要な知見となる。

本研究では、液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論と分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、スパイク—ACE2 タンパク質結合におけるリガンド結合のアロステリック効果および、それに対する溶液の役割を明らかにすることを目的とする。

#### 2. 研究成果の内容

① 本年度は、これまでに開発した溶媒分極を取り入れた 3D-RISM 理論と電子状態理論との連成手法を用いた応用に取り組んだ。この手法を色素分子の光誘起電子励起反応へ応用し、溶媒応答が及ぼす影響を解明した。また、この手法に加えて、溶質分子の電子状態における相対論効果を取り込んだ新規手法を提案した。この方法により、溶液内分子の電子状態をより高度に記述することが可能となった。

② ACE2 と RBD の結合過程を、分子動力学シミュレーションと 3D-RISM 理論を用いて検討した。その結果、タンパク質結合過程は、タンパク質間の接近ステップと、それに続く局所的な構造再配向ステップからなることが示唆された。接近ステップでは、タンパク質が接近するにつれてタンパク質間相互作用エネルギーが減少し、一方、溶媒和自由エネルギーが増加することがわかった。タンパク質が

接近すると、まず ACE2 の糖鎖が RBD と水素結合を形成した。その後、タンパク質間の水素結合の数は急速に増加した。溶媒和自由エネルギーが増加したのは、タンパク質がパートナーに接近する際に脱溶媒和したためである。溶媒の空間分布関数から、RBD-ACE2 界面には水分子によって橋渡しされた水素結合が存在することがわかった。最後に、主成分分析の結果、ACE2 は顕著な構造変化を示したが、RBD には大きな変化がなかった。

### 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本申請研究では、液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論による解析が中心的な役割を果たしている。この 3D-RISM 理論と電子状態計算および分子シミュレーションを連成させて解く場合、電子状態変化あるいは溶質分子構造変化に対応した 3D-RISM 計算を変化に合わせて実行することが必要となる。この計算の実行のためには、多くの高速 3 次元フーリエ変換を連続して解く必要がある。本学際共同利用プログラムにおいて、高速な GPGPU 搭載機を利用することで、3D-RISM 計算の効率化・高速化が達成された。

### 4. 今後の展望

今後は、これまでに開発してきた高速 3D-RISM プログラムを基盤としてさらなる開発を行い、生体内液液相分離現象における水和の役割について研究を展開する。

### 5. 成果発表

#### (1) 学術論文

1. "Phase equilibrium of three-component liquid systems composed of water, alcohol and sodium chloride studied by the reference interaction-site model integral equation theory", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2023) 158, 084502 (DOI: 10.1063/5.0142256)
2. "Study of phase equilibria and thermodynamic properties of liquid mixtures using the integral equations theory: Application to water and alcohol mixtures", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2022) 157, 234502 (DOI: 10.1063/5.0131475 )
3. "Solvent effects in four-component relativistic electronic structure theory based on the reference interaction-site model", Kodai Kanemaru, Yoshihiro Watanabe, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, J. Comput. Chem., (2022) 44, 5-14 ( DOI: doi.org/10.1002/jcc.27009 )
4. "Computational Analysis of the SARS-CoV-2 RBD-ACE2-Binding Process Based on MD and the 3D-RISM Theory", Norio Yoshida, Yutaka Maruyama, Ayori Mitsutake, Akiyoshi Kuroda, Ryo Fujiki, Kodai Kanemaru, Daisuke Okamoto, Alexander E. Kobryn, Sergey Gusarov,

Haruyuki Nakano, J. Chem. Info. Model. (2022) 62, 2889-2898 (DOI: doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00192)

(2) 学会発表

1. “Molecular Solvation Theory for Material Design”, 10th edition of the conference of the Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Quy Nhon, Veitnam, 2023 年 2 月 19 日, Norio Yoshida
2. “Molecular Solvation Theory for Material Design”, The 4th International Conference on Materials Research and Innovation (ICMARI), 2022 年 12 月 15 日, Bangkok, Thai, Norio Yoshida
3. “Development of a hybrid method of three-dimensional reference interaction-site model theory and quantum chemical electronic structure theory for biomolecules”, International Congress on Pure & Applied Chemistry, 2022 年 11 月 22 日, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysi, Norio Yoshida
4. “Development of theory of solvation and fluctuation of biomolecule”, Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on Protein Structure and Function and the 7th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", 2022 年 9 月 16 日, Seoul, Korea, Norio Yoshida
5. “Development of a solvent-polarizable three-dimensional reference interaction-site model theory,” WATOC 2020 12<sup>th</sup> Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, 2022 年 7 月 7 日, Vancouver, Canada, Norio Yoshida and Tsuyoshi Yamaguchi
6. “STATISTICAL MECHANICS THEORY OF BIOMOLECULAR SOLVATION,” The 25th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE25), 2022 年 6 月 10 日, Khon Kaen, Thai, Norio Yoshida

(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	
Wisteria/BDEC-01			

※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。