

## 動的溶液環境における天然変性タンパク質自己凝縮過程の理論研究

### Theoretical study of self-condensation of intrinsically disordered proteins in dynamic solution environment

吉田紀生

名古屋大学大学院情報学研究科

#### 1. 研究目的

細胞内には、特定のタンパク質が集まることで機能を発現する「膜のないオルガネラ（非膜オルガネラ）」と呼ばれる構造体が存在する。近年、この構造体形成を液-液相分離現象として捉え、生体過程・機能を理解するといった研究が盛んになされている。非膜オルガネラ形成の制御には温度や溶液組成などの環境因子が関与しており、そのなかで、近年アデノシン三リン酸（ATP）が、タンパク質凝集を抑制する能力を持つ「生物学的ハイドロトロープ」であるという仮説が提唱された。しかし、そのメカニズムが ATP との直接的な相互作用によるものなのか、水やイオンを介して溶液構造を変化させた結果によるものなのか、といった化学物理的基盤が未解明のままである。そこで本研究では、統計力学に基づく生体分子の溶媒和理論である 3D-RISM 理論を用いて、生体内で ATP がどのようにタンパク質凝集を制御するのか、その化学物理的作用機序を統計力学的に理解することを目指す。

#### 2. 研究成果の内容

本年度はまず統計力学理論により溶媒効果を考慮したタンパク質の効率的構造サンプリング手法（hybrid Monte-Carlo/3D-RISM 法(HMC/3D-RISM 法)）の開発を行った。この HMC/3D-RISM 法では、hybrid Monte-Carlo 法の枠組みのもと、分子シミュレーションと 3D-RISM 計算を交互に実施することで、3D-RISM のハミルトニアンを満たしたアンサンブルのもとでのタンパク質構造サンプリングを実現した。類似した手法に MD/3D-RISM 法などがあげられるが、それらに比較して同じ計算コストで長時間の構造サンプリングを可能としている。また、3D-RISM 理論による水和自由エネルギー計算では、排除体積効果の高精度見積のための補正法（圧力補正法）があるが、この補正項を含む自由エネルギー表式の解析的自由エネルギー微分は知られていない。そのため、MD/3D-RISM 法によるサンプリングでは、この圧力補正を考慮したアンサンブルを得ることはできないが、HMC/3D-RISM 法では自由エネルギー微分の計算が不要なため、任意の自由エネルギー表式を使うことができる点も長所としてあげられる。

さらに、この理論開発と同時に高速な 3D-RISM コードを利用可能なプログラムパッケージの開発を行った。(RISMiCal パッケージ) このプログラムでは、1次元 RISM、3D-RISM、および GPU 版 3D-RISM コードを利用することが可能である。

#### 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本研究で開発された HMC/3D-RISM 法では、分子シミュレーションと 3D-RISM 計算を交互に行うことで、生体分子の効率的構造サンプリングを実現している。この計算手法の律速段階は 3D-RISM 計算であり、この高速化がサンプリング効率の向上には不可欠である。我々はマルチ GPU に対応した超高速 3D-RISM コードを開発し、スーパーコンピュータ Cygnus 上に実装を行った。このように、学際共同利用プログラムにより提供された Cygnus コンピュータは必要不可欠な役割を果たしている。

#### 4. 今後の展望

今年度開発した手法およびプログラムを用いて具体的なタンパク質凝集過程の解析を行う。対象として  $\alpha$ -シヌクレインを選び単量体、多量体間の自由エネルギー変化とそれに及ぼす溶液環境の役割を解明する。

#### 5. 成果発表

##### (1) 学術論文

- ① Coexistence of two coacervate phases of polyglycine in water suggested by polymer reference interaction site model theory, *J. Chem. Phys.* 159, 245101, DOI:10.1063/5.0185157, (2023) Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, and Norio Yoshida
- ② Assessment of the Applicability of the LFC/3D-RISM-SCF Scheme for pKa Prediction in Methanol Solutions, *Chem. Lett.*, 53, upad009, DOI:10.1093/chemle/upad009, (2024) Ryo Fujiki, Toru Matsui, Yasuteru Shigeta, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano
- ③ Selective molecular recognition of amino acids and their derivatives by cucurbiturils in aqueous solution: an MD/3D-RISM study, *J. Mol. Liquids*, 385, 122503, DOI:10.1016/j.molliq.2023.122503, (2023), Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug, and Norio Yoshida
- ④ Effects of intramolecular chain conformation on the hydration and miscibility of polyethylene glycol in water studied by means of polymer reference interaction site model theory, *J. Chem. Phys.*, 159, 44901, DOI:10.1063/5.0159130, (2023) Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida
- ⑤ Tuning the ATP-ATP and ATP-disordered protein interactions in high ATP concentration by altering water models, *J. Chem. Phys.*, 159, 35102, DOI:10.1063/5.0158046, (2023), Toshifumi Mori, Norio Yoshida
- ⑥ A method for protein structure sampling under three-dimensional reference interaction site model solvation based on hybrid Monte Carlo framework, *J. Mol. Liquids*, 385, 122418,

DOI:10.1016/j.molliq.2023.122418, (2023) Norio Yoshida, Tsuyoshi Yamaguchi

- ⑦ Influence of angular momentum and thermostat on molecular dynamics simulation of single chain conformation in implicit solvent, *J. Mol. Liquids*, 385, 122311, DOI:10.1016/j.molliq.2023.122311, (2023), Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida
  - ⑧ Theoretical Analysis of the Role of Water in Ligand Binding to Cucurbit[n]uril of Different Sizes, *J. Phys. Chem. B*, 127, 3651-3662, DOI:10.1021/acs.jpcc.3c00343, (2023) Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug, and Norio Yoshida
  - ⑨ RISMical: a software package to perform fast rism/3d-rism calculations, *J. Comput. Chem.*, 45, 1470-1482, DOI:10.1002/jcc.27340, (2024) Yutaka Maruyama, Norio Yoshida
- (2) 学会発表
- ① Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation 5th international conference on materials research and innovation (ICMARI2023), 2023, 12 月 14~15 日, Maruay Garden Hotel, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida 招待講演
  - ② Statistical mechanics approach for chemical and biological processes in solution, 令和 5 年度化学系学協会東北大会及び日本化学会東北支部 80 周年記念国際会議・物理化学コロキウム, 2023, 9 月 8 日, 東北大学青葉山コモンズ、仙台、宮城, Norio Yoshida 招待講演
  - ③ DEVELOPMENT OF MOLECULAR THEORY OF SOLVATION FOR BIOMOLECULAR SYSTEMS ANSCSE26, 2023, 7 月 8 日, Patthaya, Thailand, Norio Yoshida 招待講演
  - ④ 生体分子の溶媒和理論に基づく溶液内分子の電子状態理論の構築と応用, 第 35 回 DV-X $\alpha$  研究会, 2023, 9 月 7 日, 九州工業大学戸畑キャンパス, 北九州市, 吉田紀生 招待講演
  - ⑤ 生体分子の構造と相互作用解析のための液体の統計力学理論開発 第 23 回日本蛋白質科学会年会, 2023, 7 月 7 日, 名古屋国際会議場, 名古屋市, 吉田紀生 招待講演
  - ⑥ 液体の統計力学理論に基づく生体分子モデリングのためのマルチスケール手法の開発, 第 4 回生体分子シミュレーション・モデリング研究会, 2023, 11 月 15 日, 名古屋国際会議場, 名古屋市 吉田紀生 招待講演
  - ⑦ Statistical Mechanics Analysis for Biomolecular Functions, 15th symposium on Discovery, Fusion, Creation of New Knowledge by

Multidisciplinary Computational Sciences, 2023, 10 月 2~3 日, つくば国際会議場, Norio Yoshida 招待講演

- ⑧ Development of molecular theory of solvation for biomolecular systems, 第 61 回日本生物物理学会年会, 2023, 11 月 15 日, 名古屋国際会議場, 名古屋市, Norio Yoshida

(3) その他

- ① なし

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	○	3,500	
Pegasus			
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。