

## 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タンパクの安定性解析を行うシステムの構築を行う。特に、3D-RISM 理論を用いてアミノ酸毎の安定性について解析を行う。また、実験研究者と共同研究をすることにより、大規模なタンパク質、核酸などの生体高分子の分子シミュレーションを実行して、ダイナミクスや安定性についての知見を得る。特に膜タンパク質に関しては、睡眠に重要なタンパク質であるオレキシン 2 受容体について研究を進める。

#### 2. 研究成果の内容

今年度は、小タンパク質である 20 残基からなる Trp-Cage というタンパク質のフォールディング過程の際に重要なアミノ酸についての知見を得る研究をした。Shaw らにより公開されている Trp-Cage のフォールディングシミュレーションのトラジェクトリを入手して、これまで、本計算機センターの計算機で、チューニングされた 3D-RISM 理論のプログラムを用いて、フォールディング過程での溶媒効果も含めたアミノ酸の安定化について詳細に調べた。フォールディング中の疎水相互作用や水素結合の安定化に関する知見を得た。また、新規の大規模なシミュレーションシステムの構築を行ったり、これまでの成果を論文としてまとめることを行なった。

#### 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

3D-RISM 理論のプログラムの高速化により大量のトラジェクトリーのエネルギーを計算することができるので、アンサンブルとしてのエネルギーの解析ができ、大変意義である。また、GPU は AMBER などの既存のタンパク質のプログラムを高速に実行することができるため、大規模な計算を継続的に実行できる。

#### 4. 今後の展望

実験研究者と共同研究をしている成果をまとめていきたい。また、AMBER などをインストールして、サンプリング手法を導入するなど大規模な計算を実施していく。糖鎖やリン酸基に修飾されたより複雑なタンパク質系などの解析も行なっていく。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- “Effect of Main and Side Chains on the Folding Mechanism of the Trp-Cage Miniprotein”, Y. Maruyama and A. Mitsutake, 46, 43827-43835 (2023)

(2) 学会発表（招待講演、受賞関係の発表のみ）

- 光武 亜代理、”分子シミュレーションを用いたタンパク質の動的構造変化の理解”，日本蛋白質科学会、2023 年 6 月、名古屋
- S. Yokoi and A. Mitsutake, “Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in OX2R Activation”, 34th IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2023), 2023 年 8 月、神戸  
(Taylor & Francis Molecular Simulation Prize を受賞)
- A. Mitsutake, “Investigating Protein Dynamics Using Relaxation Mode Analysis”, TACC2023、2023 年 9 月、北海道
- A. Mitsutake, “Investigating Stability and Dynamics of Orexin 2 Receptor using Relaxation Mode Analysis and 3D-RISM Theory”, ICMS2023、2023 年 10 月、Taiwan
- Y. Maruyama and A. Mitsutake, “Protein Folding Simulations with Relaxation Mode Analysis and 3D-RISM Theory” , The 21st KIAS Conference on Protein Structure and Function、2023 年 10 月、韓国
- S. Yokoi and A. Mitsutake, “Structural and Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in Activation of Orexin 2 Receptor”, 情報計算化学生物(CBD)学会 2023 年大会、2023 年 10 月、東京  
(Excellent Presentation Award を受賞)
- A. Mitsutake, “Investigating Stability and Dynamics of Class A GPCRs (OX2R) using Molecular Dynamics Simulations” 日本生物物理学会、2023 年 11 月、名古屋
- 横井 駿、光武 亜代理、”大規模分子シミュレーションを用いたオレキシン 2 受容体における活性化メカニズムの計算論的洞察”、第 37 回分子シミュレーション討論会、2023 年 12 月、福井（学生優秀発表賞を受賞）

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	○	7,000	
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。			