

## 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

上記の目的に向けて、まずこの様な動的溶液環境化での生体分子の構造サンプリング手法を開発する。溶液環境の記述について液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論を用いる。昨年度の申請において 3D-RISM 理論による効率的なタンパク質構造サンプリング手法としてハイブリッドモンテカルロ法を用いた HMC/3D-RISM 法を開発した。ハイブリッドモンテカルロ法では、計算コストの低いハミルトニアンに基づくサンプリングをもとに計算コストの高いハミルトニアンに対応するサンプリングを行う事ができる。これまで開発した HMC/3D-RISM 法では、計算コストの低いハミルトニアンとして一般化ボルン(GB)法を溶媒項として採用した。これにより、高速で 3D-RISM ハミルトニアンを満たすタンパク質の構造サンプリングが実現された。しかし、GB 法では複雑な溶液環境を扱うことができないため、本研究の目指す動的溶液環境への応用は難しい。これは、溶媒項が大きく変わると、モンテカルロ法の受理率が下がり、結果としてサンプリング効率が低下するためである。

そこで、サンプリングにも 3D-RISM 法を採用したあらたな HMC/3D-RISM 法を開発する。3D-RISM と MD 法の組み合わせ法としては MD/3D-RISM 法が開発されて

いる。この方法では、3D-RISM の計算頻度を下げするために、数回～十数回の MD ステップごとに 3D-RISM を計算し溶媒和項を計算するマルチタイムステップ法がとられている。マルチタイムステップ法では、溶媒和項を外挿法を用いて近似するため、大きなタイムステップをとると誤差が拡大するという欠点がある。今回提案する HMC/3D-RISM 法では、この大きなタイムステップをとった場合の統計誤差をモンテカルロ法を用いることで修正することができる。2024 年度は、HMC/3D-RISM 法の基礎部分の構築と、溶媒和自由エネルギーの圧力補正法に対する溶質の原子座標についての解析的一次微分表式の導出およびその近似解法の性能評価を行った。

もう一つのプロジェクトとして、MD と 3D-RISM を組み合わせた手法による、アミノ酸 4 量体（テトラペプチド）の全配列組み合わせに対する溶液中の構造サンプリングおよび溶媒和熱力学量の算出を行う。天然変性タンパク質の自己凝集には構成アミノ酸配列の親水性・疎水性が重要な役割を果たしていることが指摘されている。そこで本研究ではアミノ酸 4 つを一つの配列グループと見なしてその水和物性をデータベース化することでタンパク質全体の凝集能を予測するモデルの構築を目指す。具体的にはレプリカ交換 MD によりテトラペプチドの構造サンプルを行い、得られた構造に対して 3D-RISM 計算を行うことでその水和物性を取得する。テトラペプチドの配列は  $20^4=16$  万配列あり、これを網羅的に全て計算することとする。2024 年ですでに 50% 程度の実行が終了しており、2025 年度はテトラペプチドの網羅的計算を引き続き実施する。

### 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本研究の核となる 3D-RISM プログラムは GPU・マルチ GPU に対応し、Pegasus に対応したチューニングを行うことで、超高速な 3D-RISM 計算ひいては効率的なタンパク質構造サンプリングを実現した。また、テトラペプチドの網羅的の軌跡データベース構築においても不可欠な役割を果たした。

### 4. 今後の展望

今後は、有限濃度の ATP 水溶液を扱えるように 3D-RISM 理論の改良を行う。現在、3D-RISM の数値計算において、有限濃度で扱うことのできる溶質・溶媒は比較的小さな分子に限られる。そこで、3D-RISM のクロージャーを工夫することで ATP の様な複雑分子を扱えるように改良を行う。

これらを元に、複雑な動的溶液環境化での生体分子の構造サンプリング手法を構築し、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。

### 5. 成果発表

(1) 学術論文

1. "Influence of Water/Ethanol Mixing Ratio on Gemcitabine Binding to Cucurbit-7-uril Based on Molecular Dynamics Simulations and Three-Dimensional Reference Interaction Site Model", Natthiti Chiangraeng, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, Apinpus Rujiwatra, Piyarat Nimmanpipug, *J. Chem. Info. Model.* (2025) in press
2. "Why is Dimeric 3D Domain Swapping in Antibody Light Chains Missing from the Solution? Atomistic Insights Mechanisms", Lian Duan, Kowit Hengphasatporn, Takahiro Sakai, Ryo Fujiki, Norio Yoshida, Shun Hirota, Yasuteru Shigeta, *J. Phys. Chem. B.* (2024) 128, 9086-9093 (DOI: 10.1021/acs.jpcc.4c03234)
3. "Redesign of a thioflavin-T-binding protein with a flat  $\beta$ -sheet to evaluate a thioflavin-T-derived photocatalyst with enhanced affinity", Yuina Miura, Sae Namioka, Atsushi Iwai, Norio Yoshida, Hiroyuki Konno, Youhei Sohma, O Motomu Kanai, Koki Makabe, *Int. J. Biol. Macromol.*, (2024) 269, 131992. (DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131992)
4. "RISMical: a software package to perform fast rism/3d-rism calculations", Yutaka Maruyama, Norio Yoshida, *J. Comput. Chem.*, (2024) 45, 1470-1482 (DOI: 10.1002/jcc.27340)

(2) 学会発表

1. "Recent development of the solvation theory of biomolecules," The Sugadaira Winter Workshop 2025 on the role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter, 2025 年 1 月 8-13 日(9 日), 明治大学菅平セミナーハウス, [Norio Yoshida](#)
2. "Development of in-silico material design tool based on the molecular theory of solvation", 6th International Conference on Materials Research and Innovation (ICMARI), 2024 年 12 月 18-19 日(19 日) Centra Grand Hotel, Bangkok, Thailand, [Norio Yoshida](#)
3. "Theory of molecular solvation for bio/nano-material design", Thailand-Japan Symposium for Chemistry, 2024 年 11 月 3 日 Chiangmai University, Chiangmai, Thailand, [Norio Yoshida](#)
4. "Development of multi-scale theory for molecular liquids", Chula Mini-Symposium on Protein Dynamics in Living System, 2024 年 9 月 13 日, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, [Norio Yoshida](#)
5. "Development of multi-scale theory for molecular liquids", Workshop on Biomaterial design inspired by the origin of life caused by liquid-liquid

- phase separation in dynamic solution environment, 2024 年 9 月 9 日～12 日(9 月 10 日), Kasetsart University, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida
6. “Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation,” International Congress on pure & applied chemistry (ICPAC MONGOLIA 2024), 2024 年 8 月 28 日～9 月 1 日(8 月 29 日), Holidayinn Ulaanbaatar, Ulaanbaatar, Mongolia, Norio Yoshida
  7. “Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation,” The 27th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE27), 2024 年 7 月 30 日～8 月 3 日(7 月 31 日), Chulalongkorn University, Bangkok Thailand, Norio Yoshida
  8. “バイオ高分子の溶媒和解析手法の開発と応用”, スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム DDCoMS 公開シンポジウム, 2025 年 3 月 7 日, 東北大学金属材料研究所, 吉田紀生, 山口毅, 金丸恒大, 松井優成
  9. “液体の統計力学理論と分子シミュレーションによる生体分子の機能と構造の理論研究”, 膜-チャンネル研究会, 2024 年 6 月 29 日, AOSSA 福井, 福井市 吉田紀生
  10. “Theoretical study on the solvation biomolecules by the RISM/3D-RISM theory,” 第 24 回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ W08 Exploring Protein Self-Condensation Mechanisms in Dynamic Solution Environments: New Perspectives and Future Vision, 2024 年 6 月 11 日～13 日 (12 日) 札幌国際会議場, 札幌市, 吉田紀生, 山口毅

(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	移行*	追加配分
Cygnus				
Pegasus	○	1800	0	0
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。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				