

課題名(タイトル):

## 大規模生体分子系におけるマルチレゾリューション手法の開発

利用者氏名:

○田村 康一(1)、岩橋-小林 千草(1)、Jaewoon Jung(1,2)、信夫 愛(1)、Chen Tan(1)、George Pantelopulos(1,3)

理研における所属研究室名:

(1) 計算科学研究センター 粒子系生物物理研究チーム

(2) 開拓研究本部 杉田理論分子科学研究室

(3) ボストン大学化学科

### 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本研究課題では、機能に関わるタンパク質の大規模構造変化を明らかにすることを目的としている。そこで我々は、所属チームで開発中の分子動力学法(MD)ソフトウェア GENESIS を基盤に、反応経路解析手法などの計算手法、粗視化モデルの開発などを行ってきた。これらの手法を組み合わせ、広い構造空間をサンプリングしながら、反応経路の原子論的な解析と、更に自由エネルギープロファイルの取得といった、一連のマルチレゾリューション手法の構築を目指している。これまでの研究で、プログラムの開発、力場パラメータの精製、シミュレーションプロトコルの最適化を行った。具体的には、以下の 3 つの研究を行なった。

- 1) マルチレゾリューション手法の開発(担当:岩橋-小林、信夫、Tan)
- 2) gREST 法による脂質二重膜中のヘム拡散のシミュレーション(担当:田村, Pantelopulos)
- 3) Development of improved MD integration(担当:Jung)

### 2. 具体的な利用内容、計算方法

#### 1) マルチレゾリューション手法の開発

本年度は、より複雑な反応、さらには生体システムに適用すべく、以下の項目を研究室で開発中の MD プログラム GENESIS に対して行った。1) 結晶構造から得られたドメイン運動情報を粗視化モデルのパラメータに利用するモデル(Domain Motion Enhanced model)を基にして、複数の反応状態間を遷移可能な粗視化モデル、さらにパラメータを効率よく求める手法の開発を行った。2) 京都大学の高田教授らにより開発されたタンパク質モデル(AICG2+モデル)、DNA モデルなどを新たに GENESIS に導入し、複合体モデルを計算可能とした。

#### 2) gREST 法による脂質二重膜中のヘム拡散のシミュレーション

本研究課題では、脂質二重膜中におけるヘム(図 1)の拡散を効率よくシミュレーションするために、拡張アンサンブル手法の一種である gREST 法を適用する。ヘムのパラメータは、前年度までに決定した量子化学計算に基づく電荷を使用する。脂質・水のパラメータはそれぞれ CHARMM36 と TIP3P である。gREST のシミュレーションは当研究室で開発している GENESIS で行う。計算は BigWaterfall の 24 ノードを 1 単位で用いる。

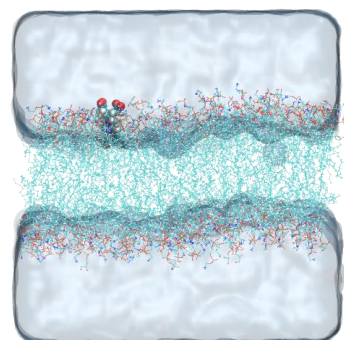


図 1 脂質二重膜中のヘム

#### 3) Development of improved MD integration

In this fiscal year, we developed an improved MD integrator based on (1) accurate temperature and pressure evaluations, (2) efficient multiple time step (MTS) integration and (3) a new hydrogen mass repartitioning scheme. Based on this, we tested structural, dynamic and free energy outputs. It is revealed that the new hydrogen mass repartitioning improves the stability even extending the time step up to 5 fs and conserves dynamics better. In addition, the new integration also shows reliable structural properties and free energy.

### 3. 結果

#### 1) マルチレゾリューション手法の開発

まず、複数の反応経路を遷移可能なモデルに関しては、複数の水溶性タンパク質において、効率的なパラメータ決定手法の開発に成功した。[Shinobu2019]また、新たな粗視化モデル(AICG2+, DNA モデル)の導入を行った。また、これらの導入によりタンパク質-核酸からなるより複雑なモデルの計算も可能とした。(図 2)

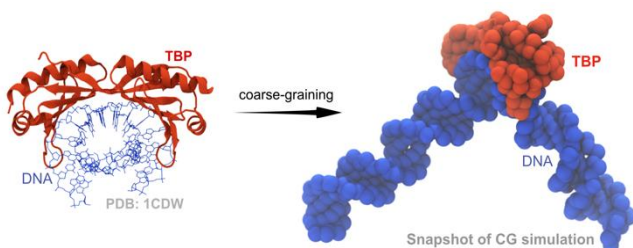


図 2: DNA 結合タンパク質の粗視化モデル

#### 2) gREST 法による脂質二重膜中のヘム拡散のシミュレーション

gREST 法では、ポテンシャルエネルギーの一部をスケールリングすることで効率的なサンプリングを可能にする。そこで、以下の 3 つのパターンについて、gREST シミュレーションを行った。1: 二面角と LJ 項をスケールリング。2: LJ 項のみをスケールリング。3: 静電ポテンシャル項のみをスケールリング。全ての計算でレプリカ数は 12 とした。

1:については、レプリカの最高温度は 475.5 K、レプリカ間の温度差は約 12 K となった。2: については、最高温度は 444.1 K、温度差は約 10 Kであった。3: については、最高温度は 328.2 K、温度差は約 2 K であった。これらの内、最高温度が最も高くなった 1: において、ヘムの拡散の若干の効率化が見られた。

#### 3) Development of improved MD integration

From tests carried on RIKEN Hokusai, the new hydrogen mass repartitioning reproduces stable local structures (Figure 3). By comparing the structures of DPPC lipid molecules using 2 fs and 5 fs (or 3.5 fs with MTS), we found no difference. MD simulations of soluble proteins and membranes show that our new hydrogen mass repartitioning scheme does not change translational and rotational diffusion coefficients. By comparing the free energy of chignolin protein, large time step with our integration keeps the free energy values, too (Figure 3, right).

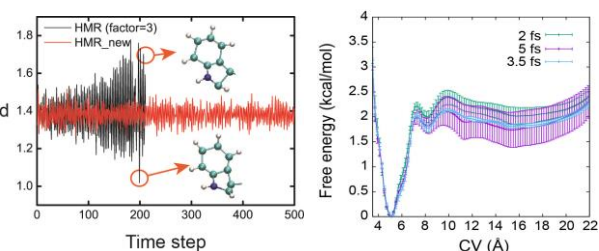


Figure 3. The bond length in a Tryptophan side chain using existing (HMR) and our new scheme (left) and free energy profile using 2 fs and 5 fs time steps.

### 4. まとめ

#### 1) マルチレゾリューション手法の開発

今年度は、複雑な構造変化を記述するタンパク質の粗視化モデルに対して最適なパラメータを決定する手法を開発した。更に DNA モデルなどを新たに GENESIS に導入することでタンパク質-核酸などの複合体を計算可能とした。

#### 2) gREST 法による脂質二重膜中のヘム拡散のシミュレーション

本年度は gREST 法によるヘム拡散のシミュレーションを行い、最も効率の良いパラメータの探索を行った。スケールリングするエネルギー関数として二面角と LJ 項を選択した場合に、若干の効率化が観察できた。

#### 3) Development of improved MD integration

We developed new scheme of HMR with increased numerical stability and found that the new scheme can increase the time step more than twice while keeping accuracy.

### 5. 今後の計画・展望

今年度の開発により、タンパク質だけでなく、DNA などの他の分子種に対する粗視化モデルが GENESIS に導入された。今後は、GENESIS の粗視化モデルプラットフォームの一環として更なる開発、整備を行い、近日中の一般公開を目指す。

2019 年度 利用研究成果リスト

**【雑誌に受理された論文】**

Shinobu, A.; Kobayashi, C.; Matsunaga, Y.; Sugita, Y. Building a macro-mixing dual-basin Gō model using the Multistate Bennett Acceptance Ratio. *Biophysics and Physicobiology*, **2019**, *16*, 310-321. 査読有

Tamura, K.; Sugimoto, H.; Shiro, Y.; Sugita, Y. Chemo-Mechanical Coupling in the Transport Cycle of a Heme ABC Transporter. *The Journal of Physical Chemistry B*, **2019**, *123*, 7270-7281. 査読有

**【口頭発表】**

Jung, J. “Optimal temperature and pressure evaluations for an MD integration with a large time step”, The 5th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2019), Jeju, Korea, Nov. 3-6 (2019)

田村康一 “へム輸送体によるへム鉄取り込みの全容解明” 第 6 回「京」を中核とする HPCI システム利用研究課題 成果報告会 品川 2019 年 11 月 1 日

**【ポスター発表】**

Tamura, K.; Sugita, Y. Free Energy Analysis for the Conformational Changes of a Heme ABC Transporter BhuUV-T. The 5<sup>th</sup> International Conference on Molecular Simulation (ICMS2019) Po-T05-087 Jeju 2019 年 11 月

Jung, J. “A new MD integration enabling large time step from accurate temperature and pressure evaluations”, The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Miyazaki, Sep. 24-26 (2019)

Tamura, K.; Sugita, Y. Free Energy Analysis for the Conformational Changes of a Heme ABC Importer BhuUV-T. 第 57 回日本生物物理学会年会 2Pos046 宮崎 2019 年 9 月