

課題名(タイトル):

## 大規模生体分子系におけるマルチスケールシミュレ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), Chen Tan(1)

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

## 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

本研究課題は、大規模生体分子系におけるタンパク質の機能発現の仕組みを分子レベルで解明することを目的としている。そのために、所属チームでは分子動力学(MD)ソフトウェア GENESIS を独自に開発し、HOKUSAI を含む様々なプラットフォーム上で最適化している。これまでの研究で、プログラムの開発、アルゴリズムと相互作用ポテンシャルの発展、粗視化モデルの開発と膜タンパク質の構造変化の研究を行なった。具体的には以下の 4 つの研究を行なった。

1) Development of group temperature/pressure evaluations and its test with a large time step(担当: Jung)

2) イオン・リガンドとの相互作用ポテンシャル、計算手法の開発(担当: 岩橋-小林)

3) Coarse-grained (CG) simulation method development in GENESIS and applications to the phase behavior of intrinsically disordered proteins (IDPs)(担当: Tan)

4) 排出型ヘム輸送体の構造変化経路解析(担当: 田村)

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

1) Development of group temperature/pressure evaluations and its test with a large time step

In this fiscal year, we developed group-based temperature and pressure (group T/P) evaluations in isothermal-isobaric molecular dynamics simulations. It is based on the accurate temperature and pressure evaluations in previous fiscal years. It increases the overall performance by avoiding iterations in thermostat and barostat updates. It also enables us to perform multiple time step integration where time-consuming updates are considered less frequently. We tested our developed scheme on RIKEN supercomputer, finding that it is reliable up to 3.5 fs for multiple time step integration and 5 fs for conventional integration.

2) イオン・リガンドとの相互作用ポテンシャル、計算手法の開発

本年度は、タンパク質等の生体高分子とイオン・リガンドとの相互作用をより正確に記述する相互作用ポテンシャルや計算手法の開発・導入を行った。具体的には2価のイオンでカルシウムイオンの多点モデル(Zhang *et al. Nat. Comm.* 11, 922 (2020))を研究室で開発中の MD プログラム GENESIS に導入した。水中、膜タンパク質であるカルシウムイオンポンプのシステムにおいて MD 計算を行った。

3) Coarse-grained (CG) simulation method development in GENESIS and applications to the phase behavior of intrinsically disordered proteins (IDPs)

We have implemented the latest CG models for protein (AICG2+), DNA (3SPN.2C), RNA (structure-based) in GENESIS. We also introduced the PWMcos model for protein-DNA sequence-specific recognition. Particularly, we also employed a knowledge-based model for the intrinsically disordered protein. After the development of these models and simulation methods, we fine-tuned the parallelization scheme to optimize the computational efficiency. Finally, we applied these CG simulation methods to study the phase behaviors of the IDPs in different biological processes.

4) 排出型ヘム輸送体の構造変化経路解析

本研究課題では、排出型ヘム輸送体の構造変化パスウェイを求めるために、ストリング法を適用する。シミュレーションの系には、排出型ヘム輸送体、脂質、水、イオンが含まれており、総原子数は約 320,000 である。力場パラメータは CHARMM36/TIP3P を採用した。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 64 ノードを 1 単位で使用する。

## 3. 結果

1) Development of group temperature/pressure evaluations and its test with a large time step

From the tests, we first observed that group T/P reduces errors from inaccurate temperature and pressure evaluations. The main reason of the error reduction comes from the fact that group T/P does not consider vibrational motions within the hydrogen group. Second, we found that our newly developed integration scheme shows the same physical properties of lipids up to 5 fs with conventional integration and up to 3.5 fs with multiple time step integration (Figure 1). Group-based evaluation does not affect the accuracy if accurate temperature/pressure evaluations are assigned. Finally, we found that our new integration scheme increases the performance more than twice by avoiding iterations in thermoat/barostat updates and allowing the large time step.

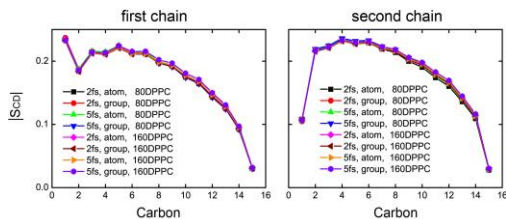


Figure 1. Order Parameter of the first and second chains of DPPC lipids

2) イオン・リガンドとの相互作用ポテンシャル、計算手法の開発

水中のカルシウムイオンに関して水分子との配位数、平均結合距離の確認を行った。従来の力場(Li *et al.* *JCTC* **9**, 2733, (2013))では 8 配位であったが、今回導入した力場では 7 配位となっていることを確認した(図 2)。また膜タンパク質であるカルシウムイオンポンプにも導入し、カルシウムイオン-タンパク質間の相互作用の解析を行った。

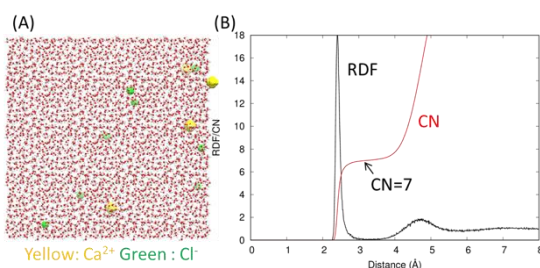


図 2. (A) KCl 水溶液 (B)カルシウムイオンに対する水分子

の動径分布関数(黒)と配位数(赤)

3) Coarse-grained (CG) simulation method development in GENESIS and applications to the phase behavior of intrinsically disordered proteins (IDPs)

3.1) We have finished the developments of the CG models in GENESIS and is preparing for the new release of the code.

3.2) We applied our CG models to simulate a new class of IDPs, the HERO proteins, which have been proposed to be able to prevent the harmful condensation in cells. As a control, we also simulated a typical phase-separating IDP, the FUS. Our simulation results clearly show the different sequence-dependent properties of these two different IDPs that FUS forms condensation during the simulations while HERO proteins remain in the sparse state (Figure 3).

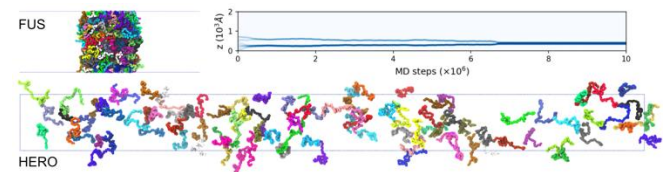


Figure 3. Different phase behaviors of FUS and HERO proteins. Top left: final structure of FUS condensation; top right: time series of FUS density (represented by blue intensity); bottom: representative structure of HERO proteins in the simulations.

4) 排出型ヘム輸送体の構造変化経路解析

ストリング法による構造変化パスウェイの最適化は 2 段階で行なった。まず、束縛ポテンシャルの力の定数を 0.1 kcal/mol/Å<sup>2</sup> とし、レプリカあたり 3 ns の MD を行うことでパスウェイを緩和させた。次に、力の定数を 100 kcal/mol/Å<sup>2</sup> とすることで、精確に見積もられた自由エネルギー勾配に従ってパスウェイを最適化した。図 4 に、2 段階目の最適化の様子を示す。レプリカあたり 10 ns の MD によってパスウェイが収束していることが確認できた。

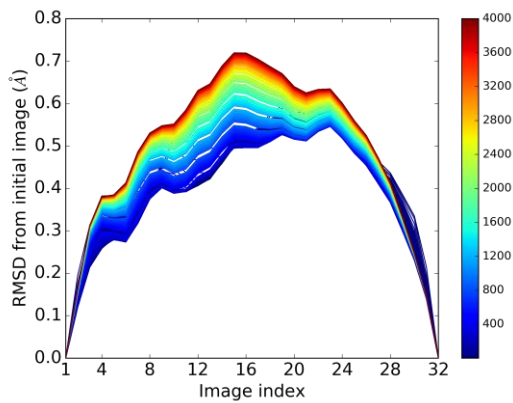


図 4 スtring法におけるパスウェイの最適化

#### 4. まとめ

##### 1) Development of group temperature/pressure evaluations and its test with a large time step

We developed group-based temperature and pressure evaluation scheme and tested on RIKEN Hokusai. It allows us to perform MD with a large time step without any loss of accuracy.

##### 2) イオン・リガンドとの相互作用ポテンシャル、計算手法の開発

タンパク質等の生体高分子とイオン・リガンドとの相互作用をより正確に記述する相互作用ポテンシャルや計算手法の開発・導入を行った。本年度は2価のイオンでカルシウムイオンの多点モデル(Zhang et al. Nat. Comm. 11, 922 (2020))を MD プログラム GENESIS に導入した。さらに水溶液中、カルシウムイオンポンプのシステムを用いてイオンの相互作用の解析を行った。

##### 3) Coarse-grained (CG) simulation method development in GENESIS and applications to the phase behavior of intrinsically disordered proteins (IDPs)

We have utilized Hokusai for our development of CG methods in GENESIS and have applied them to the studies of cutting-edge biophysical phenomena such as phase separation of IDR.

##### 4) 排出型ヘム輸送体の構造変化経路解析

String法により、排出型ヘム輸送体の構造変化パスウェイの最適化を行なった。計算には HOKUSAI BigWaterfall の 64 ノードを使用した。レプリカあたり合計 13 ns の最適化シミュレーションにより、パスウェイを自由エネルギー的に

最適化できた。

#### 5. 今後の計画・展望

来年度以降は、開発中のイオン相互作用モデルや、RNA とタンパク質の相互作用を記述する粗視化モデルの GENESIS への実装と、各種プラットフォームへの最適化を行い、一般公開を目指す。さらに、実装したモデルを用いた大規模計算により、タンパク質分子機能の解析を行う。

2020 年度 利用研究成果リスト

**【雑誌に受理された論文】**

Jung, J.; Sugita, Y. Group-based evaluation of temperature and pressure for molecular dynamics simulation with a large time step. *The Journal of Chemical Physics*, **2020**, *153*, 234115. 査読有

Tan, C.; Jung, J.; Kobayashi, C.; Sugita, Y. A singularity-free torsion angle potential for coarse-grained molecular dynamics simulations. *The Journal of Chemical Physics*, **2020**, *153*, 044110. 査読有

Tamura, K.; Sugita, Y. Free Energy Analysis of a Conformational Change of Heme ABC Transporter BhuUV-T. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, **2020**, *11*, 2824-2829. 査読有

**【口頭発表】**

Tamura, K. Theoretical Study on the Transport Cycle of the Heme ABC Transporter BhuUV-T. 第 58 回日本生物物理学会年会, オンライン, 2020 年 9 月.

**【ポスター発表】**

Jung, J.; Kobayashi, C.; Kasahara, K.; Tan, C.; Feig, M.; Sugita, Y. New parallel computing algorithm of molecular dynamics for extremely huge scale biological systems. 第 34 回分子シミュレーション討論会, Online, 2020 年 12 月.

Jung, J.; Kobayashi, C.; Kasahara, K.; Tan, C.; Feig, M.; Sugita, Y. Optimization of GENESIS MD software on Fugaku supercomputer. The 3rd R-CCS International Symposium, Online, 2021 年 2 月.

Tan, C.; Jung, J.; Kobayashi, C.; Sugita, Y. A singularity-free torsion angle potential for coarse-grained molecular dynamics simulations, the 58th annual meeting of the Biophysical Society of Japan, Online, 2020 年 9 月.