

課題名 (タイトル) :

## GPU を用いた生体高分子の高速分子動力学計算

利用者氏名 : ○中村 春木\*, \*\*, 肥後 順一\*\*, 神谷 成敏\*\*, 笠原 浩太\*\*, 真下 忠彰\*\*\*  
 所属 : \*本所 情報基盤センター 技術開発ユニット  
 \*\*大阪大学 蛋白質研究所  
 \*\*\*産総研

## 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

我々は、生体高分子系を含む一般の分子系において、遠距離力である静電相互作用を、Ewald 法を用いずに高い精度で算出できる Zero-Multipole Summation 法を最近開発した (Fukuda (2013) J. Chem. Phys.). 中でも Zero-Dipole Summation (ZD) 法は、純水のような均一系でも、NaCl イオンの溶解状態系でも、蛋白質や DNA 溶液のような不均一系においても、12~14 Å 程度の短い距離で相互作用をカットオフしても、良い精度で分子動力学計算へ応用できることが確認された (Fukuda et al. (2012) J. Chem. Phys.; Kamiya et al. (2013) Chem. Phys. Lett.; Arakawa et al. (2013) PLoS One; Fukuda et al. (2014) J. Chem. Phys.). さらに、このアルゴリズムを MPI と GPU 内での二重の空間分割手法を用いて並列化し、GPU システム用の CUDA プログラム (myPresto/psygene-G) を開発して高速の分子動力学計算を可能にした (Mashimo et al. (2013) J. Chem. Theory Comput.). この手法を用いて、ATP の加水分解反応で得たエネルギーを使って微小管に沿って滑り運動するモーター蛋白質であるダイニンの系 (ATP、ADP、水分子、イオン原子を考慮すると約百万原子) やダイニンのストーク断片における複数の系 (野生株と変異体、Nishikawa et al. (2014) J. Mol. Biol.) における分子運動の観測や、マルチカノニカル計算と組み合わせた蛋白質フォールディングの計算には巨大な計算機資源が必要であるが、GPU を搭載した理研スーパーコンピュータを使うことで可能となる。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

野生株の細胞質ダイニンのストーク断片に対して得られた X 線結晶構造を用いて、溶液中の分子運動を分子動力学法によりシミュレーションした

(Nishikawa et al. (2014) J. Mol. Biol.). 野生株のストーク断片との比較のため、配列保存度が高いプロリン残基のアラニン二重変異体 (Pro3285Ala/Pro3409Ala) を野生株の構造を基に作成した (図 1)。

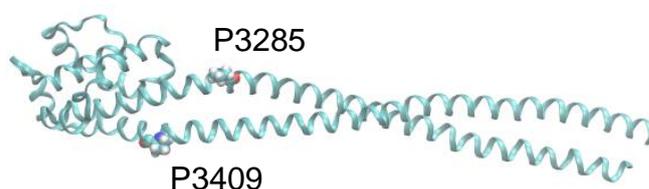


図 1 ダイニンストーク断片の結晶構造変異体を作成したプロリン残基 (P3285, P3409) を球状モデルで示す。

作成した構造の周囲を水で満たした (box size = 177 x 64 x 71 Å)。次に、イオンを生理食塩水 (0.1 M) と同程度の濃度になるように、更に箱の中の総電荷が 0 になるように、ナトリウムイオン 48 個、塩化物イオン 44 個を配置した。最終的に、野生株とアラニン二重変異体の原子数は、それぞれ、77,901 原子、77,893 原子となった。

分子動力学計算には、我々が開発したプログラム psygene-G を用いた。常温 (300 K)、常圧 (1 bar) における NPT シミュレーションで系を平衡化した後、常温 (300 K) におけるカノニカル分子動力学計算を実施した。系の境界条件を周期的境界条件で、静電相互作用を ZD 法で取り扱った。ZD 法のカットオフ距離を 12 Å とした。重原子と水素原子の間の結合を SHAKE 法で拘束した。時間刻みを 1 fs とした。

使用した PC クラスタ 2 ノード (pf07, pf08) には、計 8 枚の GPGPU が搭載されている。計算系の x, y, z 成分をそれぞれ 2 分割することで系を 8 分割し、これらの計算を各 CPU のプロセッサと GPU に割り当てることで、8 並列の計算を実行した。

3. 結果

図 2 にダイニンの主鎖の root-mean-square deviation (rmsd) トラジェクトリを示す。野生株と二重変異体の rmsd は、2 から 12 Å の間を揺らいでおり、熱力学的な安定性は同等であることがわかった。

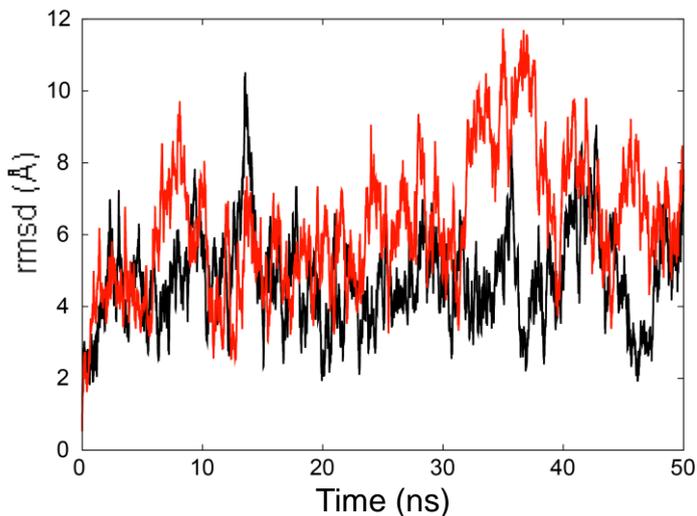


図 2 ダイニン主鎖の rmsd トラジェクトリ  
野生株の結晶構造に対する rmsd を黒、二重変異体のモデリング構造に対する rmsd を赤で示す。

主成分解析によりダイニンの運動を解析した。第一主成分の野生株と二重変異体の累積寄与率は、それぞれ、48.3 %, 49.1 %で、第一主成分がダイニンの運動に大きく寄与していた。第一主成分の方向を図示すると (図 3)、興味深いことに、野生株と二重変異体の運動は異なっていた。野生株では微小管結合部位の首ふり運動が、二重変異体ではコイルドコイル構造の弓なり運動が見られた。野生株の首ふり運動の方向は、ダイニンが滑り運動をする微小管の長軸の方向と一致した。以上から、この首ふり運動は、ダイニンが微小管の正しい位置に結合する際に重要な役割を果たすと解釈できる。

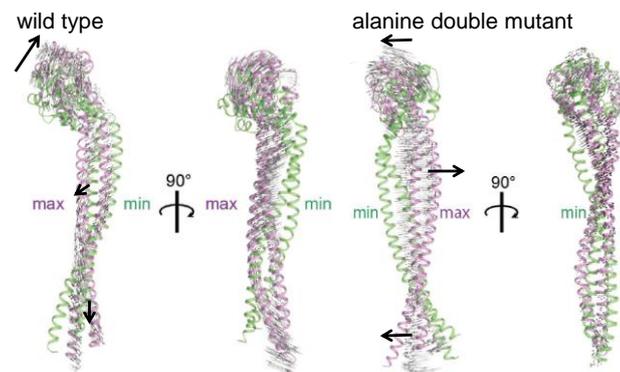


図 3 ダイニン主鎖の主成分解析  
第一主成分が最大、最小構造と運動の方向を矢印で示す。

4. まとめ

ダイニンのストック断片の X 線構造を初期構造として、野生株と二重変異体に対してそれぞれ 50 ns の溶液中における分子動力学シミュレーションを実施した。分子動力学シミュレーションを高速かつ高精度で実行するために、ZD 法や空間分割法を採用した psygene-G プログラムを用いた。得られたトラジェクトリを解析したところ、野生株と二重変異体は、同等の熱力学的安定性であったが、運動は異なっていた。野生株に見られた微小管結合部位の首ふり運動は、ダイニンが微小管の正しい位置に結合するために重要な役割を果たすと解釈できる。

5. 今後の計画・展望

psygene-G は、今回実施した 8 並列の分子動力学計算にとどまらず、より高度な並列計算 (例えば 64 並列) においても高いパフォーマンスが得られることが分かっている (Mahimo et al. (2013) J. Chem. Theory Comput.)。また、ストックのコイルドコイル構造の滑り運動を解析するためには、大きなエネルギー障壁を越える必要があるため、マイクロ秒オーダーの長時間計算が必要である。可能であれば、64 並列以上の並列計算を実施したい。

平成 26 年度 RICC 利用研究成果リスト

**【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】**

Y. Nishikawa, T. Oyama, N. Kamiya, T. Kon, Y. Y. Toyoshima, H. Nakamura, G. Kurisu. “Structure of the entire stalk region of the dynein motor protein” *J. Mol. Biol.* (2014) **426**, 3232-3245.

**【国際会議、学会などでの口頭発表】**

N. Kamiya, T. Mashimo, Y. Takano, T. Kon, G. Kurisu, H. Nakamura. “Elastic property of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations in explicit water” 59<sup>th</sup> Annual meeting for Biophysical Society, Feb. 10 (2015), Baltimore convention center, Baltimore, USA.