

課題名 (タイトル) :

## 分子動力学計算プログラムの開発と性能評価

利用者氏名 : 小川 (土屋) 裕子

理研での所属研究室名 : 情報基盤センター計算工学応用開発ユニット

## 報告内容

## 1. 課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

大阪大学蛋白質研究所は産総研 MolProf と共同で、分子シミュレーションパッケージ myPresto の開発を長年に渡って実施してきた。この一部として、より効率的な分子動力学 (MD) 計算を実現するため、GPGPU を用いた超並列演算に対応した計算プログラム myPresto/Psygene-G を開発し[1]、種々の系に応用してきた (例えば[2])。本プログラムの特徴は第一に独自の MD 理論に特化した実装であること、第二に MPI 並列によって複数の GPGPU での並列計算を実現したことが挙げられる。我々の研究室では Zero-multipole summation 法 [3,4] や Virtual system-coupled Multicanonical MD 法 [5]、Virtual system-coupled adaptive umbrella sampling 法 [6] など、多様な独自の的方法論を開発している。これらを始めとする先端的な方法論を実装し、速やかに応用計算を実施するためのプラットフォームとして myPresto/Psygene-G が開発・維持されてきた。演算の特徴としてはノード間並列による超大規模系の演算に適したプログラム構成となっており、100 万原子を超える大規模系へと応用されている [7]。現時点での課題は、単 GPU あたりの性能の向上である。myPresto/Psygene-G は Fermi 世代の NVIDIA アーキテクチャを基本として開発されており、Kepler 世代の機能を最大限引き出すための工夫が為されていない。これを解決することで大幅な性能向上が期待できる。そこで当研究室では myPresto/Psygene-G に基づいて新たな MD 計算プログラム myPresto/Omegagene を開発した [8,9]。

本プロジェクト (和光ユニット) においては、myPresto/Omegagene の実装と、現状で最も高速で汎用性の高い MD 計算プログラムである Gromacs との、実用的な系による演算性能比較を実施する。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

異なる 3 種の既知リガンドと結合した、天然変性領域を含む約 450 残基の蛋白質複合体の MD シミュレーションをそれぞれ実行した。これまでに計算が終了した 2 種のリガンド結合蛋白質のシミュレーション結果を報告する。実行条件を以下に示す。

MD プログラム : Gromacs4.5.5、力場 : amber99sb、溶媒 : tip3p、温度 : 350 K、エネルギー極小化 : 50,000 ステップ、平衡化 : NVT, NPT 各々 500,000 ステップ、プロダクトラン : 200 ps × 100 回 = 20 ns の短いシミュレーションを 5 回ずつ実行。

## 3. 結果

昨年度までに、ランダムな構造を天然変性領域の初期構造とする上記蛋白質の長時間シミュレーションを実行し、実験値や二次構造予測と一致する天然変性領域のモデル構造を得た。このモデル構造を利用しリガンドの蛋白質活性化能を予測するシミュレーション系の構築を目指す。

モデル構造に活性の異なる 3 種のリガンドをそれぞれ結合させ、エネルギー極小化・平衡化の後プロダクトランを実行した。蛋白質上の着目する構造領域 (この構造変化がリガンド結合および蛋白質機能に関係すると考えられる) の変化を促進するため、1 回目の 200ps のシミュレーションを実行後、着目する構造領域の変化が最も大きいスナップショットをトラジェクトリから選択した。このスナップショットを初期構造として 2 回目の 200ps シミュレーションを開始した。1 プロダクトラン辺り、この操作を 100 回繰り返した。着目する構造変化および蛋白質-リガンド結合変化の調査より、リガンドの活性化能と構造変化および相互作用変化との関係性を検討した。

シミュレーション実行による上述の構造領域の変化に有意な差は見られなかったが、蛋白質-リガンド相

相互作用の変化はリガンド活性化能（強活性、非活性）により異なる傾向を示した。強活性化リガンド結合型では、構造変化を強い蛋白質領域を含む蛋白質-リガンド相互作用の多くが、5回の全てのプロダクトランにおいて維持された（図1）。一方非活性リガンド結合型では、全プロダクトランにおいて相互作用形成数は大きく減少し、さらにプロダクトラン毎に異なる相互作用変化の傾向を示した（図2）。

これらの結果は、活性化能と構造変化および相互作用変化との関連性を示唆するものであり、リガンドの蛋白質活性化能の予測や新規リガンドデザインに発展できるものと考えている。

#### 4. まとめ

昨年度までに開発を行った MD 計算プログラム myPresto/Omegagene の実用的な系による性能評価の一環として、今年度は異なるリガンド結合による蛋白質の構造変化や相互作用変化を調査し、リガンドの蛋白質活性化能を予測する手法開発の準備を行った。最適な条件が確定次第、myPresto/Omegagene での実装と性能評価を実施する予定である。

#### 5. 今後の計画・展望

今年度は温度 350 K、200 ps×100 回のプロダクトランを実行したが、今後は様々な温度やシミュレーション時間等を試すことにより、活性化能が異なるリガンドの結合による蛋白質変化の違いを最もよく表現する実行条件を探索する。条件が確定次第、myPresto/Omegagene および Gromacs にて本シミュレーションを実行し両者の性能比較を行う。また、予測プログラムとしての構築も目指す。

#### 6. 文献

- [1] Mashimo et al., J Chem Theory Comput. 9:5599-5609, 2013.  
 [2] Kasahara et al., PLoS ONE. 9:e112419, 2014.  
 [3] Fukuda, J Chem Phys. 139:174107, 2013.  
 [4] Fukuda et al., J Chem Phys. 140:194307, 2014.  
 [5] Higo et al., J Chem Phys. 138:184106, 2013.  
 [6] Higo et al., J Comput Chem. 36:1489-1501, 2015.  
 [7] Nishikawa et al., J Mol Biol. 426:3232-3245, 2014.

[8] Kasahara et al., Biophys Physicobiol. 13:209-216, 2016.

[9] Waidyasooriya et al., International Journal of Networked and Distributed Computing. 5:52-61, 2017.

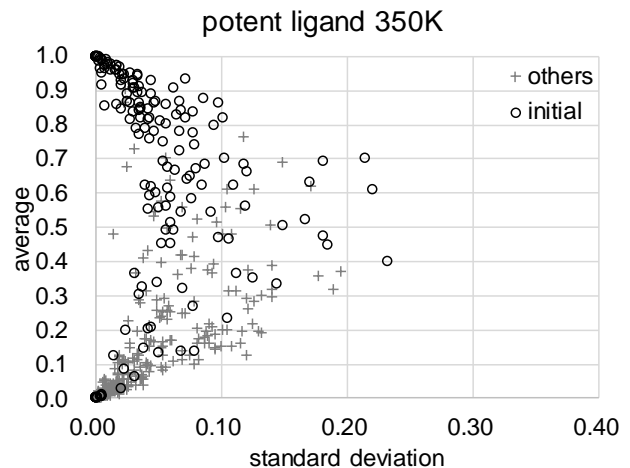


図1 強活性リガンド結合蛋白質のシミュレーション (350K) における相互作用変化

5プロダクトランにおいて観察された蛋白質-リガンド相互作用ペアのうち、初期構造でも相互作用が観察されたペアを○、その他を+で示す。1ps毎のスナップショットで観察された相互作用頻度の5プロダクトランにおける平均値（縦軸）と標準偏差（横軸）を示す。

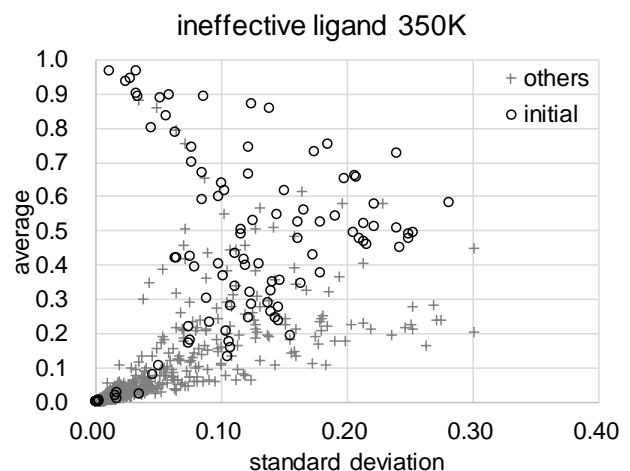


図2 非活性リガンド結合蛋白質のシミュレーション (350K) における相互作用変化