

受付 ID	15a-39
分野	生命

大規模分子シミュレーションによる生命現象の解明

Large-Scale computational simulations for biomolecular systems

庄司光男

筑波大学数理物質系

1. 研究目的

重要な生体分子 (蛋白質、核酸)における基質認識機構と酵素反応機構を解明することは生物学にとって極めて重要な問題である。実験的手法ではこれらを解明することは大変難しいが理論解析では明確に議論する事が可能であり、より一般的動作原理を導き出す事も可能と考えられる。しかしながら理論解析では定量的評価に膨大な計算量が必要であるため、実行には多くの時間が掛かってしまっていた。しかしながら HA-PACS や COMA のような超並列計算機をフルに活用することで、分子動力学計算 (MD)と量子力学計算(QM)の大規模分子シミュレーションを短期間で実施することが可能となる。さらに、次世代の超並列計算機に適したプログラム開発を行う。これらの計算科学的アプローチにより生命分野でのブレイクスルーを引き起こす。

2. 研究成果の内容

本プロジェクトはアプリ計算とプログラム開発で構成されている。アプリ計算については光合成酸素発生中心(OEC)とニトリルヒドラーターゼ(NHase)の反応機構に注目し、理論解析を行った[1-5]。プログラム開発については量子化学計算ソフト FMO の GPU 化を進展させ、GPU 利用により 3.8 倍の実行速度の高速化と大規模生体分子系(2千原子系、2万原子系)での実証計算を実施できた。以下では内容をより具体的に記述した。

OECの最初の化学反応過程である S2->S3遷移を量子古典混合(QM/MM)法を用いて理論解析した[1]。活性中心の Mn クラスターのみならず、プロトン・電子移動に関わる Y161(Yz)を含む大きな QM 領域を用い、可能な反応経路探索を行った。その結果、Ca に配位する水(W3)が Mn(III)サイトに移動する 2つの経路(L, R 反応)が存在する事を見いだした[1]。

また、2015年に PSII-OEC の Mn クラスター骨格を画期的に再現したモデル錯体が C.Zhang らにより合成された。Native OEC との比較を行うため、高酸化状態での構造、電荷、スピン状態について詳しく理論解析した[2]。モデル錯体は多くの物性が native OEC と極めて良く似ている事が明らかになったが、少し違いが有る事も明らか

になった。Native OEC とモデル錯体の構造を比較するとモデル錯体は Mn3 と Mn4 をつなぐ酸素原子(O4)が無い。理論モデルに O4 を導入すると native OEC により構造が近づく事を理論的に示した。これにより、O4 の導入がより正確なモデル錯体に重要である事を示した[2]。

NHase については環状中間体生成以降の反応機構が以下の機構であると QM/MM 法により明らかにした (栢沼助教) [3]。(1)Tyr72 から基質に Ser113 を経由してプロトン移動し、S-O 結合が開裂する。同時に Cys109, Cys114 間で S-S 結合が生成する、(2)水分子が Cys114 の硫黄原子と反応することでイミド酸生成とシステインスルフェン酸の再生がおこる。(3)イミド酸がアミドに異性化する。また反応機構に深く関わる周辺アミノ酸残基(Arg56, Cys114)の役割についても分子レベルで明らかにした[3]。

プログラム開発については大規模な第一原理分子軌道法を HPC 環境で実行できるようにするため、Open FMO の GPU 化を進めた (梅田)。分子動力学計算 (MD) では GPU の対応が進んでおり、多くの代表的プログラムで既に実装されている。しかしながら量子化学計算は非常に並列化が難しい演算が有るため、GPU 対応が極めて遅れている。そのような中で Open FMO のボトルネックとなるルーチン (二電子積分) について多くの GPU 化実装を行い、HA-PACS を 64 ノード (256GPU) 利用することで二千原子系の蛋白質全体を約二時間で電子状態計算を完了させる事ができるようになった。

3. 学際共同利用として実施した意義

より短時間で定量的な理論解析を行う事は極めてニーズが有る。特に産業界では計算機シミュレーションが新技術の創出や改善に極めて重要であることが十分に認知されている。そのため、スーパーコンピュータを効率的に利用して早期に問題解決できるようにすることは極めて渴望されている。しかしながら現在のスーパーコンピュータは超並列構成になっているため、並列化できる計算方法を発展させる事が必須である。そのためには現状のプログラムの拡張のみならずアルゴリズムを根本的に見直して行く事も必要となっている。そのため、応用分野を推進していくためには計算科学分野での専門知識と深い洞察力も今後ますます要求される。そのため、本研究プロジェクトでは分子生物学分野のアプリ計算を実施していくのみならず、計算科学分野と一緒にプログラム開発を行い、最先端環境を十分に使いこなすための取り組みを常に検討した。そのためにも、本学際共同利用で生命分野と計算科学分野の共同利用プロジェクトとして実施した。特に GPU 化を進めるには計算科学分野との連携が欠かせないため、本学際共同利用での実施が必須であった。

4. 今後の展望

生体システムは極めて複雑多自由度系であり、生命現象を正確に理解するには十分な分子シミュレーションができているとは言えないのが現状である (計算モデル、時間スケール、計算手法精度)。しかしながら、理論計算は実験からでは明らかにする事

が難しい多くの有益な情報（正確に分子レベルの物性、構造、ns オーダーでの動的挙動）を明らかにする事が可能であり、反応機構や動作原理解明に極めて役に立っている。そのため、今後も様々な計算手法を開発してスーパーコンピュータを最大限に利用可能にする事が生命科学分野を劇的に進展させるのに必要になっている。また、CPU 利用だけでなく GPU や MIC を効率的に利用していく事が今後益々重要になっているため、そのための展開を行う。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- [1] M. Shoji, H. Isobe, K. Yamaguchi, “QM/MM Study of the S2 to S3 Transition Reaction in the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II”, *Chemical Physics Letters*, **636**, 172-179 (2015), doi:10.1016/j.cplett.2015.07.039.
- [2] M. Shoji, H. Isobe, J.-R. Shen, K. Yamaguchi, “Geometric and electronic structures of the synthetic Mn₄CaO₄ model compound mimicking the photosynthetic oxygen-evolving complex”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **18**, 11330-11340 (2016), DOI: 10.1039/C5CP07226C.
- [3] M. Kayanuma, M. Shoji, M. Yohda, M. Odaka, Y. Shigeta, “Catalytic Mechanism of Nitrile Hydratase Subsequent to Cyclic Intermediate Formation: A QM/MM Study”, *Journal of Physical Chemistry B*, **123(13)**, 3259-3266 (2016), DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b11363.
- [4] M. Shoji, M. Kayanuma, H. Umeda, Y. Shigeta, “Performance of the divide-and-conquer approach used as an initial guess”, *Chemical Physics Letters*, **634**, 181-187 (2015), doi:10.1016/j.cplett.2015.06.011.
- [5] K. Hanaoka, W. Tanaka, M. Kayanuma, M. Shoji, “A QM/MM study of the 5'-AMP DNA hydrolysis of aprataxin”, *Chemical Physics Letters*, **631-632**, 16-20 (2015), doi:10.1016/j.cplett.2015.04.053.

(2) 学会発表

- [6] ○庄司光男、NTChem による光合成酸素発生中心の電子状態解析、第五回 NTChem ワークショップ、秋葉原 UDX6 階カンファレンス、口頭(招待)、2016/3/9。
- [7] ○庄司光男、分割統治法を用いた初期電子密度行列の効率的作成、蛋白質研セミナー、東京大先端科学技術研究センター、ショートトーク+ポスター、2016/3/1-2。
- [8] ○Mitsuo Shoji, Possibilities of Glycine formation in interstellar medium, Symposium on Hierarchy and Holism in Natural Sciences, National Astronomical Observatory of Japan, oral(invited), 2016/2/5.
- [9] ○庄司光男、宇宙空間におけるアミノ酸生成反応についての理論的研究、第3回キラ

ル研究会、京都大学、口頭、2015/11/28。

- [10] ○Megumi Kayanuma, Mitsuo Shoji, Yasuteru Shigeta, A QM/MM study of catalytic mechanism of nitrile hydratase, The 53rd Annual Meeting of the BSJ, oral, 2015/9/13.
- [11] ○庄司光男、光化学系 II の酸素発生中心の電子状態、第 53 回生物物理学会総会シンポジウム、口頭(招待)、2015/9/14。
- [12] ○Mitsuo Shoji, Tuzuru Ujiie, Megumi Kayanuma, Yasuteru Shigeta, Takeshi Murakawa, Hideyuki Hayashi, Theoretical elucidation on the molecular mechanism of product assisted catalysis of threonine synthase, The 53rd Annual Meeting of the BSJ, oral, 2015/9/14.
- [13] ○庄司光男、磯部寛、山口兆、重田育照、鷹野優、光化学系 II 酸素発生中心の S2→S3 状態変化についての理論的解明、3D active site 第 2 回成果報告会、筑波山京成ホテル、口頭+Poster、2015/9/4-5。
- [14] ○Mitsuo Shoji, Yuzuru Ujiie, Ryuhei Harada, Megumi Kayanuma, Yasuteru Shigeta, Takeshi Murakawa, Hideyuki Hayashi, Molecular dynamics study on the key catalytic intermediates of threonine synthase, 29th Annual Symposium of the Protein Society, Balcelona, poster, 2015/7/22-25.
- [15] ○Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, QM/MM study on the possible reactions of Photosystem II oxygen evolving complex in the S2 to S3 transition, 3rd AWEST, Awaji, oral(invited), 2015/6/14-15.
- [16] ○Mitsuo Shoji, QM/MM Study on the Reaction Mechanism of Assimilatory Nitrite Reductase (aNiR), Metals in Biology in Wako, poster+2 min's talk, 2015/6/16-17.
- [17] ○庄司光男、栢沼愛、重田育照、長友重紀、長井雅子、ヘム蛋白の特異的円二色性 (Soret 帯 CD) についての理論的解明、蛋白質科学会、徳島、ポスター、2015/6/24-26。
- [18] 張致遠、原田隆平、栢沼愛、庄司光男、○重田育照、主成分解析に基づくエン트로ピー計算に関する一考察、第 18 回理論化学討論会 2015、大阪大学、口頭、2015/5/20-22。
- [19] ○庄司光男、栢沼愛、梅田宏明、重田育照、分割統治法を用いた初期電子密度行列の構築、第 18 回理論化学討論会 2015、大阪大学、ポスター、2015/5/20-22。
- [20] ○栢沼愛、庄司光男、重田育照、ニトリル水和酵素の触媒機構に関する理論的研究、第 18 回理論化学討論会 2015、大阪大学、ポスター、2015/5/20-22。

(3) その他

- [21] 栢沼愛、第一回黒田チカ賞、2016 年 1 月。
- [22] 佐藤皓允、ポスター賞 (物理化学部門優秀賞)、CSJ 化学フェスタ 2015、2015 年 11

月。

[23] 庄司光男、ポスター賞（大門賞）、新学術領域3D 活性サイト科学第二回成果報告会，
2015年9月。

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※
HA-PACS	○	717.5 h
HA-PACS/TCA	○	20 h
COMA	○	3313.75 h
※配分リソースについては 32node 換算時間をご記入ください。		