

受付 ID	17a12
分野	生命

GPU による 3D-RISM とレプリカ交換法を結合した

タンパク質のシミュレーションシステムの開発

Combination of replica-exchange method and 3D-RISM with GPU  
for protein simulations

光武 亜代理

慶應義塾大学工学部物理学科

## 1. 研究目的

タンパク質がその機能を発現させるためには、正しい構造(天然構造)に折畳まれなければならない。その構造安定性を取り扱う時、タンパク質自体の構造エネルギーだけでなく周りの溶媒の影響を考える必要がある。この溶媒の影響を定量化した溶媒和自由エネルギーは、構造エネルギーと競合する事が知られている。この溶媒和自由エネルギーを計算する方法として分子性液体の統計力学的理論である 3D-RISM 理論がある。

タンパク質の最安定構造を探索する方法としてレプリカ交換法が広く用いられている。様々な温度のレプリカを用意する事で、生体分子の大局的な安定構造を探索する事ができる。しかし取り扱う生体分子が大きくなると計算に必要なレプリカの数が増大し、交換の回数が増加するため計算時間も長くなる。そこで 3D-RISM 理論を用いてタンパク質の周りの水の効果を溶媒和自由エネルギーとして取り扱うことでエネルギー曲面を平滑化しレプリカ数を押さえる事を目的としたプログラムを開発する。加えて、比較的小さなタンパク質の折り畳み問題に適用する事が本研究の目的である。

## 2. 研究成果の内容

レプリカ交換 MD 法と 3D-RISM プログラムを結合したレプリカ交換 MD/3D-RISM の GPU 用プログラムを作成し、10 残基の小さい蛋白質である chignolin のフォールディングシミュレーションを実行した。平成 29 年度は、前年まで実行した chignolin のレプリカ交換 MD/3D-RISM の大規模 シミュレーションを継続した。しかし、chignolin は常温で天然構造だけでなく misfolded 構造も取るため、最安定構造として天然構造を求めることができなかつた。この知見を元に別途分子動力学法シミュレーションで構造を生成して天然構造や misfolded 構造等の分類を行い、3D-RISM 理論を用いて構造安定性や水素結合を論じた結果をまとめた。

また、平行して D. E. Shaw のグループから Anton によるシミュレーションのトラジェクトリーの提供を受け、その内 4 種類のタンパク質の構造安定性の計算を行い、構造エネルギーと溶媒和自由エネルギーの和が構造安定性を議論する上でのエネルギー指標として適切であることを示した。

### 3. 学際共同利用として実施した意義

学術共同利用として多数の GPU を使うことにより、本プログラムを新しく開発して、動作確認を行なった。また、GPU 計算機を複数必要な大規模計算を行うために、計算機センターのリソースが必要だった。

### 4. 今後の展望

TCA 停止に伴い計算機センターでの計算は停止するが、手持ちの計算機等を用いて計算を継続する予定である。

### 5. 成果発表

#### (1) 学術論文

・Y. Maruyama and A. Mitsutake, “Stability of Unfolded and Folded Protein Structures Using a 3D-RISM with the RMDFT”, J. Phys. Chem. B **121**, 9881-9885 (2017).

・T. Sumi, Y. Maruyama, A. Mitsutake, K. Mochizuki, and K. Koga, “Application of reference-modified density functional theory: Temperature and pressure dependences of solvation free energy”, J. Comp. Chem. **39**, 202-217 (2017).

・Y. Maruyama, A. Mitsutake, “Analysis of Structural Stability of Chignolin”, J. Phys. Chem. B **122**, 3801-3814 (2018).

#### (2) 学会発表

・Ayori Mitsutake, “Relaxation Mode Analysis for Protein Simulations”

(The 55th annual meeting of the biophysical society of Japan, 2017 年 9 月, 熊本)

・丸山豊、光武亜代理、 “新しい溶媒和自由エネルギー表式による蛋白質の安定性” (第40回溶液化学シンポジウム、2017年10月、姫路)

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース※	
		当初配分	追加配分
HA-PACS/TCA	○	32000	
COMA			
Oakforest-PACS			
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			