

2003年度 コンピューティンググリッド グループの研究

中村春木

大阪大学蛋白質研究所

附属プロテオミクス総合研究センター

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/pi/>

harukin@protein.osaka-u.ac.jp



生体シミュレーション@BioGrid

生体組織
シミュレーション



阪大医 / 情報が開発中の筋電位信号発生シミュレーションとヒト肺換気シミュレーションプログラム: 臨床応用を目指す

細胞生理
シミュレーション



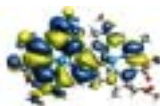
阪大医が開発中のヒト・チャネル電流シミュレーションプログラム: 臨床応用を目指す

蛋白質複合体
シミュレーション



Molecular Mechanics Calculations by prestoX-basic (産総研・阪大蛋白研が開発した分子動力学計算プログラム: 効率的な構造探索が可能。分子ドッキングへ)

電子状態
シミュレーション



Quantum Mechanics Calculations by AMOSS & DFT (NEC基礎研・阪大理が開発した非経験的量子化学計算プログラム: 巨大な系の高精度計算が可能)



電子状態シミュレーション(1)

DFT: Density Function Theory (密度汎関数法) および Generalized DFT (GDFT)

阪大理学研究科・山口 兆らによって開発・開発中の、電子相関効果を表現できる密度汎関数法プログラムと、一般化密度汎関数法プログラム(GSO-X)

GDFTが必要となる系

1. スピンプラストレーション系

等核正三角形型反強磁性体等、スピンプラストレーションを持つ系。

2. スピン縮重系

等核 T_d 型反強磁性体等、スピン縮重を起こす系。

3. スピン傾斜を伴う化学反応系

始状態と終状態がスピン量子数が異なる系や、中間スピン状態を持つ系等。

→ 生体化学反応・酸化還元反応等の高精度のシミュレーション



Generalized spin orbital (GSO) density function

Extension of variational space of spin DFT

- Fundamental variable = Spin density matrix: $\rho(\mathbf{r}) = \begin{pmatrix} \rho_{\alpha\alpha}(\mathbf{r}) & \rho_{\alpha\beta}(\mathbf{r}) \\ \rho_{\beta\alpha}(\mathbf{r}) & \rho_{\beta\beta}(\mathbf{r}) \end{pmatrix}$

- Kohn-Sham energy functional

$$E[\rho] = \sum_k \langle \psi_k | -\frac{1}{2} \Delta | \psi_k \rangle + U_{ext}[\rho] + U[n] + E_{xc}[\rho]$$

ψ_k : KS orbital (GSO)

U_{ext} : External potential energy (Nuclear attraction energy)

U : Coulomb energy

$n = Tr \rho$: Electron (number) density

E_{xc} : Exchange correlation energy

- GSO version of the Kohn-Sham equation

$$\sum_{\sigma_2} \left[\delta_{\sigma_1 \sigma_2} \left\{ -\frac{\nabla^2}{2} + \int d\mathbf{r}' \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} \right\} + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_{\sigma_2 \sigma_1}}(\mathbf{r}) + V_{ext}^{\sigma_1 \sigma_2}(\mathbf{r}) \right] \psi_i^{\sigma_2}(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i^{\sigma_1}(\mathbf{r})$$

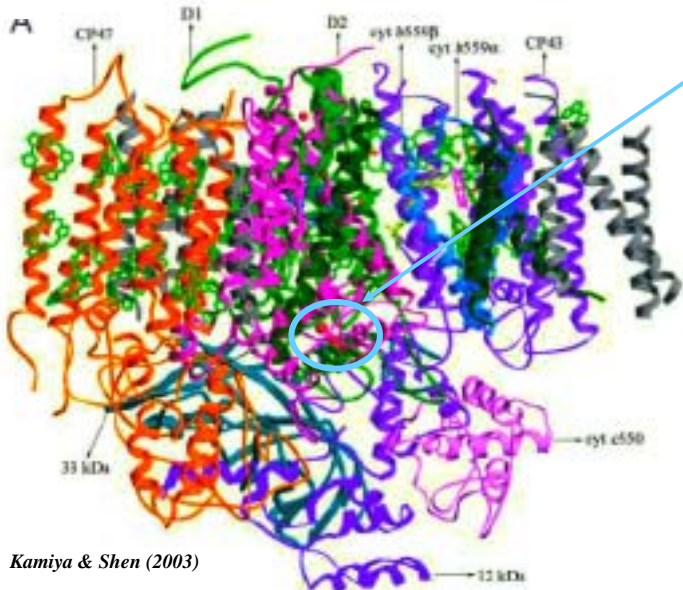
$\sigma_i (i=1,2)$: Spin variables (α, β)

$\frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_{\sigma_2 \sigma_1}}(\mathbf{r})$: Exchange correlation potential

$V_{ext}^{\sigma_1 \sigma_2}(\mathbf{r})$: External potential

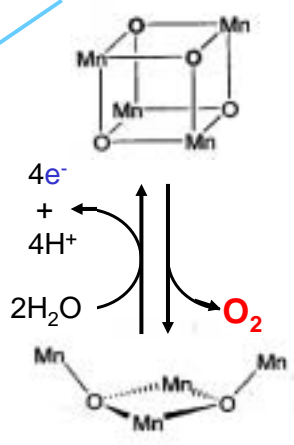
Formatin of Molecular Oxygen by Photosystem II

Photosystem II (320 kDa)



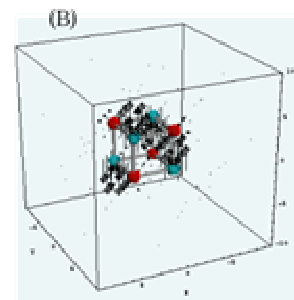
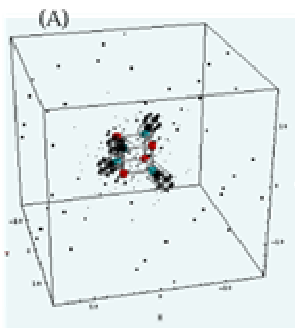
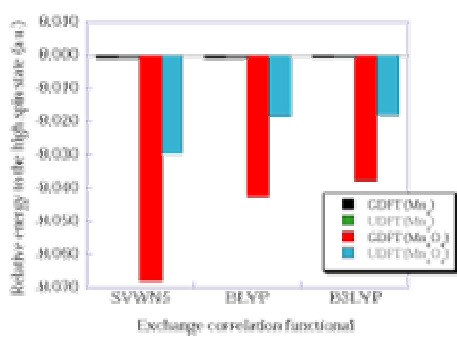
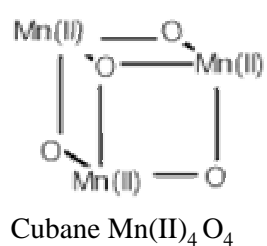
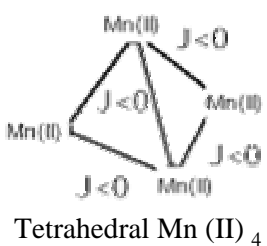
Kamiya & Shen (2003)

Mn cluster



Vincent & Christou (1987)

Generalized spin orbital density function (GDFT)

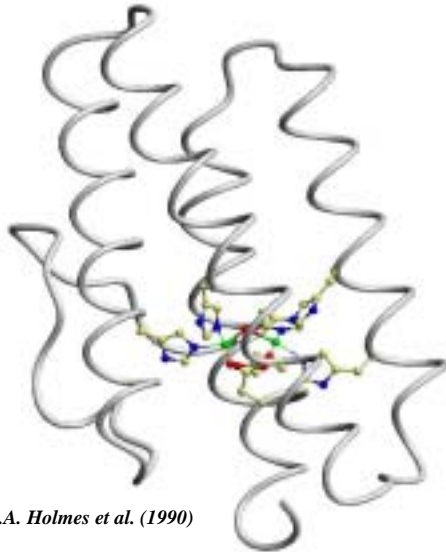


全てのMnサイト間の磁氣的相互作用は反強磁性



Ab initio spin-unrestricted Hybrid DFT approach for the electronic structure of Hemerythrin model compounds

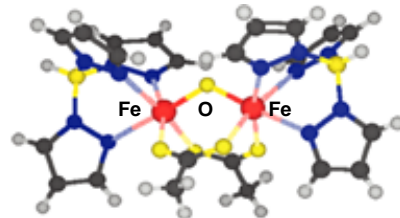
Hemerythrin



M.A. Holmes et al. (1990)

Hybrid-HF/DFT が実験値を反映。

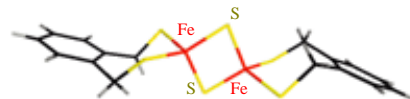
Model compound for Hemerythrin active site



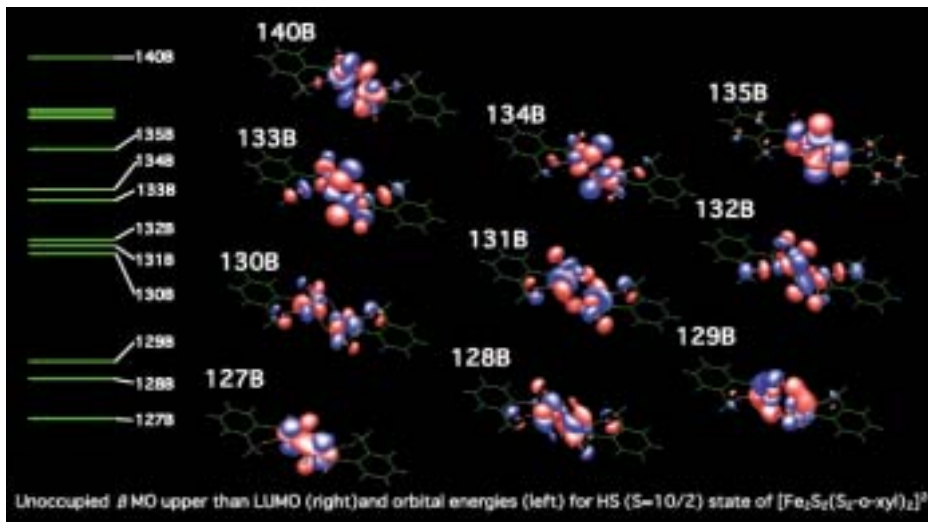
ab initio methods	J
UHF	-13.88
UBH and HLYP	-60.04
UB3LYP	-149.97
UBLYP	-366.91
experiment	-121



フェレドキシン蛋白質中の2核 [2Fe-2S] クラスターの磁氣的性質

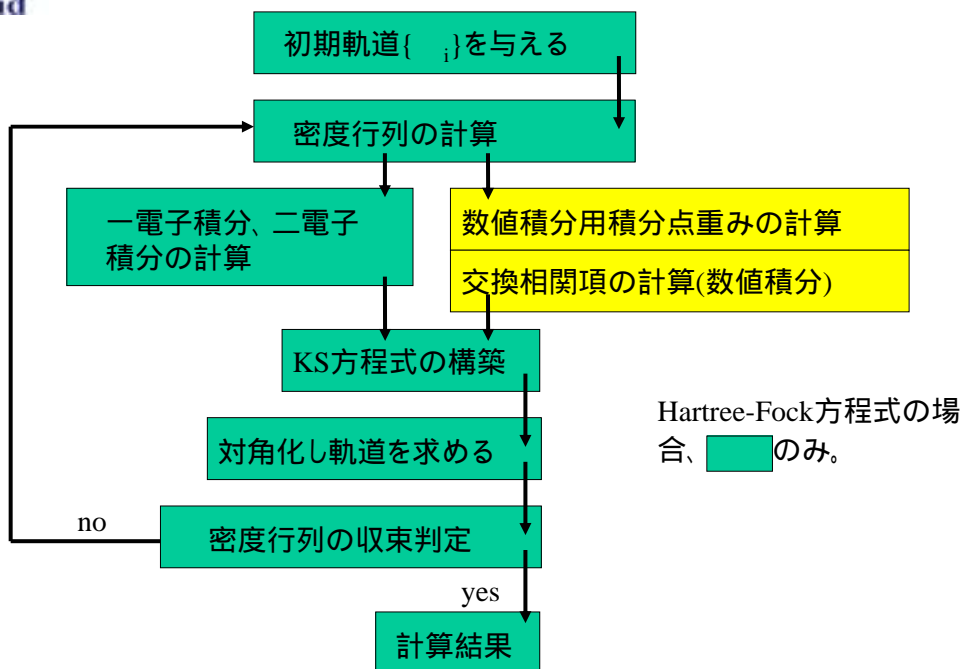


2Fe-2S model complex:
Bis(o-xyI- α , α' -dithiolato- μ -sulfido-ferrate) $([Fe_2S_2(S_2\text{-oxyI})_2]^{2-})$



Unoccupied β MO upper than LUMO (right) and orbital energies (left) for HS ($S=10/2$) state of $[Fe_2S_2(S_2\text{-oxyI})_2]^{2-}$

DFT (Kohn-Sham方程式) の解法



電子状態シミュレーション(2)

AMOSS *Ab initio Molecular Orbital Simulation for Supercomputer*

NEC基礎研が開発した非経験的分子軌道計算プログラム

MCSCFによるCI (Configuration interaction: 配置間相互作用)計算等も開発中。

巨大な系の高速並列化・高精度計算が可能

蛋白質複合体シミュレーションの計算

prestoX-basic *Protein Engineering Simulator eXtended -basic versin-*

産総研JBIRC(福西快文ら)と阪大蛋白研(中村春木ら), 横浜市立大学(木寺詔紀ら), 日立製作所, 富士通等で開発・開発中の古典力学に基づく分子動力学計算プログラム

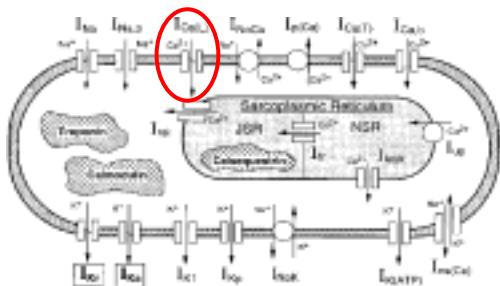
細胞生理シミュレーション

阪大医学系研究科・倉智嘉久らによって開発中の細胞生理シミュレーション計算プログラム

薬物によるヒト・心筋細胞のイオンチャネルの阻害を機能的に理解するため、シミュレーションを行う。

$$-C_m \cdot dV/dt = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{NaCa}$$

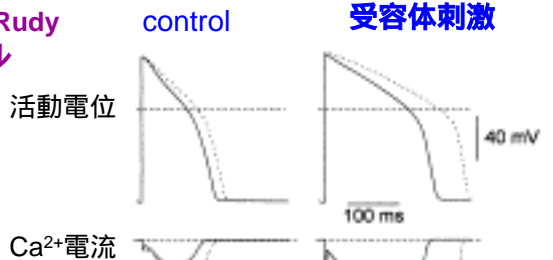
Luo-Rudy Model



1. イオンチャネル(Na⁺, Ca²⁺, K⁺)
各チャネルの活性化、不活性化
電位、時間、イオン濃度に依存
2. イオンポンプ、イオン交換
3. 筋小胞体(SR)、Ca²⁺結合蛋白によるCa²⁺
バッファーと放出機能
4. 細胞間のcleftによる、イオン拡散機構

Luo-Rudyモデルと改良モデルの比較

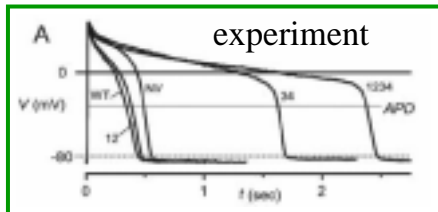
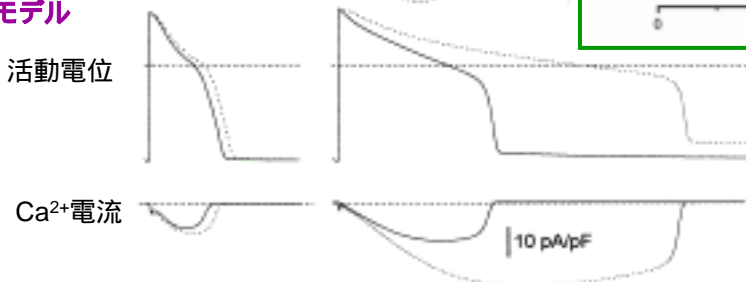
Luo-Rudy モデル



Ca²⁺依存性不活性化

—— 有
- - - 無

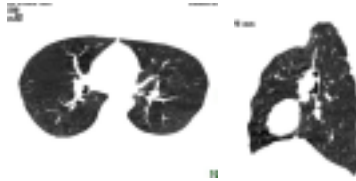
改良モデル



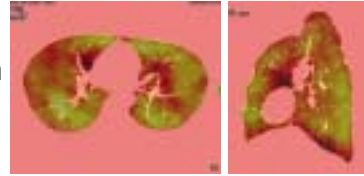
生体組織シミュレーション (阪大医 / 情報・北岡)

吸気呼気CT画像による肺の変形解析

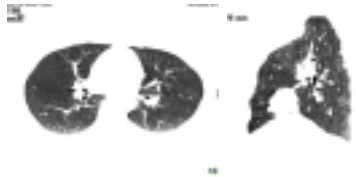
吸気時
CT



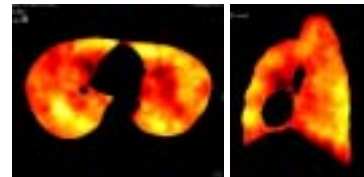
Fusion
画像



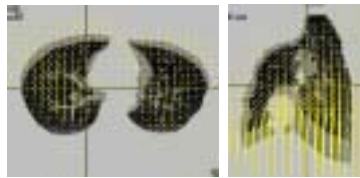
呼気時
CT



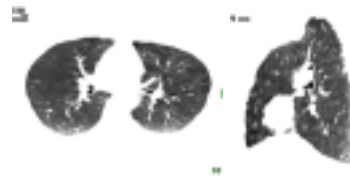
換気
画像



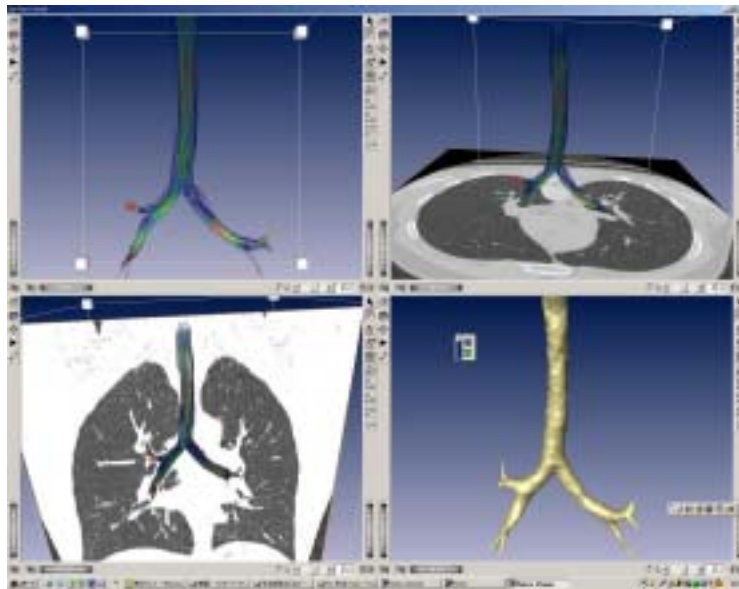
変位
ベクトル
画像



変形
画像



計算流体力学(CFD)による気管支内気流計算



仮想肺を用いた換気分布シミュレーション

仮想肺: 3D-CT画像から肺の輪郭と気道を抽出、木構造表現と気道形状の計測、枝の支配領域の推定



1. 重力の効果(立位、横臥位等)を考慮した準静的な変形過程
2. 気管支の分岐角度から気流抵抗を概算
3. 両者を組み合わせて安静呼吸時の換気分布を算出

構造流体練成問題:

- (1) N-S方程式をみたし、
- (2) 肺の総弾性エネルギーを最小にする換気分布を求める。

Biological Simulation@BioGrid

Tissue & Organera simulation
by *H. Kitaoka*



Physiome

Cell simulation
by *Y. Kurachi*



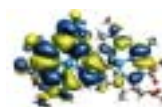
Cellome

Protein molecular Simulation
by *H. Nakamura*



Proteome

Electronic state Simulation
by *K. Yamaguchi & T. Takada*



Biochemical reactions



BioPfuga:

Biosimulation Platform United on Grid Architecture

バイオフィューガ

グリッド(異機種・多様なマシン)のハード上で、異なるレベルのアプリケーション・プログラムが統合化されて練成計算を実行する仕組み。特に、バイオのシミュレーションに焦点をあてたものをバイオフィューガと称する。

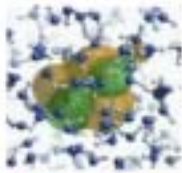


*BioPfuga*による練成計算の実施

- ・ プログラムのコンポーネント化
- ・ プログラム間のデータ授受の標準化
 - **UDS-XML** (Universal Data set-XML) の提案
 - スキーマの設計と各種ツールの整備



<http://www.biogrid.jp/>



- About
- Libwrapper

BioPfluga

Development of BioPfluga (Biosimulation Platform United on Grid Architecture)

The usual usage of the grid architecture is running one computation on many distributed CPUs through a rapid network. However, in order to analyze much more complicated biological systems, composed of simulations at different levels, along the new paradigm for biological science, more integrated computational approaches are required. The individual programs should be driven on their own corresponding machines on the grid system. For this purpose, we have designed and developed a new platform, *BioPfluga* (Biosimulation Platform United on Grid Architecture) where individual applications, corresponding to the different levels of bio-simulations, are united and executed as a hybrid application.

The schema of UDS-XML, examples for three forms (a text form, a hexadecimal form, and a Base64 form), and the corresponding program library are provided at <http://www.biogrid.jp/BioPfluga/uds-xml/>. People who are interested in *BioPfluga*, please request to the authors.

Example of UDS-XML



UDS-XML (form = Base64) (x4/3)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<uds_data size="1" count="200" unit="AU" form="b64">
  <uds_content> sample_hxd.xml </uds_content>
  <uds_comment> Sample of UDS-XML (hexdec) </uds_comment>
  <uds_array_count>4</uds_array_count>
  <uds_array seq="1" element="character" length="76">
pLWkq6TipMik0qS1pLekzrrupMOkv6XQpaSIyqXqpcehvKW/pPKIqKXzpbOhvKXJp
LekxqS9pM6l</uds_array>
  <uds_array seq="2" element="character" length="76">
x6G8pb+k8qPYo82jzLfBvLCKx6XVpaGlpKXrpMvK3cK4pLmk66XXpe2IsKXppeCkz
qXGpbmlyKTH</uds_array>
  <uds_array seq="3" element="character" length="76">p
Lmho6XXpe2IsKXppeCkrMC1vu+ky8awpKSkxqSkpOu+7LnnpM+ks6TOyrikrMC1p
Lekr8bJpOGk</uds_array>
  <uds_array seq="4" element="character" length="40">xqSkpOukz6S6pMekuaG
jpMmkpqTHpLek56Smoak=</uds_array>
</uds_data>
```



Tools for UDS-XML

[関数] `udspout_xml`, `udsget_xml`

[機能] UDSデータをXML形式のファイルに書き込む、読み込む

[フォーム]

Text: テキストデータ

HexDec: バイナリデータを1データ単位で16進表記

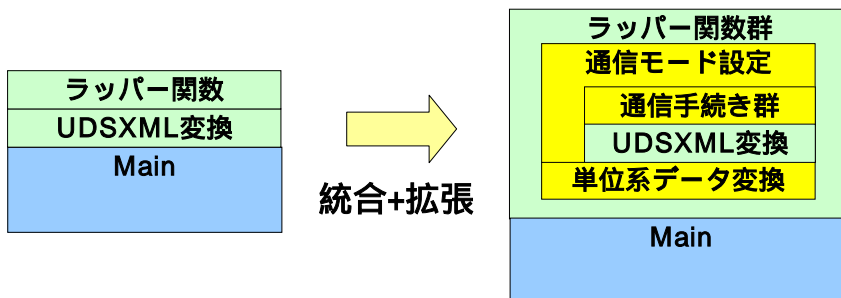
Base64: Base64方式でエンコードされたバイナリデータ



ラッパー関数の統合と拡張

UDS-XML I/F と MPI I/F をロードモジュールレベルで分離していたラッピング関数を統合し、共通なAPIを開発。

- (1) ロードモジュールの統合による使いやすさの向上
実行時にUDSXML又はMPIを設定する通信モード設定機能
- (2) 入力データの単位系を意識せずにプログラミング可
データ変換機能をラッパー関数に追加





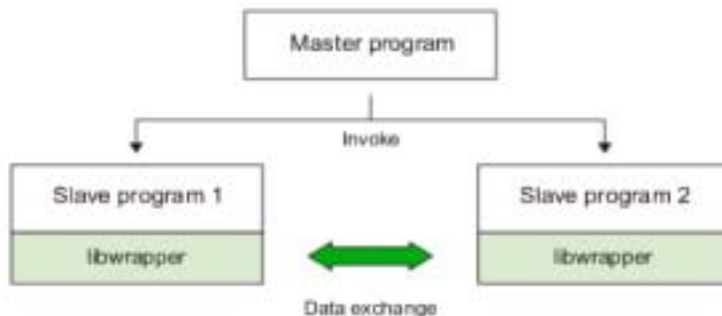
BioPfuga

libwrapper: Libraries to exchange data in BioPfuga 2003.10

libwrapper is a group of libraries to exchange data between slave programs (i) in MPI-2 master-slave type program, and (ii) by using files described by XML format, UDS-XML.

About

Libwrapper



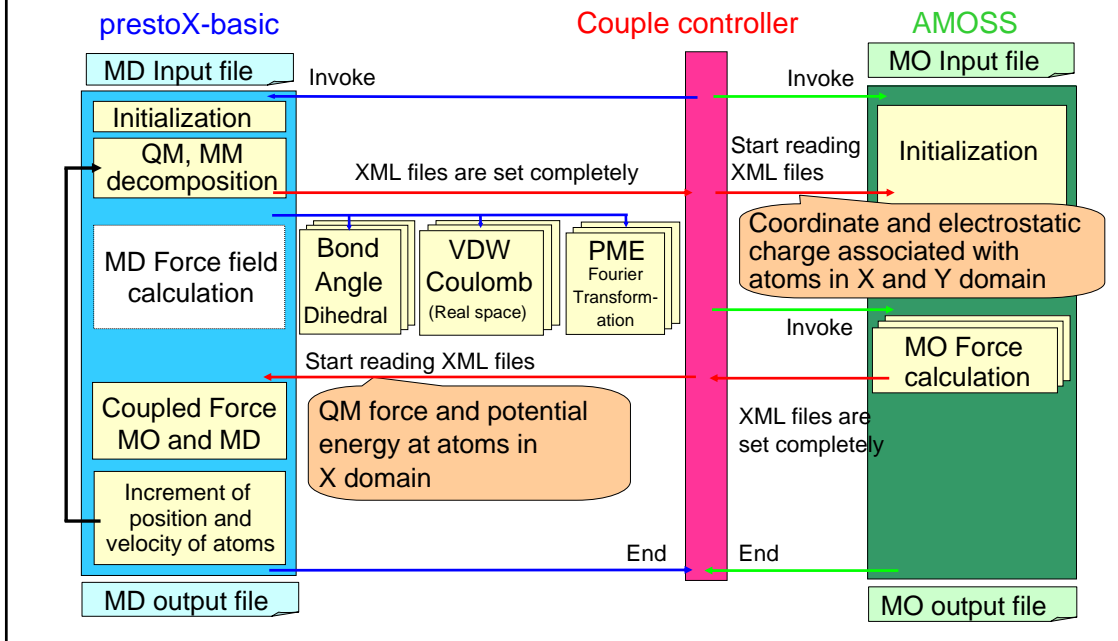
libwrapper supports the data exchange between 2 processes. It also compares the unit system at the time of receiving data and when necessary it does unit conversion. Currently libwrapper supports unit system such as au and KCAL/MOL. It can deal with 4 kinds of data including coordinate, charge, energy and force. libwrapper can not handle any unit system and data besides those. So, in order to deal with others libwrapper program needs to be modified.



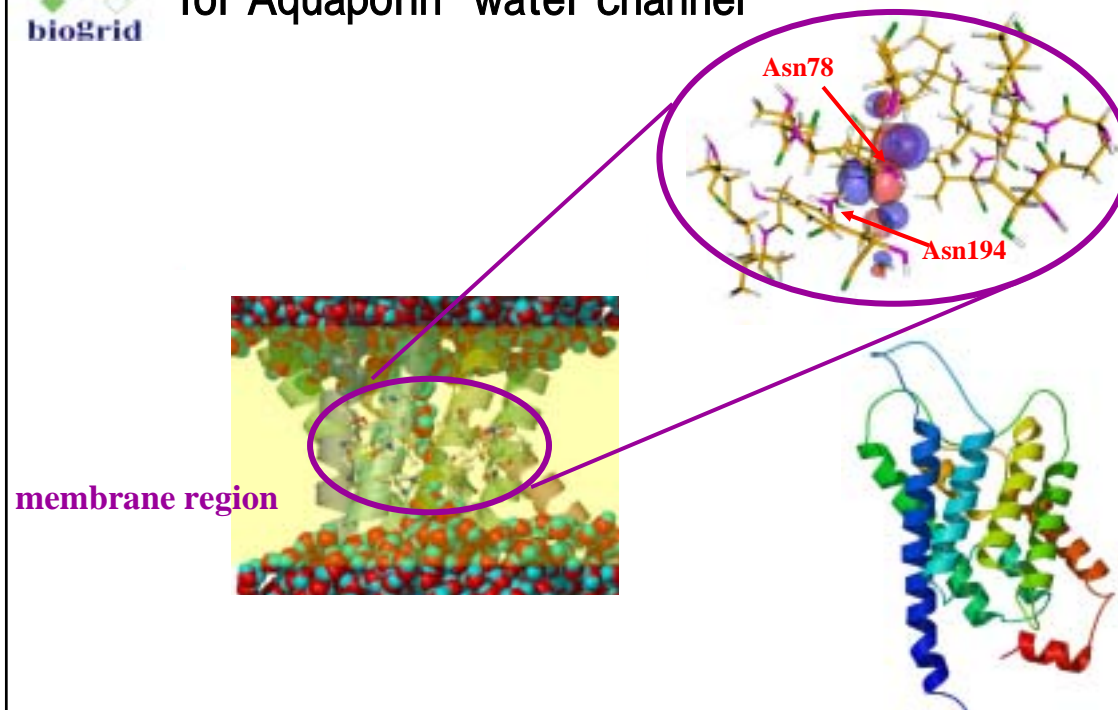
QM/MM 練成計算 (hybrid-QM/MM) の バイオフィューガ上での実施

- ・ QM(HF & DFT:AMOSS) および
MM(*prestoX-basic*) プログラムのコンポーネント化
- ・ QM と MM プログラム間のデータ授受の標準化
(UDS-XML)

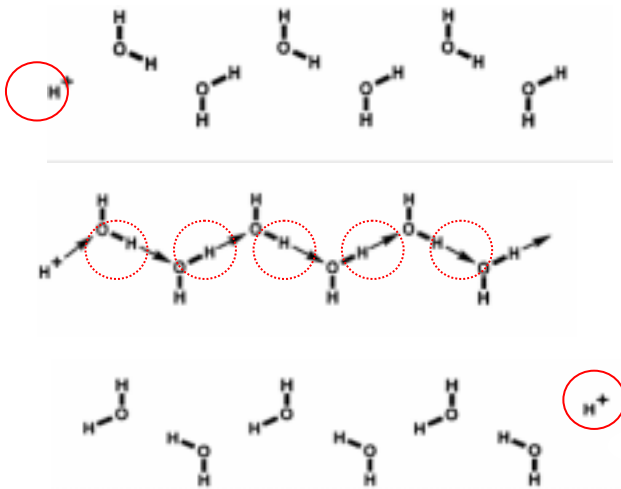
Workflow of *BioPfuga* for prestoX-basic (MM) and AMOSS (QM)



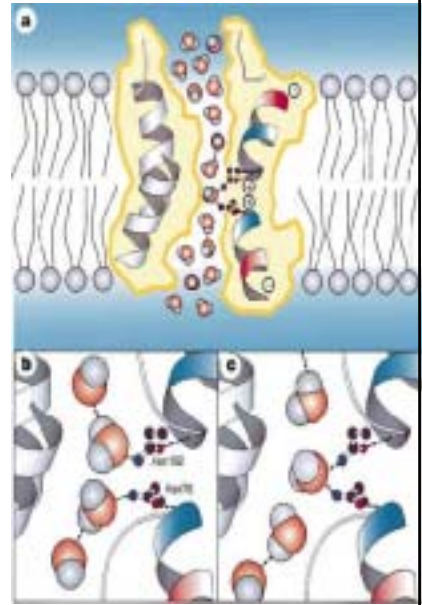
Hybrid-QM(HF)/MM simulation for Aquaporin water channel



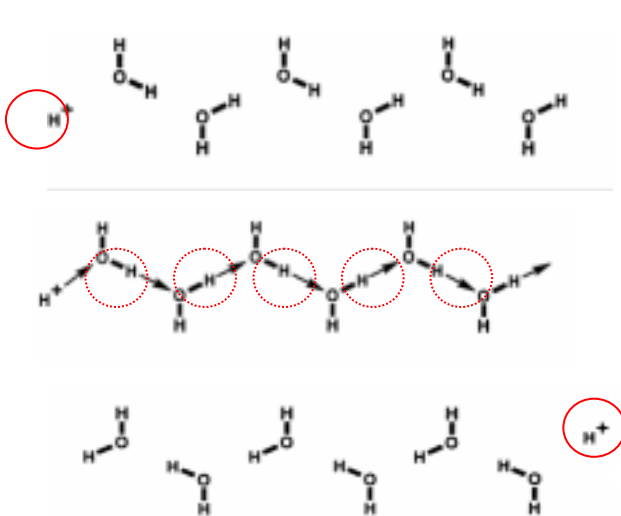
Proton wire model for effective pathway for the rapid translation



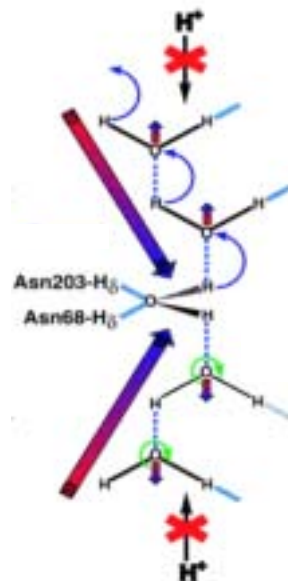
Murata et al. (2000) Nature 407, 599-605.



Proton wire model for effective pathway for the rapid translation



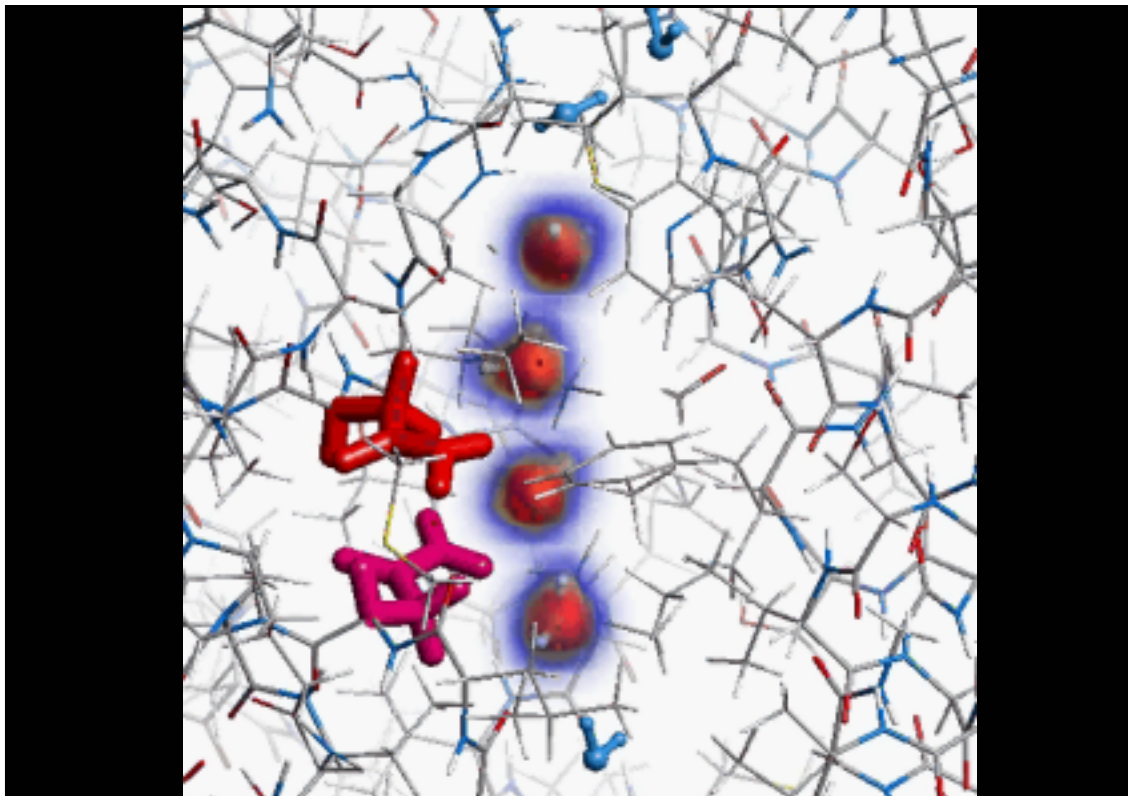
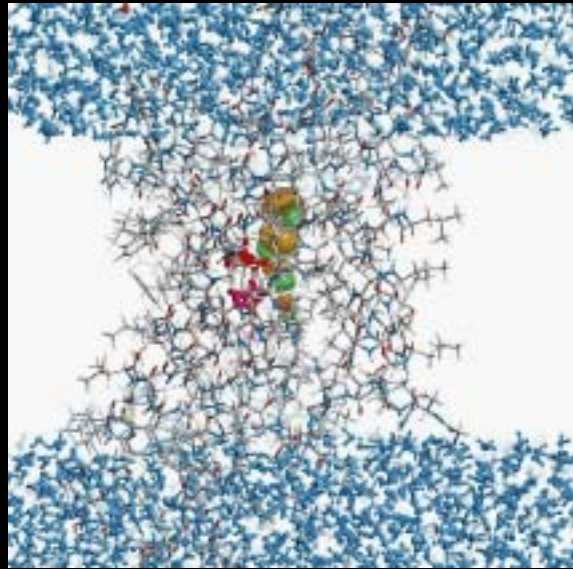
Murata et al. (2000) Nature 407, 599-605.



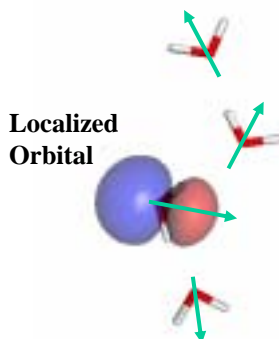
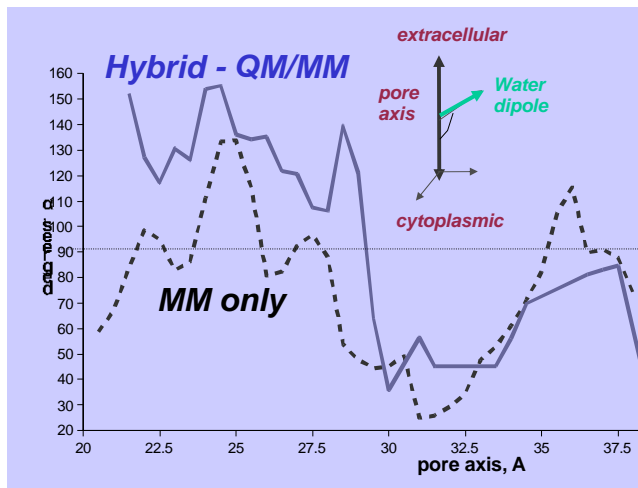


**Molecular system:
Aquapolin with water**

- **4 water molecules** near the NPA residues of bovine aquapolin-1 were treated by Quantum Mechanics (MINI-4).
- Other **4,393 water molecules** were treated by Molecular Mechanics with the TIP3P model.
- Total **16,962 atoms** were simulated without truncation at 300 K.
- Canonical ensemble.



Orientation of the Water Molecules during the hybrid-QM/MM simulation



Hybrid-QM(HF or DFT)/MM for a hydrogen bond with π -electron.

Hydrogen-bonds associated with the π -electron cloud

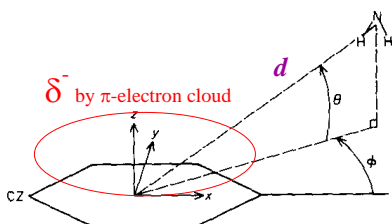
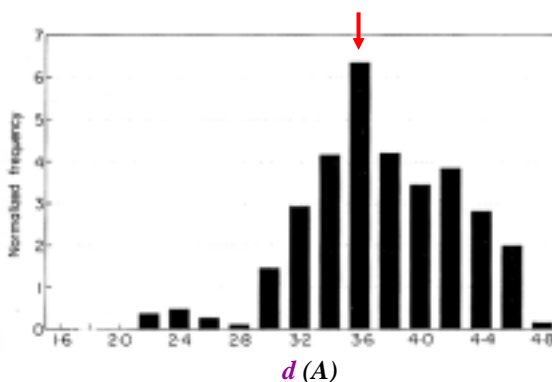


Figure 2. Definition of the spherical polar angles θ , ϕ for an interacting aromatic-amino pair. Reference Phe ring lies on the x - y plane. An NH_2 group is shown above the plane of the ring. θ defines the position of the NH_2 above the x - y plane. ϕ defines the position of NH_2 in the x - y plane.

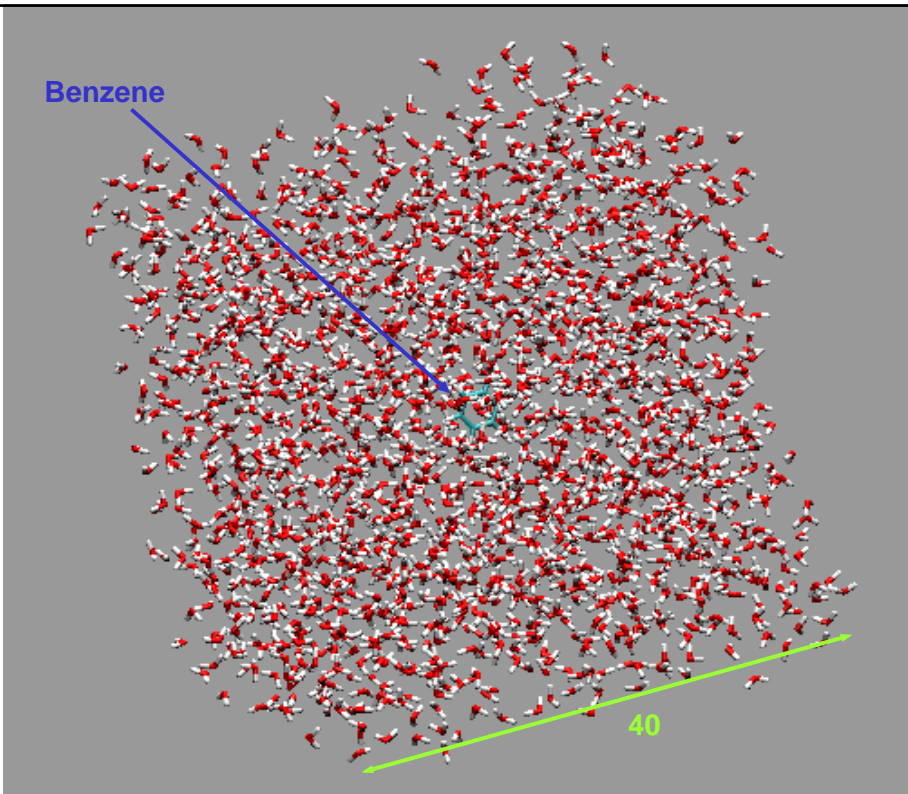


Burley & Petsko (1987), Levitt & Perutz (1988)
Singh & Thornton (1990)



Hybrid-QM(DFT)/MM
for a hydrogen bond with π -electron.

Benzene 1
H₂O 1
TIP4P 1935
PME
(40x40x40³)



MM with Particle-Mesh Ewald (PME) and QM by HF or DFT

$$\begin{aligned}
 U(r) &= \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \sum_n' q_i q_j / |r_i - r_j + Ln| \\
 &= \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \sum_n' q_i q_j \{1 - \text{erf}(\alpha |r_i - r_j + Ln|)\} / |r_i - r_j + Ln| ; \text{direct-sum} \\
 &+ 1/2\pi L^3 \sum_G \{\exp(-\pi^2 |G|^2 / \alpha^2) / |G|^2\} S(G) S(-G) ; \text{Fourier-sum} \\
 &- \alpha / \pi \sum_i q_i^2
 \end{aligned}$$

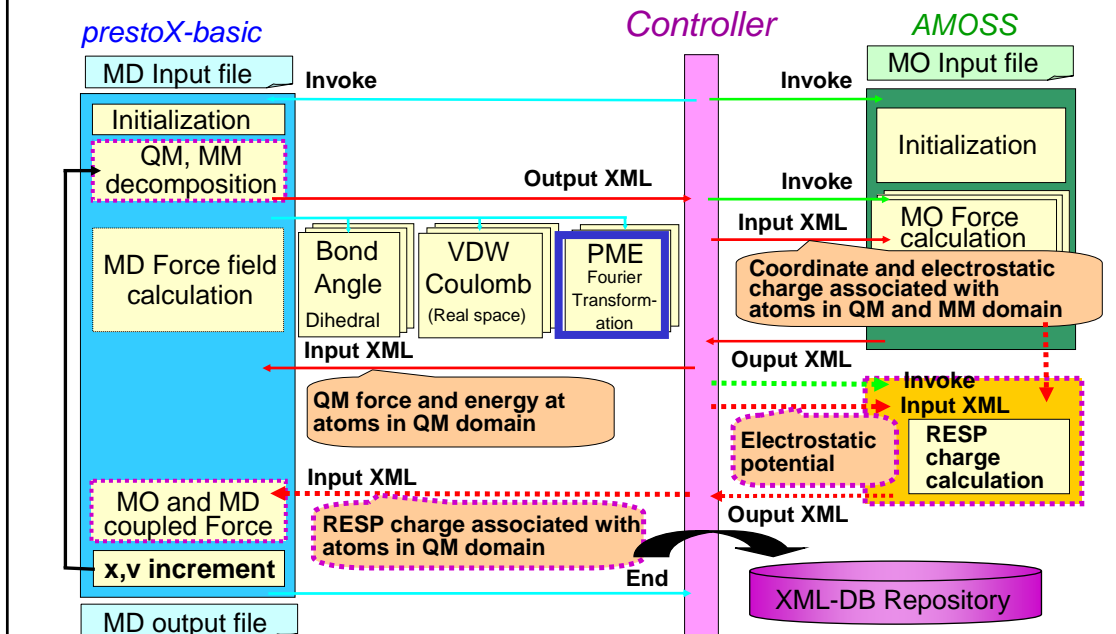
$$\begin{aligned}
 S(G) &= \sum_i q_i \exp\{2\pi i (G_1 r_{i1} + G_2 r_{i2} + G_3 r_{i3})\} ; \text{original Ewald} \\
 &\sum_{k_1} \sum_{k_2} \sum_{k_3} Q(k_1, k_2, k_3) \\
 &\exp\{2\pi i (G_1 k_1 / K_1 + G_2 k_2 / K_2 + G_3 k_3 / K_3)\} ; \text{PME (n log n)}
 \end{aligned}$$

For hybrid-QM/MM (PME), in QM -region,

$$\begin{aligned}
 U_{\text{direct}} &= U_{\text{QM/QM}}^q(q_i q_j / |r_i - r_j|) + U_{\text{QM/MM(short)}}^q(q_i q_j / |r_i - r_j|) + U_{\text{QM/MM(long)}}^c \\
 &- U_{\text{QM/QM}}^c(q_i q_j \text{erf}/|r_i - r_j|) - U_{\text{QM/MM(short)}}^c(q_i q_j \text{erf}/|r_i - r_j|)
 \end{aligned}$$



Workflow of *BioPfuga* for prestoX-basic (MM) with Particle-Mesh Ewald (PME) and AMOSS (HF or DFT)



UDS-XML description for RESP charges for PME

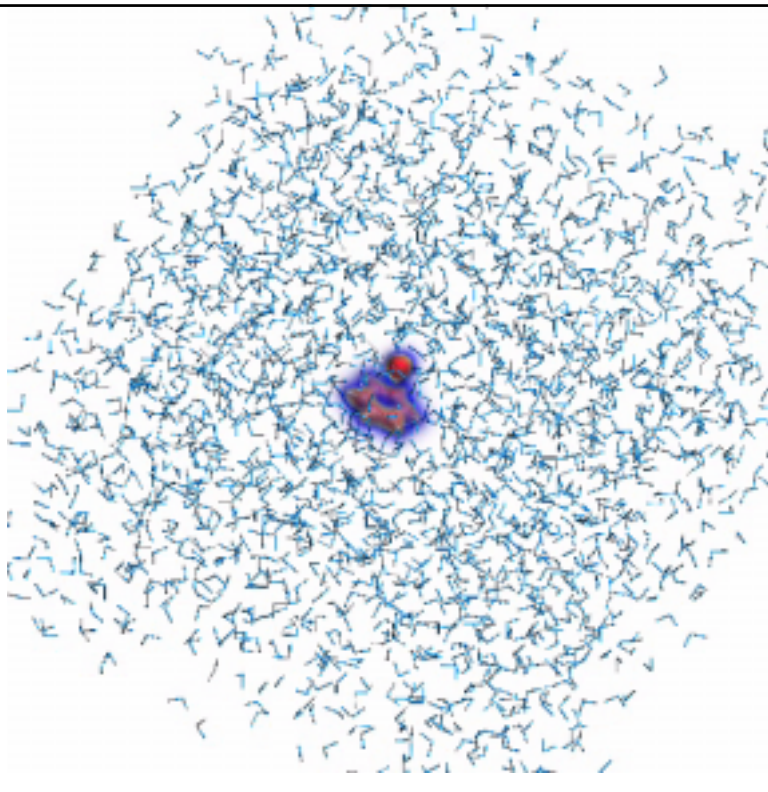
```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<uds_data size="8" count="15" unit="au" form="b64">
  <uds_content>char</uds_content>
  <uds_comment>BioPfuga data</uds_comment>
  <uds_array_count>3</uds_array_count>
  <uds_array seq="1" element="character" length="76">
    qU4Hsp5aub+w52uWy0bBP0ZB8Pj2rse/liL5SiAlxD8KTRJLyt3Bv7U3+
    MJkqsl/bM7BM6FJqr8v</uds_array>
  <uds_array seq="2" element="character" length="76">
    F/GdmPW+P8DpXbwft8G/QPuRlJkswj/DLoee+Bjlv/flzHaFPsQ/NblrLS
    N16b9wmGiQgqfVP0rt</uds_array>
  <uds_array seq="3" element="character" length="8">RbQdU9k</uds_array>
</uds_data>
```



UDFT
(BLYP)

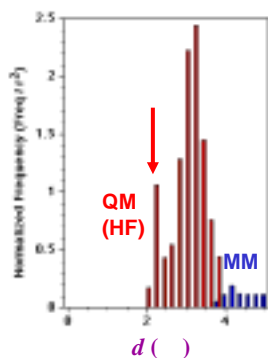
Hybrid-QM(DFT)/MM
for a hydrogen bond
with π -electron.

Benzene 1
H₂O 1
TIP4P 1935
PME
(40x40x40³)

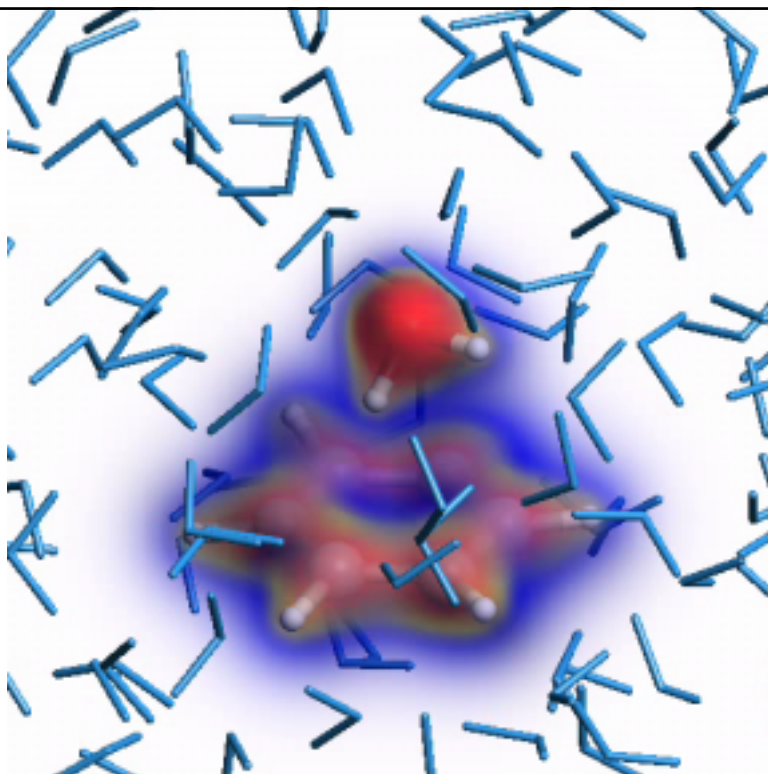


UDFT (BLYP)

Hybrid-QM(DFT/HF)/MM
for a hydrogen
bond with π -electron.



Probability of H atom
of the water located at
 d from the center of
the benzene ring.



1. 各種シミュレーション・ソフトのグリッド化とシームレスな結合

[プログラムのパーツ化 & 受け渡しデータのXMLを利用した標準化]

量子化学プログラム (DFT(GSO-X): 阪大理(山口),

HF(AMOSS): NEC(高田))

分子動力学プログラム (*prestoX-basic*: 阪大蛋白研(中村), 日立(何))

生体組織シミュレーション(阪大医 / 情報(北岡))

細胞生理シミュレーション(阪大医(倉智))

2. Hybrid-QM(DFT)/QM(HF)/MMの練成プログラム の開発とグリッド上での実施

参画研究者

- 中村春木、高田俊和、米澤康滋、中島伸介
(阪大蛋白研)
- 黒澤 隆、何 希倫、都築浩一(日立製作所)
- 高田俊和、佐久間俊広、中田一人(NEC基礎研)
- 山口 兆、中山秀介(阪大理)
- 神谷成敏(BERI)
- 鈴木慎悟、倉智嘉久(阪大医)
- 北岡裕子、赤澤堅造(阪大医 / 情報科学)

(_ は産学官連携研究員)