



# BioGrid: コンピューティング・グリッド -グリッド技術の生体シミュレーションへの応用

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/>



## 本プロジェクトの目標

コンピューティング  
グリッド技術

データグリッド技術

データグリッド、Web  
computingと融合した  
プログラミングモデル、  
スケジューラ等

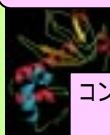
マルチスケールグリッド  
データベース

データベースを連携  
させるグリッド技術

グリッド基盤G

安全で高機能なグリッド基盤

ペタスケール  
バイオシミュレーション



コンピューティング  
グリッドG

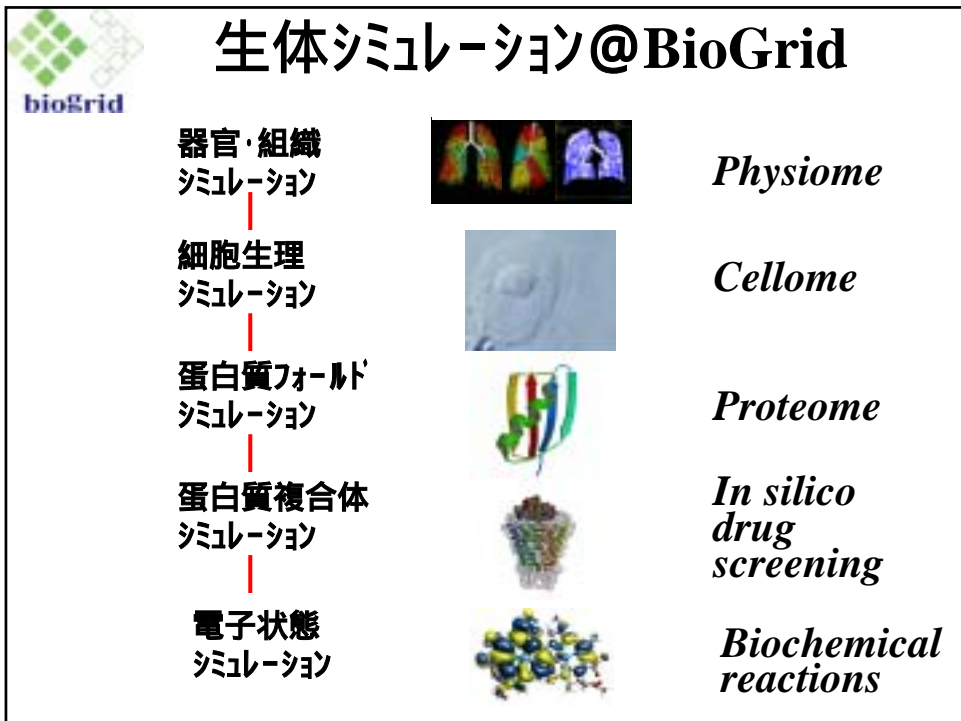
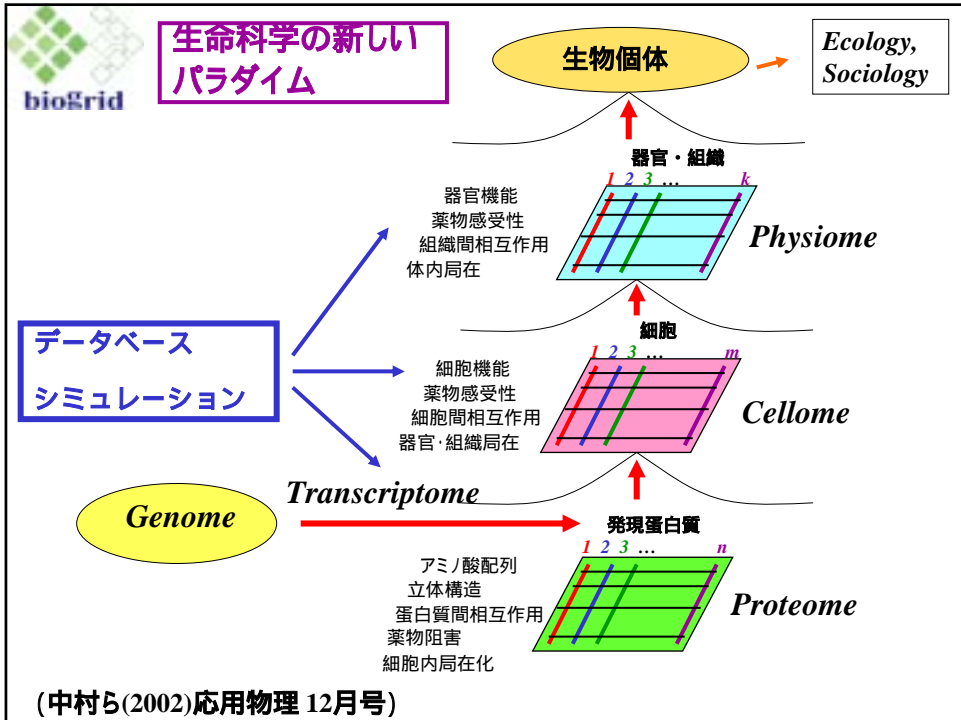
遠隔データのオンライン解析



遠隔  
オンラインG

多数のバイオ関連  
データベースの連携

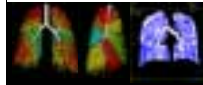
データ  
グリッドG





# 生体シミュレーション@BioGrid

生体シミュレーション



阪大情報が開発中の筋電位信号発生シミュレーションと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

蛋白質フォールドシミュレーション



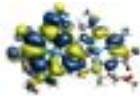
神戸大理が開発した粗視化モデルによる予測: 国際コンテストで高い評価

蛋白質複合体シミュレーション



Molecular Mechanics Calculations by prestoX-basic (産総研・阪大蛋白質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)



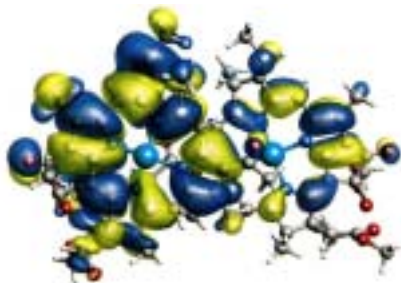
## 電子状態シミュレーション(1)

**AMOSS** *Ab initio* Molecular Orbital Simulation on 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

さらに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



AMOSSによって計算された

光合成活性中心

(1,100軌道)のHOMO



## 電子状態シミュレーション(2)

### 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

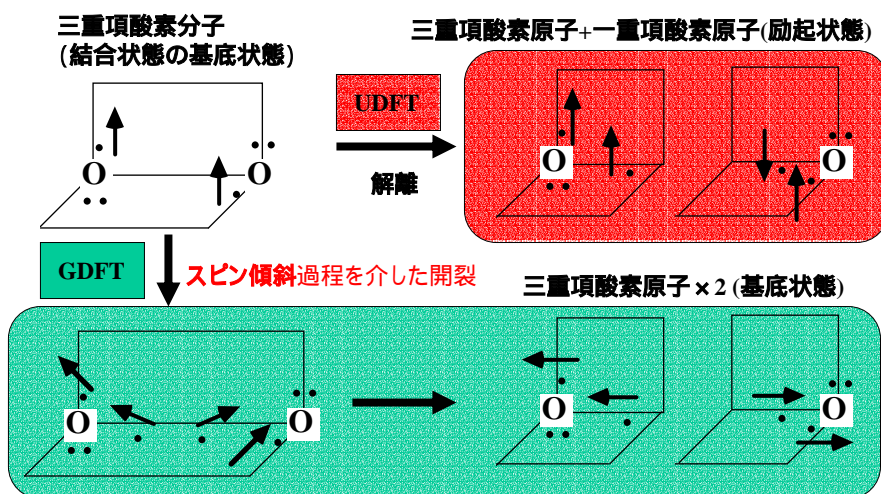
#### GDFTが必要となる系

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

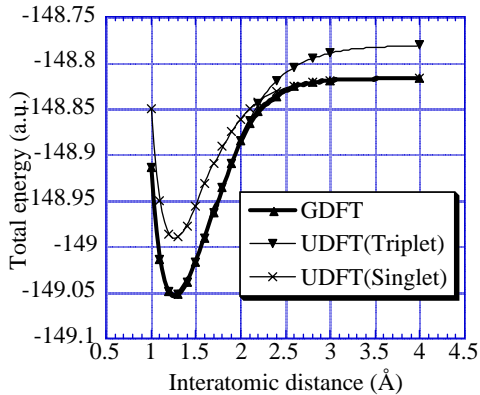


## GDFTの応用例-酸素分子の解離



## GDFTの応用例-酸素分子の解離

UDFTおよびGDFTを用いた酸素分子のポテンシャル曲線



UDFTでは結合状態で三重項が、  
解離状態で一重項が安定。  
途中、曲線のクロッシングが起こる。

GDFTでその二つの曲線を連続的に繋ぐ。

GSVWN/4-31G使用

## 蛋白質複合体シミュレーションの計算

### prestoX-basic

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

さらに効率的な構造探索による自由エネルギー計算や分子  
ドッキング計算も開発中



K<sup>+</sup>-イオンチャネルと  
阻害剤のドッキング



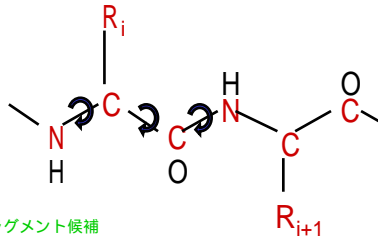
# 蛋白質フォールド・シミュレーション

- アミノ酸配列情報からの *ab initio* 蛋白質立体構造予測 -

## 神戸大高田彰二らによる疎視化モデルによるプログラム

### エネルギー関数(力場)

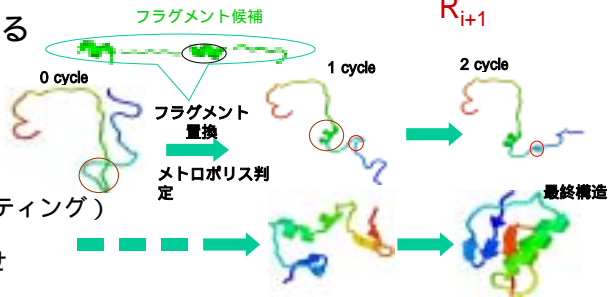
- 主鎖は全原子
- 側鎖は重心に球
- 経験的水和エネルギー
- 既知構造データベースによる
- パラメータの“学習”：分散計算



### フラグメントによる立体構造の組立て

1万回程度の独立なシミュレーション (グリッドコンピューティング)

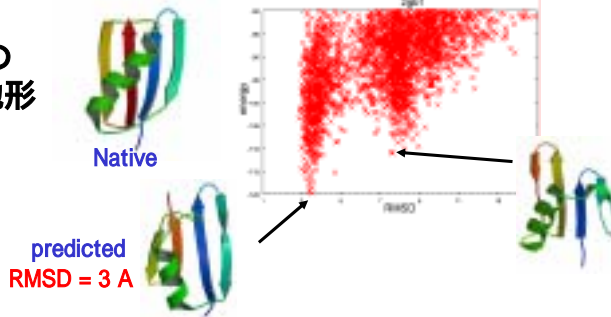
可逆フラグメント組合せアルゴリズムの開発  
マルチカノニカル法の適用可能に



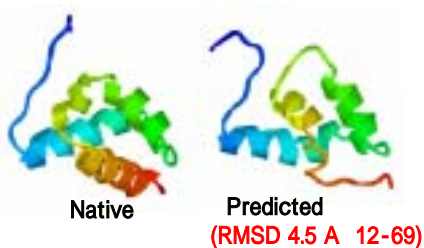
# フォールド予測のベンチマークテスト

- 小型蛋白質で、フォールド予測に成功 (国際コンテストで高い評価) -

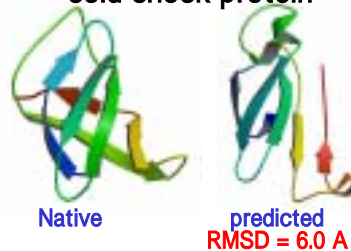
## プロテインGのエネルギー地形

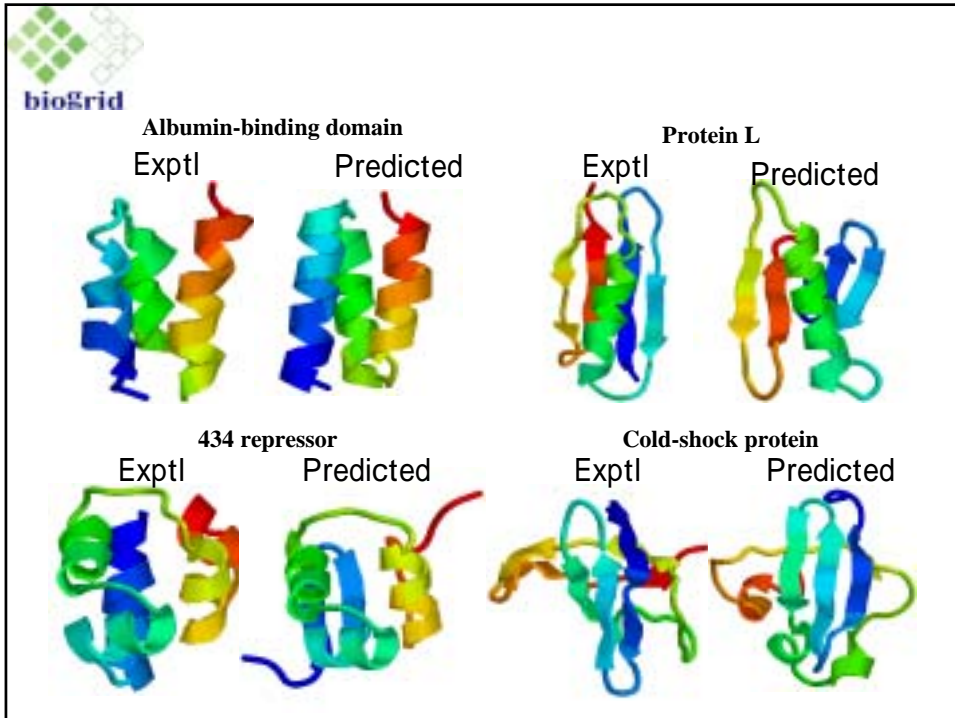



### CASP5 Target 170



### cold shock protein



**bioGrid**

## 細胞生理シミュレーションの計算

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。

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

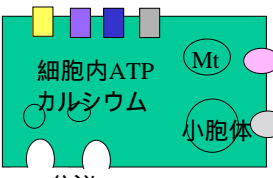
**細胞モデル**

イオンチャネル

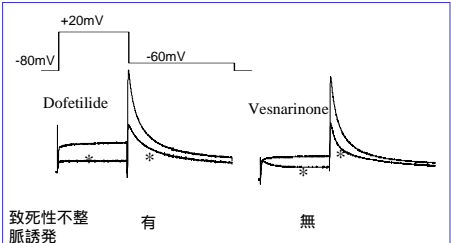
トランスポーター

細胞内ATP  
カルシウム  
分泌

Mt  
小胞体

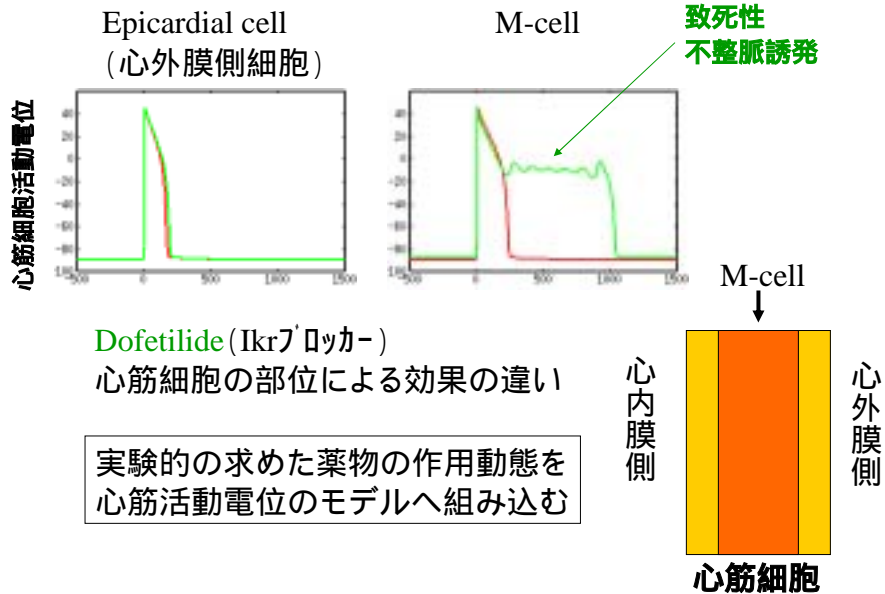


Detailed description: The diagram shows a cell model with various components. On the left, there are four colored rectangles representing ion channels (yellow, purple, blue, grey). Below them are labels for '細胞内ATP' (intracellular ATP), 'カルシウム' (calcium), and '分泌' (secretion). On the right, there are two circular organelles labeled 'Mt' (mitochondrion) and '小胞体' (vesicle). A vertical label 'トランスポーター' (transporter) is positioned to the right of the cell model.



Detailed description: Two graphs show action potential traces. The left graph is labeled 'Dofetilide' and shows a trace with a small peak and a long, slow decay phase, marked with an asterisk (\*). The right graph is labeled 'Vesnarinone' and shows a trace with a larger peak and a faster decay phase. Above the graphs, a voltage protocol is shown with steps at +20mV, -80mV, and -60mV. Below the graphs, the text '致死性不整脈誘発' (induction of lethal arrhythmia) is followed by '有' (yes) under Dofetilide and '無' (no) under Vesnarinone.

## Luo-Rudyのモデルによるシミュレーション

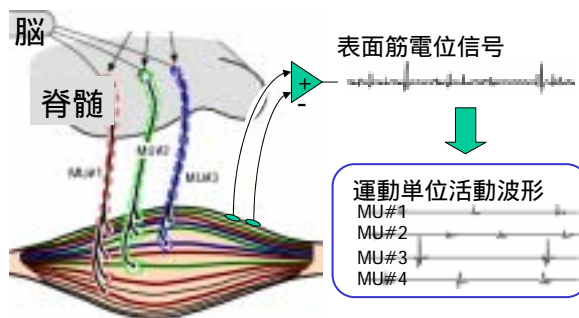


## 器官・組織シミュレーションの計算

### 表面筋電位発生と肺換気のシミュレーション

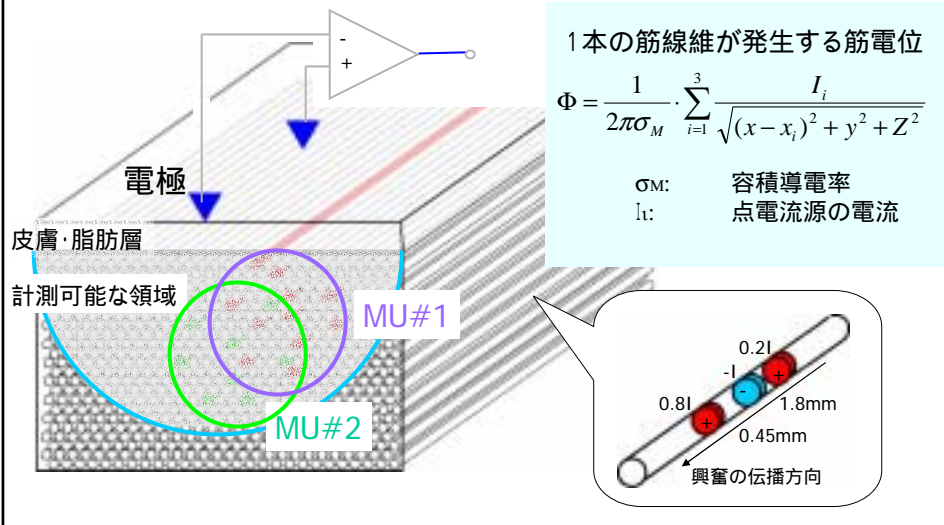
阪大情報科学研究科(赤澤堅造・北岡裕子ら)が開発中の筋電位信号発生シミュレーションおよび肺の構造機能解析による診断とシミュレーションによる治療予測

#### 筋運動制御機構

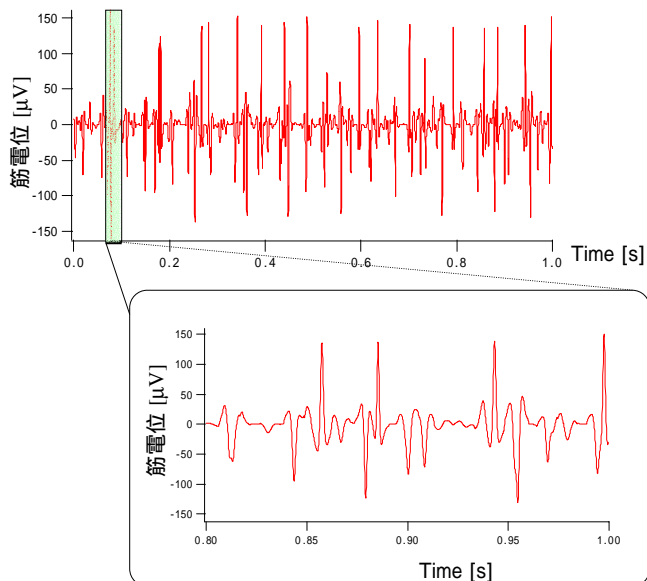




## 表面筋電位発生モデル



## シミュレーション結果

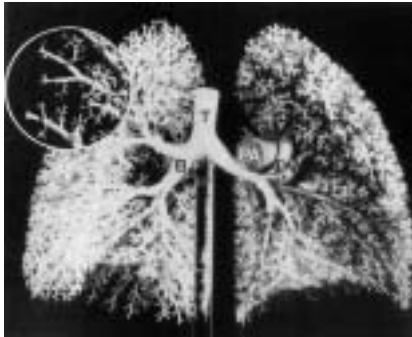




# BioGridで肺を診る

## 肺の構造機能解析(診断)とシミュレーション(治療予測)

### 肺の構造と機能



構造: 気管支血管が複雑に配置

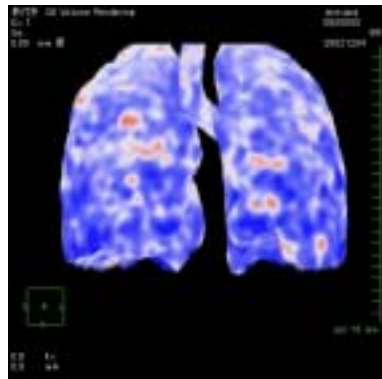
機能: 口から取り入れた空気中の酸素と二酸化炭素を交換する。

肺内にまんべんなく空気が分配されない、ガス交換の効率が低下する。

肺内の気管支(B)と血管(PA、PB)の鋳型標本。  
気管支は15-30回分岐して、肺胞に至る。



## 吸呼気CT画像位置あわせによる換気分布計算



最大吸気位から1L呼出(スパイロメトリーで計測)  
青:容積減少部 白:容積変化0 赤:容積増加部  
総容積減少量 = 0.991L



## 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



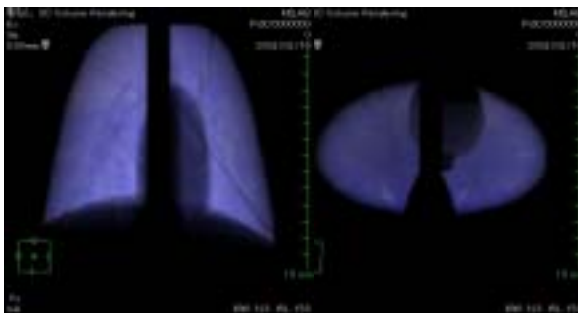
1. 重力の効果(立位、横臥位等)を考慮した準静的な変形過程
2. 気管支の分岐角度から気流抵抗を概算
3. 両者を組み合わせて安静呼吸時の換気分布を算出

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。



## 仮想換気画像



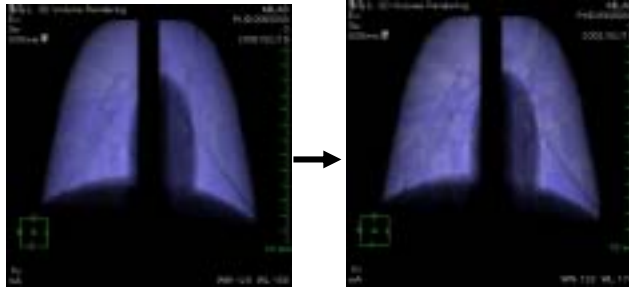
安静仰臥位で1L呼吸したときの換気分布画像シミュレーション

肺総容積 3.22 L  
単位容積辺りの換気量  
平均0.28

白 → 青  
0 0.35  
単位容積辺りの換気量

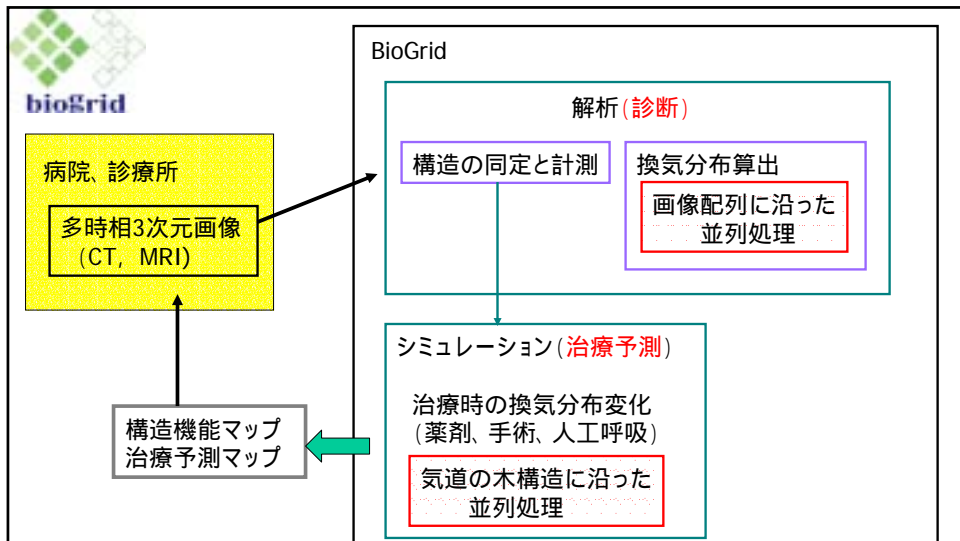
血管や肺葉の境界など、肺組織のないところは換気量は0  
加重部(仰臥位の場合、背側)は重力の影響で換気量が多い。  
解剖学的制約で分岐角度が大きい気管支を経て空気が供給される領域は、  
正常者であっても低換気になる。

# 喘息発作シミュレーション



発作により、内径1mm - 2mmの気管支の20%で15%の収縮がおこったと仮定した場合の仮想換気画像（安静仰臥位で1L呼吸）。

全気道抵抗は48%増加。  
小葉性の低換気領域が肺内に分布し、モザイク状のパターンを呈している。



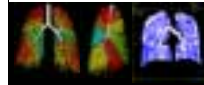
## 換気分布計測の臨床的意義

1. **診断**: 呼吸器疾患における機能障害を構造変化と関連付けて、3次元的に評価する。
2. **治療効果予測**: 薬剤効果(気管支拡張剤)、術後の機能回復(肺気腫の手術、肺移植)、呼吸管理手法の設計



# 生体シミュレーション@BioGrid

生体シミュレーション



阪大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

蛋白質フォールドシミュレーション



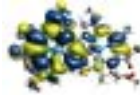
神戸大理が開発した粗視化モデルによる予測: 国際コンテストで高い評価

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)



## ● 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** を実現するために。

- ・ 各アプリケーション・プログラムの**パーツ化**
- ・ 各アプリケーション・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**



## UDS-XML の提案とツールの開発

[関数] **udspout\_xml**, **udsget\_xml**

↑                    ↑  
(fwrite)            (fread)

[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



# UDS-XML化(Base64) (binaryの1.3倍)

```

<uds_data size="1" count="200" unit="AU" form="b64">
  <uds_array_count>4</uds_array_count>
  <uds_array seq="1" element="character" length="76">
pLWkq6TipMik0qS1pLekzrrupMOKv6XQpaSlyqXqpcehvKW/pPKIqKXzpbOhvKXJp
LekxqS9pM6l
  </uds_array>
  <uds_array seq="2" element="character" length="76">
x6G8pb+k8qPYo82jzLfBvLCkx6XVpaGlpKXrpMvK3cK4pLmk66XXpe2lsKXppeCkz
qXGpbmlyKTH
  </uds_array>
  <uds_array seq="3" element="character" length="76">p
Lmho6XXpe2lsKXppeCkrMC1vu+ky8awpKSkxqSkpOu+7LnnpM+ks6TOyrikrMC1p
Lekr8bJpOGk
  </uds_array>
  <uds_array seq="4" element="character" length="40">
xqSkpOukz6S6pMekuaGjpMmkpqTHpLek56Smoak=
  </uds_array>
</uds_data>

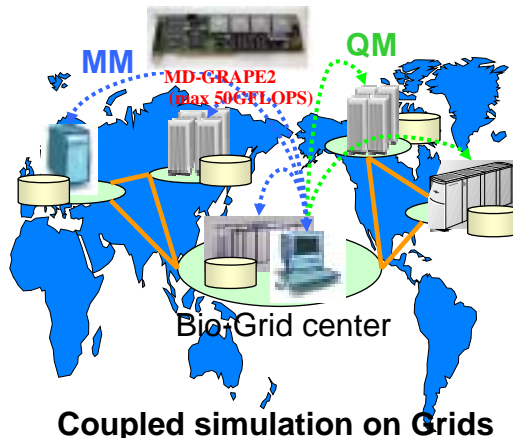
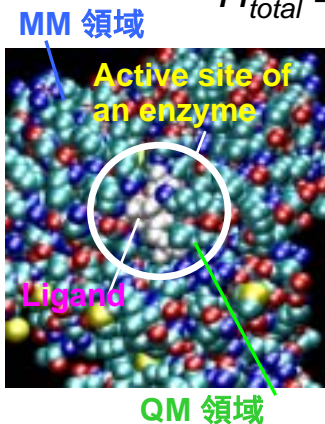
```



## Quantum Mechanics (QM) および Molecular Mechanics (MM) を組み合わせるバイオフーガ上で計算する

全システムのHamiltonian

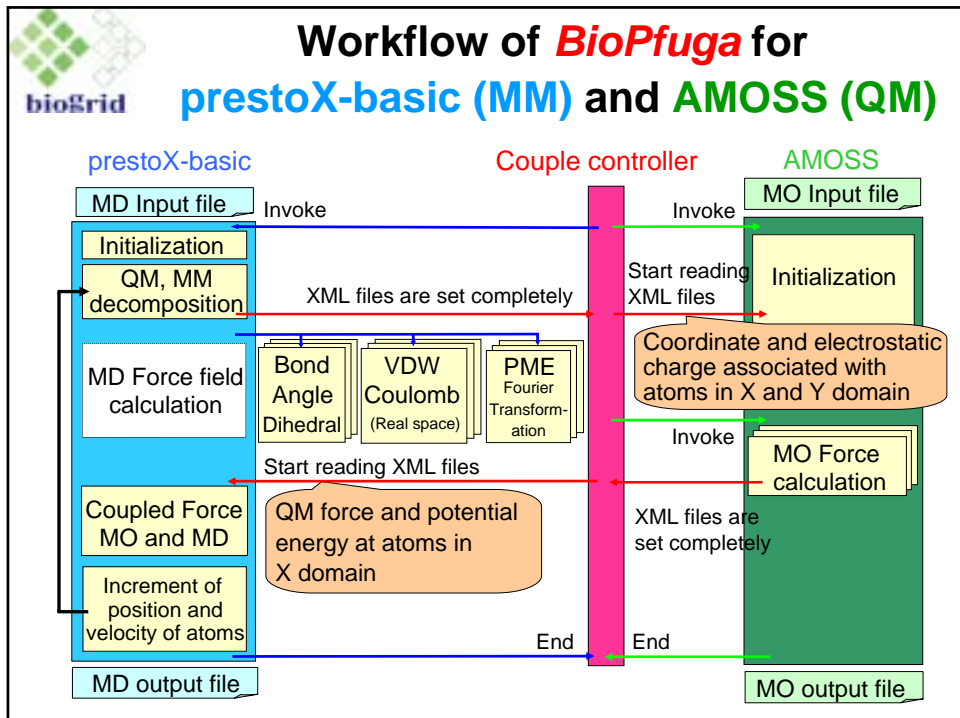
$$H_{total} = H_Q(x,x) + H_{QM}(x,y) + H_M(y,y)$$





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

- ・ QM(AMOSS) および MM(prestoX-basic) プログラムの**パーツ化**
- ・ QM と MM プログラム間の**データ授受の標準化 (UDS-XML)**







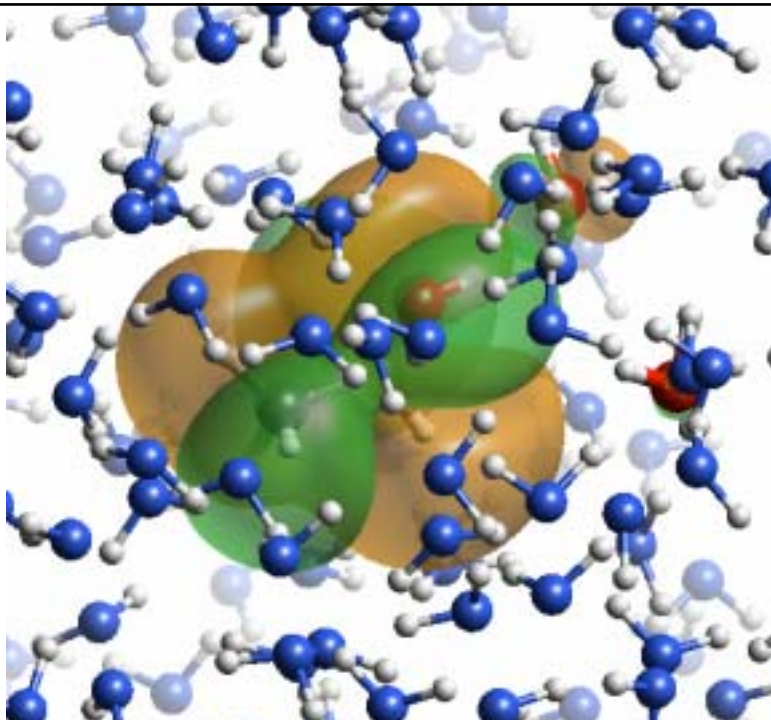
# Hybrid-QM/MMの実施例

- 分子系: 水中のエタノール分子
- エタノールとその水酸基近辺の水2分子は量子化学(MINI-4, 35 軌道)で扱う。他の226 々の水分子は古典力学(TIP4P)で扱う。
- 温度 283K with no-cutoff for van der Waals & electrostatic energy,
- Canonical ensemble
- データ転送におけるUDS-XMLの利用。
- 古典力学における非共有結合相互作用については、MD-grape2を利用。
- LAMMPIを用いた、prestoX-basic と AMOSSの各パーツプログラムの起動と、UDS-XMLファイルの出力、UDS-XMLファイル名情報の転送。



水中の  
エタノール  
分子

QM領域の  
HOMO  
を表示





## 今後の研究計画

### 1. 種々のプログラムのグリッドシステム高度利用技術の開発研究

スーパーコンピュータをグリッド化したシステム上で、高速に実施する手法を開発する。  
(データ授受の標準化・高速化、高効率の並列化・ジョブのスケジューリング)

### 2. *BioPfuga* (バイオフィーガ)によって種々のプログラムのハイブリッド(練成)計算を高速に展開する技術開発

データグリッド技術とも連携しながら、XMLやSemantic Web技術を異機種スーパーコンピュータ間のデータ転送技術のために積極的に利用し、高速なプロトコルを開発する。

以上を、電子状態、生体高分子、細胞・器官に対するバイオ分野のシミュレーション・プログラムにおいて適用し、利用価値の高いものとして実証する。



## 参画研究者

- 中村春木、米澤康滋、中島伸介、坂本 久  
(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)
- 倉智嘉久、鈴木慎悟(阪大・医)
- 北岡裕子、赤澤堅造(阪大・情報科学)
- 高田彰二(神戸大・理)



## 謝辞

- 福西快文、橋 祐一、三上義明(産総研・JBIRC)
- 酒井広太、杉原裕介(富士通)
- 半田 亨、山本章紀(NEC)



ご清聴を感謝いたします。