

ゲノム解析用コンピュータ研究開発チーム

High Performance Biocomputing Research Team

チームリーダー 泰地 真弘 人
TAIJI, Makoto

当チームは、ゲノム解析における計算機解析を高速化・高度化するために計算機ハードウェア・ソフトウェアの開発を行うとともに、そのゲノム科学への応用を行っている。特に現在ペタフロップスの分子動力学専用計算機 MDGRAPE-3 の開発を行っている。本年度は昨年度完成した LSI の性能評価およびシステムの開発を行い、基本ユニットを完成させた。また MDGRAPE-3 用のソフトウェアの整備を進め、分子動力学計算パッケージ Amber8 の基本部分の移植を行った。専用計算機のタンパク質科学への応用研究も引き続き進めている。p85 と ErbB ファミリのタンパク質相互作用の研究、分子動力学計算を用いた薬剤開発システムの開発、Ras タンパク質を対象にしたタンパク質-タンパク質相互作用の研究などを行った。また、バイオインフォマティクスのためのグリッド環境 Open Bioinformatics Grid 上での大規模相同性解析システムを用いた Genome-cDNA マッピングアプリケーションなどの開発も行った。

1. 専用計算機の開発

2002 年度よりタンパク 3000 プロジェクトの一環として、1 ペタフロップスの性能を持つ分子動力学シミュレーション専用計算機 MDGRAPE-3 (プロテインエクスプロア) の開発を進めている。本年度は、以下の開発を行った。

(1) MDGRAPE-3 チップの開発・性能評価 (泰地, 成見, 大野)

昨年度開発した分子動力学計算専用 LSI MDGRAPE-3 チップの性能評価および量産を行った。MDGRAPE-3 チップは 160 個の乗算回路, 180 個の加算回路, 20 個の関数評価器を集積し, 20 本の力の計算専用パイプラインを構成しており, 1 サイクルで 660 個に相当する演算を行う。当初の目標を上回る 300 MHz 以上の周波数での動作が確認され, 198 Gflops 以上のピーク性能を達成した。

(2) MDGRAPE-3 ボードの開発 (成見, 大野, 泰地)

昨年度開発した冷却性能評価ボードを元に MDGRAPE-3 チップを 12 個使用した MDGRAPE-3 ボードの開発を行った。このボードを昨年度開発した筐体に搭載して十分に冷却可能であることを確認した。昨年度開発した高速シリアル通信ボード経由で PC に接続し, PC との間の転送速度が目標性能 600~800 Mbyte/s に達していることを確認した。昨年度設計した MDGRAPE-3 チップを 2 個使用し PC に直接装着・搭載可能な PCI-X 規格準拠ボードの製造も行った。

(3) MDGRAPE3 クラスタ構築 (大野, 泰地, 成見)

MDGRAPE-3 ボードを接続する PC クラスタの構築に着手した。標準構成として, 32 bitCPU を 2 個搭載した PC での動作を確認した。より高性能なシステムを想定して, ノードあたり 64 bitCPU を 2 個搭載したクラスタでも動作を確認した。戦略的連携研究事業に採択された遺伝的アルゴリズム (GA) を用いた direct-space methods によるタンパク質の X 線結晶構造解析のため, 戎崎計算宇宙物理研究室の WINE-2 と MDGRAPE-3 を並列に使用するクラスタの構築にも着手した。この研究で用いる計算手法では大量の離散フーリエ変換 (DFT) の演算が必要なため,

DFT 専用計算機である WINE-2 での高速化が行われている。MDGRAPE-3 は WINE-2 と同様な DFT 計算機能も持ったため, 既存の WINE-2 システムに MDGRAPE-3 を追加/置換することで, さらに高速な DFT 計算が可能となり, X 線結晶構造解析を加速できる。

(4) 行列計算専用計算機 MACE 性能評価 (大野, 泰地, 成見; 飯高, 戎崎 (戎崎計算宇宙物理研究室))

行列計算専用計算機 MACE (MAtrix Computing Engine) の改良と性能評価を進めている。昨年度までの改良でスカラーデータ読み出し性能の向上の必要性が確認されたため, スカラーデータを DMA 機能で連続的に読み出す機能を追加した。

2. 分子動力学計算専用計算機用ソフトウェアの開発・移植

MDGRAPE-3/2 に対応したソフトウェアの開発, 移植は専用計算機の応用上非常に重要である。専用計算機を利用するための基本的なライブラリを作成し, Amber 等の既存のパッケージを専用計算機に対応させることを中心にソフトウェア開発を行っている。

(1) MDGRAPE-3 用ライブラリプログラムの開発 (成見, 泰地, 大野)

MDGRAPE-3 ボードをユーザーアプリケーションから使用できるように, ライブラリプログラムを開発した。基本的には MDGRAPE-2 のライブラリに準拠しているが, MDGRAPE-3 の新機能を利用できるように新規開発を行っている。MDGRAPE-3 で新たに加わった排除粒子機構を利用するコードを実装することにより, MDGRAPE-2 では必要だったエミュレータ計算が不要となり, 実効計算速度が向上した。また, ボードが計算中に CPU が他の計算を行えるように実装し, 特に粒子数が少ない系での効率を向上させた。

(2) 分子動力学計算パッケージの専用計算機への移植 (高田, 成見)

本年度は, まず MDGRAPE-3 上に Amber8 を移植した。

孤立系で 13,000 原子の系で比較したところ、PC 一台に PCI-X 版 MDGRAPE-3 カードを一枚挿入することにより、150 倍計算速度を向上させることができた。また、Amber8 上で Particle-Mesh Ewald/オリジナルの Ewald 法を用いて周期境界条件でも MDGRAPE を使えるように移植作業を進めている。

(3) リアルタイム分子動力学シミュレーションシステムの改良 (大野, 成見)

リアルタイムの対話型分子動力学シミュレーションの改良を行った。このシステムは、薬剤分子とタンパク質との相互作用を体感することができるため、将来薬剤設計に応用できる可能性がある。まず、Amber8 に対応し、MDGRAPE-3 を使用できるようにした。また、裸眼立体視ディスプレイや、廉価なフォースフィードバックデバイス PHANTOM Omni など新規デバイスへの対応を進めた。

3. 分子動力学専用計算機のタンパク質科学への応用

(1) p85SH2 ドメインと ErbB3 由来チロシンリン酸化ペプチドのタンパク質間相互作用の解析 (高田, 末永; 畠山 (GSC 情報伝達モデル化チーム); 白水, 横山 (GSC タンパク質構造・機能研究グループ))

細胞内情報伝達系に関わる膜レセプターチロシンキナーゼ ErbB3 由来のチロシンリン酸化ペプチド (P-peptide) と、そのアダプタータンパク質である PI3K p85 サブユニット SH2 ドメイン間の結合親和性について分子動力学 (MD) シミュレーションおよび表面プラズモン共鳴 (SPR) により解析し、タンパク質間相互作用の詳細を原子レベルで調べた。

シミュレーション結果を MM-PBSA 法により解析し、p85 SH2 ドメインと P-peptide との結合自由エネルギーを求めた。その結果、MD シミュレーションと SPR 実験の間で高い相関が得られた (相関係数 0.9)。これにより、MD シミュレーションによってタンパク質間の結合親和性を予測できること、すなわち計算機シミュレーションによりタンパク質-タンパク質相互作用を定性的に高精度で予測できることを示すことができた。さらに、MD シミュレーションの結果から、特定の 2 つのリン酸化チロシンが同時に p85SH2 ドメインに結合することが予測された。このことは、未決定の ErbB3 構造モデルからも示唆され、MD シミュレーションにより細胞内情報伝達系に関わる重要な情報を得ることができた。

(2) 分子動力学計算を用いた計算機上での薬剤スクリーニング手法の開発 (沖本, 末永, 二木)

計算機上で薬剤分子を標的タンパク質に結合させ、その複合体構造と結合自由エネルギーを正しく予測することは創薬において非常に重要である。現在流通しているドッキングソフトウェアの複合体構造の予測精度は向上しているものの、その結合自由エネルギーの予測精度は決して良いとはいえない。この原因は、計算量の節約のため標的タンパク質の構造ダイナミクスや溶媒の効果を十分に考慮していないことに起因すると思われる。そこで、我々は、分子動力学専用計算 (MDGRAPE-2 or 3) を使用し、標的タンパクと溶媒分子の動きを考慮した薬剤ドッキングを行い、ドッキング構造の予測精度とその結合自由エネルギーの予測精度の向上を図ることを試みている。現在、トリプシンや炭酸脱水酵素等を対象にして、構造精密化および結合自由エ

ネルギーの評価の最適な手法を調査中である。

(3) RNA ポリメラーゼ II の分子動力学シミュレーション (末永)

近年の構造解析技術の向上により、巨大タンパク質の立体構造が多々報告されてきている。今後は大規模タンパク質系での分子動力学 (MD) シミュレーションが必要不可欠であると考えられる。そこで、大規模タンパク質の 1 つである RNA ポリメラーゼ (RNAP) の分子動力学シミュレーションを専用計算機により行った。

RNAP は、DNA を元に RNA が合成される転写を担っており、生命体にとって重要な基本的な酵素である。RNAP が DNA から RNA を転写する際、DNA の 2 本鎖をほどき、そのうちの 1 本を鋳型とする。RNAP はその鋳型 DNA の上を移動しながら転写する。そのような、2 本鎖 DNA がどのようにほどけ、別れたそれぞれの 1 本鎖 DNA 構造がどのように維持されているかは現在も謎のままである。本研究では、X 線結晶構造解析では決定されていないほどけた 2 本鎖 DNA をモデル化し、MD シミュレーションを行った。その結果、2 本鎖 DNA は RNAP 中のいくつかのループ構造が協調して働くことでほどけ、かつ維持されており、緻密な分子機械のようであった。また、本シミュレーションの結果から、RNAP はある 1 つのループ構造を変化させることで鋳型 DNA 上を動かことが示唆された。

(4) タンパク質間相互作用モデル化研究: Ras-Raf1 RBD/RalGDS RBD 複合体の MD シミュレーション (二木; 白水, 横山 (GSC タンパク質構造・機能研究グループ))

代表的なシグナル伝達タンパク質 Ras とそのターゲット (Raf1, RalGDS) について、専用計算機による MD シミュレーションを行い、それらの時間的構造変化を実験と比較し、アミノ酸の変異による結合能低下のメカニズムを解明した。まず、Ras-Raf1 RBD 複合体および Ras-RalGDS RBD 複合体のモデルを構築し、MD プログラム AMBER6.0 により、10 ns 間の計算を行った。その結果から、結合能に関わる重要な残基のゆらぎが変異体で大きく示され、さらに水素結合の消失などが確認されたことから、アミノ酸残基の変異による結合能の低下が結合部位の構造の歪みに起因すると推測した。さらに、MM-PBSA による自由エネルギーの比較では、正常体に比べて変異体の自由エネルギーの方が大きく、変異体の結合能の低下が窺える。また、興味深いことに、Ras の結合領域が同じであるにもかかわらず、Ras-Raf1 と Ras-RalGDS で自由エネルギーの内訳が異なっており、Ras-Raf1 ではクーロン相互作用、Ras-RalGDS では水和エネルギーが支配的であった。これはそれぞれの結合メカニズムの違いを示しており、数個の水分子を介する結合様式を持つ Ras-RalGDS では水和エネルギーが重要であることを示唆している。以上の MD シミュレーションの結果は、実験の結果と定性的に一致しており、高速で高精度な MD 専用計算機を利用することで、結合メカニズムの解明、ひいてはタンパク質機能予測が可能であると考えられる。

(5) 分子動力学シミュレーションによる BPTI 各種アラニン置換体の熱安定性の研究 (末永, 木下*)

タンパク質の立体構造形成に必要な情報全てがそのアミノ酸配列に書き込まれていることは、タンパク質立体構造形成原理の一般通説である。しかしながら、類似性の低いアミノ酸配列が非常に良く似た立体構造へと折り畳まれる

こと、あるいはタンパク質中の多くの部位がアミノ酸置換に対して寛容であることなどから、立体構造形成に寄与しないであろうアミノ酸が配列中に多く存在することが予想されてきた。この帰結として、これらアミノ酸を置換してもそのタンパク質の安定性は変化しないと考えられる。それらアミノ酸と安定性の関連についての詳細な知見を得ることは、タンパク質立体構造形成機構の解明および人工タンパク質設計法確立に大きく貢献すると期待される。

そこで本研究では、分子動力学 (MD) シミュレーションおよび MM-PBSA 法により、BPTI の 1 アミノ酸残基アラニン置換体の熱安定性 (自由エネルギー) の変化を求め、各アミノ酸残基のタンパク質安定性への寄与を予測し、実験データとの比較を試みた。その結果、計算から求めた自由エネルギー変化と実験値との間で良い相関を得ることができた。このことは、このようなタンパク質の熱安定性の研究においても MD シミュレーションは有効であることを示している (東京農工大学 黒田助教授との共同研究)。

(6) マルトポリンの分子動力学シミュレーション (末永; 関*)

マルトポリンはグラム陰性細菌の外膜に存在するチャンネルタンパク質であり、マルトースとマルトデキストリンを特異的に細胞内へ拡散移入させる。今回、マルトポリンの分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、チャンネルタンパク質中のイオン透過機構の解明を目指した。シミュレーションの結果、1 個のナトリウムイオンの透過が見られた。その透過メカニズムは、まずチャンネルの狭窄部に存在する Asp116 にナトリウムイオンが結合する。ついで、そのイオンと Asp116 に水和している水分子が順次交換しながらナトリウムイオンは透過した。ナトリウムイオンが透過する際、Asp116 と Arg33 との塩橋が切れていたことから、Arg33-Asp116 の塩橋の有無がチャンネルの開閉に関与していると考えられた (東京理科大学 山登教授との共同研究)。

(7) シタロン脱水酵素の分子動力学シミュレーション (沖本)

水溶性タンパク質の機能を理解するためには、その構造ダイナミクスを理解することが重要である。タンパク質のダイナミクスは、タンパク質に結合するリガンド分子やその周囲に存在する溶媒の影響を強く受ける。そこで、我々は、水溶性タンパク質であるシタロン脱水酵素について分子動力学シミュレーションを行い、その構造ダイナミクスと機能の関係性についての研究を行った。結果、リガンド非結合型の酵素は、結合型の酵素に比べて大きく構造変化していることが分かった。リガンド非結合型の構造変化は、溶媒水分子のタンパク内部への出入りと連動しており、シミュレーション中、タンパク質の表面から基質結合部位へとつながる薬剤の通り道が観察されたことは非常に興味深い。これより、リガンド非結合型の構造は、水分子の運動と共にリガンド分子を結合するための機能的な揺らぎを発現していることが分かった。一方、リガンド結合型は触媒反応を起こす直前の状態に相当するため、安定な状態であることが分かった。

4. バイオインフォマティクスのためのグリッド環境・研究開発

(1) 大規模相同性解析システムを用いた Genome-cDNA

マッピングアプリケーション構築 (小西)

昨年度の成果物である大規模相同性解析システム (Grid-Blast) は、大量の相同性検索処理を多数の計算機の処理能力に応じて分配実行し、結果を収集することができる能力を持つ。この処理能力を応用することで、任意の cDNA を任意の Genome にマッピングするためのアプリケーションエンジンを開発した。このアプリケーションエンジンは、入力情報である cDNA 配列群をクラスタリングし、そして、Genome 配列へのマッピング、最後に既知配列への照会処理をグリッドミドルウェアを備える計算機に対して実行する。よって、このような一連の定型的な大規模処理を実行する分野に貢献することができるシステムになると期待される。

(2) グリッドコンピューティング対応型分子軌道計算プログラムのプリポストシステムの開発 (小西)

分子動力学計算を実行するためには、対象化合物に対する静電ポテンシャルなどのパラメタの計算が不可欠である。それは計算対象により AMBER や CHARMM などに準備されている初期パラメタとして与えられる以外にトポロジー情報が必要になるためであり、したがってこれらの情報を体系的に準備しておくことが、分子動力学のタンパク質科学への応用に向けての重要な要素である。そのためには、複数の研究者が化合物のリードなどの関連構造を編集し、その静電ポテンシャルの計算を、多数の計算機によって効率良く実行することができる環境の実現が必要である。そこで、我々は分子設計支援と実行を行うソフトウェアである MolWorks にグリッドミドルウェアによる計算資源の共有化機能と、実行条件などの各種情報のレポジトリ機能を付加したエンドユーザ環境を、AMBER/CHARMM のパラメタデータベース整備に向けて開発した。

(3) Knoppix によるインスタント・バイオインフォマティクス環境の開発 (小西)

大規模な計算資源が必要な時に、必要なだけの計算資源にマッピングすることができる仕組みがグリッドコンピューティングである。しかしながら、実態は多くのミドルウェアなどの整備など、提供する側の負担は少なくない。そこで、既存のシステムを改変することなく、システムを一時的に専用化するインスタント・バイオインフォマティクス環境は、柔軟な計算資源の共有化を行う技術と期待される。しかしながら、その構築は主記憶措置を中心に構成されるために、大規模なデータベースを必要とするアプリケーションには不向きであった。この問題を克服するために、並列 IO ファイルシステムを応用し、複数のノードで共有したディスク容量を備えることで必要なスペースを作り出すシステムを開発した。

* 研修生

1. Special-purpose computers for simulations of biomolecules

We are developing a petaflops special-purpose computer for molecular dynamics simulations, 'MDGRAPE-3'. We have developed and evaluated the special-purpose LSI 'MDGRAPE-3 chip', which calculates two-body forces between particles. It performs 660 floating-point operations per cycle and has the peak performance of 198 Gflops

at 300 MHz. We have also developed the systems using the MDGRAPE-3 chips. The large system has 12 chips on the board with a peak performance of 2 Tflops. The small system has 2 chips (330 Gflops) with PCI-X interface and can be attached to a PC. We have also developed a special-purpose computer for calculation of dense matrices, 'MACE' (MAtrix Computing Engine).

2. Software for molecular dynamics simulation using special-purpose computers

We continued to port molecular dynamics packages Amber and CHARMM to special-purpose computers. We have developed a library and a driver for MDGRAPE-3 and ported Amber8 to MDGRAPE-3. We have obtained a speedup of 150 for a system with 13,000 atoms using two MDGRAPE-3 chips on a PCI-X board. We have also improved an interactive molecular dynamics system.

3. Application of molecular dynamics simulations for protein science

(1) Analysis of interactions between the SH2 domain of p85 and phosphotyrosyl peptides of ErbB3

We studied the interactions between the SH2 domain of the p85 subunit of the PI3K and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides by using Surface Plasmon Resonance (SPR), MD and free energy analysis. The calculated binding free energies showed excellent qualitative agreement with SPR data with a correlation coefficient of 0.9. This proves the effectiveness of the method for studies of protein interactions. In addition, we showed a possibility that the pair of two phosphotyrosines in ErbB3 will fold into appropriate configuration for binding to the SH2 domains simultaneously. Our model structure of the ErbB3 also strongly supported the speculation.

(2) In Silico drug screening system using molecular dynamics

The structure-based drug design by computer simulation is very important in the development of drugs. In the complex between receptor and ligand, the movements of receptor, ligand, and solvent water molecules influence the accuracy of the receptor-ligand binding free energy. In this work, our aim is to increase the accuracy of binding energy by the molecular dynamics simulation gauging the movements of receptor, ligand, and explicit solvent waters. We are investigating the effective method of MD-based drug screening.

(3) Molecular dynamics simulation of RNA Polymerase II

We constructed the model structure of the RNAP II complexed with DNA- RNA hybrid and performed MD simulation of the model structure to answer how unwound bubble of DNA is established and maintained at the active center. Our study revealed that multiple protein loops work concertedly to form and maintain the bubble structure similar to a sophisticated molecular machine. And we propose a novel mechanism of movement of the RNAP II. The system size was about 500,000 atoms, which is one of the largest simulations of proteins ever performed.

(4) Molecular dynamics simulations of Ras-Raf1 RBD/RalGDS RBD complexes

We investigated the protein-protein interactions of Ras protein and its targets. For the Ras-Raf1/Ras-RalGDS complexes, we have performed MD simulations over 10 ns both for wild type and mutant Ras. In the mutant some hydrogen bonds in the binding site were broken. Fluctuations and binding free energies of the mutant were larger than those of the wild type. Different dominant factors are

observed for Raf1/RalGDS complexes, and the difference is derived from binding patterns with or without water molecules. These results clarify that local changes in the mutant can cause low affinity observed in the experiments.

(5) Computational Alanine scanning of BPTI for investigation of its thermostability

We determined the thermodynamic stability of eleven variants of alanine-mutated BPTI by MD simulations with explicit solvent molecules and compared these data with the experimental data to understand the "principle mechanism of protein folding. The calculated free energy changes between its native and denatured states showed excellent qualitative agreement with the experimental data. Such computational alanine-scanning method is useful for estimating thermostability.

(6) Molecular dynamics simulation of maltoporin

We performed MD simulations of maltoporin to investigate the ion permeation mechanisms of the channel protein. During the simulation, a Na⁺ permeated through the maltoporin. In the permeation process, first of all, the Na⁺ bound with Asp116. The hydration water molecules of the Asp116 and Na⁺ were exchanged in the permeation process, indicating the importance of the hydration water. In addition, we observed channel open-close structure in which the salt-bridge of Arg33-Asp116 was formed in the closed state but deformed in the open state.

(7) Molecular dynamics simulation of scytalone dehydratase

We performed MD simulations of liganded and unliganded scytalone dehydratase. The unliganded protein fluctuated dynamically with intake/release of water molecules into/from the pocket. Interestingly, the cooperative motions of the protein and the hydration water molecules produced the path through the protein interior for ligand binding. On the other hand, the liganded protein held the ligands tightly and was in a favorable state for enzymatic reaction.

4. Research and Development of bioinformatics tools for large scale analysis

(1) cDNA-Genome Mapping Application with GridBlast

We had developed the framework of a large scale homology search system (GridBlast). The GridBlast allows to search by multiple computational sites. We have developed an application engine of mapping cDNA to Genome sequences by using GridBlast system.

(2) Grid Aware of Pre-Post System for molecular design environment

To perform a molecular simulation, we need to prepare force field parameters for target compounds and those systematic evaluations are important for future massive applications. We have developed a grid aware of Pre-Post system for molecular design (MolWorks+G). The MolWorks allows end users to edit a molecular structure, to submit job and to share those parameters.

(3) An instant bioinformatics environment by Knoppix

For easy use of Grid computing resources, we have developed an instant bioinformatics environment by CD bootable operating system. The instant bioinformatics environment which makes for an exclusive use for collaboration project is expected with the technology to share flexible resources without changing an existent system.

Staff

Team Leader

Dr. Makoto TAIJI

Research Scientist

Dr. Noriyuki FUTATSUGI

Dr. Fumikazu KONISHI

Dr. Tetsu NARUMI

Dr. Yousuke OHNO

Dr. Noriaki OKIMOTO

Dr. Atsushi SUENAGA

Dr. Naoki TAKADA

Research Associate

Mr. Akinobu FUKUZAKI

Mr. Aki HASEGAWA

in collaboration with

Dr. Toshikazu EBISUZAKI (Comput. Astrophys. Lab.)

Dr. Mariko HATAKEYAMA (Bioinf. Group, GSC)

Dr. Toshiaki IITAKA (Comput. Astrophys. Lab.)

Dr. Mikako SHIROUZU (Protein Res. Group, GSC)

Dr. Shigeyuki YOKOYAMA (Protein Res. Group, GSC)

Visiting Members

Dr. Kenji Satou (JAIST)

Dr. Satoshi Ono (Univ. Tokushima)

Trainees

Mr. Keita KINOSHITA (Dept. Eng., Tokyo Agric. Univ.)

Mr. Kazuhiko SEKI (Fac. Ind. Sci. Tech., Tokyo Univ. Sci.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Okimoto N., Yamanaka K., Suenaga A., Hirano Y., Futatsugi N., Narumi T., Yasuoka K., Susukita R., Koishi T., Furusawa H., Kawai A., Hata M., Hoshino T., and Ebisuzaki T.: "Molecular dynamics simulations of prion proteins: Effect of Ala¹¹⁷→Val mutation", *Chem-Bio Inf. J.* **3**, No. 1, pp. 1–11 (2003). *

Kimura S., Kawasaki T., Hatakeyama M., Naka T., Konishi F., and Konagaya A.: "OBiYagms: a grid-based biochemical simulator with a parameter estimator", *Bioinformatics* **20**, 1646–1648 (2004). *

Okimoto N., Nakamura T., Suenaga A., Futatsugi N., Hirano Y., Yamaguchi I., and Ebisuzaki T.: "Cooperative motions of protein and hydration water molecules: Molecular dynamics study of scytalone dehydratase", *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 13132–13139 (2004). *

Yamaguchi Y., Maruyama T., and Konagaya A.:

"Three-dimensional dynamic programming for homology search", *Lect. Notes Comput. Sci.* **3203**, 505–515 (2004). *

Konagaya A., Konishi F., Hatakeyama M., and Sato K.: "The superstructure toward open bioinformatics grid", *New Gener. Comput.* **22**, 167–176 (2004). *

Saito A., Taiji M., and Ikegami T.: "Inaccessibility in on-line learning of recurrent neural networks", *Phys. Rev. Lett.* **93**, 168101-1–168101-4 (2004). *

Koishi T., Yoo S., Yasuoka K., Zeng X. C., Narumi T., Susukita R., Kawai A., Furusawa H., Suenaga A., Okimoto N., Futatsugi N., and Ebisuzaki T.: "Nanoscale hydrophobic interaction and nanobubble nucleation", *Phys. Rev. Lett.* **93**, 185701-1–185701-4 (2004). *

Suenaga A., Takada N., Hatakeyama M., Ichikawa M., Yu X., Tomii K., Okimoto N., Futatsugi N., Narumi T., Shirouzu M., Yokoyama S., Konagaya A., and Taiji M.: "Novel mechanism of interaction of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides", *J. Biol. Chem.* **280**, 1321–1326 (2005). *

[単行本・Proc.]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Taiji M., Narumi T., Ohno Y., and Konagaya A.: "MDGRAPE-3: a petaflops special-purpose computer system for molecular dynamics simulations", *Parallel Computing: Software Technology, Algorithms, Architectures and Applications (Advances in Parallel Computing Vol.13)*, Dresden, Germany, 2003–9, edited by Joubert G. R. and others, Elsevier, Amsterdam, pp. 669–676 (2004). *

Konishi F. and Konagaya A.: "The architectural design of high-throughput BLAST services on OBIGrid", *Proc. 1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, Kanazawa, 2004–5~6, The Japanese Society for Artificial Intelligence, Kanazawa, pp. 39–48 (2004). *

Fukuzaki A., Nagashima T., Ide K., Konishi F., Hatakeyama M., Yokoyama S., Kuramitsu S., and Konagaya A.: "Genome-wide functional annotation environment for *Thermus thermophilus* in OBIGrid", *Proc. 1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, Kanazawa, 2004–5~6, The Japanese Society for Artificial Intelligence, Kanazawa, pp. 89–98 (2004). *

Satou K., Nakashima Y., Tsuji S., Konishi F., and Konagaya A.: "On the parallel query processing and SOAP-based retrieval of large scale XML database in biology", *Proc. 1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, Kanazawa, 2004–5~6, The Japanese Society for Artificial Intelligence, Kanazawa, pp. 167–168 (2004). *

Yamaguchi Y., Azuma R., Konagaya A., and Yamamoto T.: "An approach for the high speed Monte Carlo simulation with FPGA: toward a whole cell simulation", *Proc. 46th IEEE Int. Midwest Symp. on Circuits and Systems (MWSCAS2003)*(CD-ROM), Cairo,

Egypt, 2003–12, IEEE MWSCAS 2003 Technical Support, Alexandria, pp. 1–4 (2004). *

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

- Okimoto N., Hirano Y., Futatsugi N., Suenaga A., and Ebisuzaki T.: “Molecular dynamics study of mixture of protein and water using MDGRAPE-2”, Eighth Int. Symp. on Simulation Science, (The Graduate University of Advanced Studies), Kanagawa, Mar. (2003).
- Futatsugi N., Shirouzu M., Suenaga A., Okimoto N., Narumi T., Ebisuzaki T., Yokoyama S., Taiji M., and Konagaya A.: “Modeling protein-protein interaction: Ras-Raf and Ras-RaIGDS complexes”, 1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004), (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).
- Takada N., Suenaga A., Ichikawa M., Yu X., Hatakeyama M., Futatsugi N., Taiji M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: “Molecular dynamics and SPR analysis of interactions between the SH2 domain of p85 and phosphotyrosyl peptides”, 1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004), (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).
- Suenaga A., Kiyatkin A. B., Hatakeyama M., Futatsugi N., Narumi T., Takada N., Ohno Y., Hoek J. B., Taiji M., Kholodenko B., and Konagaya A.: “Molecular dynamics simulation for investigation the structural impact of Shc phosphorylation”, 1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004), (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).
- Fukuzaki A., Konishi F., Nagashima T., Ide K., Hatakeyama M., Yokoyama S., Kuramitsu S., and Konagaya A.: “Whole cell project of *Thermus thermophilus* HB8 toward atomic-resolution biology: Development of collaborative annotation system for *Thermus thermophilus* HB8 on OBIGrid”, 1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004), (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).
- Suenaga A., Naka T., Kimura S., Taiji M., Konagaya A., and Hatakeyama M.: “Integration of molecular and network computer simulations for virtual drug assay”, Beyond Genome 2004, (Cambridge Healthtech Institute), San Francisco, USA, June (2004).
- Taiji M., Narumi T., Ohno Y., and Konagaya A.: “MDGRAPE-3 chip: A 165-Gflops application-specific LSI for molecular dynamics simulations”, Hot Chips 16, (IEEE Computer Society), Stanford, USA, Aug. (2004).
- Yamaguchi Y., Maruyama T., and Konagaya A.: “Three-dimensional dynamic programming for homology search”, Int. Conf. on Field Programmable Logic and Its Applications (FPL), Antwerp, Belgium, Aug.–Sept. (2004).
- Nishibori E., Koishi T., Narumi T., Tahirov T., Ago H., Taiji M., Miyano M., Ebisuzaki T., Makino J., and Sakata M.: “An x-ray structure determination by genetic algorithm with a special-purpose computer; MDM”, 8th Int. Conf. on Biology and Synchrotron Radiation (BSR2004), (Himeji City, RIKEN, and others), Himeji, Sept. (2004).
- Hatakeyama M., Suenaga A., Kimura S., Naka T., Taiji M., Kholodenko B. N., and Konagaya A.: “Molecular simulation for system modeling”, 5th Int. Conf. on Systems Biology (ICSB 2004), (DECHEMA e.V.), Heidelberg, Germany, Oct. (2004).
- Taiji M.: “Molecular simulations with special-purpose computers: application to the estimation of binding free-energy”, Bioinformatics seminars, (Novo Nordisk), Copenhagen, Denmark, Oct. (2004).
- Narumi T., Taiji M., Ohno Y., Ebisuzaki T., Koishi T., and Takahashi T.: “GRAPE projects”, SC2004 (Supercomputing Conference 2004), (ACM SIGARCH and IEEE Computer Society), Pittsburgh, USA, Nov. (2004).
- Azuma R., Yamaguchi Y., Kitagawa T., Yamamoto T., and Konagaya A.: “Development of a computer simulation system for particle-level molecular interactions”, 15th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2004), Yokohama, Dec. (2004).
- Suenaga A., Takada N., Hatakeyama M., Futatsugi N., Narumi T., Ohno Y., Konagaya A., and Taiji M.: “Investigation of ErbB receptor-adaptor protein interaction using molecular dynamics and free energy calculations”, RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Hatakeyama M., Kimura S., Yamaguchi Y., Ide K., Suenaga A., Taiji M., Naka T., and Konagaya A.: “Modeling of intracellular signal transduction and gene expression dynamics of ErbB signaling”, RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Taiji M.: “Molecular dynamics simulations for receptor tyrosin kinase signaling and its application for pharmaceutical developments”, RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Hatakeyama M., Yamaguchi Y., Kimura S., Naka T., Suenaga A., Taiji M., and Konagaya A.: “Dynamic analysis of ErbB signal transduction pathways”, 2005 Miami Nature Biotechnology Winter Symp. on Signal Transduction in Cancer, Miami, USA, Feb. (2005).

(国内会議)

福崎昭伸, 小西史一, 長嶋剛史, 井手香, 畠山眞里子, 倉光成紀, 小長谷明彦: “Annotation object を用いた *thermus thermophilus* HB8 のアノテーションシステム”, 第 28 回 JSAI SIG-MBI 分子生物情報研究会, 金沢, 3 月 (2004).

- 辻慎一, 中島康彦, 佐藤賢二, 小西史一, 小長谷明彦: “分散 XML 連合データベースのための高速検索方式の提案”, 第 28 回 JSAI SIG-MBI 分子生物情報研究会, 金沢, 3 月 (2004).
- 我妻竜三, 山口佳樹, 山本知幸, 小長谷明彦: “分子レベルの確率的反応拡散シミュレーション方法の開発と MAPK カスケードモデルへの適用”, システムバイオロジー・バイオシミュレーション合同研究会, (日本バイオインフォマティクス学会), 横浜, 5 月 (2004).
- 末永敦: “Molecular dynamics simulation of molecular motor, KIF1A”, 生命情報科学特別講義, (産総研 生命情報科学研究センター), 東京, 6 月 (2004).
- 小西史一, 小長谷明彦: “A system evaluation of site scalability and throughput performance of homology search tool on grid”, CBI 学会 2004 年大会, 東京, 7 月 (2004).
- 福岡昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 小西史一, 畠山真里子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: “*Thermus thermophilus* HB8 のゲノムワイドなアノテーション”, CBI 学会 2004 年大会, 東京, 7 月 (2004).
- 沖本憲明, 中村卓, 末永敦, 二木紀行, 平野秀典, 泰地真弘人, 小長谷明彦, 山口勇, 戎崎俊一: “リカンド結合型および非結合型タンパク質の構造ダイナミクスの研究”, CBI 学会 2004 年大会, 東京, 7 月 (2004).
- 我妻竜三, 山口佳樹, 山本知幸, 小長谷明彦: “Stochastic simulation method for reaction-diffusion systems and its application to mitogen-activated protein kinase cascade pathway”, CBI 学会 2004 年大会, 東京, 7 月 (2004).
- 二木紀行, 白水美香子, 末永敦, 沖本憲明, 成見哲, 戎崎俊一, 横山茂之, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “Ras タンパク質複合体によるタンパク質間相互作用モデル化研究”, CBI 学会 2004 年大会, (情報計算化学生物学会), 東京, 7 月 (2004).
- 泰地真弘人: “ペタフロップス分子動力学専用計算機 MDGRAPE-3 の開発とそのタンパク質科学への応用”, CBI 学会 2004 年大会, 東京, 7 月 (2004).
- 柏原愛子, 石戸恵美, 吉良聡, 中川紀子, 井手香, 加納真, 長嶋剛史, 福岡昭伸, 小西史一, 畠山真里子, 田代康介, 久原哲, 小長谷明彦, 横山茂之, 倉光成紀: “DNA マイクロアレイ解析”, 高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト第 3 回連携研究会, 播磨, 7-8 月 (2004).
- 山口佳樹, 我妻竜三, 小長谷明彦: “Implementation of dynamics of reaction diffusion systems using reconfigurable hardware”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 畠山真里子, 末永敦, 木村周平, 仲隆, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “Modelling of ErbB receptor signal transduction pathways using molecular and network simulations”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 齊藤由美, 新井亮一, 小西史一, 福岡昭伸, 畠山真里子, 井手香, 小長谷明彦, 外山光俊, 竹本 (堀) 千重, 増井良治, 倉光成紀, 白水美香子, 横山茂之: “Proteome analysis of extremely thermophilic bacterium *Thermus thermophilus* HB8”, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 高田直樹, 末永敦, 畠山真里子, 市川美緒, 兪曉梅, 沖本憲明, 二木紀行, 成見哲, 白水美香子, 横山茂之, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “p85SH2 ドメインと ErbB3 由来チロシンリン酸化ペプチドのタンパク質間相互作用の解析”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
- 山口佳樹, 北川哲次, 我妻竜三, 山本知幸, 小長谷明彦: “超分散シミュレーション法による分子間相互作用の解析”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
- 沖本憲明, 中村卓, 末永敦, 二木紀行, 平野秀典, 泰地真弘人, 小長谷明彦, 山口勇, 戎崎俊一: “タンパク質と水分子の共同運動に関する研究”, 第 42 回日本生物物理学会年会, 京都, 12 月 (2004).
- 末永敦, 後藤邦彦, Jay Y., 泰地真弘人, 外山聡, 竹内英夫, Mingyu S., 高山和喜, 岩本正敏, 佐藤郁郎, 植橋俊夫, 小長谷明彦: “塩素イオンチャネル CIC の分子動力学シミュレーション”, 第 42 回日本生物物理学会年会, 京都, 12 月 (2004).
- 二木紀行, 白水美香子, 末永敦, 沖本憲明, 成見哲, 戎崎俊一, 横山茂之, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “分子動力学計算によるプロテオーム構造分析: タンパク質間相互作用モデル化研究”, 第 42 回日本生物物理学会年会, 京都, 12 月 (2004).
- 小西史一: “逆説的 BLAST 高速化法の現在”, IPAB (並列生物情報処理イニシアティブ) シンポジウム 2004, 東京, 12 月 (2004).
- 成見哲, 大野洋介, 二木紀行, 末永敦, 高田直樹, 沖本憲明, 小長谷明彦, 泰地真弘人: “分子動力学シミュレーション専用計算機 MDGRAPE-3 の開発”, IPAB (並列生物情報処理イニシアティブ) シンポジウム 2004, 東京, 12 月 (2004).
- 成見哲, 大野洋介, 二木紀行, 末永敦, 高田直樹, 沖本憲明, 小長谷明彦, 泰地真弘人: “分子動力学シミュレーション専用計算機 MDGRAPE-3 の開発”, 2005 年ハイパフォーマンスコМПユーティングと計算科学シンポジウム (HPCS2005), (情報処理学会 ハイパフォーマンスコМПユーティング研究会), 東京, 1 月 (2005).
- 平野秀典, 沖本憲明, 末永敦, 今本尚子, 戎崎俊一: “分子動力学法を用いた importin- β に関する研究”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).