

情報創薬を指向した生体分子シミュレーションと可視化技術の展開 (第1報)

工業材料科 主任研究員 重光保博

近年、バイオ分野へのシミュレーション技術の応用を通じて、*in vitro* (試験管内) / *in vivo* (生体内) 試験を経る実験的手法を *in silico* (コンピューター上) で補完する次世代創薬技術が模索されている。タンパク質-薬物相互作用の目安である結合自由エネルギーの定量的予測を目指して、グラフィックプロセッシングユニット (GPU) を用いた分子動力学 (MD) シミュレーション高速化のベンチマークテストを行った。

1. 緒言

創薬の出発点となるリード化合物の探索・選択は、構造最適化、*in vitro*スクリーニング、臨床試験、市場化に至る一連のプロセスにおいて、成否を決める大きな要因である。コンビナトリアルケミストリ+ハイスクリーンによる網羅的探索は、必ずしも化学的多様性を十分に反映したケミカルスペース探索に結びつかないケースも多いため、構造基盤薬物設計 (SDBB) やインフォマティクス解析との融合によって、リード化合物の合理的選択が試みられている。SDBBはリード化合物の最適化手法として広く普及しており創薬現場で活用されている。

前段の研究事業「シミュレーション技術を活用した分子構造基盤薬物設計の研究 (平成22年度～平成24年度)」では、インシリコ創薬の前段研究として、タンパク質サイズの巨大高分子の電子状態を第一原理的に求める手法・ソフトウェアを使用し、原子電子レベルでの生体高分子の諸性質解明に繋げることを目的とした。タンパク質-薬物相互作用の目安である結合自由エネルギーの定量的予測を目指して、シミュレーションに基づき結合自由エネルギー計算の評価を行った。分子動力学 (MD) 計算とフラグメント分子軌道法 (Fragment Molecular Orbital : FMO法) を組み合わせて、計算の高速化と定量的計算精度の両立を企図した。その具体的適用例として、小タンパク質DJ-1に対して、FMO法を用いて全電子計算を実行し、「鍵穴」近傍のアミノ酸残基相互作用解析を行った。さらに、DJ-1と3種の化合物についてドッキングスタディおよびMM(QM)-PBSA法による結合自由エネルギー計算を行い、実験値と比較検討した^[1]。

本報告では、コンシューマー普及版のNVIDIA @ GeForce GTXシリーズを用いて、コストパフォーマンスの高いMDシミュレーションに向けた簡単なベンチマークテストを行った。グラフィック処理用コプロ

セッサーとして主としてゲーム市場から浸透したGPUは、近年科学技術計算等の汎用用途に急速に普及している (General-Purpose GPU)。GPUの特徴は、階層構造のストリームマルチプロセッサ (SM) によってSIMD命令が効率よく実行されるとともに、CPUよりも一桁大きいメモリバンド幅を有するため、分岐命令が入らない単純計算効率はCPUと比較して格段に向上する。MDシミュレーションは、GPGPUの先駆的導入分野であり、活発な研究がおこなわれている^[2]。

2. 手法

2.1 計算環境 (ハードウェア)

GPUマシンは、Intel@i7 2700KベースのNVIDIA@GTX570/GTX580/GTX570x2を使用した。比較CPUマシンとして、Xeon E5620x2 (2.4GHz:4x2=8core), X5650x2 (2.66GHz:6x2=12core) を使用した。(図1)



図1 使用したクラスター計算機

2.2 計算環境(ソフトウェア)

MDシミュレーションにはAMBER ver.12を用いた。シミュレーションは全てCent OS ver.6.2上で行った。GPU用APIはCUDA ver.4.2を使用した。(表1)

AMBERでは、計算速度と計算精度の制御モードとして、SPFP(all calculations performed by single precision)/ SPDP (single precision for the entire calculations with the exception of SHAKE done in double precision)/ DPDP(all calculations performed by single precision)が用意されており、それぞれで実行して比較した。

表1 ベンチマークテストのソフトウェア環境

AMBER version	Version. 12 (patch 2 level)
MD mode	SPFP/SPDP/DPDP
CPU	Intel @ core i7 2700K / Xeon E5470x2/X5650x2
GPU	NVIDIA @ GeForce GTX 570/580/570x2
OS	CentOS 6.2
Compiler,Library	Gcc 4.4.6
MPI	Mpich 2.1-5
NVCC	version 4.2
CUDA Driver	version 4.2

2.3 MDシミュレーションを実行した系

4-ジメチルアミノ-4'-ニトロアズベンゼン(DNAB)のCis-Trans異性化反応をMDシミュレーションで追跡した。DNAB分子を含むcubic box内に1566個のTIP3P水分子を配置し、NPTアンサンブル (1atm 300K)でのMDシミュレーションを実行した。NPT制御にはLangevin thermostatを使用した。(図2)

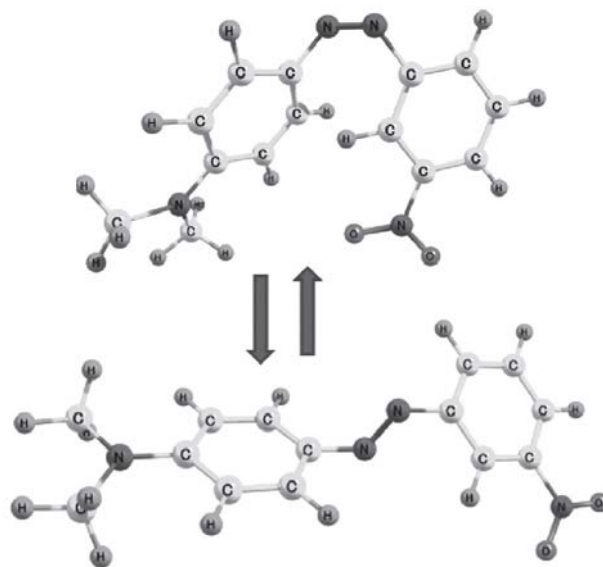


図2 DNAB分子のCis-Trans異性化反応

3. 結果と考察

表2にGPUとCPUパフォーマンス比較を示す。CPUのDPDPとの比較で、GPUのSPFP/SPDPでは約一桁、DPDPモードでも約2倍のGPU優位性が認められる。よく知られているとおり、GeForceシリーズでは倍精度計算性能は単精度計算性能と比較して大きくパフォーマンスが抑えられている。GTX580を例にとると、理論性能比(倍精度:0.2TFLOPS, 単精度:1.58TFLOPS)だが、本ベンチマークではDPDPモードはSPDPモードの1/2-1/3程度の速度低下にとどまっている。また、twin GTX 570の効果は、AMBERのCUDAコードが最適化されていないために単純に2倍の性能は出ていない。GPUメモリバンド幅やPCI-Express (ver.2)バンド幅がボトルネックと考えられる。以上のベンチマークは、AMBER website上にあるNPTアンサンブルMDシミュレーション結果と同様な傾向を示している^[3]。

DPDPモードでのCis-Trans異性化に伴う-C-N=N-C-振り角変化を図3に示す。SPFP, SPDPでは、400ns付近からシステムが崩壊して温度や圧力が発散した。両ケースとも、単精度計算の蓄積誤差が長時間MDの結果露呈したと考えられる。GPUの長所である高速単精度計算と計算精度の保証の両立には注意が必要である。

本報告の簡単なベンチマークによって、MDシミュレーションの大規模化・精密化に対してGPGPUが有効であることを実証した。GPUは急速な発展途上にあり、GTX GeForceシリーズ最新のTitanは1TFLOPSを超える倍精度計算性能を有しておりパーソナル環境で

の大規模MDシミュレーションが身近になることが期待される。マイクロ秒～ミリ秒の超長時間MDシミュレーションに関して種々のmetadynamics法が開発されており、GPGPUと融合したMD加速技法によって^[4]、インシリコ創薬技術の今後の発展が期待される。

表2 各マシン上で実行したDNAB分子のcis-trans異性化タイミングデータ(ns/day)

	SPFP	SPDP	DPDP
i7-2700K	-	-	33.4
E5620 x 2	-	-	30.0
X5650 x 2	-	-	41.4
GTX570	172.5	197.4	70.8
GTX580	167.3	202.4	78.1
GTX570 x 2	234.6	207.4	107.6

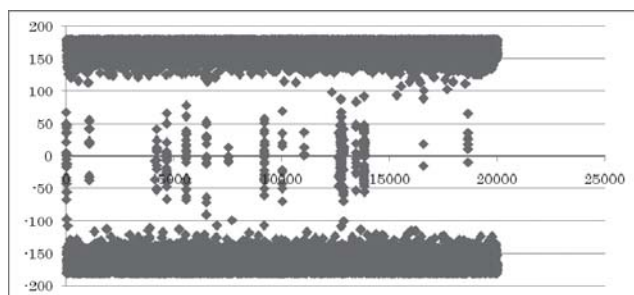


図3 MDシミュレーションによる-C-N=N-C-振り角の変化

4. 参考文献

- [1] Y.Shigemitsu, Quantum chemical study on molecular-level affinity of DJ-1 binding compounds, Int.J.Quant. Chem. 113(4), pp.574-579 (2013)
- [2] D.Xu, M.Williamson, R.Walker, Advancements in Molecular Dynamics Simulations of Biomolecules on Graphical Processing Units, Ann.Rep.Comp.Chem., Vol.6, pp.3-17 (2010)
- [3] AMBER 12 Benchmarks by M.Wu and R.Walker.
URL: <http://ambermd.org/gpus/benchmarks.htm>
- [4] Pierce, L.C.T.; Salomon-Ferrer, R.; de Oliveira, C.A.F.; McCammon, J.A.; Walker, R.C., "Routine access to millisecond timescale events with accelerated molecular dynamics.", Journal of Chemical Theory and Computation, 8(9), 2997-3002 (2012)