



# ABINIT-MPによるフラグメント分子軌道(FMO)計算

FMO・タンパク質相互作用解析グループ;

立教大学 望月祐志\*

みずほ情報総研 福澤薫

国立医薬品食品衛生研究所 中野達也

神戸大学 田中成典

# フラグメント分子軌道 (FMO) 法

## ◇分割&統合系のアプローチの一つ

北浦らが10年前に提案

⇒ 環境静電ポテンシャル (ESP)、直接結合切断 (BDA)

⇒ 電子相関計算、励起状態計算

対象系内部の相互作用エネルギー (IFIE)

⇒ 機能解析ツール、多数の応用事例

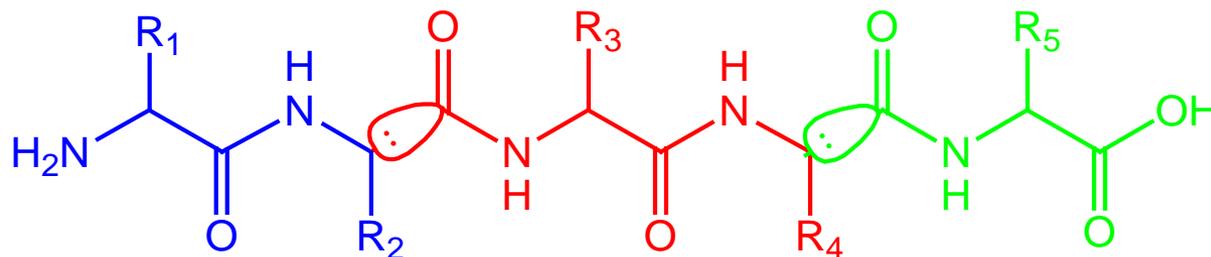
## ◇フラグメント分割

タンパク質のアミノ酸残基

⇒ これまでは主鎖単位が普通

リガンド側は一体が基本

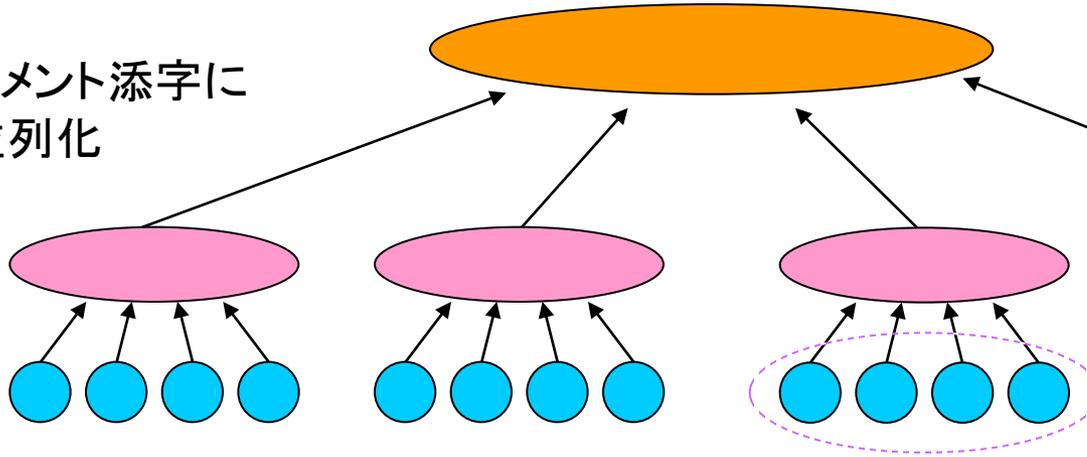
$$E = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I = \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E'_I$$



# FMO計算における並列化

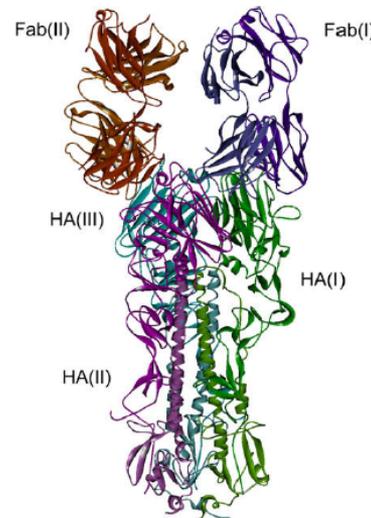
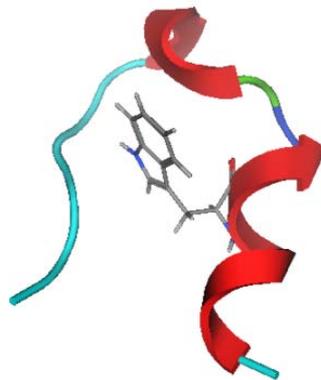
計算対象のタンパク質

フラグメント添字による並列化



フラグメント モノマー  
(ダイマー等複合体)

積分添字による並列化



# FMO4展開

## HF-SCF全エネルギー+MP2相関エネルギー

$$E^{\text{FMO}2} = \sum_{I>J} E_{IJ} - (N-2) \sum_I E_I = \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I$$

$$\Delta E_{IJ} \equiv E_{IJ} - E_I - E_J$$

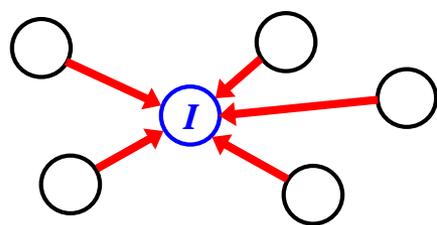
$$\begin{aligned} E^{\text{FMO}3} &= \sum_{I>J>K} E_{IJK} - (N-3) \sum_{I>J} E_{IJ} + \frac{(N-2)(N-3)}{2} \sum_I E_I \\ &= \sum_{I>J>K} [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] \\ &\quad + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I \end{aligned}$$

$$\Delta E_{IJK} \equiv E_{IJK} - E_I - E_J - E_K$$

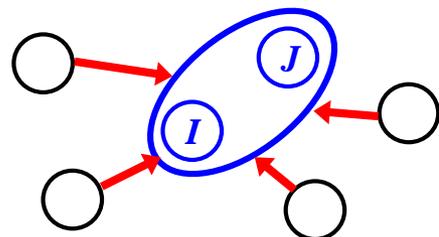
$$\begin{aligned} E^{\text{FMO}4} &= \sum_{I>J>K>L} E_{IJKL} - (N-4) \sum_{I>J>K} E_{IJK} + \frac{(N-3)(N-4)}{2} \sum_{I>J} E_{IJ} \\ &\quad - \frac{(N-2)(N-3)(N-4)}{6} \sum_I E_I \\ &= \sum_{I>J>K>L} \{ \Delta E_{IJKL} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{JK} - \Delta E_{JL} - \Delta E_{KL} \\ &\quad - [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] - [\Delta E_{IJL} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{JL}] \\ &\quad - [\Delta E_{IKL} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{IL} - \Delta E_{KL}] - [\Delta E_{JKL} - \Delta E_{JK} - \Delta E_{JL} - \Delta E_{KL}] \} \\ &\quad + \sum_{I>J>K} [\Delta E_{IJK} - \Delta E_{IJ} - \Delta E_{IK} - \Delta E_{JK}] \\ &\quad + \sum_{I>J} \Delta E_{IJ} + \sum_I E_I \end{aligned}$$

$$\Delta E_{IJKL} \equiv E_{IJKL} - E_I - E_J - E_K - E_L$$

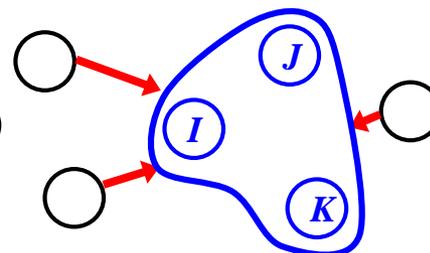
FMO3とFMO4に対応したIFIEも評価可能



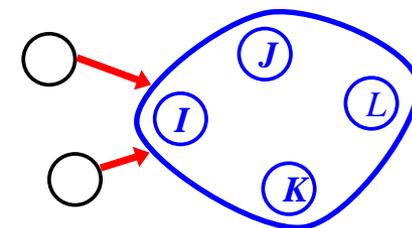
モノマー



ダイマー



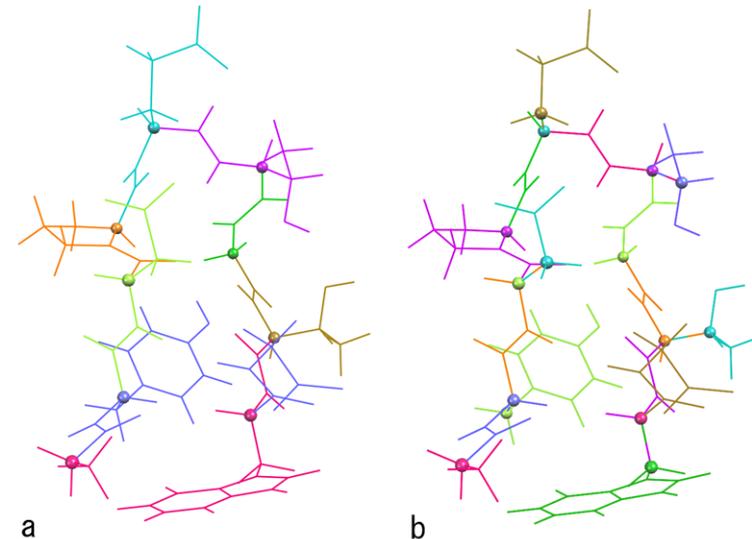
トリマー



テトラマー

# FMO4法の精度 (エネルギーの誤差)

	Reference (au)	FMO2 (mili-au)	FMO3 (mili-au)	FMO4 (mili-au)
HF/6-31G*				
(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub>	-456.142593	-2.598	0.243	-0.029
(H <sub>2</sub> O) <sub>16</sub>	-1216.421080	-10.529	1.634	0.067
(Gly) <sub>5</sub>	-1110.092757	-3.009	-0.060	0.019
(Ala) <sub>5</sub> <sup>a</sup>	-1305.282976	-3.510	-0.043	0.018
(Ala) <sub>5</sub> <sup>b</sup>	-1305.282976	880.068	-3.452	0.023
Chignolin <sup>a</sup>	-3799.528980	18.538	0.608	0.033
Chignolin <sup>b</sup>	-3799.528980	1564.477	-4.895	0.019
MP2/6-31G*				
(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub>	-1.137183	-0.365	0.053	-0.003
(H <sub>2</sub> O) <sub>16</sub>	-3.047880	0.605	0.868	0.511
(Gly) <sub>5</sub>	-3.120818	-0.284	-0.023	0.055
(Ala) <sub>5</sub> <sup>a</sup>	-3.797451	0.128	-0.096	0.036
(Ala) <sub>5</sub> <sup>b</sup>	-3.797451	29.202	-0.496	0.173
Chignolin <sup>a</sup>	-11.194920	3.354	0.182	0.521
Chignolin <sup>b</sup>	-11.194920	48.869	-1.418	1.028



Chignolin (10残基)

a: これまでの主鎖での分割

b: 新しい主鎖/側鎖での分割

- ・FMO4で主鎖/側鎖分割が可能に!!
- ・水素結合系の精度も向上

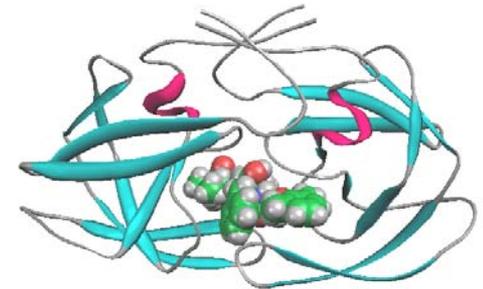
化学的精度は1 mili-au以下が望ましい

# HIV-1プロテアーゼのFMO4-MP2/6-31G計算 @ ES2

## 主鎖/側鎖分割

## 主鎖分割 (慣用)

Total energy (au)	Main/side frg. (total 363)		Main frg. (total 203)	
	HF	MP2	HF	MP2
FMO2	-77554.2779	-77709.0268	-77589.3751	-77744.7417
Diff.(4) <sup>a</sup>	35.4754	36.1544	0.3059	0.3737
FMO3	-77590.0557	-77745.5971	-77589.6024	-77745.0359
Diff.(4) <sup>a</sup>	-0.3024	-0.4159	0.0786	0.0796
FMO4	-77589.7533	-77745.1812	-77589.6810	-77745.1155
Diff.(M) <sup>b</sup>	-0.0723	-0.0657		
Timing <sup>c</sup> (sec)				
Monomer	356.0	359.2	252.0	253.1
Dimer	120.8	141.2	131.7	175.3
Trimer	765.3	1040.1	648.2	1110.0
Tetramer	2352.3	3374.4	1358.2	2663.2
Total	3594.4	4914.9	2390.1	4201.6



基準

- ・198 残基
- ・1水和水
- ・リガンド4分割
- ・3225原子
- ・17423軌道

主鎖・側鎖分割で1.4時間

<sup>a</sup> Relative to the corresponding FMO4 energy.

<sup>b</sup> Relative to the FMO4 energy with conventional fragmentation in main chains (as the best effort value).

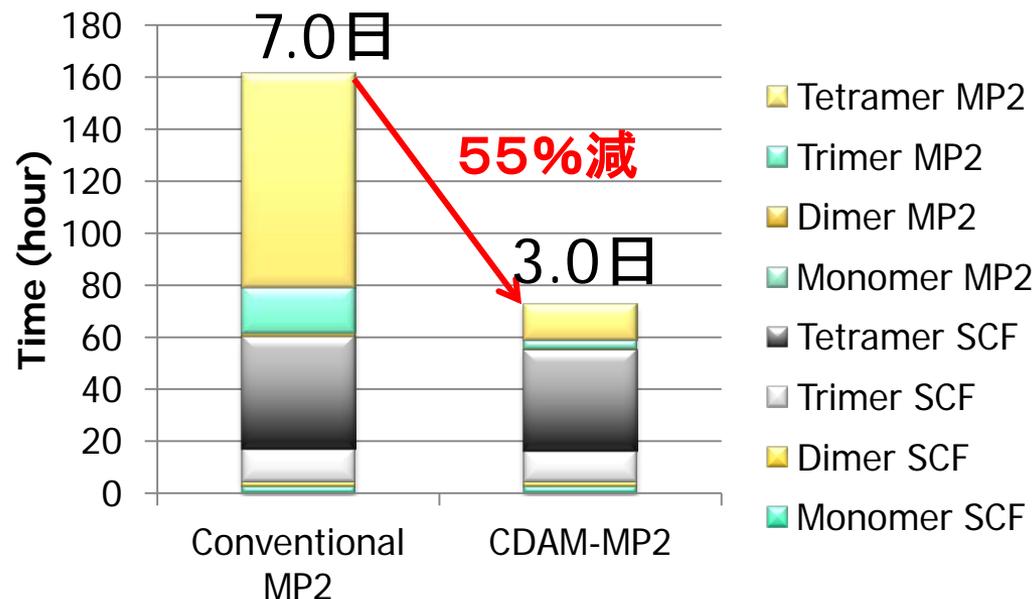
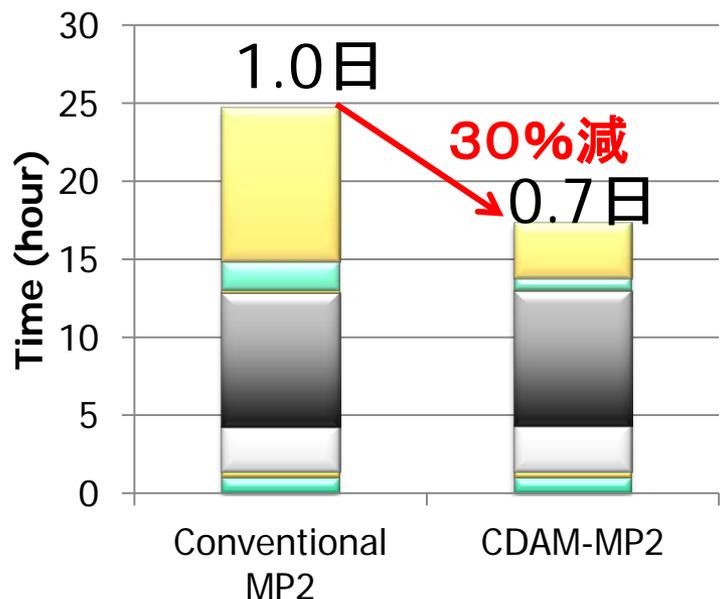
<sup>c</sup> Breakdown timing analysis of the FMO4 jobs with 1024 processors of ES2.

- ・FMO2では主鎖分割に比べ主鎖/側鎖分割では大きなエラーとなる
- ・FMO3はFMO2の3倍、FMO4では10倍の計算コスト (超並列向き)

# コレスキー分解による加速 (クラスター計算機)

FOCUSスパコン: 16nodes, 192cores

生産研CX1000: 4nodes, 48cores



CDAMはコレスキー分解による2電子積分の高速近似計算法 (ES2ではベクトル演算処理でCDAM無でもMP2が十分に高速)

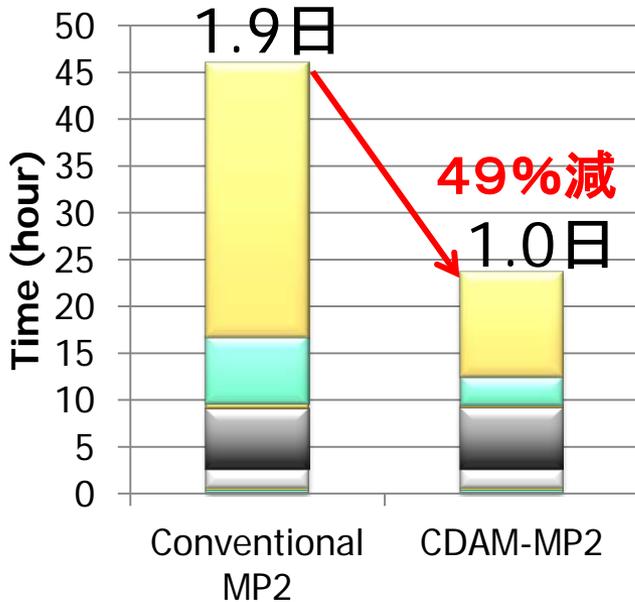
	地球シミュレータ (ES2)	FOCUSスパコン	Blue (CX1000)
CPU	SX-9/E	Intel Xeon L5640	Intel Xeon X5670
ABINIT-MP 計算条件			
使用ノード数(コア数)	128ノード(1024コア)	16ノード(192コア)	4ノード(48コア)
メモリ/1コア	12000MB	3500MB	3500MB
FMO4-MP2/6-31G計算時間 (ES2との計算時間比)	1.4 時間 (1.0倍)	25.7 時間 (18.6倍)	168.3時間 (122.9倍)
FMO4-CDAM-MP2/6-31G計算 (ES2のFMO4-MP2との計算時間比)	1.2 時間 (0.9倍)	17.9時間 (13.0倍)	75.9時間 (55.1倍)

# コレスキー分解による加速 (小型クラスター計算機)

## 4コア × 5ノード

ER50 主鎖・側鎖分割@iris

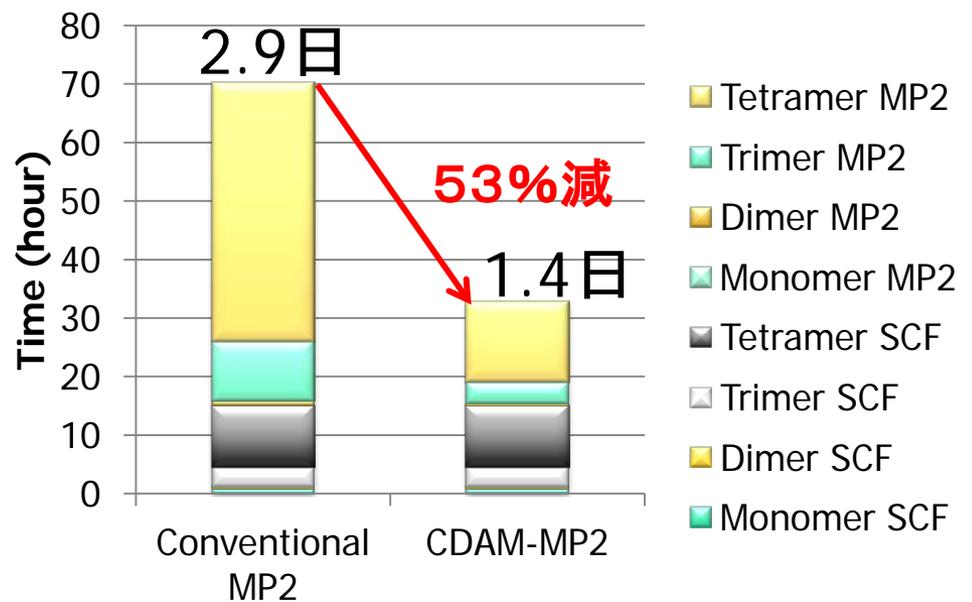
(FMO4-MP2/6-31G, 5nodes, 20cores, NP=4)



## 2コア × 8ノード

ER50 主鎖・側鎖分割@fennel

(FMO4-MP2/6-31G, 8nodes, 16cores, NP=4)



- ・核内受容体(ER)の50残基のファーマコフォアモデルでの計算例
- ・小規模のクラスター計算機でもCDAMによるMP2の加速が有効

# ABINIT-MPの今後

## ◇「京」への対応

テトラマーまでの高速の処理には超並列資源が有効

⇒ 省メモリ

⇒ 共有メモリ並列 (OpenMP/MPI混成)

2012年度から「京」実機と東大内FX-10でテスト予定



## ◇その他の改良

MP2以外の部分の高速化

⇒ テトラマーのHF-SCF

3次摂動論の導入

## ◇FMO4対応版のリリース

2012年度下期中を予定

⇒ BioStationとセットで

⇒ 総合的な論理的創薬支援ツールへ

