X-Ability
クロスアビリティ

フラグメント分子軌道法およびエネルギー表示法を活用した自由エネルギー計算のGPGPUによる高速化

Acceleration of FMO based MD/ER by GPGPU

Ryota Koga　古賀 良太

President of X-Ability Co.,Ltd. ㈱クロスアビリティ

共同研究者

古川祐貴（クロスアビリティ）、安田耕二（名古屋大学）

松林伸幸、桜庭俊（京都大学）

20 Jun 2012

近畿化学協会コンピュータ化学部会＠大阪産業創造館

X-Ability
クロスアビリティ

X-Ability Co.,Ltd. ㈱クロスアビリティ

- オフィス5つ（設立：2008年1月15日）

  国内：Hongo, Tokyo + The K-comp, Kobe

  海外：Thailand, Indonesia, and U.S. branch

- 事業2つ

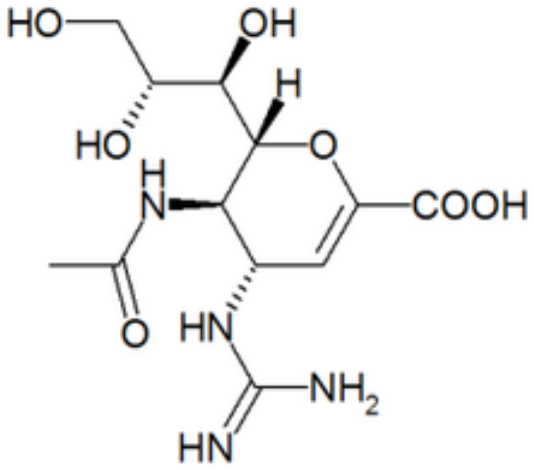
  (1) 計算科学（化学分野が主）

  GPGPU computation、分子モデリング・メタスケジューラ・MPIデバッガ・計算用ラップトップの販売、等

  (2) センサネットワーク

X-Ability
クロスアビリティ

計算化学で設計した薬

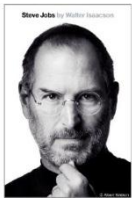


©wikipedia
Zanamivir
trade name **Relenza**

インフルエンザ阻害剤

©wikipedia
Erlotinib hydrochloride
(trade name **Tarceva**)

肺がん、膵臓がん



***Steve Jobs* might have used this to extend his life…**

X-Ability
クロスアビリティ

挑戦的テーマ： 量子効果を考慮したタンパクーリガンドの結合自由エネルギー計算のプロセス

- **(a) FMO based MD**
  - QM(FMO)電荷のMD
- **(b) MD/ER**
  - MDトラジェクトリを使ってER計算
- **(a)** + **(b)** FMO based MD/ER -> Free energy
  - タンパク全体計算は可能だが高精度のリガンドバインディングスキームは挑戦的研究テーマ

本トークは **(a) GPGPU FMO, (b) MD/ER, and (a)** + **(b)** FMO based MD/ERのためのGUI、と流れます。

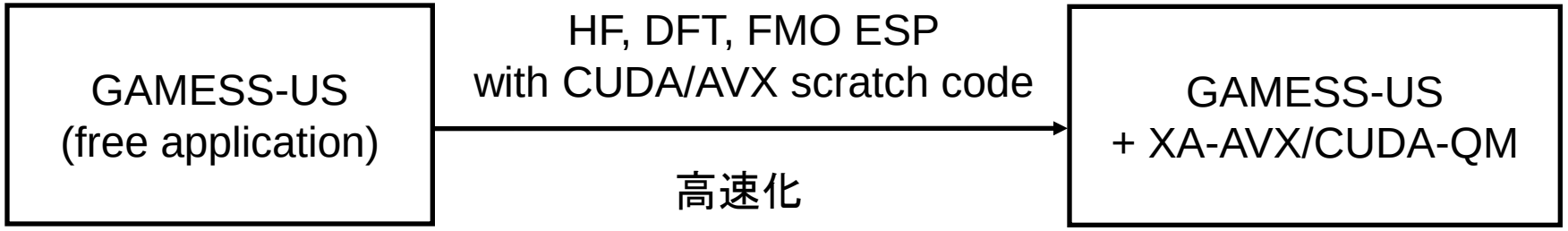
X-Ability
クロスアビリティ

アブストラクト (a) FMO based MD

- Vectorized PRISM by AVX on Sandybridge CPU
  - HF (Hartree-Fock) : x 3
- DFT by CUDA on NVIDIA GPU
  - J-matrix formation : x 245
  - Exchange correlation : x 4
- ERI J-matrix (Coulomb potential) by CUDA on NVIDIA GPU
  - FMO Environmental Electrostatic Potential : x 8.8-25.0

Benchmark : multicore CPUs

NVIDIA GPU



X-Ability
クロスアビリティ

CPU[AVX]/GPU[CUDA] ハイブリッド演算

- CPUは必ず必要
  - CPU+GPU architectureが一般的
  - GPUを使わずSIMD並列化に適しているならば、SSE/AVXは良い。
    - AVXは4つの倍精度演算を同時に行う
    - AVXは理論値ではSSEの２倍速い
  - **AVXはIntel SandyBridge CPU以降で動作**

X-Ability
クロスアビリティ

AVX : Pros and Cons

基本的にベクトルプロセッサ

Pros	Cons
- SSEの倍速 - SIMD並列化 - FPU演算と同じメインメモリの活用	- 条件分岐 and/or ランダムメモリアクセスには適していない - 自動ベクトル化が単純な例では効率的

X-Ability
クロスアビリティ

実装計画

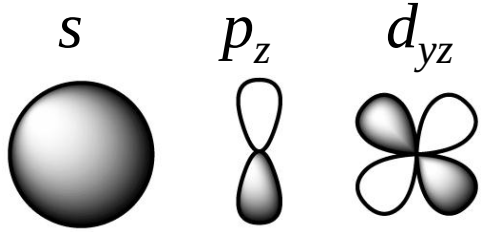
AVX	GPU
- AVXのintrinsic関数を陽に使うのを避けるため、C++によるオーバーロード演算子を定義 - 最内部ループの分岐を避けるためのC/C++関数ポインタの利用	- GPUアーキテクチャに適したベストチューニングのアルゴリズム - Fermiコアの共有メモリのL1キャッシュを活用 - 複雑なGPUスレッド制御（同期、キュー）のためのpthreadによるCPUスレッド (pthread) - CPUスレッド並列のためのOpenMPの利用 - 単精度・倍精度の混合演算

X-Ability
クロスアビリティ

シュレディンガー方程式

$$H(1\cdots N)\Psi(1\cdots N)=E\Psi(1\cdots N)$$

波動関数を短縮ガウス基底を使って
展開する（LCAO近似）



$$\psi_i(r)=\sum_k C_k^{(i)}\chi_k(r)$$

$$s:\ \chi(r)=\sum_{k=1}^{K} d_k e^{-\alpha_k(r-A)^2} \qquad p_x:\ \chi(r)=\sum_{k=1}^{K} d_k (x-A_x) e^{-\alpha_k(r-A)^2}$$

$$F(C)C=SC\varepsilon$$ 固有値問題(Self consistent)

X-Ability
クロスアビリティ

Hartree-Fock SCF (HF-SCF)の手続き

$$F(C)C = SC\varepsilon$$:SCF

$$(ab\,|\,cd) = \int \frac{\chi_a(r)\chi_b(r)\chi_c(r')\chi_d(r')}{|r-r'|}\,dr'\,dr$$:ERI

$$F_{\mu\nu} = H^{core}_{\mu\nu} + \sum_{a}^{2/N}\sum_{\lambda\sigma} C_{\lambda a}C^{*}_{\sigma a}\left[2(\mu\nu|\sigma\lambda) - (\mu\lambda|\sigma\nu)\right]$$

$$= H^{core}_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} D_{\lambda\sigma}\left[(\mu\nu|\sigma\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu)\right]$$

$$= H^{core}_{\mu\nu} + G_{\mu\nu}$$

Density Matrix (D) : Initial guessの後の非線形方程式を解くために毎SCFサイクルでアップデートされる。

ERIs (ab|cd) : 1回だけ計算してメモリに置いとけばいいかもしれないが、大量の $O(N^4)$ メモリを必要とする。よって、ディスクI/Oを減らすためにこれらは毎サイクルで再計算される(Direct SCF)。**このステップがボトルネックとなる。**

Density Matrix × **ERI** = **J-matrix** : クーロンポテンシャル行列

Density Matrix × **ERI** = **K-matrix** : HF交換行列。大量のレジスタを必要とするためにGPUでの加速が大変難しい。

X-Ability
クロスアビリティ

エルミートガウス基底

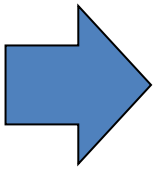
$$|p] = H_t(x - P_x)e^{-\varsigma(x-P_x)^2} \times (y\,\text{factor}) \times (z\,\text{factor})$$

t-th Hermite polynomial

A Product of two Gaussian functions |ab] is expanded exactly by Hermite Gaussians |p].

(Cartecian) Gaussian

$$J_{ab} = D_{cd}[ab|cd]$$



Hermite Gaussian

$$D_{cd}|cd] = \tilde{D}_q|q]$$

$$\tilde{J}_p = \tilde{D}_q[p|q]$$

$$J_{ab}|ab] = \tilde{J}_p|p]$$

ERI calculation in Hermite Gaussians space is faster than that in the normal Gaussians.

Because of the communication cost we can't get each ERI $[p|q]$ from GPU.

X-Ability
クロスアビリティ

J-matrixの手続き（クーロン）

Construct shell-pair data $|ab]$, $|p]$, D_q

expand them in terms of primitive HGs

Sort $|p]$ and $|q]$ for faster exit of loops.
$|p]$: $[p|p]^{1/2}$
$|q]$: $[q|q]^{1/2}$ D_q
descending order

converted to J_{ab}

p, q, D_q

$$J_p = \sum_q [p \mid q] D_q$$

1. Each thread between each pair of $[p|q]$.

2. No Integral symmetry to avoid expensive memory access.

Accumulated J_p

Less than 10% of total cost

X-Ability
クロスアビリティ

密度汎関数法(DFT)

Wave function of electron (orbital)

$$[-\nabla^2/2 + v_{eff}(r)]\psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r)$$

Kinetic energy

Coulomb potential from nuclear **(Hcore)** and electron **(J)** + **exchange-correlation potential**

Hartree-Fock : $F_{\mu\nu} = H^{core}_{\mu\nu} + J_{\mu\nu} + K_{\mu\nu}$

DFT : $F_{\mu\nu} = H^{core}_{\mu\nu} + J_{\mu\nu} + v_{\mu\nu}$

Exchange correlation $v_{kl} = \int \chi_k(r)\chi_l(r) f(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr$

Acceleration of J-matrix + Exchange Correlation is necessary.

X-Ability
クロスアビリティ

交換相関項の手続き

$$E_{xc} = \sum_i w_i \varepsilon(\rho(r_i), \gamma(r_i)), \quad \gamma(r) = \nabla\rho(r) \cdot \nabla\rho(r)$$

$$\langle \chi_k | v_{xc} | \chi_l \rangle = \sum_i w_i \chi_k(r_i) \left[\frac{\partial \varepsilon(r_i)}{\partial \rho} \chi_l(r_i) + \frac{2\partial \varepsilon(r_i)}{\partial \gamma} \nabla\rho(r_i) \cdot \nabla\chi_l(r_i) \right]$$

Quadrature point r_i and weights w_i are generated.

D

Electron density $\rho(r_i), \nabla\rho(r_i)$ on quadrature points parallelization

$$\rho(r_i) = \sum_{kl} D_{kl} \chi_k(r_i) \chi_l(r_i)$$

$\rho(r_i)$
$\nabla\rho(r_i)$

E_{xc}, potential on quadrature point f_i, $\mathbf{g}_i$

$$f_i = w_i \frac{\partial \varepsilon(r_i)}{\partial \rho}$$

$$\mathbf{g}_i = 2w_i \frac{\partial \varepsilon(r_i)}{\partial \gamma} \nabla\rho(r_i)$$

f_i, $\mathbf{g}_i$

v_{kl} matrix

V_{xc} matrix:

$$v_{kl} = \sum_i \left[f_i \chi_k(r_i) + \mathbf{g}_i \cdot \nabla\chi_k(r_i) \right] \chi_l(r_i)$$

X-Ability
クロスアビリティ

DFTの加速 [GPU]

Model, Basis set	Time [sec]	Total energy [a.u]
Paclitaxel($C_{47}H_{51}NO_{14}$), 3-21G		
GAMESS	929.407	-2912.2041896614
This work	305.709	-2912.2041830108
Paclitaxel($C_{47}H_{51}NO_{14}$), 6-31G		
GAMESS	1296.509	-2927.4589680121
This work	370.807	-2927.4589838167
Valinomycin($C_{54}H_{90}N_6O_{18}$), 3-21G		
GAMESS	2186.225	-3772.6098820622
This work	651.099	-3772.6098692643
Valinomycin($C_{54}H_{90}N_6O_{18}$), 6-31G		
GAMESS	3010.225	-3792.2248655337
this work	800.743	-3792.2248881864

X-Ability
クロスアビリティ

DFT計算の詳細 [GPU]

Valinomycin,BLYP/3-21G unit:sec

	GAMESS	This work	speedup
HF Fock Matrix formation	248.927	76.241	x 3.27
DFT J matrix formation	619.465	2.529	x 244.94(※)
DFT exchange correlatin matrix formation	972.364	218.387	x 4.45
total	2186.225	651.099	x 3.36

※カーテシアンガウス基底で陽に計算されるため、オリジナルのGAMESS J-matrixがとても遅い

X-Ability
クロスアビリティ

PRISMの実装 (1) [AVX]

- PRISM Algorithm
  - ✓ERIを評価する最速アルゴリズムの１つOne of the fastest algorithms to evaluate ERIs.
  - ✓Gaussianが採用している
  - ✓“パス”に従い漸化式を使ったERIにBoys 関数 $[0]^{(m)} \propto \int u^m \exp(-Tu)du$を変換する。異なった短縮長や軌道角運動量の最適経路を選択する。

X-Ability
クロスアビリティ

PRISMの実装 (2) [AVX]

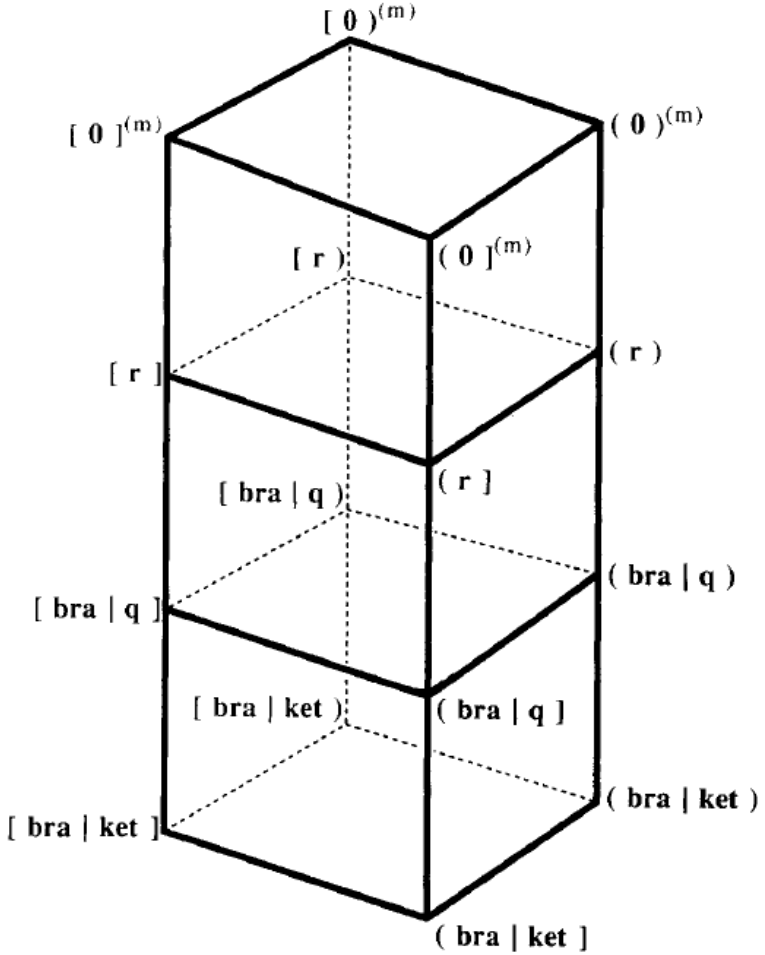


Figure 2. The general PRISM from $[\mathbf{0}]^{(m)}$ to (**bra**|**ket**).

Gill and Pople(1991)

全ての漸化式

(Integral A) = a * (Integral B) + b * (Integral C)

同じ漸化式が同一シェル型（軌道角運動量、bra/ketの短縮長）の中間積分に適用される。SIMD並列化に向いている。

X-Ability
クロスアビリティ

PRISMの実装 (3) [AVX]

```
class double4                                   # operator overload
{
public:
   double4& operator=(double d){
      m_d = _mm256_set1_pd(d);
      return *this;
   }
   double4 operator+(const double4& dd){
      return double4(_mm256_add_pd( m_d, dd.m_d) );
   }
   // … define other operators
   __m256d m_d;
}
```

X-Ability
クロスアビリティ

弊社(XA)とGaussian社によるPRISMの違い

	Gaussian	X-Ability
What is it	それぞれのシェル4つ組をbra/ket短縮シェルの型と数によって、漸化式を動的に生成する。	全てのPRISMの“パス”のソースコードを生成し、それぞれの計算対象に対して動的に適切な関数ポイントを設定する
Pros	昔ながらのベクトルプロセッサに合うように漸化式を使うことで、シェル4つ組を同時にループで処理することができる	8つのシェル4つ組が同時に処理され、**結果的にキャッシュミスを避けることができる**
Cons	キャッシュミスが生じるのでスカラプロセッサ向きではない。コンパイラはプログラムを効率的に最適化できない。	コードは数万行になり、バイナリは300-400MBの容量がある

X-Ability
クロスアビリティ

Hartree-Fockの計算結果 [AVX]

	Time [sec]	Total energy [a.u]
Paclitaxel, 3-21G		
GAMESS	184.048	-2895.7814570171
This work	78.271	-2895.7814570169
Paclitaxel, 6-31G		
GAMESS	324.386	-2910.6633340322
This work	153.632	-2910.6633340179
Valinomycin, 3-21G		
GAMESS	476.829	-3750.9205018138
This work	155.481	-3750.9205017267
Valinomycin, 6-31G		
GAMESS	752.839	-3770.0595984968
this work	323.098	-3770.0595984236

10^{-7}hartree is enough accuracy. **We replaced GAMESS ERI with XA PRISM.**

X-Ability
クロスアビリティ

FMO(Fragment MO)の手順

Ab initio for
large Insulators
(protein etc.)

Divide a molecule into N fragments

Generate initial density matrices for all fragments (monomers)

Prepare **environmental electrostatic potentials (ESP)** using previous density matrices

Bottleneck

Solve Fock equations for all monomers $F^I C^I = S^I C^I e^I$, for I=1 to N

NO

Are all monomer densities converged?

YES

Prepare environmental electrostatic potentials for all fragment pairs (dimers) using monomer densities

Solve Fock equations for all monomers $F^I C^I = S^I C^I e^I$, for I=2 to N, J=1 to I-1

Calculate total energy and properties of molecule

X-Ability
クロスアビリティ

環境静電ポテンシャルの高速化(ESP)

フラグメントA　フラグメント B

$$J_{ab} = \sum_{cd} (ab|cd) D_{cd}$$

- ERI J-matrixを活用

  cd: basis on 隣接フラグメント

- タンパクをアミノ酸毎の小さい単位に分解

  Conventional SCF (ERIはディスク保存) は普通のアミノ酸サイズで有効 (# of basis < 180).

  FMOでERIはボトルネックではない

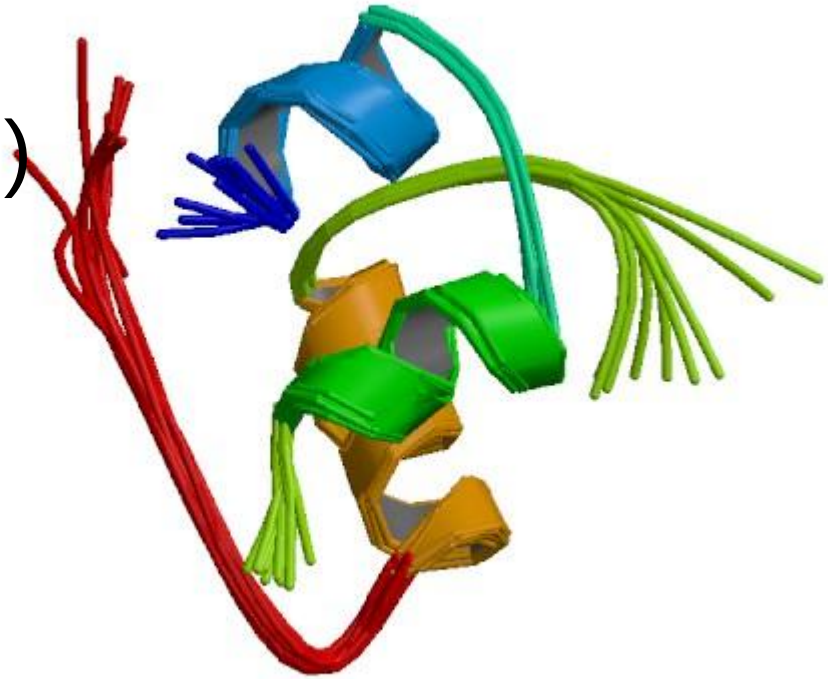
  環境静電ポテンシャルが支配的

- J-matrix 加速プログラムの活用 by

X-Ability
クロスアビリティ

テストモデル

インスリン (PDBID:2HIU)



Small Protein
44 amino acids

X-Ability
クロスアビリティ

システム条件

(1) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) ,
GTX580 x 2, 32GB, CUDA 4.0

(2) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core),
GTX580 x 4, 32GB, CUDA 4.0

(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) ,
GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

+ Intel Composer XE 12.0 + MKL 10.3

X-Ability
クロスアビリティ

インスリンの全体エネルギー計算

	Time [sec]	Total Energy [a.u.]
Original GAMESS	3279.944	-21635.4488652520
Our GPGPU work	790.527	-21635.4488649211

(1) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX580 x 2, 32GB, CUDA 4.0
(2) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core), GTX580 x 4, 32GB, CUDA 4.0
(1) + (2)

- 44フラグメントの全体エネルギーのエラーは小さい
- 各アミノ酸のエネルギーはほぼ一致している

X-Ability
クロスアビリティ

FMO2-ESP and HF-SCF 全体計算

	GAMESS	This work	speedup
ESP part(GPU)	2571.490	170.897	x 15.0
HF-SCF part(host)	708.454	619.630	x 1.14
Total	3279.944	790.527	x 4.15

(1) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX580 x 2, 32GB, CUDA 4.0
(2) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core), GTX580 x 4, 32GB, CUDA 4.0
(1) + (2)

ESPの加速率は全体加速率よりダイブ良い
HF-SCFはオンメモリ計算（GPUによるDirect SCFより速い）

X-Ability
クロスアビリティ

アーキテクチャの比較(FMO2 HF-SCF)

	Time [sec]	Total Energy [a.u.]
Original GAMESS	7026.264	-21635.4488652592
Our work [GTX580 x 2](1)	1670.931	-21635.4488649623
Our work [GTX680 x 2](3)	1708.522	-21635.4488649862

(1) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX580 x 2, 32GB, CUDA 4.0
(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

X-Ability
クロスアビリティ

FMO2 HF-SCF 6-31G* (d-orbital)

	ESP [sec]	Total time [sec]	Total energy [a.u.]
Original	19915.745	25360.740	-21643.9995562825
Our GPGPU work	1138.558	5730.080	-21643.9995557664
speedup	x 17.5	x 4.4	

(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

X-Ability
クロスアビリティ

FMO2 HF-Gradient 6-31G

	ESP [sec]	Total time [sec]	Total energy [a.u.]
Original	13234.570	20222.516	-21635.4478224023
Our GPGPU work	1497.256	7917.169	-21635.4478217928
speedup	x 8.8	x 2.5	

(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

X-Ability
クロスアビリティ

FMO3 HF-SCF 6-31G

	ESP [sec]	Total time [sec]	Total energy [a.u.]
Original	53898.693	72271.047	-21635.6075667898
Our GPGPU work	2589.916	19302.927	-21635.6075665173
speedup	x 20.8	x 3.7	

(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

FMO3は多体効果を考慮できる

X-Ability
クロスアビリティ

FMO3 HF-SCF 6-31G*

	ESP [sec]	Total time [sec]	Total energy [a.u.]
Original	201450.867	329469.507	-21644.1937717434
Our GPGPU work	8055.506	84456.268	-21644.1937714115
speedup	x 25.0	x 3.9	

(3) Intel Core i7-3930K @3.2GHz (6 core) , GTX680 x 2, 32GB, CUDA 4.0

X-Ability
クロスアビリティ

パフォーマンス・サマリー Results & Discussion

	AVX	GPU
Summary of performance results	Hartree-Fock x 3 by Vectorized PRISM	DFT J-matrix formation: x 245 Exchange correlations: x 4 FMO ESP : x 8.8-20.8
Discussion	予想がたたない実装コスト	レジスタ不足で単純並列化は難しい 短縮ガウス基底を使ったホストとGPUの間の転送コストが低い

GPGPU is better regarding price performance ratio.

X-Ability
クロスアビリティ

GPGPU FMOのまとめ

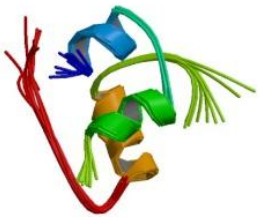
- **<u>GTX680(kepler) はGTX580より少々遅いが、、、</u>**
  - レジスタ不足がボトルネックなので、十分なCUDAコアを生かせてない可能性
  - GTX580 -> GTX680　clock x 2/3, core x 3, FLOPS x 2
    - 同時に動かせるブロックが少なく、メモリレイテンシを隠ぺいできていない。コア数が過剰になっている。
  - 倍精度が遅い（演算あたりクロック数は上がった）

  ※CUDA 5.0でないとkeplerのポテンシャルは引き出せない（が、現状CUDA 5.0にバグがある）という意見もある。
- ESPの加速はFMOのエネルギーおよびGradのどちらの加速にも効いている

X-Ability
クロスアビリティ

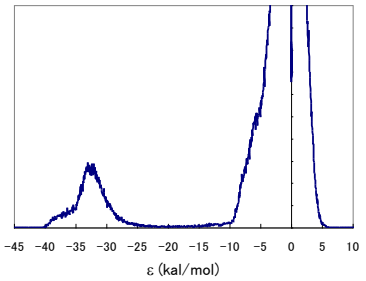
エネルギー表示法 (ER) (b) MD/ER

- ２桁オーダー高速で同等の精度である自由エネルギー計算方法
- ermod http://sourceforge.net/p/ermod/wiki/Home/
  - ナショプロソフト（現時点でGromacs, NAMD, Amberの出力に対応）
  - 超臨界流体、イオン液体、ミセル、脂質膜に適応可能
  - タンパク質の全原子自由エネルギー計算も可能
  - **高精度リガンドバインディングは理論的チャレンジが必要**



X-Ability
クロスアビリティ

計算フロー



溶液系MD
solute + solvent

分布関数
生成プログラム

$\langle \rho^e(\varepsilon) \rangle$

MDプログラムは何でもよい

自由エネルギー
プログラム

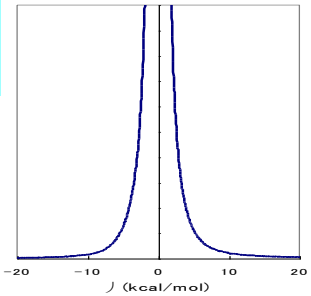
$\Delta\mu$

純溶媒系MD
solvent only

分布関数
生成プログラム

$\rho_0^e(\varepsilon)$

$\chi_0^e(\varepsilon,\eta)$



X-Ability クロスアビリティ

自由エネルギー計算～計算法の発展と理論の発展

溶液・界面・生体分子系

統計力学に基づく計算

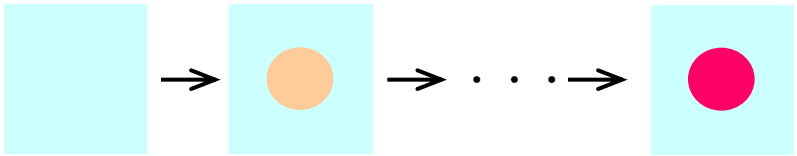
- 構造を表す分布関数やダイナミクス
- 自由エネルギー

高速で正確な計算

量子計算における
エネルギー

計算が難しい
（時間がかかる）

熱力学積分法（厳密手法）



純溶媒　　溶液系

純溶媒系と溶液系を結ぶ
（仮想的）中間状態を（多数）用意

MDシミュレーションと溶液理論の結合手法

溶媒和自由エネルギー

$\Delta\mu$ = ○○ kcal/mol

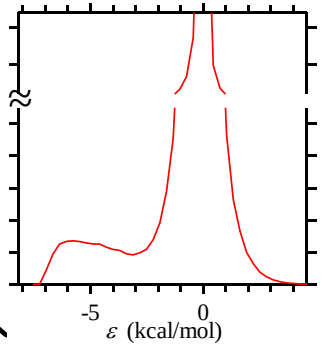
現実の使用に耐える正確さ

$\Delta\mu = \int d\varepsilon \varepsilon \rho^e(\varepsilon) - F[\rho^e(\varepsilon)]$

近似汎関数

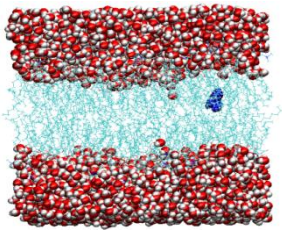
エネルギー分布関数

$\hat{\rho}^e(\varepsilon) = \sum_i \delta(\varepsilon - v(\psi, \mathbf{x}_i))$



容易に計算可能

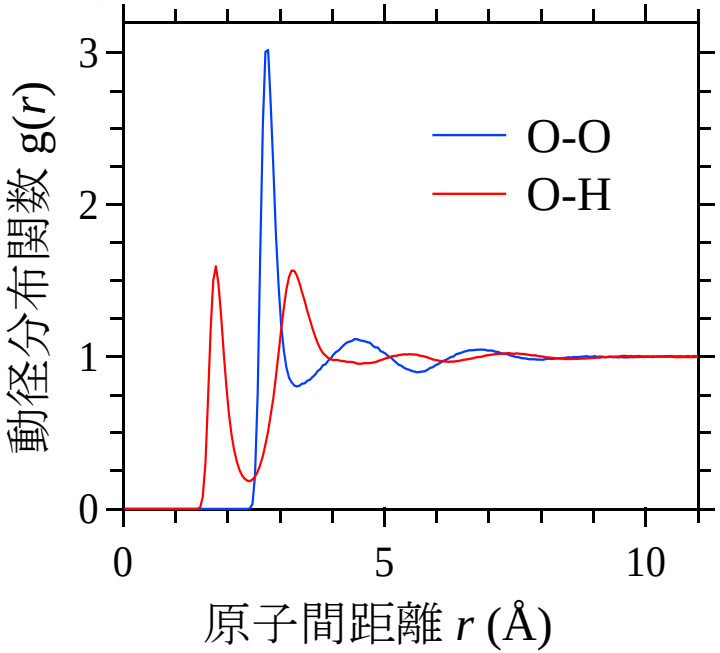
MD
（典型的に）



分子内・分子間相互作用

X-Ability クロスアビリティ

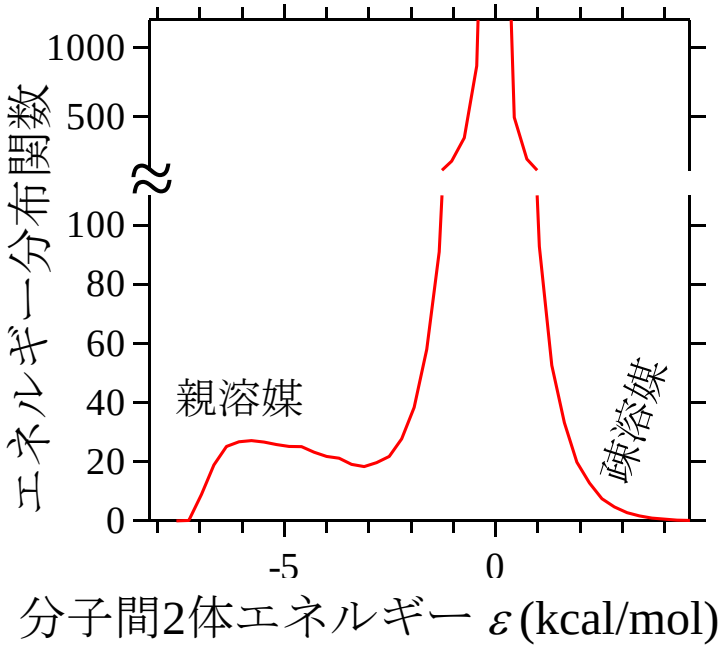
動径分布関数とエネルギー分布関数



遠／近　　親／疎

溶液のとらえ方

原子毎　　分子丸ごと



1 g/cm^3・25 ºCにおける
水の動径分布関数

1 g/cm^3・25 ºCにおける
水のエネルギー分布関数

自由エネルギー

動径分布関数 g(r)

$\exp(-E/k_BT)$

エネルギー表示

距離1次元情報の抽出
Kirkwood, 1930年代
本格的発展, 1970年代

エネルギー1次元情報の抽出

構造・配置の多次元情報（アンサンブル）

エネルギー表示溶液理論の構成

スナップショット配置における2体エネルギー分布（ヒストグラム）

$$\hat{\rho}^e(\varepsilon)=\sum_i \delta(\varepsilon - v(\psi,\mathbf{x}_i))$$

ψ: 溶質の座標

$\mathbf{x}_i$: i番目の溶媒分子の座標

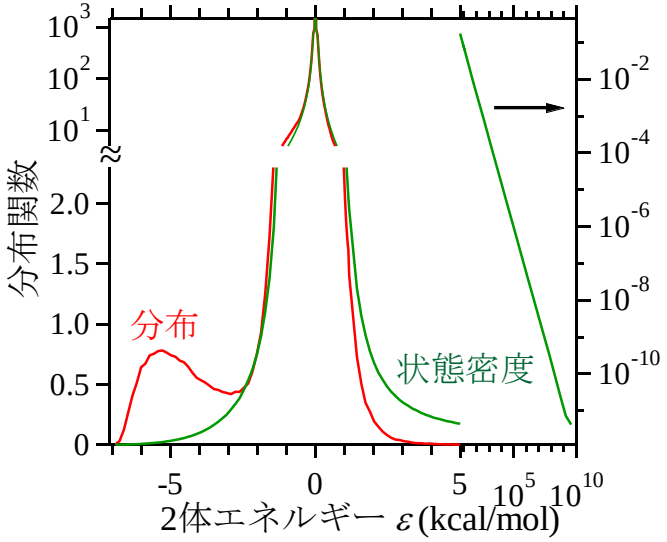
$v(y,\mathbf{x})$: 溶質－溶媒間の2体相互作用

ε: 2体エネルギー値（分布関数の横軸）

統計平均

溶媒和自由エネルギー

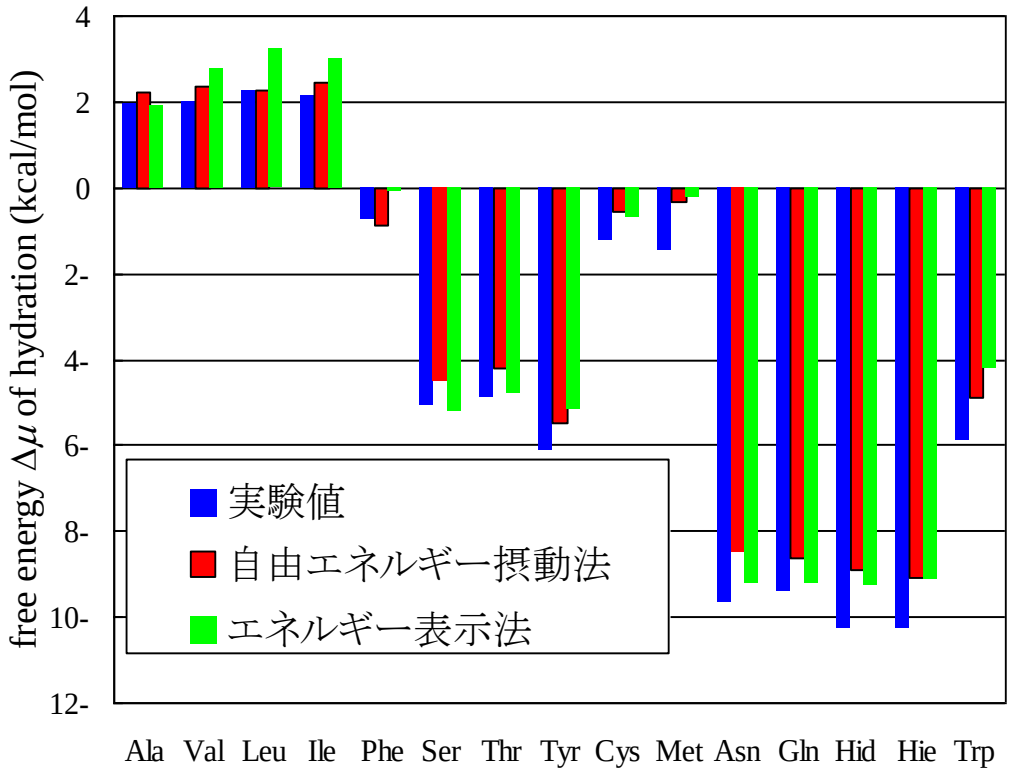
$$\Delta\mu = -k_B T \log\left\langle \exp\left(-\beta\int d\varepsilon\, \varepsilon\hat{\rho}^e(\varepsilon)\right)\right\rangle_{\text{reference solvent}}$$

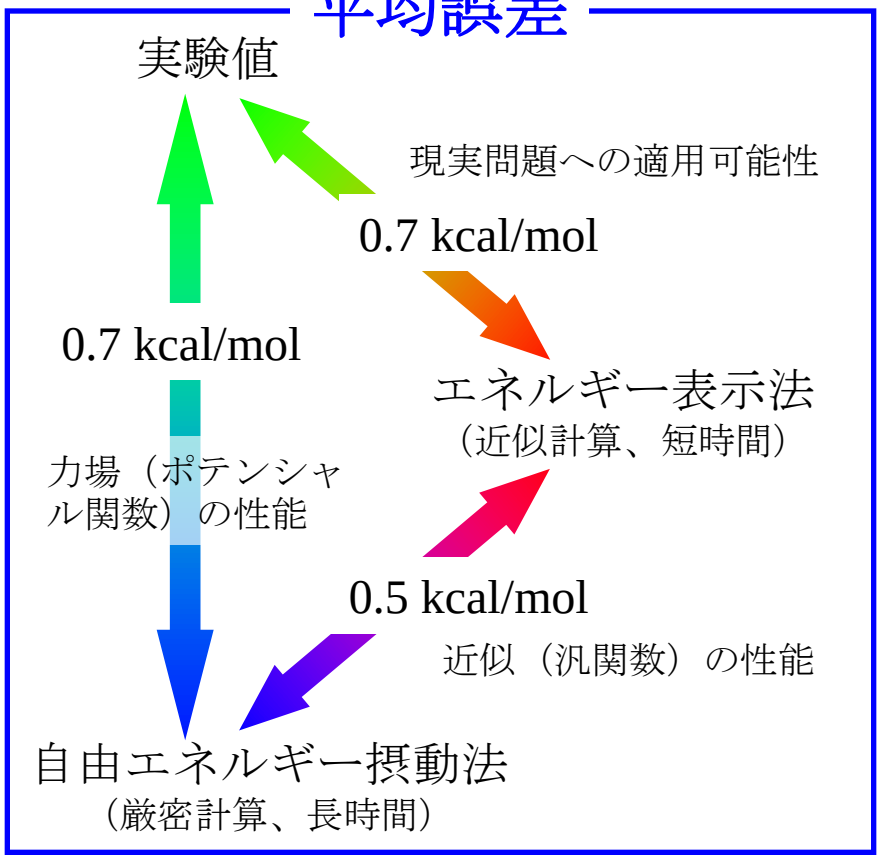


- ✓ 同じ溶質－溶媒相互作用を持つ配置（構造）をグループ化（射影）する
- ✓ どのような近似でも、同じ溶質－溶媒相互作用を持つ配置（構造）が溶媒和自由エネルギーに同じ重みで効くという統計力学の原理を破らない ⇒ 精度の高い計算
- ✓ どのようなポテンシャル関数に対しても1次元の座標 ⇒ 計算スピード向上
- ✓ 溶質および溶媒分子が、共に、全体として1つのものとして扱われる
  - ⇒ 内部自由度 ⇒ 外場 ⇒ 不均一系・QM/MM系
  - ⇒ 低密度／濃度極限 ⇒ 超臨界流体・混合溶媒
- ✓ DFT（密度汎関数理論）的な理論構成 ⇒ 系統的定式化

アミノ酸アナログに対するテスト計算（１）

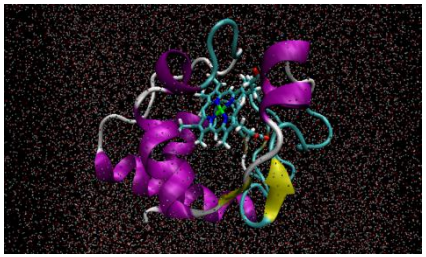
amino acid	analog solute	amino acid	analog solute	amino acid	analog solute
Ala	methane	Val	propane	Leu	*iso*-butane
Ile	*n*-butane	Ser	methanol	Thr	ethanol
Phe	toluene	Tyr	*p*-cresol	Cys	methanethiol
Met	methyl ethyl sulfide	Asn	acetamide	Gln	propionamide
Trp	3-methylindole	Hid	4-methylimidazole	Hie	4-methylimidazole





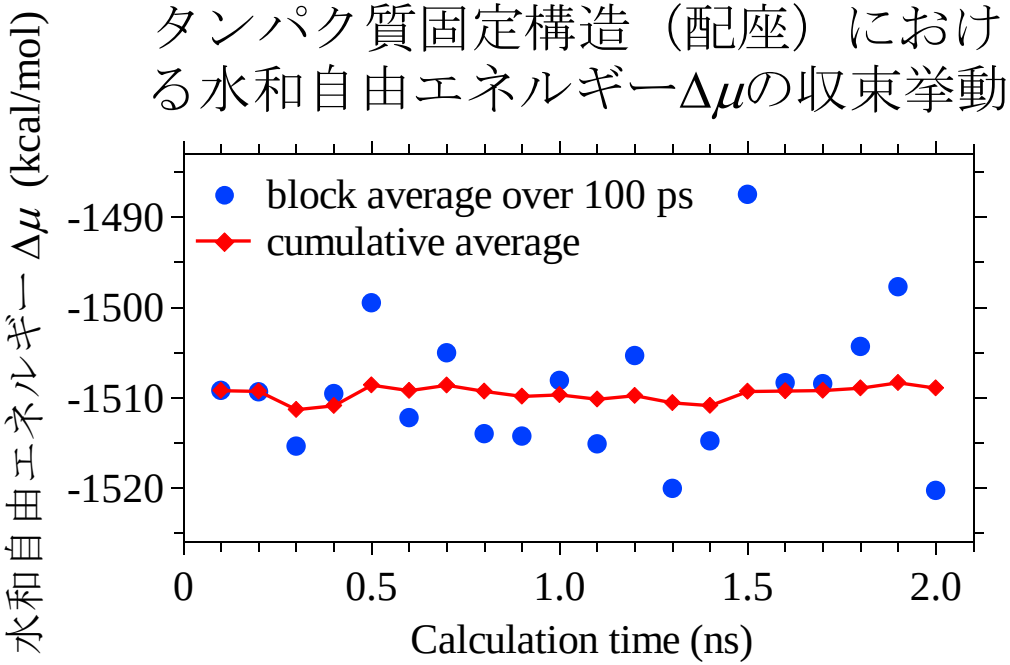
X-Ability クロスアビリティ 溶媒をあらわに取扱う、タンパク質の自由エネルギー計算

solute: horse heart cytochrome *c* (1HRC),
104 residues and heme, 1748 atoms
solvent: 20000 water molecules (TIP3P)

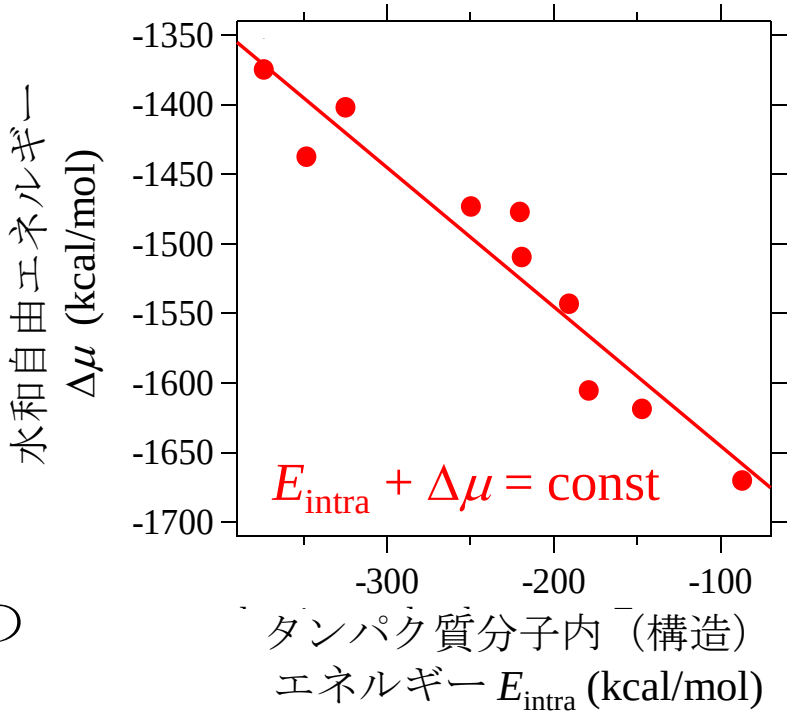


temperature: 300K
pressure: 1bar

タンパク質固定構造（配座）における水和自由エネルギー$\Delta\mu$の収束挙動



平衡ゆらぎにおける
タンパク質構造と水和の関係

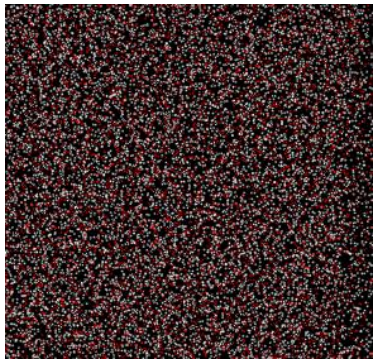


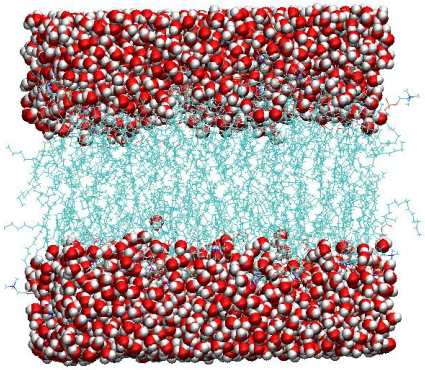
- ✓ タンパク質の水和自由エネルギーの解析が全原子モデルで可能に
- ✓ 10-15 eV におよぶ、タンパク質構造エネルギーのゆらぎが、溶媒水によって、誘起・補償される

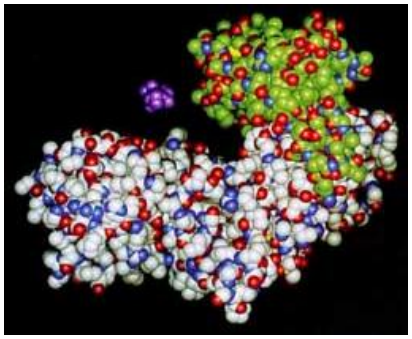
X-Ability
クロスアビリティ

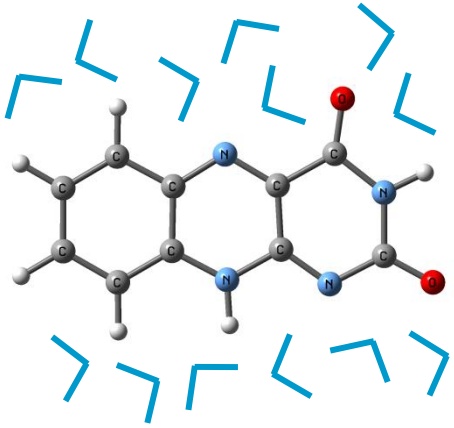
「溶質」「溶媒」「溶媒和」概念の拡張 ～統一的な概念構成に向けて

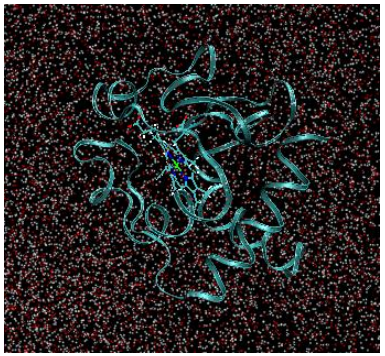
「溶媒」＝溶液系に最初からあるもの
「溶質」＝溶液系に後から入ったもの



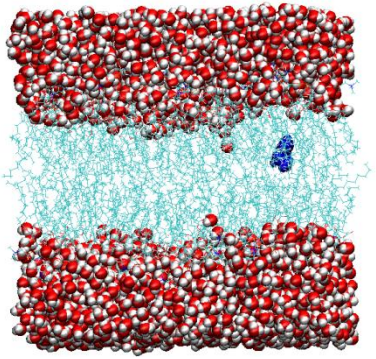




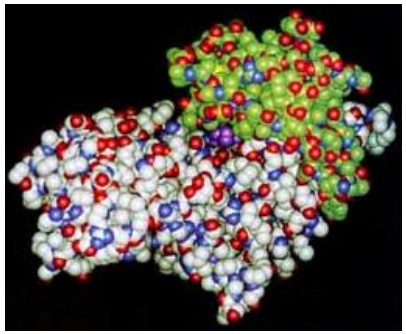




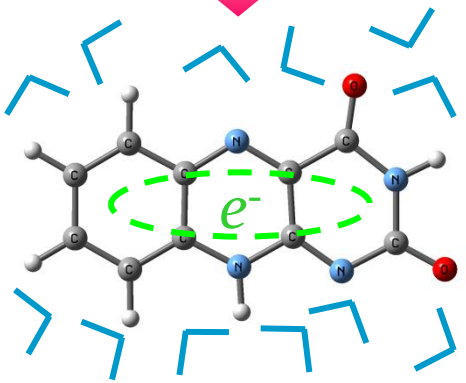
通常の意味での
溶媒和



脂質膜・ミセル
への分子結合



タンパク質への
基質結合

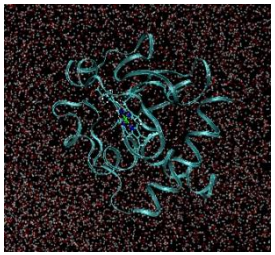


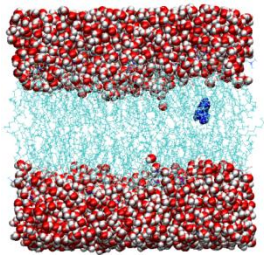
電子の付加
（還元）

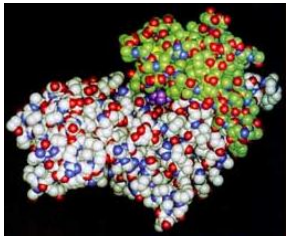
X-Ability
クロスアビリティ

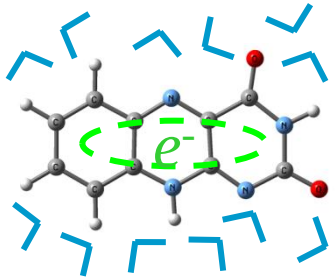
溶液理論構成の要件

- 内部自由度のある分子
- 不均一系
- 混合溶媒


通常の意味での
溶媒和


脂質膜・ミセル
への分子結合


タンパク質への
基質結合



電子の付加
（還元）

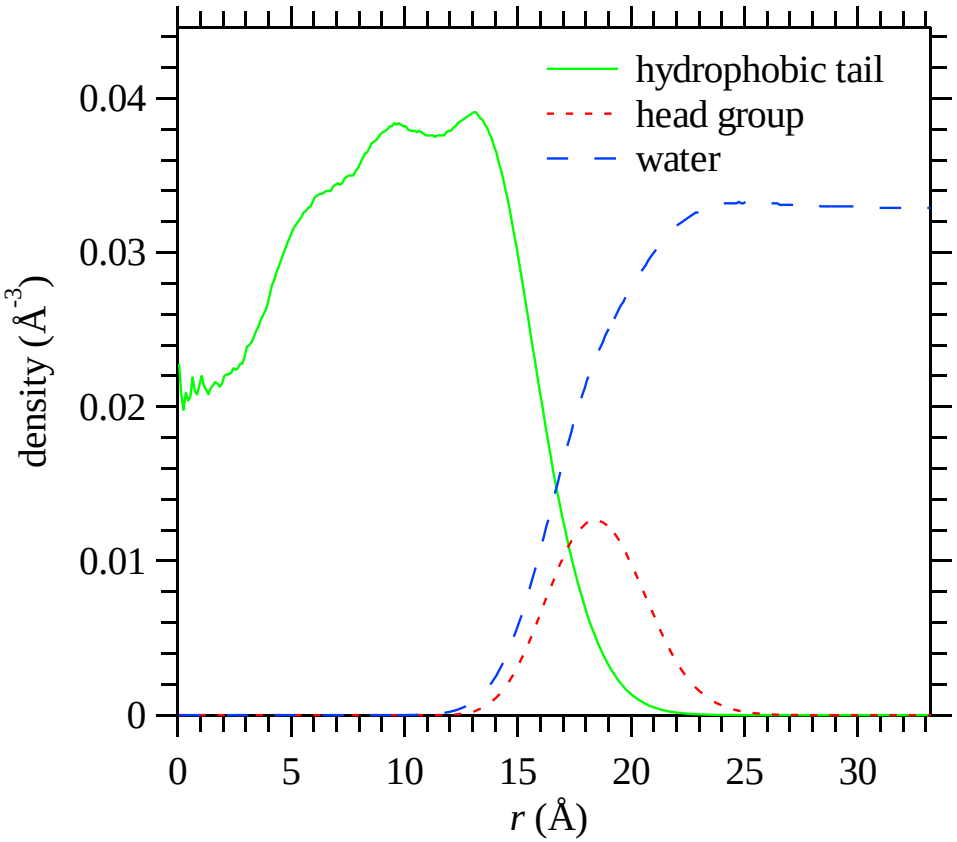
- 気体様低密度（1対1の「結合」）から
  液体様高密度領域をカバー
- 量子論との結合（QM/MM法）
- 非物理的挙動を導かないような数学的に堅牢な定式化

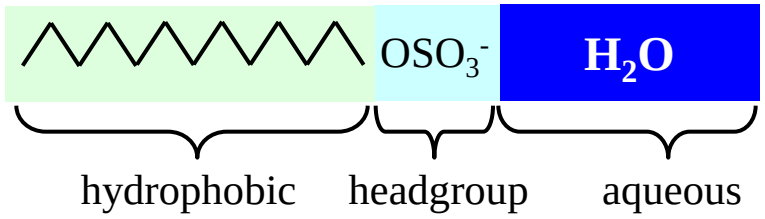
X-Ability クロスアビリティ

ミセルとリン脂質二重膜

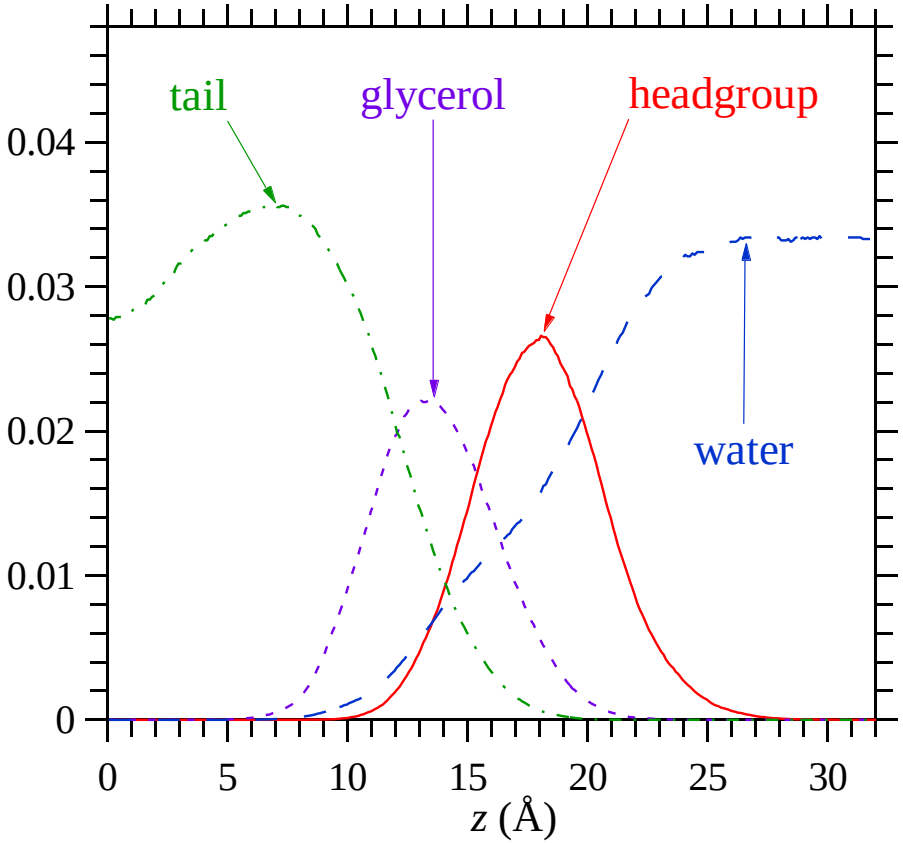
Matubayasi et al.,
JCP 2006, JCP 2008

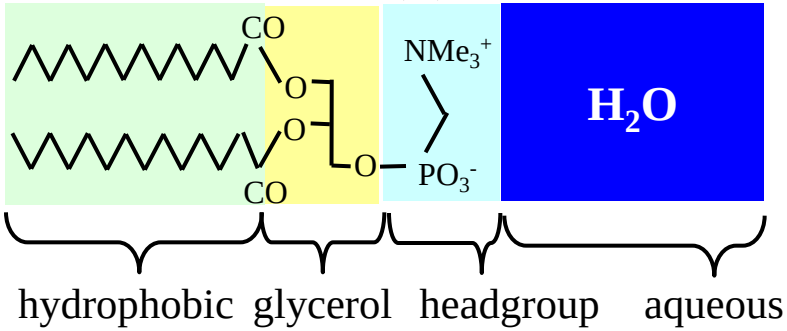
SDS (sodium dodecyl sulfate) ミセル





DMPC (1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine) 二重膜

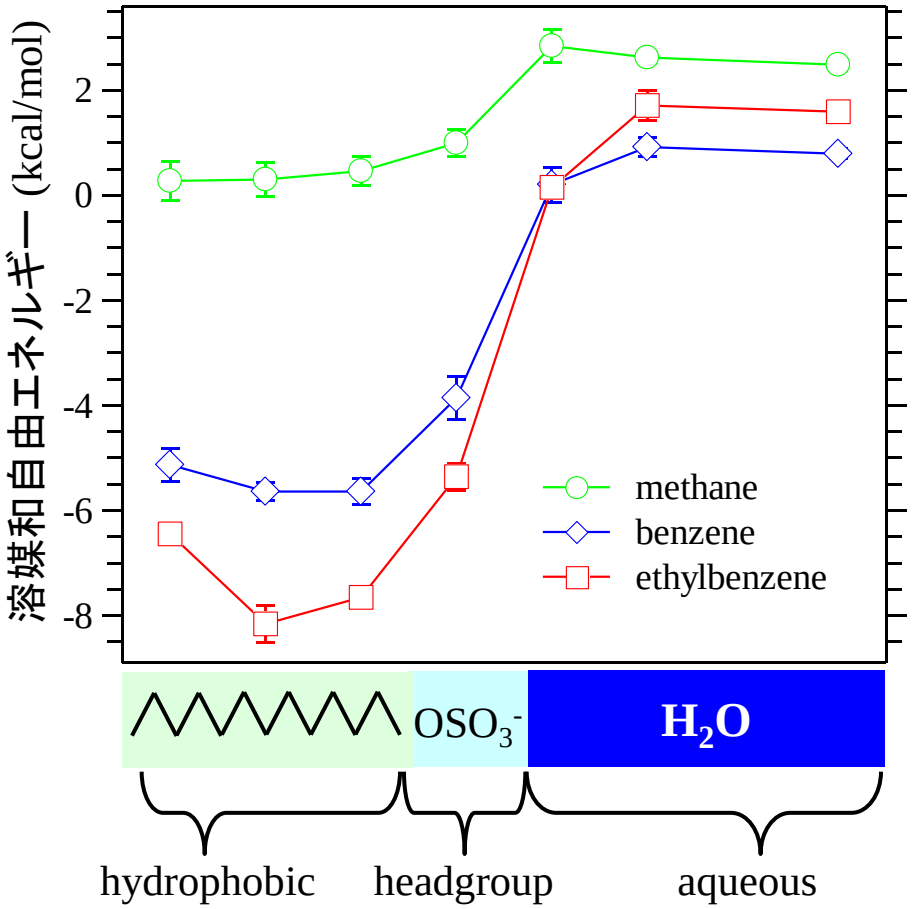




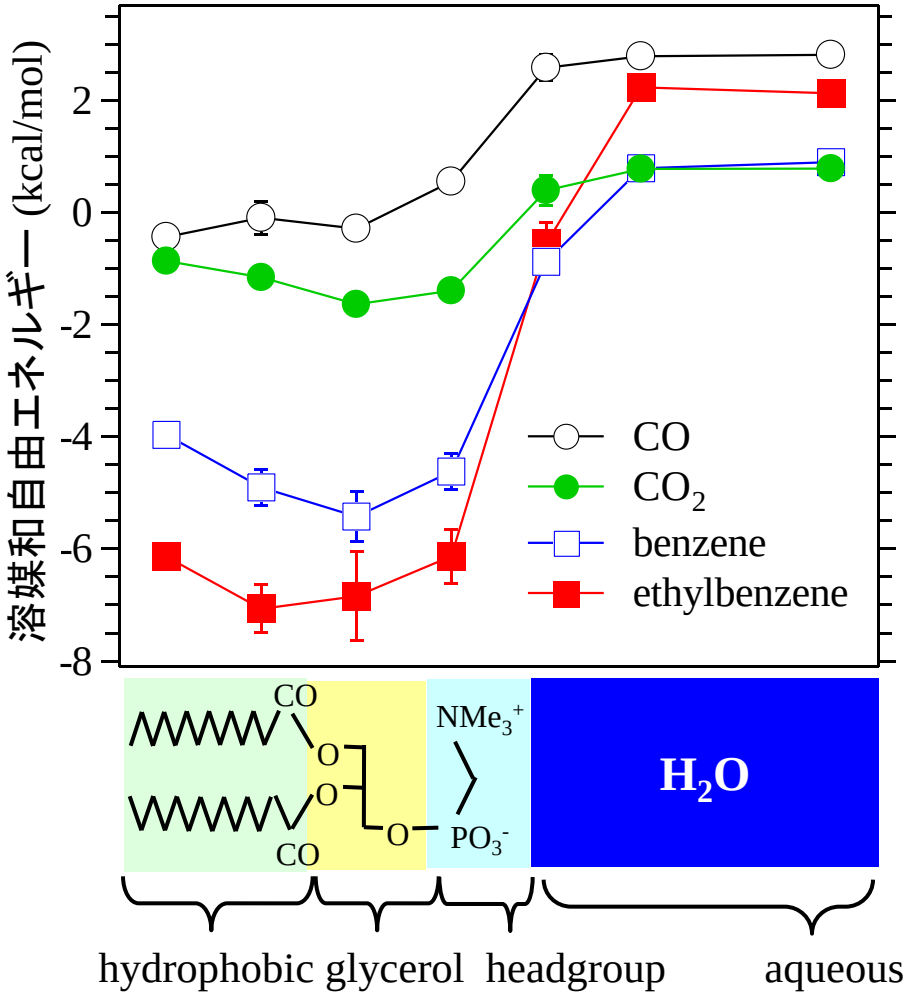
各領域における溶媒和自由エネルギーの算出

X-Ability クロスアビリティ

SDSミセル



DMPC二重膜

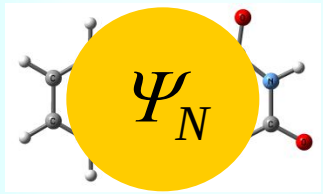


- ✓ 疎水性領域における顕著な安定化
- ✓ 疎水性・親水性領域の違いは、ミセルの場合により顕著
- ✓ 疎水性溶質の分布は、ミセル中でより局所的
- ✓ ミセル・膜内部と水領域での、溶質の安定性の逆転

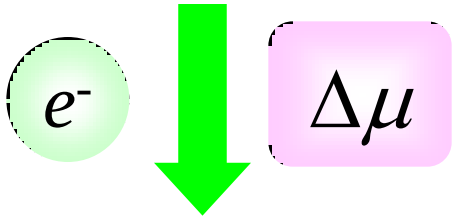
分子結合の強度（分配係数）とサイトを決定可能
結合寿命も評価可能

還元過程の解析ー電子1個を溶質と見るー

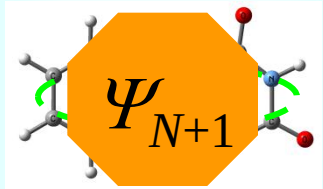
溶液内



酸化状態



溶液内



還元状態

Takahashi et al.,
CPL 2008, JCP 2008

溶質種：電子

混合溶媒種：電子が付加される分子（イオン）

（普通の意味での）溶媒（水など）

$$\varepsilon_{\mathrm{QM}} = \left\langle \Psi_{N+1} \middle| H_{\mathrm{QM}} \middle| \Psi_{N+1} \right\rangle - \left\langle \Psi_N \middle| H_{\mathrm{QM}} \middle| \Psi_N \right\rangle$$

$$\varepsilon_{\mathrm{MM}} = v(\Psi_{N+1}, \mathbf{x}) - v(\Psi_N, \mathbf{x})$$

$$\exp(-\beta\Delta\mu) = \left\langle \exp\left(-\beta \left\{ \varepsilon_{\mathrm{QM}} + \sum_i \varepsilon_{\mathrm{MM,i}} \right\} \right) \right\rangle_N$$

電子分布は、溶媒配置によって揺らぐ

エネルギー座標を構成する相互作用は多体的

$\rho(\varepsilon_{\mathrm{QM}})$と$\rho(\varepsilon_{\mathrm{MM}})$（及び関連相関関数）から、$\Delta\mu$を構成

FAD (Flavin Adenine Dinucleotide) の活性部位（イソアロキサジン環）の還元への適用

$\Delta\mu_{\mathrm{QM}}$ = -39.5 kcal/mol

$\Delta\mu_{\mathrm{MM}}$ = -40.6 kcal/mol

大きな水の効果（波動関数部分に匹敵）

X-Ability
クロスアビリティ

ERの欠点

- 高速化近似法であるため、FEPのような厳密手法に比べると、適用範囲が現時点では狭い
  - 現時点でリガンドバインディングはうまくいってない（サンプリングスキームの改善を検討中）
    - 現状、一番良い結果でR^2=0.4程度
    - ρとρ_0が重なっていないと使えない（粗視化モデルとの融合により解決可能？）
- 溶媒和自由エネルギーしかやらない
- MDの欠点を改善するものではなく、引き継ぐ
  - MDとの組み合わせによるため、力場問題は存在
- 理論がちょっと難しいが、理解してなくても使える

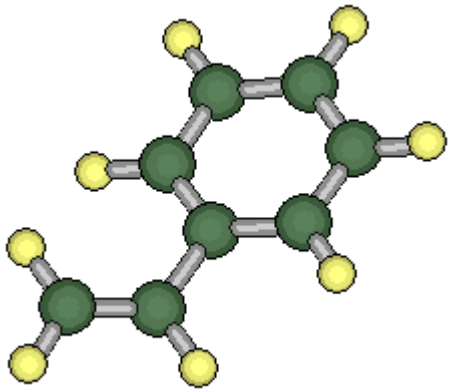
X-Ability
クロスアビリティ

GUI for (a) + (b)

- Winmostar開発（及び販売）を徐々にクロスアビリティが引き継いでいる
  - 64bit化は成功
  - Macintosh対応中
  - MD GUI対応中
    - 各種HPCIにジョブ投入
  - 商用版リリース予定時期は2013年1月以降
    - その前も順次アカデミックフリー・個人版はリリース

X-Ability
クロスアビリティ

Winmostarは計算化学のGUI



分子モデリング

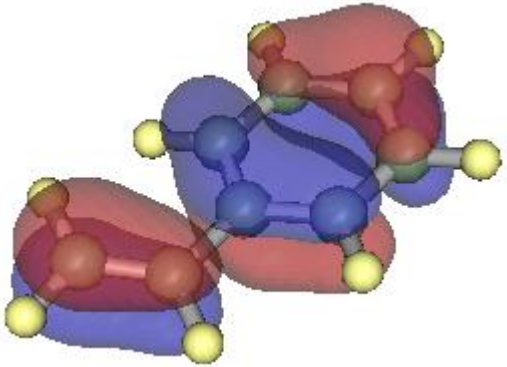
初期座標作成

MOPAC6、MOPAC7
CNDO/S UV-VIS計算
内蔵

分子計算ソルバー

Gaussian、GAMESS、
のインターフェイス

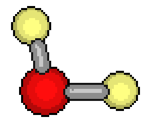
GUI



解析結果
・分子構造
・電子状態
・諸物性

X-Ability クロスアビリティ

Winmostar



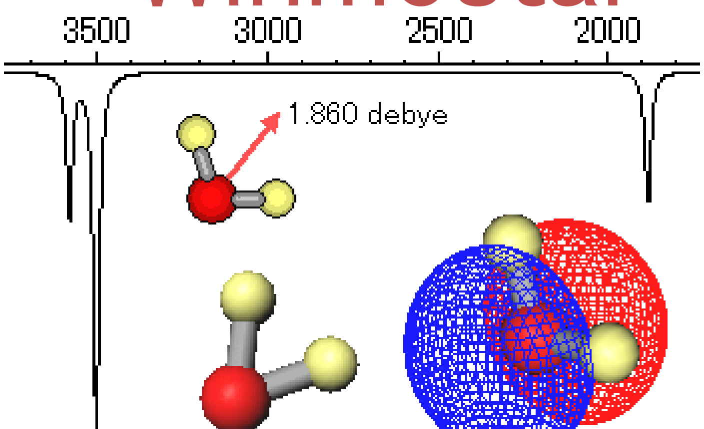
初期構造の作成

```
AM1 EF PRECISE GNORM=0.05 NOINTER GRAPHF

Winmostar
0   0         0 0         0 0         0     0     0     0
H   1.1       1 0         0 0         0     1     0     0
H   0.96      1 101.7031  1 0         0     1     2     0
```

計算ソルバー

分子軌道法計算

Winmostar



計算結果の表示

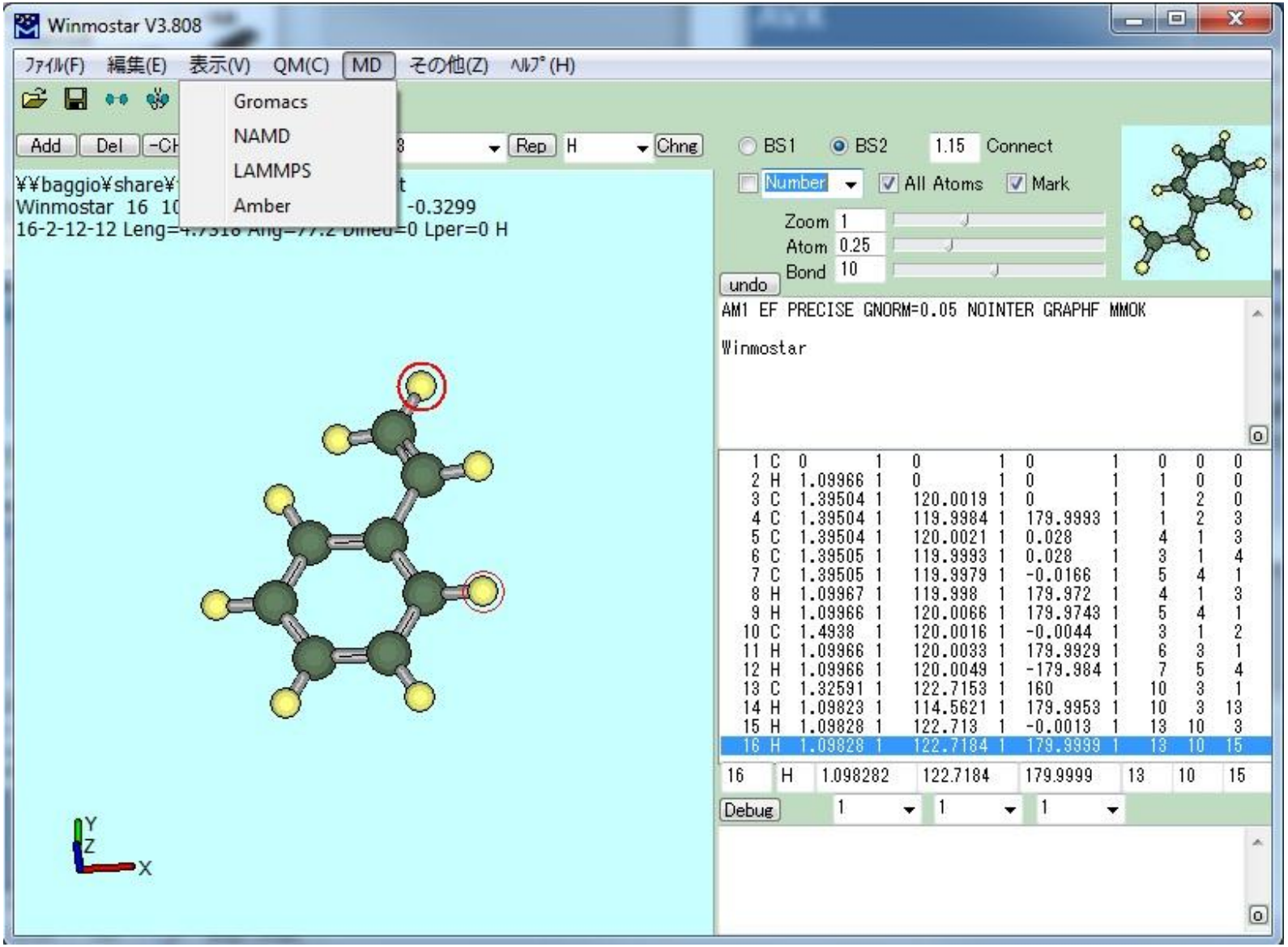
```
AM1 EF PRECISE GNORM=0.05 NOINTER GRAPHF

Winmostar

 ATOM    CHEMICA
NUMBER   SYMBOL
 (I)                NA:I        NB:NA:I      NC:NB:NA:I     NA   NB   NC

  1        O
  2        H      1.10000  *                                 1
  3        H       .96000  *   101.70310  *                  1    2


        CARTESIAN COORDINATES

 NO.       ATOM        X          Y          Z

  1         O        .0000      .0000      .0000
  2         H       1.1000      .0000      .0000
  3         H       -.1947      .9400      .0000
H: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)
O: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)
```

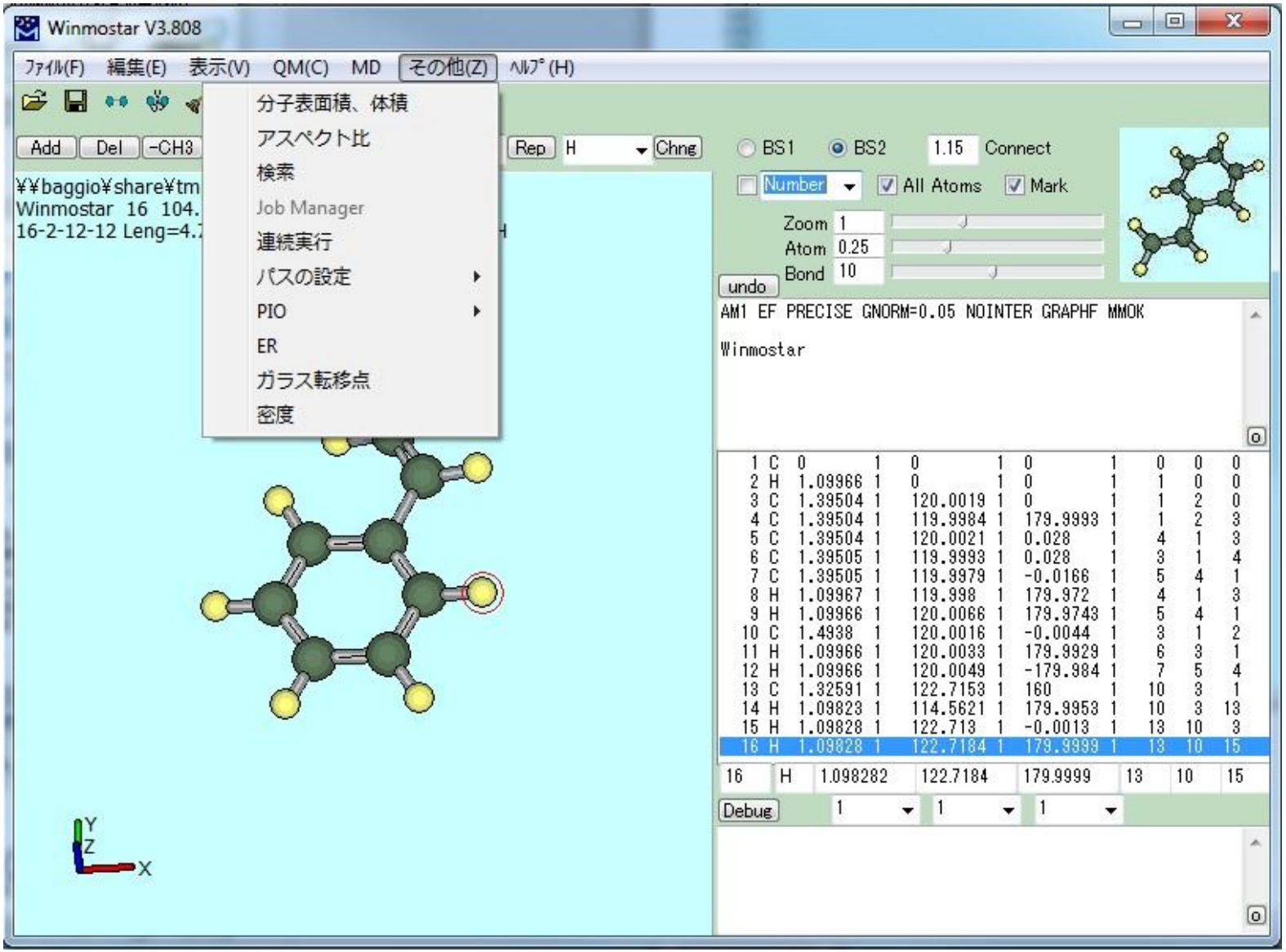
X-Ability
クロスアビリティ

現時点のWinmostarの特長

1. 軽い
2. 簡単（分子モデリング）
3. Gaussian、GAMESS,MOPAC対応
4. ソルバーの起動（PC、Linux機）
5. 対応が早い

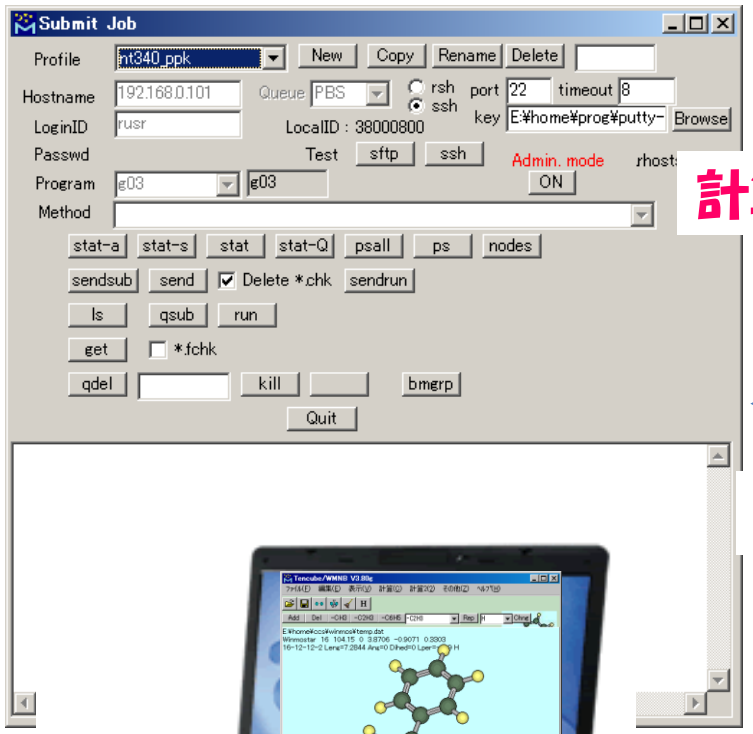
（質問、不具合、新機能の要望）

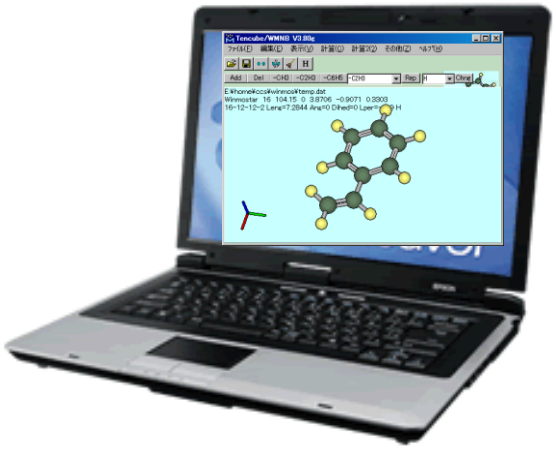




X-Ability
クロスアビリティ

Tencube/WMからLinux機へのジョブ投入





計算ジョブ投入

SSH

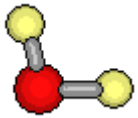
計算結果

Linuxクラスター
FOCUS
TSUBAME
京？

ShareTask, LSF, PBS,
SGE, NQS等
Gaussian、 GAMESS

X-Ability
クロスアビリティ

Winmostar



Winscpでデータ転送

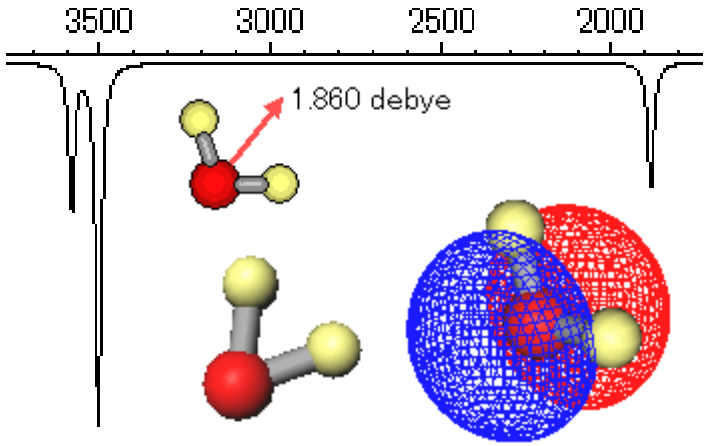
Putty(Teraterm)でジョブ投入
vi script.sh
bsub < script.sh

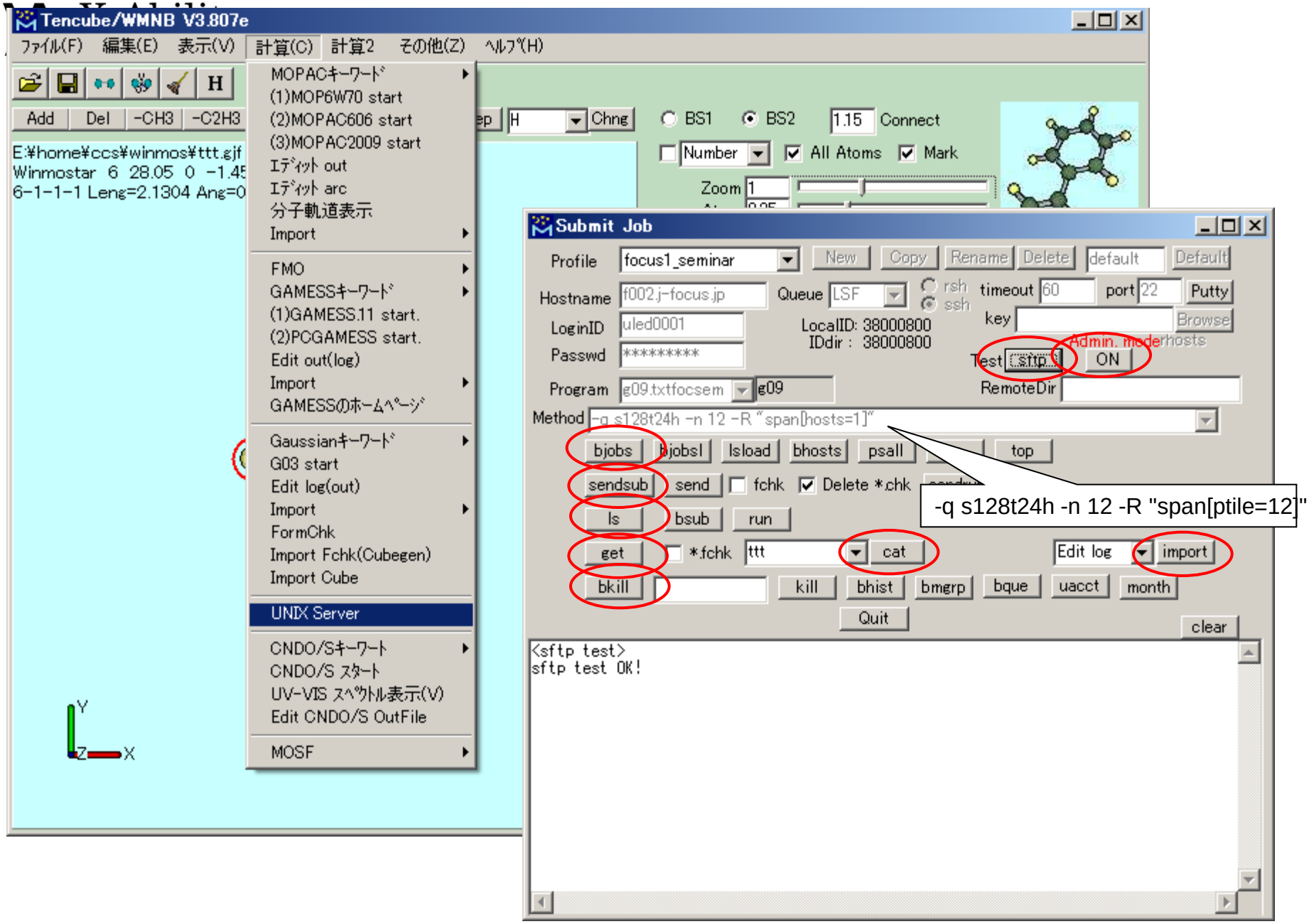
Winscpで結果ファイル受信

ジョブ投入機能

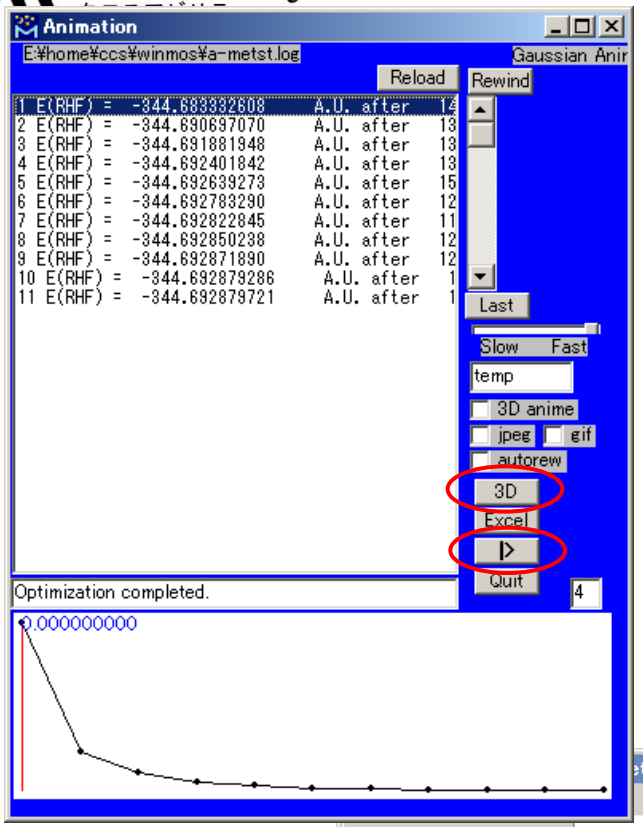
FOCUS外からは
SSL-VPN接続

Winmostar

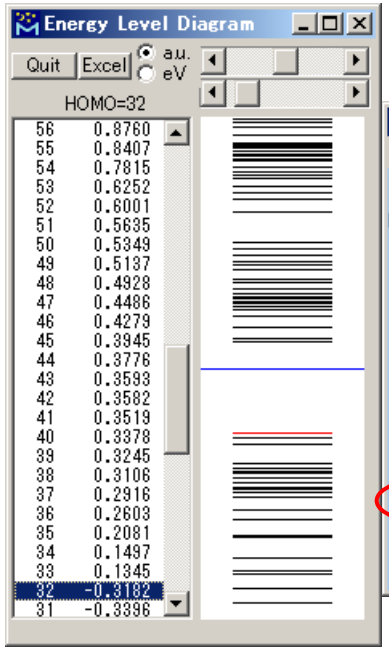


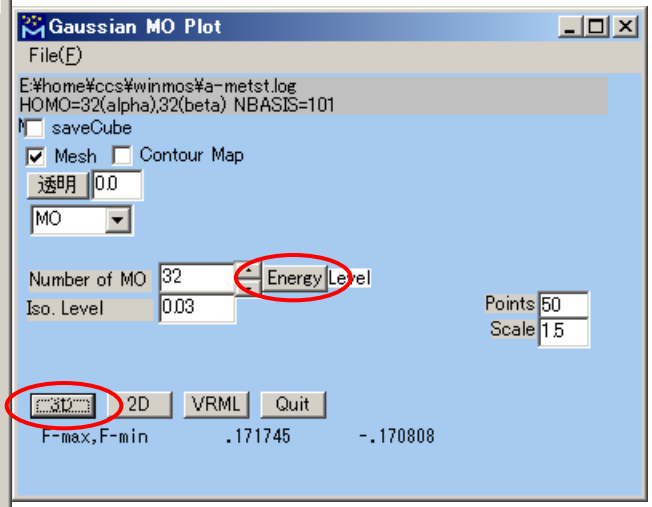

Tencube/WMNB V3.807e
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 計算(C) 計算2 その他(Z) ヘルプ(H)
MOPACキーワード
(1)MOP6W70 start
(2)MOPAC606 start
(3)MOPAC2009 start
エディット out
エディット arc
分子軌道表示
Import
FMO
GAMESSキーワード
(1)GAMESS11 start.
(2)PCGAMESS start.
Edit out(log)
Import
GAMESSのホームページ
Gaussianキーワード
G03 start
Edit log(out)
Import
FormChk
Import Fchk(Cubegen)
Import Cube
UNIX Server
CNDO/Sキーワード
CNDO/S スタート
UV-VIS スペクトル表示(V)
Edit CNDO/S OutFile
MOSF
Add Del -CH3 -C2H3
E:¥home¥ccs¥winmos¥ttt.gjf
Winmostar 6 28.05 0 -1.45
6-1-1-1 Leng=2.1304 Ang=0
Chng
BS1 BS2 1.15 Connect
Number All Atoms Mark
Zoom 1
Submit Job
Profile focus1_seminar New Copy Rename Delete default Default
Hostname f002.j-focus.jp Queue LSF rsh ssh timeout 60 port 22 Putty
LoginID uled0001 LocalID: 38000800 IDdir : 38000800 key Browse
Passwd ********* Admin. moderhosts
Test sftp ON
Program g09.txtfocsem g09 RemoteDir
Method -q s128t24h -n 12 -R "span[hosts=1]"
bjobs bjobsl lsload bhosts psall top
sendsub send fchk Delete *.chk
ls bsub run
get *.fchk ttt cat Edit log import
bkill kill bhist bmgrp bque uacct month
Quit clear
<sftp test>
sftp test OK!
-q s128t24h -n 12 -R "span[ptile=12]"

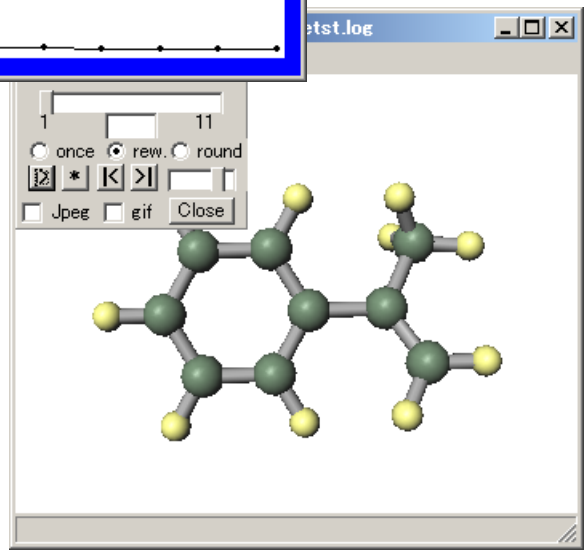
(4) Animation [import]

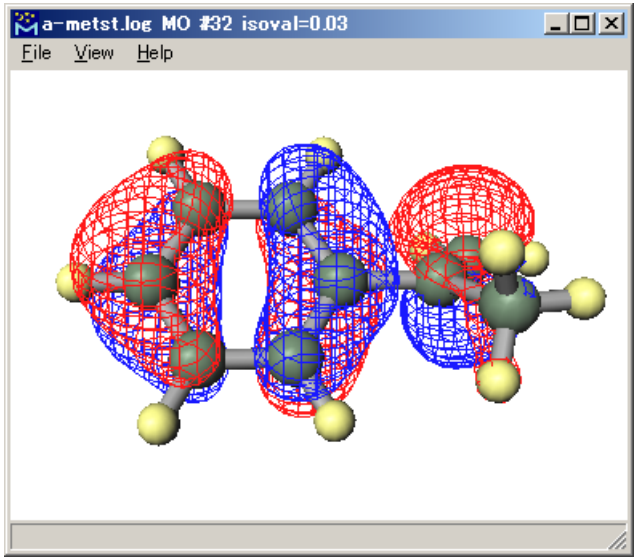


(5) MO, UV, Charge, Dipole, NMR [import]









X-Ability
クロスアビリティ

20年前

現在

クラウド
京
TSUBAME
FOCUS

並列クラスター計算機

SSH

X-Ability
クロスアビリティ

ご静聴ありがとうございました