

A-6

高次元アルゴリズムによる最適化の並列処理 (1)

Parallel Processing of Optimization using Hamiltonian Algorithm

大田原 一成[†]下川 信祐[†]寺前 裕之^{‡*}

Kazushige Ohtawara

Shinsuke Shimogawa

Hiroyuki Teramae

1. まえがき

非経験的分子軌道法で分子の電子状態を求めながら、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化を利用して、配座異性体(コンフォーマー)探索を行った。コンフォーマー探索には、分子を構成する原子間の2面体角を変数としたシステマティック探索、ランダム探索、遺伝的アルゴリズムによる探索や、各原子のデカルト座標を変数としたモンテカルロ法による探索などの方法が知られている。いずれの場合にも、原子間の力は実験値を再現するよう決められた経験的パラメータを含むポテンシャル関数で記述され、ポテンシャル関数を一意的に決定する事は難しく、信頼性も充分とは言えない。そこで、基底関数を決めればポテンシャル関数を一意的に決定できる非経験的分子軌道法を用いて電子状態を求めながら、大域的な最適化の手法である高次元アルゴリズム^{1),2)}によって立体構造を同時に求めることで、コンフォーマーを求めた。

コンフォーマー探索の対象は、向精神薬として良く知られているチエノジアゼピン(TZP)骨格を持つ誘導体とした(図1)。TZP系誘導体は、置換基の違いで薬効の差が出ることから、その立体構造と薬理活性の関係など薬物設計の対象として興味を持たれる。今回、このような大規模な系であっても、実用的な計算時間内にコンフォーマー探索が可能となるようPCクラスターによる並列処理を検討し、得られた効果について報告する。

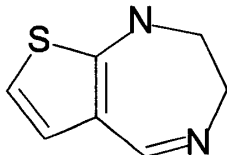


図1. TZP 骨格

2. 構造最適化

高次元アルゴリズムによる構造最適化は、次の手続きで行った。系のエネルギーは式(1)のハミルトニアンで与えた¹。ここで、 p_i , p_j は運動項、 a_{ij} は運動に混合性を導入する行列、 r_i は最適化変数である分子内の i 番目の原子の位置座標、 $V(r_i)$ はポテンシャルエネルギーで、非経験的分子軌道計算で求める分子のエネルギー。このように系の全エネルギーは、最適化のコスト関数であるポテンシャルエネルギー、各原子の速度(q_i)とエネルギー勾配法で計算される力(f_i)で決めた運動エネルギーからなる。続いて系の全エネルギーを保存しながら、式(2),(3)で与えられる運動方程式に従い、ヴェルレ

法(式(4),(5))で、時刻 t と $t - \delta t$ における位置から、 $t + \delta t$ における新しい位置を求める。各原子を動かすことを繰り返すことで、連続的な構造変化を生成し、十分な時間について運動を追跡し、ポテンシャルエネルギーの最小値を更新することで最適解とする。

$$H = \frac{1}{2} \sum a_{ij} p_i p_j + V(r_i), \quad (1)$$

$$\dot{r}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i} = \sum_j a_{ij} p_j, \quad (2)$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial H}{\partial r_i} = -f_i, \quad (3)$$

$$r_i(t + \delta t) = 2r_i(t) - r_i(t - \delta t) + \dot{r}_i \delta t^2, \quad (4)$$

$$q_i(t) = \left(r_i(t + \delta t) - r_i(t - \delta t) \right) / 2\delta t. \quad (5)$$

高次元アルゴリズムは、運動に混合性を持たせることで、効率良く最適化を達成する。図2にHNC分子の構造最適化過程における運動の軌跡を、H-NおよびH-C原子間距離のプロットとして表す。この直線型の分子は、H-N-C型と、よりエネルギーが低く安定なH-C-N型の2つの安定構造を持つ。混合性が小さい場合、運動の軌跡は一樣に分散しているが、混合性が増すに従い、H-N-C型に対応する原子間距離付近に滞在しやすくなり、さらに、2つの安定状態を往来し、より安定なH-C-N型に遷移する様子がわかる。

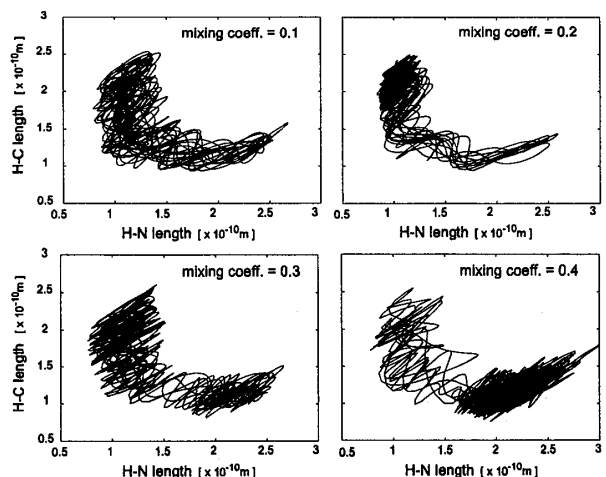


図2. 運動の混合性の効果

[†]ATR 適応コミュニケーション研究所[‡]NTT コミュニケーション科学基礎研究所

3. コンフォーマーの探索

TZP 誘導体の代表的な向精神薬であるクロチアゼパム ($C_{16}H_{15}ClN_2OS$) について、コンフォーマーを探索した過程を図3に示す。高次元アルゴリズムにより 1000 回の構造最適化計算を繰り返す間、100 回毎に構造を出力し (図中の矢印に対応)、その構造についてさらに準 Newton 法で最適化を行い、局所安定構造を得た。

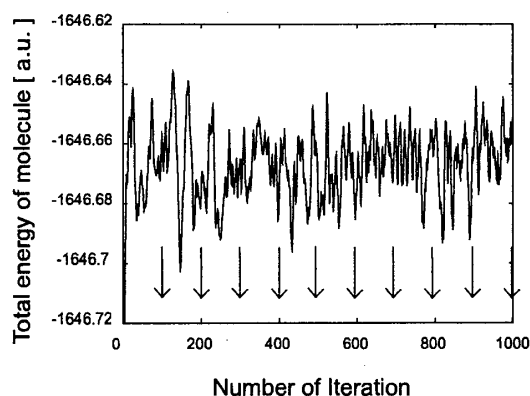


図3. コンフォーマー探索過程

図4に見つかったコンフォーマーを重ね合わせて示す。3つのコンフォーマーは、TZP 骨格の7位に付いたエチル基のC-C結合が、チオフェン環(5員環)平面に対し、各々、 68.6° 、 179.8° 、 289.4° の角度となる構造であった。

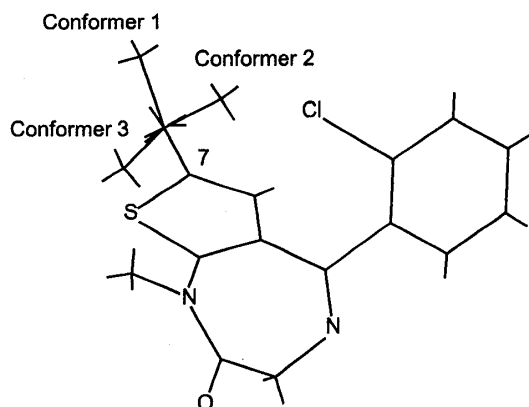


図4. 探索したクロチアゼパムのコンフォーマー

4. 並列処理とその効果

非経験的分子軌道計算では、計算時間の多くが、二電子積分の計算、二電子積分の核座標に関する微分の計算に費やされる。そのため、各々について並列処理化を行うと共に、一電子積分の計算についても並列処理化を行った。計算は、表1に示した構成のPCクラスターで行い、分子軌道計算はHF/3-21Gレベルで行った。原子数36のクロチアゼパムの基底関数数は227となる。

表1. PC クラスターの構成

| | |
|------------------|-------------------------|
| CPU | 16CPU (Pentium4 2.0GHz) |
| Memory | 1.5GB SDRAM / board |
| Network | 100BaseT Ethernet |
| OS | Linux kernel 2.4.5 |
| Compiler | Intel FORTRAN ver.6.0 |
| Parallel Library | MPICH ver.1.2.4 |

表2にクロチアゼパムを並列計算した時の速度比較を示す。探索の繰り返し計算に対して、1回あたりの計算時間の計測値を示した。CPU数の増加に伴い、4CPUまでは実時間、CPU時間ともほぼリニアに加速した。8CPUを越えると、実時間について著しく加速し、CPU数を越える加速がもたらされ、スーパーリニアとなった。当該分子の二電子積分の蓄積に使用するファイル容量は2.9GBであるが、並列処理によって、各クラスターPC上のメモリーに分散されることで、全ての処理がメモリー上でなされ、大容量のファイル出力を避けられたことに因ると考えられる。しかし、各クラスターPCあたりに搭載した1.5GBのメモリー量から考えると、少なくとも4CPUの場合にも、スーパーリニア効果が得られて良い筈であるが、今回の計測ではCPU台数分の加速に留まっている。OSによるリソース配分など、現在、原因を調査中である。

表2. クロチアゼパム並列計算の速度比較

| CPU数 | 実時間 [sec] | 実時間 加速率 | CPU時間 [sec] | CPU 加速率 |
|------|-----------|---------|-------------|---------|
| 1 | 2622.5 | 1.0 | 995.8 | 1.0 |
| 2 | 1415.4 | 1.9 | 504.6 | 2.0 |
| 4 | 727.3 | 3.6 | 263.7 | 3.8 |
| 8 | 137.5 | 19.1 | 129.9 | 7.7 |
| 16 | 80.6 | 32.6 | 71.2 | 14.0 |

5. まとめ

非経験的分子軌道法による向精神薬のコンフォーマー探索といった大規模な系で、並列処理が極めて有効であることがわかった。今回、定期的に準Newton法に切り換えることで局所安定構造を得たが、探索の効率化のため、切り換える閾値を適当に定めるなどの工夫が考えられる。また今後、他の向精神薬、抗生物質、鎮痛剤などの多くの薬剤について計算を行う予定である。

謝辞

本研究は通信・放送機構の研究委託により実施したものである。

参考文献

- 1) 新上和正, “高次元アルゴリズム - 最適化問題を解く1つの方法”, 日本ファジ学会誌, **11**(3), 382(1999).
- 2) 斎藤茂, 新上和正, 大田原一成, 下川信祐ら, “高次元アルゴリズムの原理と応用”, *ATR Tech. Rep.*, TR-AC-0049 (2000).
- 3) 寺前裕之, 大田原一成, “高次元アルゴリズムによる分子構造の最適化”, 2001 分子構造総合討論会, 327 (2001).
- 4) 大田原一成, 下川信祐, 寺前裕之, “分子構造最適化の並列処理”, 日本コンピュータ化学会 2002 春季年会, 2009 (2002).