

並列タンパク質情報解析 (PAPIA) システムの PC クラスタ上での実現

秋山 泰† 鬼塚 健太郎† 野口 保†
安藤 誠† 齋藤 稔†

タンパク質情報解析に必要とされる大規模処理を高速に実行するため、並列タンパク質情報解析 (PAPIA) システムを、64 台の Pentium Pro 200MHz プロセッサから構成される RWC PC Cluster II (PCC2) 上に実装した。PCC2 上の PAPIA システムは、タンパク質情報解析における典型的な処理 (類似構造検索、相同配列検索、マルチプルアライメント) を、逐次的場合に比べ 50 倍以上高速に実行する。マルチプルアライメントの例では、従来は 80 分を要した計算が 90 秒程度で実行できた。WWW ブラウザ経由で遠隔地からも PAPIA に計算を投入でき、計算結果は JAVA 等を使ったグラフィカルな画面に表示される。さらに我々は、PAPIA システムへの応用専用に、PCC2 と同一設計の応用向け PC Cluster IIa (PCC2a) を新たに製作した。PCC2a では、ローカルディスクが 4.1GB に拡張されており、全体では 200GB 規模のデータベースを対象とした並列検索が可能である。

Parallel Protein Information Analysis (PAPIA) system implemented on RWC PC cluster II

YUTAKA AKIYAMA,† KENTARO ONIZUKA,† TAMOTSU NOGUCHI,†
MAKOTO ANDO† and MINORU SAITO†

We have implemented the Parallel Protein Information Analysis (PAPIA) system on RWC PC cluster II (PCC2) which consists of 64 Pentium Pro 200MHz node processors. The PAPIA system on PCC2 is capable to perform typical calculations in protein information analysis, such as similar structure search, homologous sequence search, and multiple sequence alignment, 50 times faster than a single processor. Through a WWW browser, a user can submit tasks to the PAPIA system and obtain graphical outputs using JAVA. We have also developed a new cluster, PC Cluster IIa (64 Pentium Pro 200MHz), dedicated to the PAPIA system.

1. はじめに

本稿では、タンパク質情報解析のための並列計算システム (PAPIA システム) を、大規模な PC クラスタ上に実現した事例について報告する。

タンパク質分子や遺伝子配列の情報解析に最新の情報科学的アプローチを用いる「計算生物学」と呼ばれる分野が勃興しつつある。これら生体高分子の情報解析は、病因の解明・新薬の創造・高分子材料開発・農作物の改良などに必要で、大きな社会的ニーズがある。また並列処理を適用できる問題が豊富に存在する。

計算生物学の研究は、世界各国で急速かつ重点的に進められており、その成果の一部としてインターネット上でも計算サービスを行うサイトが数百は存在しているが、並列処理技術を活用している例は多くない。

我々は、並列処理技術を駆使して計算生物学上の処理を効率的に行うための、並列タンパク質情報解析 (PAPIA: PARALLEL PROTEIN INFORMATION ANALYSIS) システムの構築を進めてきた。従来、我々は商用並列機 (例えば SR2201 や Power Challenge 等) を利用してシステム構築を進めてきた^{1)~4)} が、今回、PC クラスタ上に PAPIA システムを実装して、実用的な計算をとまなう評価を行った。その結果、各ノードの計算能力、ノード間転送能力、開発環境、などのいずれも、PC クラスタは商用並列環境に比べて遜色がなく、さらにローカルディスクの存在により、並列データベース検索にはきわめて適することがわかった。

我々はさらに、PAPIA システム専用に新たな 64 ノード規模のクラスタを製作した。並列タンパク質情報解析への本格的利用を計画している。

次節以降では、我々が利用した RWC PC クラスタ、PAPIA システムの実装、WWW 経由での PAPIA システム試用、の各々について順に説明する。

† 技術研究組合 新情報処理開発機構
Real World Computing Partnership

表 1 RWC における主なクラスタ開発

1995年 8月	RWC WS Cluster I (SPARCstation 20, 5 ノード, 後に 9 ノード)
1996年 2月	RWC WS Cluster II (SPARCstation 20, 36 ノード)
10月	RWC PC Cluster I (Pentium 166MHz, 32 ノード)
1997年 10月	RWC PC Cluster II (Pentium Pro 200MHz, 64 ノード)
1998年 2月	応用向け RWC PC Cluster IIa (Pentium Pro 200MHz, 64 ノード)

2. RWC PC Cluster

新情報処理開発機構 つくば研究センターでは、1995 年以降、いくつかのワークステーションクラスタおよび PC クラスタを作成してきた⁵⁾ (表 1)。本稿で報告する PAPIA システムの実装は、このうち PC Cluster II 上で行った。以下では、当研究センターにおけるクラスタ開発について、簡単に触れる。

表 1 に示した一連のクラスタ開発は、システムソフトウェア (OS, 並列言語) 開発のための実証環境づくりを主目的として、当研究センターの手塚、堀、石川ら⁶⁾ によって進められてきた。以下の特徴が挙げられる。

- 高速ネットワーク (Myrinet)⁷⁾ で接続されており、独自のネットワークドライバ (PM) も開発⁸⁾。
- 独自開発した並列 OS (SCore-D)⁹⁾ が gang scheduling を実行。マルチユーザ並列環境を実現。
- PC クラスタでは、独自設計の筐体内に産業用ボードを高密度に収納し、コンパクト化した。
- 基本 OS は NetBSD を利用し、MPI ライブラリも実装するなど、移植性の高さに配慮している。

現在のところは均質的なハード構成であるが、将来は、オフィスに散在するパソコン等を高速に接続して並列計算環境を実現すること (シームレス計算技術)¹⁰⁾ も視野に入れている。上記以外にも、つくば研究センター内では、共有メモリ型 PC サーバのクラスタ化 (COMPaS)¹¹⁾ や、他の実験クラスタの製作が行われているが、本稿では割愛する。

2.1 RWC PC Cluster II

今回、PAPIA システムを実装した RWC PC Cluster II (以下 PCC2 と呼ぶ) の外観を図 1 に、仕様を表 2 に示す。PCC2 では、1 号機に比べノードプロセッサの処理能力向上、メモリの増強 (64MB から 256MB)、ローカルディスク (2GB) の搭載などにより、応用面での可能性が一気に広がった。特にローカルディスクの意義は大きく、並列データベース検索が容易にできる。ノード間ネットワークの転送能力も大幅に向上しており、並列ベンチマーク NPB に関しては既存のスパコン並みの性能が報告されている⁶⁾。

従来は商用並列機上で動作していた PAPIA システ

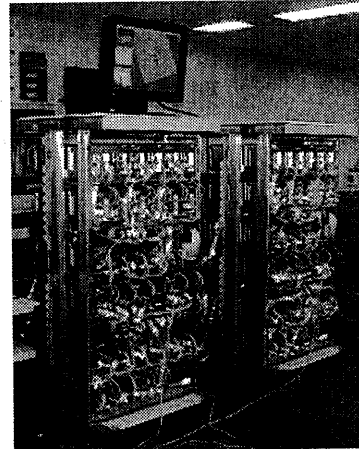


図 1 RWC PC Cluster II

表 2 RWC PC Cluster II の仕様

ノード数	64 (+ 2 モニター PC 内蔵)
プロセサ	Intel Pentium Pro (200MHz, 512KB cache)
メモリ	256MB EDO with ECC memory / ノード
ディスク	2.1GB IDE HD / ノード
ネットワーク	Myricom 社 Myrinet ⁷⁾ (2.56Gbit/sec/link)
同ドライバ	PM ⁸⁾ (太字は RWC 独自開発)
基本 OS	NetBSD
並列 OS	SCore-D ⁹⁾
言語	MPC++ ¹²⁾ , または C/C++ と MPI 利用
概略寸法	W80cm × D80cm × H160cm × 2 筐体

ムは、PCC2 の完成とほぼ同時に移植および仕様拡張が行われ、PCC2 本体とともに米国に移送して、97 年 11 月に開催された SC'97¹³⁾ の Research Exhibition においてデモを行った。

2.2 応用向け PC Cluster IIa の製作

我々はさらに、システム開発ではなく、応用計算を主目的として、新たな PC クラスタを製作した。システム開発用の PC クラスタでは、ソフトウェア群 (NetBSD, 通信プロトコル PM, 並列 OS SCore, MPC++ 言語など) の更新間隔が短く、一定した版での応用開発が進めにくいこと、全体性能評価やシステムメンテナンスなどが頻発し、長時間の占有利用が行えないことなど、応用研究との同時進行は決して容易ではない。

97 年 12 月に部品手配を始め、98 年 1 月下旬に組立開始、2 月中旬までにハードウェアは完成し正常動作している (外観は図 2)。現在は、負荷テスト、温度試験、および応用ソフトのインストール等を行っている。ディスク増強に対応して PAPIA システムの計算メニューの強化も進めており、後述するように WWW 経由での計算試用サービスも計画している。

システムの構成は、前述の PCC2 の忠実なコピーであり (Intel Pentium Pro 200MHz, 64 ノード, 256MB

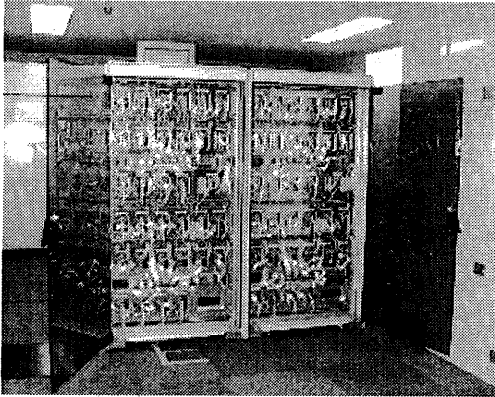


図2 完成した応用向け RWC PC Cluster IIa

メモリ/ノード)、設計面では筆者らによるオリジナルな貢献はない。このため3号機とは呼ばず、PCC2a (aは応用を表わす)と称している。下記の点においてのみ、PCC2からマイナーな変更を施した。

- ディスク容量を 2.1GB から 4.1GB に拡張。PDB¹⁴⁾全体を各ノードごとに持つことも可能。
- 冷却ファンの強化、空気の流れの改善。
- ラック上のモジュール配置変更により、100BaseT や Myrinet 等の配線パターンの若干の簡略化。
- 筐体外装の若干の変更。

3. PAPIA システム

現在まで、タンパク質や遺伝子解析を目的とするプログラムは世界中で膨大な数が書かれてきたが、共通化できるはずの部分も独立に書かれており、開発効率がきわめて悪い。データベースの読み取り・配列ライメント・幾何学的距離計算・最適重ね合わせ計算・統計多変量解析等を部品として定義しておけば、解析用プログラムは短時間で開発できるはずである。

このような思想のもと、鬼塚ら^{1),2)}は、タンパク質情報解析で必要となる部品を C++言語のクラス階層化し、並列化の支援機能も含めた PAPIA ライブラリを開発した。また PAPIA ライブラリを利用して作成した解析プログラムのうち、一般性の高いものを徐々に集積して、統合的な解析環境「並列タンパク質情報解析 (PAPIA) システム」を構築してきた。

現在、主要な並列計算機能は、下記の3つである。

- (1) タンパク質類似構造検索 (3次元最適重ね合せ)
- (2) タンパク質相同配列検索 (文字列間 DP マッチ)
- (3) タンパク質配列のマルチプルアライメント

PAPIA システムおよび PAPIA ライブラリの問題点を挙げるならば、オブジェクト指向自体のもつ課題がある。クラス設計の初期に時間を取られること、処理系によっては実行速度が若干遅くなることである。

しかし、タンパク質のようにきわめて複雑な階層構造物を取り扱うのに、オブジェクト指向による記述力の高さは、欠点を補って余りあると考えている。

3.1 PC Cluster 上での実装

今回の実装では、PAPIA システムが提供する全ての計算機能を合わせた大きなサーバプログラムを1つ作成し、PAPIA 起動時に、複数のノード上で立ち上げる。PC Cluster 上の N 個のノードを利用するとき、はじめの1ノードが入出力用のマスタとなり、残りの $N-1$ ノードが計算担当のスレーブとなる。

PAPIA システムは、クラスタ上でデーモンとして常駐する。外部からソケット通信で送られた「プログラム名+入力データ」をマスタが受け取ると、スレーブに指令して並列計算を行い、結果を返送する。

データベース検索要求に迅速に答えるため、スレーブは起動時に、指定されたデータベースを読み込み、メモリ (256MB) 上にオブジェクトを格納する。メモリ容量の制限のため、スレーブごとに担当するエントリ (レコード) 群を分ける。現在はマスタが、起動時にスレーブに非同期的に分配する方法をとっている。現在の構成では、1エントリが複数スレーブに冗長に持たれる事はない。検索の負荷分散を良くするため、大きな分子のエントリから順に割り振る方法が考えられるが、その効果は計算内容にも依存する。

マスタとスレーブ間、およびスレーブ同士の通信には、2種類の実装を行なった。第一は、RWC で開発した MPC++言語¹²⁾を利用し、言語が提供する自然なオブジェクト通信機能を使うこと。第二は、C++言語を利用し、クラスタ上に移植された MPI 通信ライブラリで通信する方法である。後者は、オブジェクトを通信パケット化する手間が膨大で、前者の方が開発効率は良い。しかし我々は、他機種への移植性も考え、MPC++版と、MPI版の両方を作成している。中小パケットの通信性能の良さから前者を主に用いる。

計算タスクがないときには、マスタもスレーブも I/O 待ち状態になる。SCore-D システム⁹⁾上では、これらは gang scheduling の機会となるため、他の並列プログラムに資源を明け渡すことが可能となる。

実装上もっとも難しいのは、計算結果の回収フェーズである。多くの場合、計算結果のバイト数が事前には未知であるため、結果ソート中に特定のノードのメモリが溢れないような注意が要る。MPC++版では各スレーブから、SCore-D の「デバイス」を通じて、外部の計算機へ直接、返送を行う方法も取り得る。

PCC2a では、ディスク容量の増加に対応し、PCC2 で対象とした PDB データベースに加えて SwissProt 配列データベースの搭載も行う。複数のデータベースを、負荷分散を考えながらメモリ間に分配する手法が求められる。ただしデータベースは全てローカルディスクに持てるため、ディスク I/O とパーキングの時間を無視できれば、様々な並列化手法が採用できる。

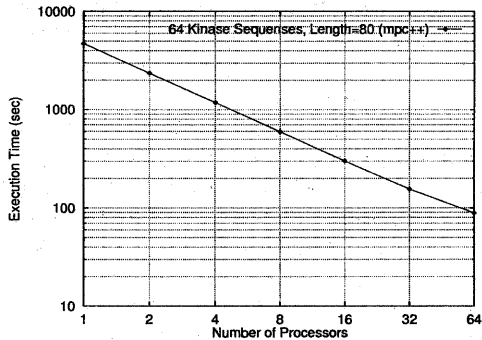


図3 PCC2上での並列マルチプルアライメント計算の実行時間

3.2 並列化性能

PAPIA が提供する計算のうち、メモリ上に展開されたデータベースを探索する構造検索や配列検索では、期待されるとおり、ノード数に完全に比例したきわめて高い台数効果が得られる。データベースには、PDB の非冗長最小セットでも約 1000、PDB 全体で 7000、SwissProt では 73000 ものエントリが存在しており (98 年 2 月)、処理の粒度は大きい。検索結果の集計に関わるオーバーヘッドもほぼ無視できる。

より頻繁にプロセッサ間通信が発生するマルチプルアライメントでも、中規模以上の問題 (64 本の Kinase 配列、長さ 80 残基) では、すぐれた台数効果が得られる。図 3 に処理時間の測定例を示す。横軸はスレーブのノード数、縦軸が処理時間 (秒) であり、逐次では 79 分かかる計算が、64 ノードでは 89 秒で実行できた (対逐次効率 0.83)。精密なマルチプルアライメントが、インタラクティブに実行できることは、タンパク質情報解析において大きなインパクトがある。

4. WWW 経由での PAPIA システム試用

PAPIA システムでの計算には、検索対象の入力や、多くのパラメータの設定が伴うため、優れたユーザインタフェースが必要とされる。それを簡便に実現し、遠隔地からの計算依頼をも可能とするため、WWW ブラウザを用いた計算起動システムを構築した。

これは、a)HTML による入力フォーム群、b) 依頼を起動する CGI スクリプト群、c) 依頼を管理するキューイングシステム、d)JAVA と HTML による出力フォーム群などから構成される。現在のところ、キューは単純な FIFO で、ユーザごとの優先度管理は行っていない。計算メニューごとに、独立なキューと独立な計算サーバ (あるいはパーティション) が指定できる。

我々は、98 年 4 月をメドに WWW 経由での PAPIA の外部公開を計画している。以下では、WWW 経由での試用の概要について説明する (試用にあたっては、簡単な登録手続きを依頼する予定)。

4.1 初期画面

PAPIA WWW ページ¹⁵⁾に接続すると、図 4 のような初期画面が見れる。メニューをクリックして選択。

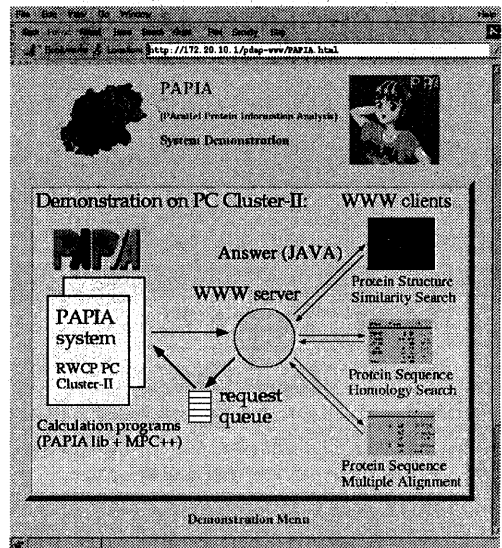


図4 PAPIA WWW ページ画面 (SC'97 版)

4.2 タンパク質の類似構造検索

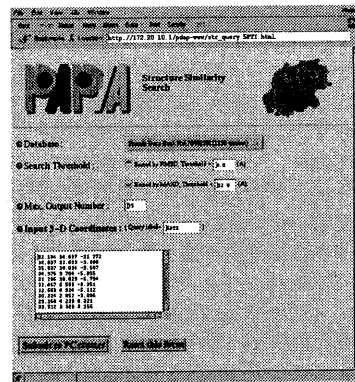


図5 類似構造検索のための入力画面

タンパク質の類似 (部分) 構造を、PDB から並列検索する計算である。主鎖の C_{α} 原子のみに注目し、対応原子間の RMSD 距離が最小となるような最適重ね合わせを、全てのタンパク質のチェーン上を 1 残基ずつ移動しながら、全通りの計算を実行する。

- 図 5 の入力画面で、以下のパラメータを選択。
- Database: PDB 全体 / 非冗長 PDB-REPRDB
- Search Threshold: RMSD 距離 / MAXD 距離
- Max. Output Number: 報告の件数を制限。

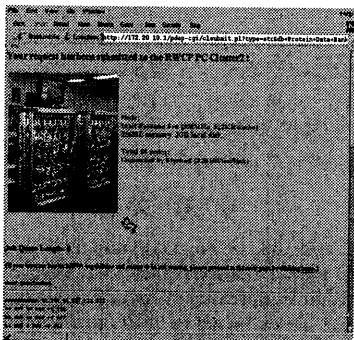


図6 計算待ち画面の例

- Query Label: 任意の文字列を入力する。
- Input 3-D Coordinates: 検索したい構造断片の三次元座標 (x,y,z) の組を入力する。

パラメータを設定し終わったら、**Submit** ボタンを押すと、図6のような計算待ち画面となる。担当する計算サーバの情報が表示されている。

発見された類似立体構造は、距離の小さい順に、ソートされた一覧表として画面表示される。結果には、PDBデータベースへのアンカーも埋め込まれている。JAVAを利用した立体構造ビューワー(図7)も作成した。

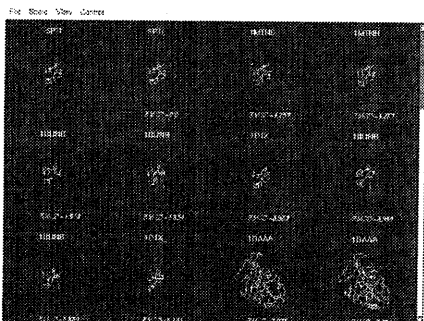


図7 類似構造検索の結果表示画面

4.3 タンパク質の相同配列検索

タンパク質の相同 (homologous) な配列を、PDB や SwissProt から並列検索する計算。弱い相同性も見逃さないように Smith-Waterman 法による厳密な動的計画法 (Dynamic Programming) 計算を採用した。

- 図8の入力画面で、以下の各パラメータを選択。
- Database: SwissProt / PDB を選択。
- Score Matrix: 評価スコア行列を BLOSUM, PAM などの数種類から選択できる。
- Search Threshold: 相同性スコア / 残基一致率
- Max. Output Number: 報告の件数を制限。
- Query Label: 任意の文字列を与える。
- Input Query Sequence: 検索したいタンパク質

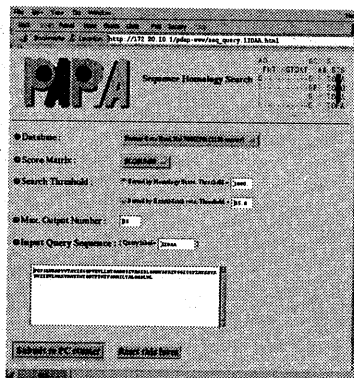


図8 相同配列検索のための入力画面

配列を、いわゆる1文字コードの文字列で入力。パラメータを設定したら、**Submit** ボタンを押す。計算が終了すると、発見された相同配列が、相同性の得点か、配列中の残基一致率かのいずれか指定した方でソーティングされ、図9のように表示される。

検索結果には、各データベースへのアンカーが埋め込まれており、タンパク質の機能、関連論文、疾病、化学反応等の情報をつぎつぎ得ることができる。

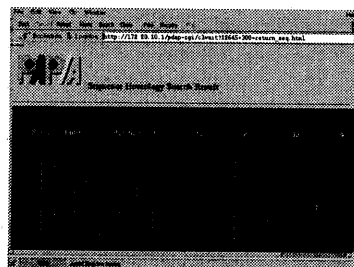


図9 相同配列検索の結果表示画面

4.4 タンパク質配列のマルチプルアライメント

タンパク質配列を数本~百本程度入力して、これらの配列間で、進化の過程で元々は同一であったと思われる残基同士を縦に揃える計算である。対応する残基が欠失している場合はギャップを挿入して、全体として最もよく説明がつく並べ方を、組み合わせ探索する。

縦に文字が良く揃った部分は、酵素としての活性部位、あるいは折れ畳みを保つためのコア部分など、タンパク質にとって進化の歴史を通じて保存されねば致命的となる重要な部分であったと推測できる。既知の断片モチーフデータベース (PROSITE) 等との比較により、機能が直接判明する場合もある。

厳密な最適解探索はタンパク質配列の本数を N 、長さを l とするとき、指数的 $O(l^N)$ に手間がかかる。従来は、単純な近似解法 (Clustal W など) が用いられてきたが、解の質が悪く、多くの見逃しが発生していた。

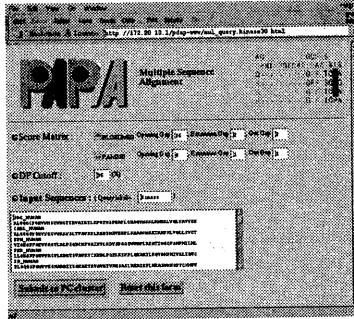


図10 マルチプルアライメントのための入力画面

我々は、Berger-Munson(1991)法を改良した並列手法(A*アルゴリズムによるツリー依存限定分割ツリーベース並列反復改善法)を提案した³⁾。従来法に比べて精度が高く、進化上の弱い関係も発見できる。

- 図10の入力画面で、下記の各パラメータを選択。
- Score Matrix: スコア行列とギャップコスト設定。
- Query Label: 任意の文字列を与える。
- Input Sequences: マルチプルアライメントの対象とする、複数のタンパク質配列を入力する。

パラメータを設定したら、**Submit** ボタンを押す。計算が終了すると、マルチプルアライメントの結果が、図11のように表示される。各アミノ酸残基は、その性質によって6色に塗り分けられている。同じ色が縦に揃っている部分は、配列上の保存領域を示唆している。

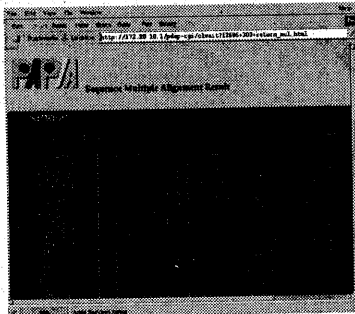


図11 マルチプルアライメントの結果表示画面

5. おわりに

クラスタ技術により、最新のコモディティ品を機敏かつ安価に取り込んで並列システムを作成することが可能となり、並列応用がより身近なものとなってきた。

64台構成のPCC2aは、従来は数時間を要したタンパク質情報解析を数分で実行でき、合計16GBのメモリ空間と256GBのディスク空間をもつ、強力な並列計算環境である。今後は、WWW経由の公開も含め、計算生物学への並列応用にPCC2aを活用していく。

謝辞 PCC2上へのPAPIAシステムの移植、および応用向けクラスタPCC2aの製作の全過程において、多大な助言と懇切なご指導をいただいた、新情報処理開発機構 並列分散システムソフトウェアつくば研究室 手塚 宏史 主任研究員、堀 敦史 主任研究員、石川 裕 研究室長に深謝します。PCC2aの製作を可能にして頂いた島田潤一 研究所長に感謝します。

参考文献

- 1) K. Onizuka, T. Noguchi, and Y. Akiyama: "Parallel PDB Data Retriever 'PDB Diving Booster' in High Performance Computing (Polychronopoulos, et al Eds.), *Lecture Notes in Computer Science*, Springer-Verlag, 1338, pp.389-396 (1997).
- 2) 鬼塚, 野口, 斎藤, 秋山: "タンパク質立体構造研究支援のための並列統合解析システムの構築", 情処研報 97-HPC-68-8, pp.45-50 (1997).
- 3) 十時, 秋山, 野口, 鬼塚, 斎藤, 安藤: "A*アルゴリズムを適用した並列反復改善法によるマルチプルアライメント", 情処研報 97-HPC-67-7, pp.37-42 (1997).
- 4) T. Noguchi, K. Onizuka, Y. Akiyama, and M. Saito: "PDB-REPRDB: A Database of Representative Protein Chains in PDB (Protein Data Bank)", Proc. the fifth Int'l Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology, AAAI Press, pp.214-217 (1997).
- 5) <http://www.rwcp.or.jp/lab/pdslab/clusters/>
- 6) 手塚, 堀, O'Carroll, 石川: RWC PC Cluster IIの構築と性能評価, HOKKE-98 発表予定, (1998).
- 7) Myricom社WWWページ. <http://www.myri.com/>
- 8) H. Tezuka, A. Hori, Y. Ishikawa, and M. Sato: "PM: An Operating System Coordinated High Performance Communication Library", High-Performance Computing and Networking '97, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer-Verlag, 1225, pp.708-717 (1997).
- 9) A. Hori, H. Tezuka, Y. Ishikawa, N. Soda, H. Konaka, and M. Maeda: "Implementation of Gang-Scheduling on Workstation Cluster", IPPS'96 Workshop on Job Scheduling Strategies for Parallel Processing, *Lecture Notes in Computer Science*, Springer-Verlag, 1162, pp.76-83, (1996)
- 10) 石川, 佐藤, 工藤, 秋山, 島田: "分散環境におけるシームレス並列コンピューティングシステムの構想", 電子情報通信学会技術報告 CPSY-97-62, pp.83-90 (1997).
- 11) 田中, 松田, 佐藤: SMPクラスタCOMPASの性能評価, HOKKE-98 発表予定, (1998).
- 12) Yutaka Ishikawa: "Multi Thread Template Library - MPC++ Version 2.0 Level 0 Document -", RWC Technical Report TR-96012, (1996). <http://www.rwcp.or.jp/lab/pdslab/mpc++/>
- 13) Research Exhibition (R218), SC'97: High Performance Networking and Computing, San Jose, 15-21 Nov. (1997). <http://www.supercomp.org/sc97/>
- 14) F. Berstein, T. Koetzle, G. Williams, E. Meyer, M. Brice, J. Rodgers, O. Kennard, T. Shimanouchi, and M. Tasumi: "The Protein Data Bank: A Computer-based Archival File for Macromolecular Structures", *Journal of Molecular Biology*, 112, pp.535-542, (1977). <http://www.pdb.bnl.gov/>
- 15) <http://www.rwcp.or.jp/lab/pdappl/papia.html>