

# *myPresto 5.0*

- *MVO\_screening* -

USER MANUAL

2018/2/27

Copyright (C) 2006-2018 Next Generation Natural Product Chemistry (N<sup>2</sup>PC)

Copyright (C) 2006-2018 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Copyright (C) 2006-2018 Japan Biological Informatics Consortium (JBIC)

## 本ドキュメントについて

本ドキュメントは、「*myPresto 5.0* USER MANUAL」の別冊です。コピーライト、プログラム使用許諾条件、著者および引用文献については、「*myPresto 5.0* USER MANUAL」の記述に準じます。

## 謝辞

本ソフトウェアの研究開発は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)、及び、経済産業省(METI)の援助によって行われました。ここに感謝の意を記します。

本ソフトウェアは、故・京極好正博士の推進する研究プロジェクトで開発されました。

---

## 目次

1. MVO スクリーニング法の概要 .....	4
2. ディレクトリ構成 .....	5
3. インストール.....	6
4. MVO スクリーニング計算の詳細設定 .....	7
5. MVO スクリーニング計算の実行方法 .....	9

## 1. MVO スクリーニング法の概要

MVO スクリーニング法は、クエリー化合物を1つ与え、データベースに含まれる化合物の中から、化合物の3次元構造を基にして、クエリー化合物と類似の3次元構造を持つ化合物を探索する手法です。

とデータベースに含まれる化合物1つずつに対して、クエリー分子との体積の重なりを原子電荷の類似性も考慮して行い、体積の重なり具合のスコアを計算します。スコアの良い化合物を選出することによって、クエリー分子と似た化合物をスクリーニングします。分子の重ね合わせ計算では、分子動力学シミュレーションで使われるエネルギー極小化のアルゴリズムを用いています。分子の配座、変形も考慮して重ね合わせができるため、既知化合物の類似化合物探索では高いヒット率を示します。また、分子の重ね合わせをタンパク質のリガンドポケット内で行うことも可能です。このエネルギー極小化を使った計算手法をMIN-MVO方法といいます。この方法は、現在ではエネルギー極小化のみで重ね合わせをしていますが、以前は、エネルギー極小化に加えて分子動力学計算も実行して重ね合わせを行っていたため、MD-MVO法と呼んでいました。その後の研究でエネルギー極小化計算のみで、十分に良い重ね合わせができることが分かったために、現在では、MD-MVO法はMIN-MVO法に置き換えられています。このMIN-MVO法を多数の化合物に対してそれぞれ実行して、スコアを比較し、類似化合物を見つける方法がMVOスクリーニング法です。

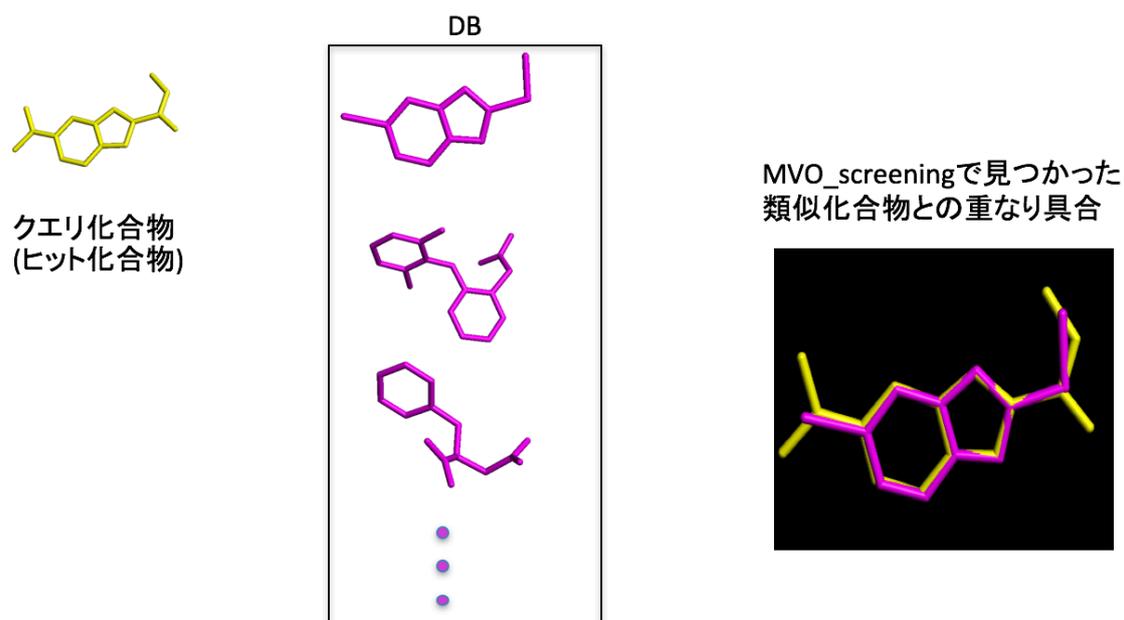


図 1. MVO スクリーニングについての概念図

手法の詳細は次の文献を参照してください。

”A new method for in-silico drug screening and similarity search using molecular-dynamics maximum-volume overlap (MD-MVO) method”, Y. Fukunishi, H. Nakamura, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2009, 27, 628-636.

## 2. ディレクトリ構成

MVO\_screening\_pack は、図 2 のようなディレクトリ構成になっています。

bin/	プログラム・スクリプトディレクトリ
doc/	ドキュメントディレクトリ
inputs/	インプットファイルディレクトリ
sample/	サンプルファイルディレクトリ
src/	プログラムソースディレクトリ

図 2. MVO\_screening\_pack のディレクトリ構成

各ディレクトリの内容について説明します。

- 1) プログラム・スクリプトディレクトリ  
使用するプログラムやスクリプトが保存されています
- 2) ドキュメントディレクトリ  
ドキュメントのファイルが保存されています。
- 3) インプットファイルディレクトリ  
プログラムを制御するためのインプットファイルが保存されています。
- 3) サンプルファイルディレクトリ  
テスト計算用の入力ファイルが保存されています。
- 5) ソースファイルディレクトリ  
実行プログラムのソースが保存されています。

### 3. インストール

MVO スクリーニング計算環境の準備手順を以下に示します。

#### 1) インストール手順

MVO\_screening\_pack は、Linux 上で動作するように設計されています。また、インストールには、GNU の FORTRAN コンパイラ (gfortran)、もしくは、Intel の FORTRAN コンパイラ (ifort) が必要です。

まず、MVO\_screening\_packYYMMDD.tar.gz を書き込み可能権限のあるディレクトリ（例えば、ホームディレクトリ）に配置して、次のコマンドを実行します。（YYMMDD には年月日を示す数字が入ります。）

```
% tar -xzvf MVO_screening_packYYMMDD.tar.gz
```

以下のコマンドを実行することにより、プログラムをインストールします。

```
% cd MVO_screening_packYYMMDD
```

次のコマンドは、どちらか一方を実行します。

```
% bin/install.sh          (GNU のコンパイラを使用する場合)
```

```
% bin/install.sh intel    (Intel のコンパイラを使用する場合)
```

#### 2) テストプログラムの実行

次のコマンドで、テストプログラムを実行します。これらのテストプログラムでは、sample/の下に用意されている入力ファイルを用います。

```
% bin/test_MVO_screening.sh
```

```
% bin/test_MVO_screening_long.sh
```

```
% bin/test_MVO_screening_one_pair.sh
```

1 番目の test\_MVO\_screening.sh は、10 個の化合物をデータベースとして計算します。2 番目の test\_MVO\_screening\_long.sh は約 200 化合物に対して計算を行います。最後の test\_MVO\_screening\_one\_pair.sh は、クエリー化合物と 1 つの分子とを重ね合わせた構造を得るための計算です。

#### 4. MVO スクリーニング計算の詳細設定

MIN-MVO 計算の制御ファイル(MVO\_screening.inp)と MIN-MVO 設定ファイル(comp\_F0.mvo)について説明します。

##### (1) 制御ファイル(MVO\_screening.inp)

制御ファイルは MIN-MVO 法の、分子の重ね合わせの条件を設定します。

INPUT フェーズでは「MIN-MVO 設定ファイル」の入力指定を行い、MIN フェーズで MIN-MVO 法指定、系間相互作用のスケーリング係数指定および MVO 法のパラメータ指定を行います。具体的な指定方法は以下の通りです。

##### (1-1) MIN-MVO 法ファイル入力指定 (INPUT フェーズ)

項番	項目	キーワード	値	内容
#1	MIN-MVO 法 ファイル指定	<u>SETMVO</u>	選択型	「MIN-MVO 法ファイル」指定 ( <u>NORE</u>   FORM)
#2		<u>UNITMV</u>	整数型	装置番号 (31)
#3		<u>NAMEMV</u>	文字列	ファイル名 ( " " )

##### (1-2) MIN-MVO 法指定 (MIN フェーズ)

項番	項目	キーワード	値	内容
#1	エネルギー計算	<u>USEMVO</u>	選択型	MIN-MVO 法指定 ( <u>NO</u>   YES)
#2		<u>MVOZVA</u>	実数型	系間相互作用係数 ( <u>1.0</u> )
#3		<u>MVOCVA</u>	実数型	MVO パラメータ ( <u>1.0</u> )
#4		<u>MVOQVA</u>	実数型	MVO パラメータ ( <u>0.2</u> )

MVOZVA : 系間相互作用のスケーリング係数  $z$

MVOCVA : パラメータ  $c$  (MVO 計算のスケーリング係数)

MVOQVA : パラメータ  $q_{\text{thr}}$  (MVO 計算対象となる二原子の電荷の差分絶対値の閾値)

係数の意味については次の文献を参照してください。

"A new method for in-silico drug screening and similarity search using molecular-dynamics maximum-volume overlap (MD-MVO) method", Y. Fukunishi, H. Nakamura, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2009, 27, 628-636.

## (2) MIN-MVO 設定ファイル(comp\_F0. mvo)

cosgene の INPUT フェーズで指定される MIN-MVO 対象分子と原子の重みづけ指定のファイルです。記載は以下のように行います。

<pre>MD-MVO&gt;  1 OPT  2 OPT  MD-MVO&gt;WEIGHT  1  1  1  1  N1  *  1.0  YES  1  1  1  1  O*  *  0.5  YES  1  1  1  1  H*  *  0.0  YES</pre>	<p><b>【チェーンごとの振る舞いを設定する欄】</b>  第1チェーン番号(=クエリ化合物)の座標を最適化する(FIX=固定)  第2チェーン番号(=スクリーニング対象化合物)の座標を最適化する(OPT=最適化対象)</p> <p><b>【原子ごとの重みを設定する欄】</b>  先頭チェーン 最終チェーン 先頭残基 最終残基  残基名 原子名 系数(WiA) [結果表示]</p>
--	---

図 3. MIN-MVO 設定ファイル(comp\_F0. mvo)

**【MD-MVO>欄】** \*\*\*昔の名残で MD-MVO となっています\*\*\*

クエリ化合物とスクリーニング対象化合物の振る舞いを設定します。デフォルトではクエリ化合物とスクリーニング対象化合物両方とも MD 計算で最適な座標に原子を動かす方式にしています。

**【MD-MVO>WEIGHT 欄】** \*\*\*昔の名残で MD-MVO となっています\*\*\*

MVO 法スコア計算時に原子ごとに重み付けを行いたい場合に記載します。記載が無い場合はすべて 1.0 が設定されます。上図では N1 原子は 1.0、O はすべて 0.5、H は 0.0 (スコアに加算しない) という設定を行っています。

## 5. MVO スクリーニング計算の実行方法

多数の低分子化合物が 1 つの mol2 ファイルに含まれている場合には、以下のコマンドで MVO スクリーニング計算を実行できます。

```
> (path)/bin/auto_MVO_screening_parallel.pl (引数 1) (引数 2) (引数 3) (引数 4) (引数 5)
```

引数 1 : クエリー分子の mol2 ファイル

引数 2 : DB の mol2 ファイル

引数 3 : 出力ディレクトリ

引数 4 : 並列数

引数 5 : 出力件数

例:

```
> ../bin/auto_MVO_screening_parallel.pl query.mol2 DB.mol2 work 4 100
```

MVO\_screening では、2 つの分子を重ねた後で、3 つの異なるスコアを出力します。

score1: 2 つの分子の重なりの指標を、DB の分子の体積の指標で割ったスコア

score2: 2 つの分子の重なりの指標を、クエリーの体積の指標で割ったスコア

score3: 2 つの分子の重なりの指標を、重ねた状態で DB の分子とクエリーの分子を合わせた体積の指標で割ったスコア

出力ディレクトリの下に、score1, score2, score3 に対して、それぞれ、以下のファイル・ディレクトリが出力されています。出力件数は、引数 5 で指定された数です。

score?\_top\*\_list

score?\_top\*\_mol2/

|-- rank\_001\_\*.mol2

|-- rank\_002\_\*.mol2

...

score?\_top\*\_pose/

|-- rank\_001\_\*.pdb

|-- rank\_002\_\*.pdb

...

score?\_top\*\_mol2/の下には、DB の mol2 ファイルと同じ情報が切り出されて、シングル mol2 ファイルとして保存されています。score?\_top\*\_pose/の下には、クエリー分子と DB 分子の重なった構造情報が PDB 形式で保存されています。

score1 で上位の化合物には、クエリー化合物の 1 部と重なる小さな分子が多く現れます。

score2 で上位の化合物には、クエリー化合物を 1 部に含むような大きな分子が多く現れます。

score3 で上位の化合物には、クエリー化合物と同程度のサイズの化合物が多く現れます。

以上