

myPresto 5.0

- sievgene_DIAV -

USER MANUAL

2018/1/11

目次

1. はじめに.....	3
2. sievgene_DIAV のインストールとテスト計算の実行.....	4
2. 1. インストール方法.....	4
2. 2. テスト計算の実行方法.....	4
3. sievgene_DIAV の使い方.....	5
3. 1. 実行コマンド.....	5
3. 2. 使用方法.....	5
3. 2. 1. 実行手順.....	5
3. 2. 2. 出力情報.....	9
4. サンプルの実行.....	11
4. 1. 固定原子を含まないトラジェクトリファイルの出力と ANALYZE 機能.....	12
4. 2. 全原子トラジェクトリファイルの出力と ANALYZE 機能.....	13

1. はじめに

本ドキュメントでは、タンパク質とリガンドとの結合自由エネルギーを見積もる解析ツール(sievgene_DIAV)のインストールから実行までの操作を説明します。

2. sievgene_DIAV 機能概要

sievgene_DIAV は、タンパク質とリガンドとの結合自由エネルギー値を算出するプログラムで、myPresto の一部として提供されているタンパク質と低分子化合物とのドッキング計算プログラム sievgene を拡張したものです。

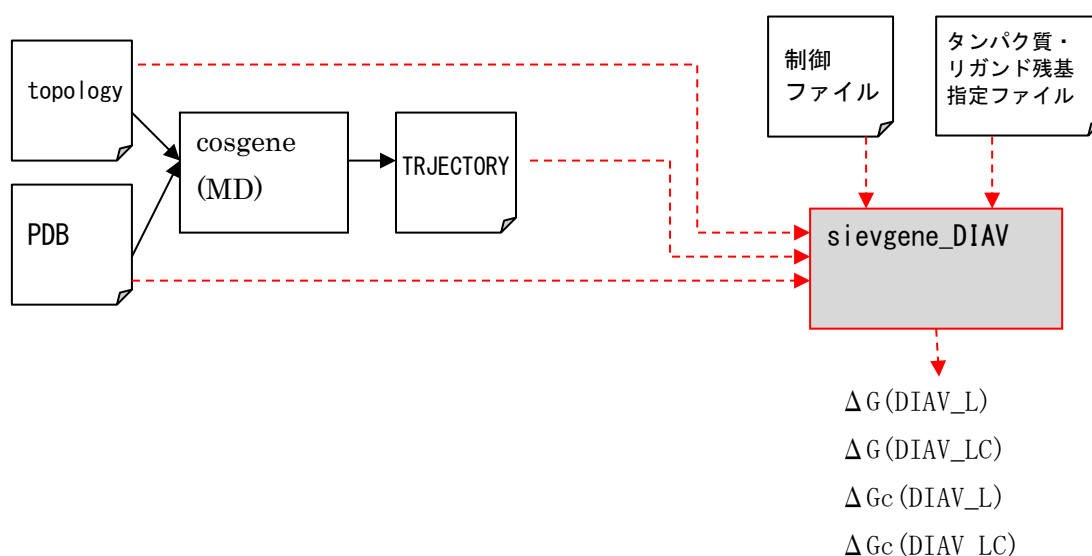
sievgene_DIAV は、タンパク質と低分子化合物との複合体の MD 計算で得られた座標トラジェクトリを読み込み、MD 中に発生したドッキングポーズを対象として、DIAV 法 (DIAV_L, DIAV_LC) の自由エネルギー (ΔG) と sievgene スコアを計算し、両者の計算結果から得られた結合自由エネルギー (ΔG_c) を出力します。DIAV 法は、タンパク質とリガンドとの結合自由エネルギーを概算する方法として考案された DIA (direct interaction approximation) 法の 1 つで、真空中で DIA 法を用いた計算方法 (DIA without solvent) です。

sievgene_DIAV を実行するためには、事前にタンパク質・リガンド複合体の MD 計算を実行し、次のファイルを作成しておく必要があります。

- ・ トポロジーファイル (*.tpl) (MD 計算に使用)
- ・ PDB ファイル (*.pdb) (MD 計算に使用)
- ・ 座標トラジェクトリファイル (*.cor) (MD 計算の出力ファイル)

また、sievgene_DIAV 実行前に以下のファイルを用意します。

- ・ タンパク質・リガンド残基指定ファイル
- ・ sievgene_DIAV 制御ファイル



sievgene_DIAV のシステム概要

2. sievgene_DIAV のインストールとテスト計算の実行

sievgene_DIAV は、Linux/Unix 上で動作します。GNU の FORTRAN コンパイラ (gfortran)、もしくは、Intel の FORTRAN コンパイラが必要です。Intel の FORTRAN コンパイラが利用可能な場合は、そちらを使用することをおすすめします。そちらのコンパイラで作成した実行ファイルの方が、計算速度が速いです。

2. 1. インストール方法

sievgene_DIAVymmdd.tar.gz を、ユーザーのホームディレクトリ等、書き込み可能なディレクトリに置いてから、以下のコマンドを実行してください。(ymmdd は年月日を示す数字が入ります。以下のコマンド例における%は、コマンドプロンプトを表しています。この%は入力しません。)

```
% tar -xzvf sievgene_DIAVymmdd.tar.gz
```

```
% cd sievgene_DIAVymmdd
```

次の2つのコマンドは、いずれか一方のみを実行してください。

```
% bin/install.sh          (gfortran を使用する場合)
```

```
% bin/install.sh intel    (ifort を使用する場合)
```

sievgene_DIAVymmdd/bin の下に、sievgene_DIAV が作成されていたら、インストールが完了しています。

2. 2. テスト計算の実行方法

次のコマンドを実行すると、sample-all/の下に用意したデータファイルを用いたテスト計算を開始します。

```
% bin/test_sample-all.sh
```

出力先は、sievgene_DIAVymmdd/test_sample-all/です。

また、次のコマンドを実行すると sample-fix/の下に用意したデータファイルを用いたテスト計算を開始します。

```
% bin/test_sample-fix.sh
```

出力先は、sievgene_DIAVymmdd/test_sample-fix/です。

これらのテスト計算を実行することにより、sievgene_DIAV の実行ファイルおよび入力ファイルに問題がないことを確認できます。

3. sievgene_DIAV の使い方

3. 1. 実行コマンド

sievgene_DIAV は下記のコマンドで起動します。

```
% (path)/sievgene_DIAV < (control file)
```

例えば、

```
% ../bin/sievgene_DIAV < diav_siev.inp
```

これは、カレントディレクトリ(現在作業をしているディレクトリ)から sievgene_DIAV への相対パスを指定した例です。例えば、sievgene_DIAV/work/がカレントディレクトリの場合には、このように” ../bin” が sievgene_DIAV への相対パスになります。

3. 2. 使用方法

sievgene_DIAV の実行手順と出力について説明します。

3. 2. 1. 実行手順

下記の手順を行ってください。

(1) 入力ファイルの準備

sievgene_DIAV が入力する下記のファイルを用意してください。

(1-1) MD を実行した際の複合体を含む系のトポロジーファイル

(1-2) MD を実行した際の複合体を含む系の初期座標 PDB ファイル

(1-3) MD を実行した際の座標トラジェクトリファイル

(1-4) タンパク質と化合物を指定するタンパク質・リガンド残基指定ファイル

(2) 制御ファイルの指定

sievgene_DIAV の制御ファイルに下記の変更を行ってください。

(2-1) タンパク質・リガンド残基指定の追加

INPUT フェーズでのオプションにタンパク質・リガンド残基指定ファイルを指定する「CMBREA= READ」と「NAMECM=タンパク質・リガンド残基指定ファイル名」を追加して下さい。

タンパク質・リガンド残基指定ファイルの書式は下記の通りで、タンパクと化合物の残基を指定します。

書式：

タンパク質・リガンド残基指定は、以下の行で構成される。

```
[構造指定行 [残基指定行] ..] ..
```

構造指定行は以下の文字列で記述する。

```
COMBINE> LIST
```

残基指定行は以下の構文で指定する。

種別は“PRO”(タンパク質)、“LIG”(化合物)の2種とし、指定しない残基はその他の種別とする。

残基名の“*”はワイルドカードを示す。

種別	先頭チェーン番号	最終チェーン番号	先頭残基番号	最終残基番号	残基名
----	----------	----------	--------	--------	-----

```
COMBINE> LIST
PRO 1 1 1 1000 *
LIG 2 2 1 1000 *
```

タンパク質・リガンド残基指定ファイル例

(2-2) ANALYZE フェーズ指定の追加

ANALYZE フェーズのオプションで、トラジェクトリファイル、サンプリングの範囲、DIA の計算パラメータ、 ΔGc の計算パラメータを指定します。

以下 2 点の修正を制御ファイルに行ってください。

・トラジェクトリファイル指定

ANALYZE フェーズに読み込むトラジェクトリファイルの形式 (DATAType) とトラジェクトリファイル名 (NAMETR) を指定して下さい。

```
EXE> ANA
NAMETR=   md. cor
DATATY=   COR4
```

・トラジェクトリの読み込み区間

トラジェクトリの読み込み区間 (開始時刻、終了時刻) を指定し、DIA 計算を計算する場合は計算指定を示す "COMBIN= YES" を追加して下さい。

```
EXE> ANA
NAMETR=   md. cor
DATATY=   COR4

COMBIN=   YES
STARTT=   0.5000   ; start time (PS)
ENDTIM=   1.0000   ; end time (PS)
```

・ DIAV_L 計算、DIAV_LC 計算

△G および △G_c 計算の計算条件では、下記の項目をオプションで指定できます。

表 DIA 計算指定用オプション

項番	項目	キーワード	値	内容
1	vdW 計算式指定	<u>CMBVDW</u>	選択型	vdW の計算式 12-6 :12 乗-6 乗 9-6 :9 乗-6 乗 8-4 :8 乗-4 乗(デフォルト)
2	DIAV 項	<u>DIAVDW</u>	実数型	vdW 平均係数(α):デフォルト=0.0416d0
3		<u>DIAELE</u>	実数型	静電平均係数(β):デフォルト=0.0090d0
4		<u>DIADIT</u>	実数型	二面角揺らぎ項係数(τ):デフォルト=-2.0797d-4
5		<u>DIAROT</u>	実数型	回転可能結合角の係数 w1(0.1)
6		<u>DIARNG</u>	実数型	環の回転可能結合角の係数 w2(0.1)
7		DIAV_C 項	<u>DICVDW</u>	実数型
8	<u>DICELE</u>		実数型	静電平均係数(β):デフォルト=0.0090d0
9	<u>DICDIT</u>		実数型	二面角揺らぎ項係数(τ):デフォルト=-2.0797d-4
10	<u>DICROT</u>		実数型	回転可能結合角の係数 w1(0.1)
11	<u>DICRNG</u>		実数型	環の回転可能結合角の係数 w2(0.1)
12	<u>ESTWAT</u>		選択型	DIAV_C 計算の適用(NO YES)
13	<u>COEWAT</u>		実数型	残基接触係数(γ):デフォルト=-0.00613d0
14	<u>CONTAC</u>		選択型	原子接触判定方法 ALL : 全原子 HEAVy : 重原子のみ
15	<u>CONTAV</u>		実数型	残基接触平均数の統計値:デフォルト=73.51 個
16	蛋白揺らぎ項	<u>VARASA</u>	実数型	ASA 分散係数(τ):デフォルト=-2.0797d-4
17	低分子の回転可能な結合角での △G 推算機能	<u>ESTROT</u>	選択型	化合物回転角△G 推算機能の使用(NO YES)
18		<u>TEMPER</u>	実数型	系の温度(300K)
19	△G _c 計算	<u>WEISCR</u>	実数型	スコアの △G 換算係数(S):デフォルト=0.01
20		<u>WEIDGE</u>	実数型	△G _c 計算の重み(λ):デフォルト=1.0

3. 2. 2. 出力情報

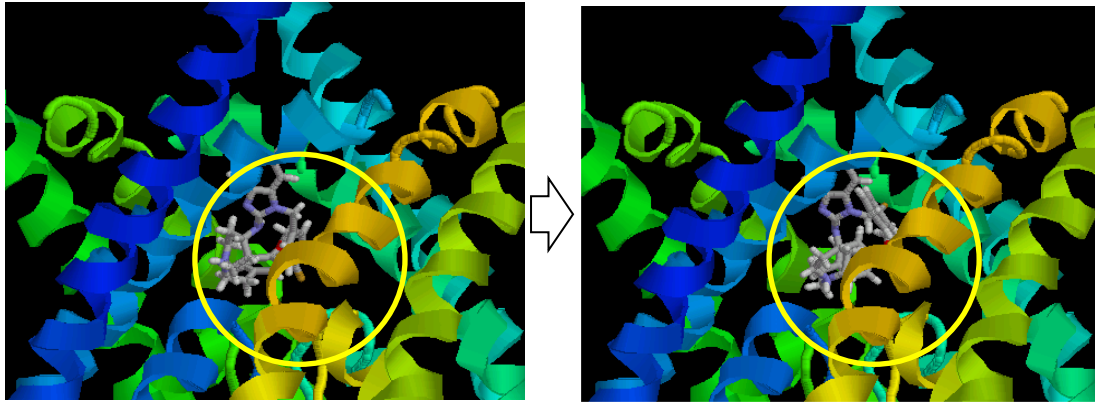
(1) DIAV 計算結果の出力

DIAV_L, DIAV_LC での ΔG 計算結果は、下記のフォーマットで出力されます。

<pre> INFORMATION> EXTENDED LINEAR INTERACTION ENERGY total vdW average = -182.484902575192 total vdW variant = 1.80434541680490 total dielectric average = 28.3203051038840 total dielectriv variant = 2.15154863530881 total A. S. A variant = 0.000000000000000E+000 total Torsion variant = 6329.92942164976 (1) DIAV estimation (a) vdW average coefficient = 4.160000000000001E-002 (b) dielectric average coefficient = 8.999999999999999E-003 (c) A. S. A variant coefficient = 0.000000000000000E+000 (d) torsion variant coefficient = -1.000000000000000E-006 energy = a * average(vdW) + b * average(dielectric) + c * variant(A. S. A) + d * variant(torsion) energy = -7.59137194712799 + 0.254882745934956 + 0.000000000000000E+000 + -6.329929421649762E-003 (2) DIAV_C estimation (a) vdW average coefficient = 4.160000000000001E-002 (b) dielectric average coefficient = 8.999999999999999E-003 (c) A. S. A variant coefficient = 0.000000000000000E+000 (d) Tors. variant coefficient = -2.000000000000000E-006 CONTACT AVERAGE (CURRENT) = 68.5448752696852 CONTACT AVERAGE (STATISTICS) = 73.5100000000000 (3-1) add estimate energy of ligand freedom (DIAV_L) (d) rotatable node : number = 8 : coeff = 0.100000000000000 : energy = 0.523963146752324 (e) number of rings = 5 rotatable tor. : number = 10 rotatable - 3 * rings = -5 : coeff = 0.200000000000000 rotatable ring : energy = -0.654953933440405 @# DG by DIAV_L = -7.4738 (3-2) add estimate energy of ligand freedom (DIAV_LC) (f) rotatable node : number = 8 : coeff = 0.300000000000000 : energy = 1.57188944025697 (e) number of rings = 5 rotatable tor. : number = 10 rotatable - 3 * rings = -5 : coeff = 0.400000000000000 rotatable ring : energy = -1.30990786688081 @# DG by DIAV_LC = -7.7011 </pre>	<p>DIAV 評価</p> <p>DIAV_C 評価</p> <p>化合物評価</p> <p>ΔG 評価値 化合物評価</p> <p>ΔG 評価値</p>
--	--

4. サンプルの実行

蛋白とリガンドの系において、リガンドの原子を中心に半径 10Å を自由原子とした MD を行い、自由原子のみの座標トラジェクトリと全原子の座標トラジェクトリに対する複合体結合自由エネルギー計算を行うケースのサンプルを付属しました。



蛋白とリガンドの自由原子範囲(左 : MD 開始時、右 : MD 終了時)

4. 1. 固定原子を含まないトラジェクトリファイルの出力と ANALYZE 機能

(1) サンプルの解凍

sievgene_DIAV.tar.gz の解凍後の“sample-fix”ディレクトリに移動して下さい。

(2) MD の実行

“sample-fix”ディレクトリで、固定原子を含む系の MD を実行します。

cosgene を使用し、“cosgene < md.inp”を実行すると、自由原子の座標トラジェクトリファイル“md.cor”が作成されます。(cosgene の設定方法については、本マニュアルではセ説明していません。cosgene のマニュアルを参照してください。)

```
-rw-rw-r-- 1 kuro kuro 463200 Dec 25 16:20 sample-fix/md.cor
```

(3) sievgene の実行

“sample-fix”ディレクトリで、自由原子の座標トラジェクトリファイルを使用した sievgene スコアの解析を実行します。

インストールした sievgene を使用し、“sievgene_DIAV < diav_siev.inp”を実行すると、標準出力に sievgene スコア解析結果が表示されます。

```
@# DG by DIAV_L   =   -7.1496
@# DG by DIAV_LC  =   -7.7635

INFORMATION> CONSENSUS SCORE PARAMETER
SCORE CONVERT VALUE: 1.0000000000000000E-002
ESTIMATED DELTA G   : -2.833084
WEIGHT OF DELTA G   : 0.9000000000000000

@# DGC by DIAV_L   =   -6.7180
@# DGC by DIAV_LC  =   -7.2705
@# SIEVGENE SCORE AVERAGE : -283.308 VARIANT :   99.669
```

固定原子を含まないトラジェクトリファイルでの DIAV_L, DIAV_LC, ΔG_c 計算結果

4. 2. 全原子トラジェクトリファイルの出力と ANALYZE 機能

(1) サンプルの解凍

sievgene_DIAVymmdd.tar.gz の解凍後の "sample-all" ディレクトリに移動して下さい。

(2) MD の実行

"sample-all" ディレクトリで、固定原子を含む系の MD を実行します。

"cosgene < md.inp" を実行すると、全原子の座標トラジェクトリファイル "md.cor" が作成されます。(cosgene の設定方法については、本マニュアルでは説明していません。cosgene のマニュアルを参照してください。)

```
-rw-rw-r-- 1 kuro kuro 463200 Sep 11 16:12 md.cor
```

(3) sievgene の実行

"sample-all" ディレクトリで、自由原子の座標トラジェクトリファイルを使用した sievgene スコアの解析を実行します。

インストールした sievgene を使用し、"sievgene_DIAV < diav_siev.inp" を実行すると、標準出力に sievgene スコア解析結果が表示されます。(sample-fix の diav_siev.inp と自由・固定原子ファイルを読み込まない点で異なります)

```
@# DG by DIAV_L   =   -7.1496
@# DG by DIAV_LC  =   -7.7635

INFORMATION> CONSENSUS SCORE PARAMETER
  SCORE CONVERT VALUE: 1.0000000000000000E-002
  ESTIMATED DELTA G   : -2.833084
  WEIGHT OF DELTA G   : 0.9000000000000000

@# DGC by DIAV_L   =   -6.7180
@# DGC by DIAV_LC  =   -7.2705
@# SIEVGENE SCORE AVERAGE : -283.308 VARIANT :   99.669
```

全原子トラジェクトリファイルでの DIAV_L, DIAV_LC, ΔG_c 計算結果

ここで、

```
@# DG by DIAV_L   : DIAV_L 法での  $\Delta G$  推算値
@# DG by DIAV_LC  : DIAV_LC 法での  $\Delta G$  推算値 (推奨値)
@# DGC by DIAV_L   : DIAV_L 法での  $\Delta G$  推算値とドッキングスコアのコンセンサスコア
@# DGC by DIAV_LC  : DIAV_LC 法での  $\Delta G$  推算値
                   とドッキングスコアのコンセンサスコア
@# SIEVGENE SCORE AVERAGE : Sievgene ドッキングスコアのトラジェクトリー平均値
```

入力サンプルでは、係数は、最適化されています。

```
; 修正するところは数か所。パラメータは調整済。
; control file for SIEVGENE-REPLAY
;
PHASE> INPUT
  TOPOLOGY= FORM  NAME TO= Pro_1.tpl ← 必要に応じて書き換える
  COORDINA= PDB   NAME CO= Pro_1_min.pdb ← 必要に応じて書き換える
  POINTC=  NORE
  CMBREA=  READ  NAME CM= cmb.inp ; ← 必要に応じて書き換える
  QUIT
PHASE> GRID
  GRIDPOTential = NORE ; Grid file reading SW (NORE/ASCII/BINA)
  NAMEGRid       = grid.file ; Grid file
  OUTGRIDpotential = NOWR ; Grid file writing SW (NOWR/ASCII/BINA)
  PROBDist = 6.5 ;
  MARGIN = 6.5 ; search margin
  ITERAT = 2 ; 3 ; iteration of Grid potential smoothing
  RADVDW = 0.6 ; vDW boundary
  RADELE = 0.6 ; coulomb boundary
  RADMESH = 1.4 ; probe radius
  DAMPVW = 0.90d0
  USEPBG = NO ; not use PB
  QUIT
EXE> ANA
  DIEFUN= CONS DIEVAL= 1.0D0
;
; trajctory file (in)
;
  COMBIN= YES
  NAMETR= trajct_1.cor ← 必要に応じて書き換える
  DATATY= COR4 ← 必要に応じて書き換える
  STARTT= 1000.0D0 ← 必要に応じて書き換える
  ENDTIM= 2000.0D0 ← 必要に応じて書き換える
;-----
;
;
; combine file (out)
;
MNTRCB= ASCII
OUTCMB= 10
COMSFT= NO
NAMECB= cmb.ana
UNITPL= 0
UNITAT= 0
; L-J potential
CMBVDW= 8-4 ; 12-6 | 9-6 | 8-4
;-----
```

```

;-----
; DIAV
DIAVDW= 0.037019d0 ; vdW coefficient
DIAELE= 0.002965d0 ; electric coefficient
VARASA= 0.0000d0 ; asa coefficient
DIADIT= -0.0000057d0 ; torsion coefficient for DIAV
;-----
; DIAV_C
DICVDW= 3.5469890d-02 ; 0.0343046d0 ; vdW coefficient
DICELE= 9.8838657d-04 ; 0.0042958d0 ; electric coefficient
DICDIT= -5.6511399d-06 ; -0.0000067d0 ; torsion coefficient for DIAV_C

ESTWAT= YES ; estimate water effect (instead by contact number)
CONTAC= ALL ; ALL atom | HEAVy atom
CONTAV= 73.51d0 ; statistics contact average
COEWAT= -0.00613d0 ; gamma
;-----
ESTROT= YES ; estimate ligand rotation
DIAROT= 0.174 ; estimate ligand rotation
DIARNG= 0.01 ; estimate ligand rotation
DICROT= 0.134 ; estimate ligand rotation
DICRNG= 0.01 ; estimate ligand rotation
TEMPER= 300.0 ; Temperature
;-----
WEISCR= 1.0d-2 ; coefficient siggene score (S)
WEIDGE= 0.5d0 ; weight of delta G (lmbda)

; dGC = lambda * dG + (1-lambda) * S * (siggene score average)

QUIT
EXE> END

```

--以上--