

myPresto 5.0

- *sievgeneNMR* -

USER MANUAL

2018/1/11

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。

薬物ドッキングの詳細は、*sievgene* のマニュアル「*sievgene_manual_v5.000_ja.doc*」に記載されています。

謝辞

本ソフトウェアの研究開発は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)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・京極好正博士の始められた研究の中で開発されました。

目次

1. 目的	4
2. sievgene_NMR のインストール	5
2.1. ファイルの解凍	5
2.2. インストール	5
2.3. テストプログラムの実行	5
3. sievgene_NMR の実行方法	6
3.1. MD の実行と制御ファイル指定	6
3.2. NMR 機能の制御ファイル指定	7
3.2.1. 制御ファイル	7
3.2.2. 入力ファイル	8
3.3. 出力	11
3.3.1. ログ出力	11
3.3.2. ファイル出力	13

1. 目的

溶液 NMR を用いて蛋白質—化合物の混合溶液で、化合物のシグナルを観測し、この実験データを再現するような蛋白質—化合物複合体構造を計算で予測することが、このソフトウェアの目的です。

具体的には、溶液 NMR において、蛋白質—化合物の混合溶液における化合物の DIRECTION データを収集します。蛋白質と化合物の立体構造は既知とし、蛋白質—化合物をドッキング計算するとき、実験による DIRECTION データと計算による DIRECTION データのシミュレーション値の相関が最大になるように、化合物を配置することで、複合体構造を予測します。

【参考文献】

Yoshifumi Fukunishi, Yumiko Mizukoshi, Koh Takeuchi, Ichio Shimada, Hideo Takahashi, Haruki Nakamura. Protein-ligand docking guided by ligand pharmacophore-mapping experiment by NMR. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2011, 31, 20-27

2. sievgene_NMR のインストール

sievgene_NMR のインストールは以下の手順で行います。

2.1. ファイルの解凍

sievgene をインストールするディレクトリで、“sievgene_NMRyymmdd.tar.gz”を解凍します。(yymmdd は年月日を示す数字が入ります。)

解凍は次のコマンドを使用します。

```
% tar -xzvf sievgene_NMRyymmdd.tar.gz
```

2.2. インストール

次のコマンドで、インストールを実行します。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。

```
% cd sievgene_NMRyymmdd
```

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)
```

2.3. 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。

```
% bin/test_sievgene_NMR1.sh
```

これは、sample/nmrsample_input1.inp を使用したテスト計算を実行します。出力先は、test_sample1/です。

```
% bin/test_sievgene_NMR2.sh
```

これは、sample/nmrsample_input2.inp を使用したテスト計算を実行します。出力先は、test_sample2/です。

これらのコマンドを実行することにより、サンプルデータに対して、sievgene_NMR のプログラムが適切に動作することを確認することができます。

3. sievgene_NMR の実行方法

3.1. MD の実行と制御ファイル指定

sievgene_NMR の制御ファイルに MD フェーズオプションのキーワード“EXE> MD”を記述した場合に、記述された条件での MD を実行します。

制約条件は以下の 1 点とします。

(1) MD フェーズは 1 つのみ有効とし、複数存在する最後尾の指定を有効とします。

MD フェーズで有効となるオプションを以下に示します。

#	区分	機能	キーワード	備考
1	相互作用 計算	bond	CALBON	-
2		angle	CALANG	-
3		torsion	CALTOR	-
4		improper	CALIMP	-
5		1-4 静電	CALE14	-
6		1-4vdW	CALV14	-
7		1-5 静電	CALE15	-
8		1-5vdW	CALVDW	-
9		カットオフ距離	CUTLEN	-
10		カットオフ計算間隔	UPDATE	-
11	拘束力	CAP 拘束	CALCAP	参照位置？(MD 初期座標)
12	モデル	剛体	RIGIDM	※自動は水素対象
13	温度制御	初期温度	INITIA STARTT	-
14		シミュレート温度	SETTEM	-
15		Gauss 拘束	METHOD	-
16		Nose-Hoover	THERMO	-
17		Hoover-Evans	METHOD	-
18	ensemble	NVE	METHOD	-
19		NVT	METHOD	-
20	積分器	leap flog	INTEGR	-
21		velocity verlet	INTEGR	-
22	ジョブ制御	シミュレート時間	SETTIM	-
23		ループ回数	LOOPLI	-
24		時間刻み	TIMEST	-
25		CPU 時間	CPUTIM	-
26		ログ出力	OUTLOG	-

3.2. NMR 機能の制御ファイル指定

3.2.1. 制御ファイル

sievgene_NMR の制御ファイルで、下記の NMR 計算のためのパラメータを指定します。

- ・ スピン緩和係数ファイル名
- ・ スピン緩和実験値ファイル名
- ・ MIN/MD でのスピン緩和計算指定
- ・ 蛋白質残基ごとの NMR 係数ファイル名
- ・ ポテンシャル距離閾値

具体的な指定方法は以下の通りです。

(1) INPUT フェーズ

#	項目	キーワード	型	内容
1	スピン緩和係数ファイル	NAMENM	文字型	スピン緩和係数ファイル名
2		NMRCOE	選択型	NORE ad READ
3	スピン緩和実験値ファイル	NAMENO	文字型	スピン緩和実験値ファイル名
4		NMREXP	選択型	NORE ad READ
5	残基の NMR 係数ファイル	NAMENP	文字型	残基係数ファイル名
6		NMRPRO	選択型	NORE ad READ
7	ポテンシャル半径閾値	NMRRAD	実数型	ポテンシャル距離閾値 (1.0)

(2) DOCK フェーズ

#	項目	キーワード	型	内容
1	スピン緩和計算指定	USENMR	選択型	NO YES
2	NMR のスコア加算係数	WETNMR	実数型	NMR 評価値のスコア加算時の係数

3.2.2. 入力ファイル

入力ファイルはスピン緩和係数ファイルと、スピン緩和実験値ファイルの二種類があります。

個々の水素のスピン緩和の観測値はシグナルと呼ばれ、シグナルとスピン緩和の相関係数は下記の式で求められます。

S_b^i は、実験値のシグナルで、 i -th の H 原子のシグナル、 s_a^i は理論値 ($\sum 1/R^6$) で、 i -th の H 原子のシグナル、 N_c は NMR シグナルを観測する H の総数とすると、相関係数 R は：

$$R_a^b = \frac{\sum_i (s_b^i - \frac{\sum s_b^i}{N_c})(s_a^i - \frac{\sum s_a^i}{N_c})}{\sqrt{\sum_i (s_b^i - \frac{\sum s_b^i}{N_c})^2 \cdot \sum_i (s_a^i - \frac{\sum s_a^i}{N_c})^2}} \quad (1)$$

$$B_i = s_b^i - \frac{\sum s_b^i}{N_c} \quad (2) \quad A_i = s_a^i - \frac{\sum s_a^i}{N_c} \quad (3)$$

$$s_a^i = \sum_j^{NP} \frac{1}{R_{ij}^6} \quad i \text{ は化合物の H, } j \text{ は蛋白質の H で、NP は蛋白質の H の総数}$$

とおくと、(4)の式で表現されます。

$$R_a^b = \frac{\sum_i B_i \cdot A_i}{\sqrt{\sum_i B_i^2 \cdot \sum_i A_i^2}} \quad (4)$$

MD を行うため、リガンドの H 原子に働く力を求めるため、この x 、 y 、 z の微分を求めます。

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial x_i} &= \frac{1}{\sum_i B_i^2 \sum_i A_i^2} \left(\sqrt{\sum_i B_i^2 \sum_i A_i^2} \frac{\partial}{\partial x_i} \sum_i B_i A_i - \sum_i B_i A_i \frac{\partial}{\partial x_i} \sqrt{\sum_i B_i^2 \sum_i A_i^2} \right) \\ &= \frac{1}{\sum_i B_i^2 \sum_i A_i^2} \left(\sqrt{\sum_i B_i^2 \sum_i A_i^2} \sum_i B_i \left\{ \frac{\partial}{\partial x_i} A_i \right\} + \sum_i B_i A_i \sqrt{\sum_i B_i^2} \frac{1}{\sqrt{\sum_i A_i^2}} \sum_i A_i \left\{ \frac{\partial}{\partial x_i} A_i \right\} \right) \quad (5) \end{aligned}$$

{ } の部分は：

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x_i} A_i &= \frac{\partial}{\partial x_i} \sum_j \frac{1}{R_{ij}^6} = -6 \frac{1}{R_{ij}^7} \frac{\partial}{\partial x_i} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \\ &= -6 \frac{1}{R_{ij}^7} \frac{(x_i - x_j)}{\sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}} \quad (6) \end{aligned}$$

$$s_a^i = \sum_j^{NP} \frac{1}{R_{ij}^6}$$

は、リガンドの H が、蛋白質の H に重なって $R=0$ となり値が発散するのを押さえるため、van der Waals ポテンシャルの形

$$s_a^i = \sum_j^{NP} E_{ij}$$
$$E_{ij} = \begin{cases} -4\left(\frac{A^{12}}{R_{ij}^{12}} - \frac{A^6}{R_{ij}^6}\right) & : \text{when } R \geq 2^{1/6} A \\ +1 & : \text{when } R < 2^{1/6} A \end{cases}$$

で置き換えます。係数 A の値は、デフォルトは、半径 $A=1.0 \text{ \AA}$ として、制御ファイルで変更できます。

3.2.2.1. スピン緩和係数ファイル

化合物に含まれる水素でシグナルを計算する対象の水素原子を1行ごとに、原子 ID、原子名、力係数の順に空白区切りで記述します。

空行、または1カラム目が';'である行はコメント行とみなします。

力係数は前述の(5)式の係数で、相関係数のみ計算し、力を加えない場合は0.0を指定します。

```
; NMR signal coefficient (3rd value is force coefficient)
;
2 H2 1.00000
11 H11 1.00000
12 H12 1.00000
```

3.2.2.2. スピン緩和実験時ファイル

NMR 実験で得られたスピン緩和実験値を原子 ID、原子名、シグナル計算係数の順に空白区切りで記述します。

空行、または1カラム目が';'である行はコメント行とみなします。

```
;
; NMR test suits (laco, use excel sheet calculation)
;
2 H 0.012895381
11 H 0.009223408
12 H 0.004169454
```

3.2.2.3. 残基の NMR 係数ファイル

NMR 実験での蛋白質残基に対する係数を残基 ID、残基名、係数の順に空白区切りで記述します。

空行、または1カラム目が';'である行はコメント行とみなします。

指定しない場合、全残基の係数として1.0が指定されます。

```
;
; NMR test suits (laco, use excel sheet calculation)
;
1 ARG+ 1.0
2 ALA 1.0
3 LYS+ 1.0
4 VAL 0.9
```

3.3. 出力

3.3.1. ログ出力

NMR 計算時のログとして以下の情報を出力します。

3.3.1.1. ヘッダ

ヘッダ部分に NMR 計算機能付き sievgene であることを示す、“for NMR effect”が出力されます。

```
*****
*
*          sievgene (09/07/30)          *
*
* molprof / AIST Aomi 2-3-26, Koto-ku, *
*          Tokyo 135-0064 JAPAN        *
*                      JAPAN          *
*
*          v4.307 : Apr 29 2015.      *
*          for NMR effect              *
*
*****
```

3.3.1.2. NMR 用入力ファイル名

INPUT フェーズのログにスピン緩和係数ファイル名とスピン緩和係数実験値ファイル名を出力します。

```
+++++
+
+ INFORMATION> sievgene (09/07/30)    +
+          READ INPUT SPECIFICATION  +
+
+++++

INFORMATION> INPUT

---中略---

5) LOG FORMAT          :detail

6) NMR DATA
  6-1) COEFFICIENT FILE
      NAME              :coeff.nmr

      6-2) EXPERIMENT FILE
          NAME           :expr.nmr
```

3.3.1.3. 化合物と蛋白に対する NMR 係数設定情報

化合物ファイル読み込み後に、スピン緩和係数ファイルを読み込んだ結果を出力します。

化合物の出力情報として、化合物の水素数、スピン緩和係数の個数、スピン緩和実験値の個数、水素毎のスピン緩和係数とスピン緩和実験値の一覧を出力します。

蛋白質の出力情報として、残基 ID、残基名、対象水素名、係数の一覧を出力します。

```

INFORMATION> INPUT LIGAND FILE

FILE NAME      :Lig_ga_1.mol2

ATOM NUMBER   :      15
BOND NUMBER   :      14

INFORMATION > NMR DATA
NUMBER OF LIGAND HYDROGEN =      3
NUMBER OF COEFFICIENT   =      3
NUMBER OF EXPERIMENT VALUE=      3
      2   ATOM = H   COEFF=  1.000000   EXPERIMENT =  1.2895381E-02
      11  ATOM = H   COEFF=  1.000000   EXPERIMENT =  9.2234081E-03
      12  ATOM = H   COEFF=  1.000000   EXPERIMENT =  4.1694539E-03
:
INFORMATION> NMR
PROTON OF PROTEINS
      8 PRO  HG2   1.0000000000000000
      9 PRO  HG3   1.0000000000000000
:

```

3.3.1.4. Minimize 実行中のスピン緩和実験値とスピン緩和理論値の相関係数

MIN フェーズのログ出力間隔(MONITO オプションで指定)で、スピン緩和理論値とスピン緩和実験値の相関係数を下記の形式で出力します。

```

INFORMATION> LOCAL SEARCH START

NMR( MIN ): STEP      10 : CORRELATION  0.684111
NMR( MIN ): STEP      20 : CORRELATION  0.678235
NMR( MIN ): STEP      30 : CORRELATION  0.672578
NMR( MIN ): STEP      40 : CORRELATION  0.667323
NMR( MIN ): STEP      50 : CORRELATION  0.660504

NMR( MIN ): STEP      10 : CORRELATION  0.700332
NMR( MIN ): STEP      20 : CORRELATION  0.681871
NMR( MIN ): STEP      30 : CORRELATION  0.652750
NMR( MIN ): STEP      40 : CORRELATION  0.622371
NMR( MIN ): STEP      50 : CORRELATION  0.591507

```

3.3.1.5. MD 実行中のスピン緩和実験値とスピン緩和理論値の相関係数

MD フェーズのログ出力間隔 (OUTLOG オプションで指定) で、スピン緩和理論値とスピン緩和実験値の相関係数を下記の形式で出力します。

```
NMR( MD ): STEP      100 : CORRELATION -0.787139
NMR( MD ): STEP      200 : CORRELATION -0.634928
NMR( MD ): STEP      300 : CORRELATION -0.010359
NMR( MD ): STEP      400 : CORRELATION  0.618585
NMR( MD ): STEP      500 : CORRELATION  0.700529
NMR( MD ): STEP      600 : CORRELATION  0.766855
```

簡易ログ指定 (LOGFOR=SHOR) の場合、従来のポテンシャルのログは表示しないこととします。

3.3.1.6. スコア出力時

ローカルスクリーニングのスコア出力時に、ローカルスコア行の直後に当該スコアの座標での、スピン緩和の相関係数を出力します。

また、参照座標が存在する場合は、参照座標でのスコア値の行の次に、スピン緩和の相関係数と最終構造の計算値を出力します。

```
SCORE(/100) dG HIT MTS rotNum ASA ELE HYD VDW
@ 1 -3.67 -12.06 -189.35 -444.34 2 -200.88 -10.11 -109.82 -2.26
NMR( END ): STEP      0 : CORRELATION  0.189949

CALCULATED NMR COEFFICIENT
  5 H 5.9335791E-02
  6 H 6.0966159E-03
  9 H 0.1111840
 11 H 0.2017118
 13 H 5.4321475E-02
 16 H 6.7282273E-03
   :
 81 H 3.3168693E-03
 85 H 3.3739565E-03
 89 H 1.3888302E-03
 91 H 1.3118053E-03

@ 2 -3.66 -12.02 -188.55 -442.95 2 -200.36 -9.91 -109.55 -2.26
NMR( END ): STEP      0 : CORRELATION  0.047956
   :

REFERENCE COORDINATE DATA
-294.08 -166.41 -8.56 -119.11
NMR( REF ): STEP      0 : CORRELATION  1.000000

CALCULATED NMR COEFFICIENT
  5 H 4.1155905E-02
  6 H 5.3803613E-03
   :
```

3.3.2. ファイル出力

スコアファイルには標準出力へのスコア出力と同じ形式で、スピン緩和の相関係数を出力します。