

# *myPresto 4.2*

- *MD-MVO* -

USER MANUAL

Version 1.0

Copyright (C) 2006-2010 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Copyright (C) 2006-2010 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 4.2 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 4.2 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	MD-MVO 法スクリーニング環境.....	4
1.1.	概要.....	4
1.2.	ディレクトリ構成.....	4
1.3.	環境準備.....	5
1.4.	詳細設定.....	7
1.5.	操作手順.....	8
1.6.	サンプル実行方法.....	9

# 1 MD-MVO 法スクリーニング環境

## 1.1. 概要

MD-MVO 法 (molecular dynamics maximum volume overlap method) は化合物の 3 次元構造を基にして、類似の 3 次元構造を持つ化合物を探索する手法です。

MD-MVO 法では、2 つの分子の体積の重なりを原子電荷の類似性も考慮して行い、体積の重なり具合をスコアとして返します。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を用いるため、計算時間はかかりますが、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蛋白質のリガンドポケット内で行うことも可能です。

基にする化合物 (以下「クエリ化合物」とする) の立体構造を準備し、LigandBox の化合物データを用いてスクリーニング計算を行うことによって、数百万個の化合物に対して類似化合物の探索を行うことができます。

手法の詳細は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.

## 1.2. ディレクトリ構成

MD-MVO 法スクリーニング環境は図 1 のようなディレクトリ構成になっています。

queryDB/	クエリ化合物ディレクトリ
ligandDB/	化合物ディレクトリ
inputs/	化合物リストディレクトリ
screening/	スクリーニング作業ディレクトリ
src/	プログラムソースディレクトリ
bin/	プログラム・スクリプトディレクトリ
template/	設定ファイル雛型ディレクトリ

図 1. MD-MVO 法スクリーニング環境

各ディレクトリの内容について説明します。

### 1) クエリ化合物ディレクトリ

スクリーニングでクエリとして指定する化合物データを配置します。

### 2) 化合物ディレクトリ

スクリーニング対象にする化合物データベースを配置します。

### 3) 化合物リストディレクトリ

スクリーニング対象とする化合物のリストとクエリ化合物のリストを配置します。

### 4) スクリーニング作業ディレクトリ

スクリーニング計算のためのコマンドを実行するディレクトリです。計算結果はすべてこのディレクトリの下に出力されます。

### 5) プログラムソースディレクトリ

実行プログラムのソースが保存されています。

### 6) 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。

### 7) 設定ファイルディレクトリ

スクリプトや実行プログラムが使用する設定ファイルが保存されています。

## 1.3. 環境準備

MD-MVO 法スクリーニング環境の準備手順を以下に示します。

### 1) システムのインストール

MD-MVO 法スクリーニングシステムを解凍すると、解凍したディレクトリに"MD-MVO/"ディレクトリが作成されます。このディレクトリをインストールしたいディレクトリに移動することでインストールします。"MD-MVO/"ディレクトリ内部のディレクトリ構成は図 1 のようになっています。以下図 1 に示したディレクトリ名で説明します。

### 2) 実行プログラムの作成

プログラムソースディレクトリ"src/"に移動し、make コマンドを実行します。

make 実行により、プログラム・スクリプトディレクトリ"bin/"に、実行プログラムが配置されます。(Intel Fortran,gcc が必要)

### 3) 化合物データベースの配置

#### ・MOL2 ファイルの配置

化合物ディレクトリ"ligandDB/" の下にサブディレクトリを作成し、化合物データ(mol2 形式)を配置します。

#### ・化合物リストファイル(inputs/任意のファイル名)

化合物データをグループにまとめるためのリストファイルを準備します。化合物リストファイルは任意のファイル名で"inputs"ディレクトリに配置します。データベース内化合物の化合物ディレクトリ"ligandDB/" 以下のファイルへのパスを 1 行に一つ記述します。LigandDB ディレクトリにサブディレクトリ"c001"を作成して化合物データを配置した場合は、図 2 のように記述します。

---

```
c001/0001.mo12  
c001/0002.mo12  
c001/0003.mo12  
...
```

図 2. 化合物リストファイル

#### 1.4. 詳細設定

デフォルトの設定は、template ディレクトリに置かれたファイルおよび実行スクリプトに記載されています。ここでは comp\_F0.mvo について説明します。

・ MD-MVO 設定ファイル(comp\_F0.mvo)

cosgene の「EXE< INPUT」で設定して読み込まれているファイルです。ミニマイズおよび MD 計算を行う際に読み込まれます。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* * 1.0 YES 1 1 1 1 H* * 0.5 YES</pre>	<p>【チェーンごとの振る舞いを設定する欄】</p> <p>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)</p> <p>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(FIX=固定)</p> <p>【原子ごとの重みを設定する欄】</p> <p>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. MD-MVO 設定ファイル(comp\_F0.mvo)

##### 【MD-MVO>欄】

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】

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。

### 1.5. 操作手順

スクリーニング計算は以下の手順で実行します。

#### 1) 探索対象化合物のデータ準備

" queryDB/"ディレクトリにクエリとして用いる化合物データ(電荷情報付き MOL2 形式)を配置します。

#### 2) クエリ化合物リストの準備

" inputs/"ディレクトリに準備したクエリ化合物のリストを配置します(図 3 参照)。ファイル名は固定で"query.list"とします。

```
query1.mol2
query2.mol2
query3.mol2
```

図 4. クエリ化合物リスト(query.list)

#### 3) スクリーニングの実行

スクリーニング作業ディレクトリ"screening/"で、以下のコマンドを実行します(注)。

<LSF の場合> 以下のコマンドでクエリ化合物リストに記載した化合物ごとに計算ジョブを投入します。

```
../bin/screeningMV0.csh [化合物リストファイル名]
```

<コマンドラインで実行する場合>

```
../bin/screeningMV0.csh [化合物リストファイル名] c
2 番目の引数 "c" の部分の文字は何でも可。
```

(注)実行環境により、LSF の実行方法が異なる場合がありますので、screeningMV0.csh スクリプトの bsub コマンド部分とそれに影響する箇所を適宜編集してください。



#### 4) 結果の確認 (total\_result ファイル)

スクリーニング計算はスクリーニング作業ディレクトリ下のクエリ化合物名のディレクトリ "screening/[化合物名]/ " の中で計算されます。スクリーニング計算の結果はこのディレクトリにある "total\_result" というファイルに出力されています。"total\_result" の記載内容を以下に示します。

<pre>end_of 01_1 Val= 0.558072504579323 end_of 01ca7 Val= 0.745218246560153 end_of 01gcz Val= 0.456057978437711 ...</pre>	<p>end_of の後に化合物名 (.mol2 は省略) が記載されます。</p> <p>Val=の後に MD-MVO 法によるスコアが記載されます。スコアが大きい方が類似性が高いと判定されています。</p> <p>このスコアが大きい順に化合物ソートすることで MD-MVO 法の順位が決定できます。</p>
---	---

図 5. スクリーニング計算結果ファイル (total\_result)

#### 1.6. サンプル実行方法

以下の手順で付属のサンプルデータを用いて動作確認を行うことができます。サンプルの実行には上記手順の 1.3-2) までの準備が必要です。

スクリーニングディレクトリ "screening/" で以下のコマンドで実行します。

```
../bin/screeningMVO.csh lig_sample c
```

クエリ化合物として query.list に記載されている "t1HYT.mol2" という化合物が指定され、化合物ディレクトリの中の "ligandDB/lig\_sample/" に保存されたサンプルデータに対するスクリーニング計算が実行されます。実行後、"screening/t1HYT/" ディレクトリが作成され、その中のファイル "total\_result" に MD-MVO 法を用いて計算された化合物ごとのスコアが記載されます。

以上