

FMODDBの最新の開発 状況と機能の紹介

高谷 大輔 <https://researchmap.jp/ykgkhakase>

理化学研究所 生命機能科学研究センター



<http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/fmodd/index.html>



18K06619

FUGAKU (project ID: hp210130)

BINDS from AMED, JP19am0101113

本日の内容

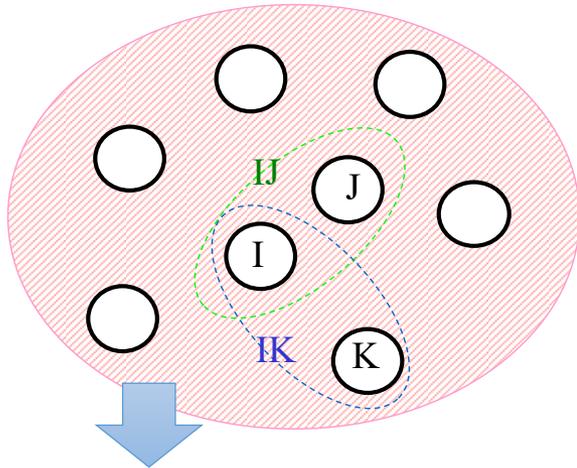
- FMO法について

- FMODBの最新の開発例
 - インターフェイスの新機能について
 - リガンド検索など
 - 直接ダウンロード機能
 - 解析についての新機能
 - N:1, (N:M) をWebから見る
 - WebAPI
 - プログラム等からの機械的アクセス用

- FMODBの最新の取り組みについて
 - COVID-19関連タンパク質の網羅的計算

フラグメント分子軌道(FMO)法

- 1999年に北浦和夫教授（京大）らが提案した日本初のfull QM手法。
- 数千残基のタンパク質の全体構造を迅速に量子化学計算**することが可能な手法。



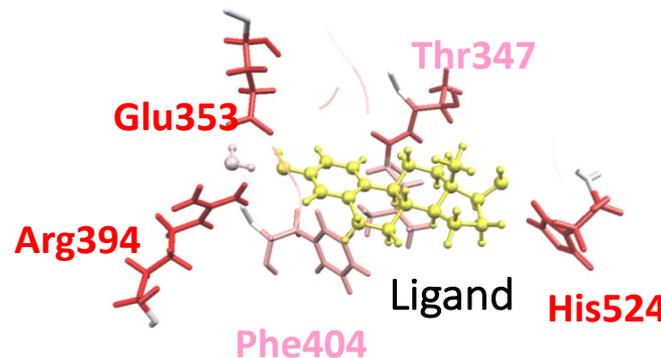
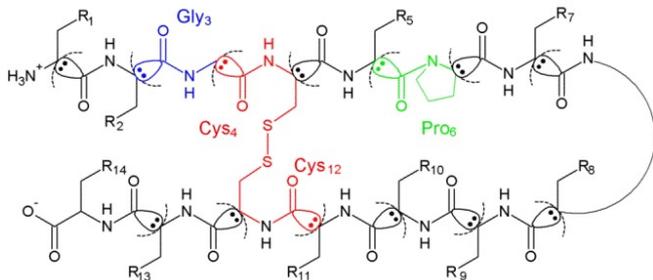
全エネルギー:

$$E_{\text{total}} = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta\tilde{E}_{IJ} + \sum_{I>J>K} \Delta\tilde{E}_{IJK} + \sum_{I>J>K>L} \Delta\tilde{E}_{IJKL} + \dots$$

FMO2ではモノマーとダイマーのエネルギーから全エネルギーを算出

フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE, PIE):

巨大分子をフラグメントに分割
(アミノ酸残基、リガンド単位)



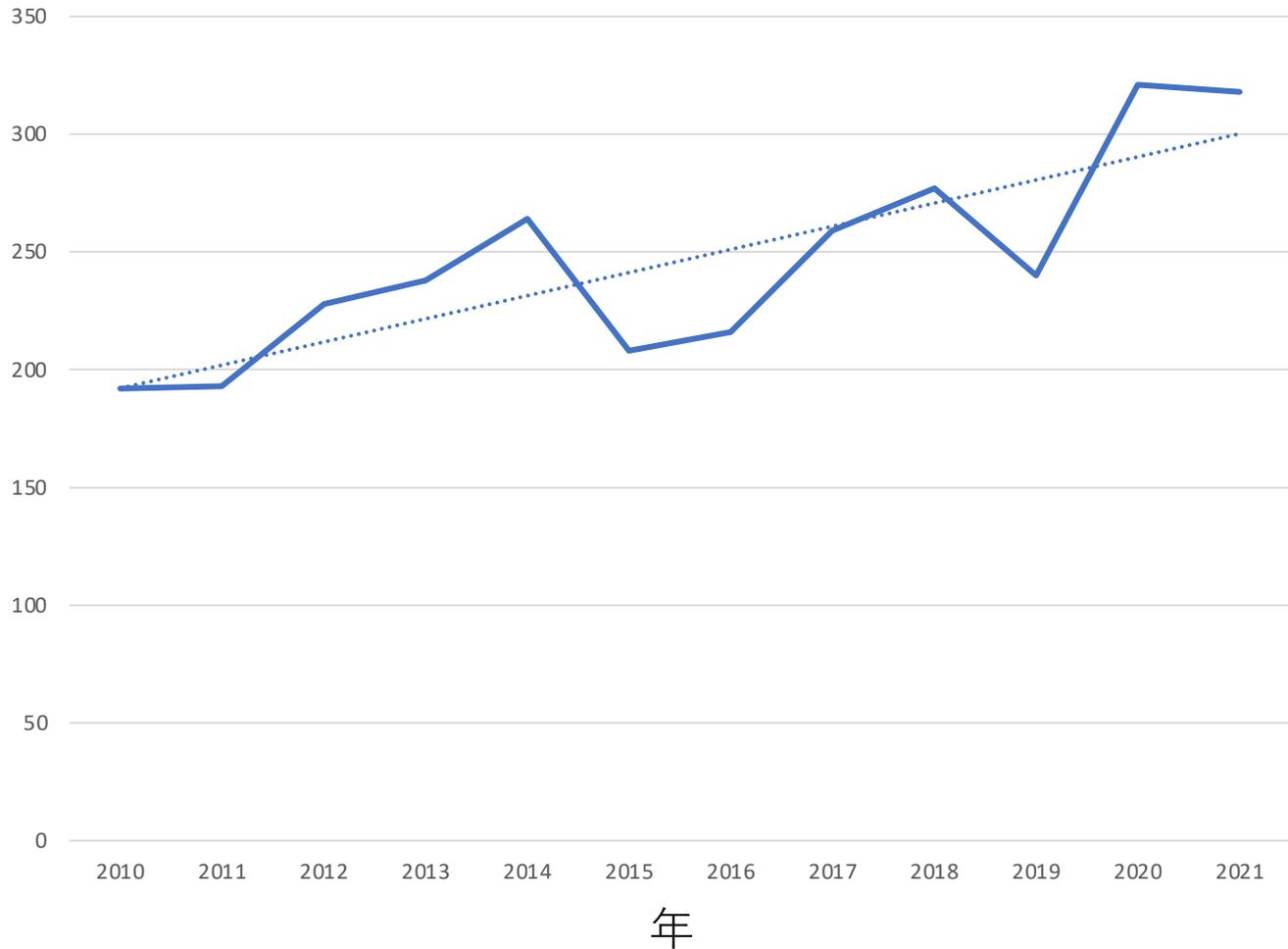
モノマー間の
相互作用エネルギー

電子的な挙動まで考慮した相互作用解析が定量的に可能に!

年ごとのFMOに関する報告数の推移

Google Scholarにて「fragment molecular orbital」を検索(2021/10/1時点)

報告数



- 2020年はCOVID-19関連の研究等も含めて活発化
- 2021年も昨年と同じペースを保っている。



FMO法について

計算、解析ソフトウェア及び環境など

• BioStation

- FMO計算用プログラムABINIT-MP、ABINIT-MP解析結果可視化ソフト BioStation Viewerからなるシステム
- 現在は、立教大学、国立医薬品食品衛生研究所、神戸大学、星薬科大学、理化学研究所のメンバーが中心となって開発
- オープン版あり
 - <https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/>

チュートリアル
で使用

その他-> 詳しくは最後のセッションで

FMOe
GAMESS



The screenshot shows the FMODD website with a navigation menu on the left and a main content area. The main content area is titled "BioStation Viewer ダウンロード" and contains the following information:

- BioStationViewerダウンロード**
- BioStationViewerと関連ドキュメントはこちらからダウンロードできます。
- ※ Google Chromeや Firefox ではダウンロードに問題が起きることがありますので、その場合はEdgeをお試しください。
- BioStationViewer** (BioStation ViewerLite, Open1.0_rev23_017_b002) ダウンロードした場合には、使用用途責任を明確したものとみなします。
- 日本語マニュアル(Japanese)**
- 英語マニュアル(English)**
- 自習用チュートリアル-20200401**
- 講習会資料 1 - 20190327**
- 講習会資料 2 - 20140807**
- 「FMOデータベースの紹介と解析チュートリアル」資料-20201015**

At the bottom of the page, there is a contact information section: お問い合わせ fmodd.consortium[at] gmail.com ([at]を@に変換してください)

【ABINIT-MPの主な特徴】

- エネルギー: 多体補正FMO法。計算レベルはHartree-Fock (HF)、2次および3次のMøller-Plesset摂動論 (MP2, MP3) に対応
- 構造最適化機能: フラグメント間相互エネルギー解析 (IFIE)、相互作用エネルギー成分分割解析機能(PIEDA)、自然密度 (NBO) 電荷
- 最適化: HFとMP2で部分構造 (フラグメント指定) の最適化が可能
- 並列化: フラットMPIおよびOpenMP/MPI混成
- 対応環境: PCクラスター、超並列スカラー機、ベクトル並列機
- その他: コレスキー分解型高速MP2、基底関数重ね合わせ誤差 (BSSE) の補正

【BioStation Viewerの主な特徴】 対応環境：Windows

- 入力データ作成: ABINIT-MPの入力ファイルの作成、自動/手動フラグメント分割。
- 相互作用エネルギー解析: IFIE/PIEDAの可視化機能。3次元立体構造表示、網羅的な2次元マップ表示 (IFIE map) などが可能
- VISCANA: タンパク質-リガンド相互作用パターン解析によるリガンドのクラスタリング
- 軌道相互作用: 水素結合ネットワーク解析 (CAFI)、分散相互作用解析(FILM)
- CHPI解析: 分子座標データからCH/ π 相互作用を抽出・可視化
- グリッドデータ解析: 電子密度、静電ポテンシャル、分子軌道、電場ベクトルの表示

FMO法について

まとめ

- FMO法を用いた解析例について紹介
 - 実際のタンパク質-リガンド間相互作用解析の事例
 - 年々と報告数は増加傾向にある。

- FMO計算ソフトウェア、環境について
 - 多数揃っている。始めるなら今！

- FMO計算結果の収集 → FMODB
 - 個々の研究者の計算結果を一箇所にまとめる
 - FMO計算結果があらかじめ提供
 - 統計的なFMO計算の相互作用エネルギー解析

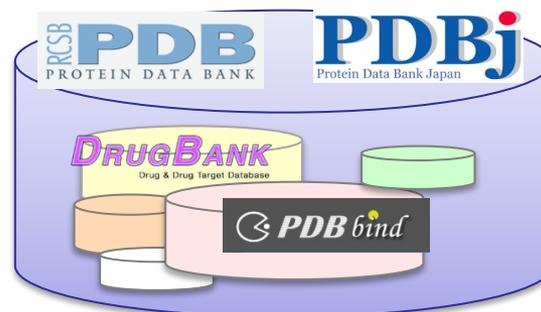
本日の内容

- FMO法について
- FMODBの最新の開発例
 - インターフェイスの新機能について
 - リガンド検索など
 - 直接ダウンロード機能
 - 解析についての新機能
 - N:1, (N:M) をWebから見る
 - WebAPI
 - プログラム等からの機械的アクセス用
- FMODBの最新の取り組みについて
 - COVID-19関連タンパク質の網羅的計算

世界初のタンパク質の量子化学計算値DB



PDBなどの構造データのFMO計算結果を収載するデータベース



Takaya et al.
DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01062
Watanabe et al.
DOI: 10.1273/cbij.19.5

1ERE-D
FMODB ID: SP4NP
Calculation Name: 1ERE-D-Xray7
Preferred Name: Estrogen receptor alpha
Target Type: SINGLE PROTEIN
Organism: Homo sapiens
Ligand Name: estradiol
Ligand 3-letter code: EST
PDB ID: 1ERE
ChEMBL ID: CHEMBL206
UniProt ID: P03372
Base Structure: X-ray
Registration Date: 2017-02-24

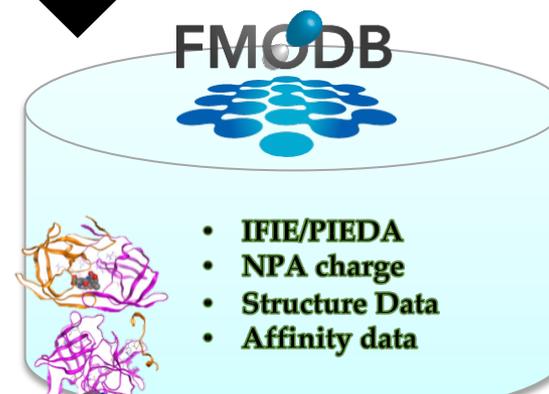
Modeling method

| | |
|-------------------|--|
| Optimization | MQE-Amber10EHT |
| Restrain | OptH |
| Protonation | MQE/Protonate3D |
| Complement | BioStation/Viewer/StructureCompletion (agorist template: 1A5Z) |
| Water | A bridging water among Glu553, Arg584 and ligand. |
| Auto-FMO protocol | Manual calculation |

FMO calculation

| | |
|--------------------|---------------------------|
| FMO method | FM02-MP2/6-31G(d) |
| Fragmentation | Auto |
| Number of fragment | 238 |
| LigandCharge | EST=0 |
| Software | MIZUHO/ABINIT-MP 4.0(SMP) |

- 自動的に計算
- 手動計算にも対応



主な用途

タンパク質の精密な相互作用エネルギーを介した生命現象の解明

FMO力場開発の基礎データ

医薬品設計への利用
(新しい置換基の提案など)

Webページで公開中

<https://drugdesign.riken.jp/FMODB>

Last updated: 2021-10-19
All entries: 14883
Number of unique PDB entries: 2934

Auto-FMOプロトコルの機能



自動で前処理から計算実行までをおこなう。



Automation by Pipeline pilot

2. Structural preparation of complex

- Correction of missing atoms and missing residues
- Structure optimization by MM method



3. QM/MM-based structural optimization (advanced option)

- Structural optimization by ONIOM method



4. MM-PBSA and GBSA calculations

- Total energies by MM
- Solvation energies by MM
- Conformation search of ligand in solvent by MM method (advanced option)



5. FMO calculations

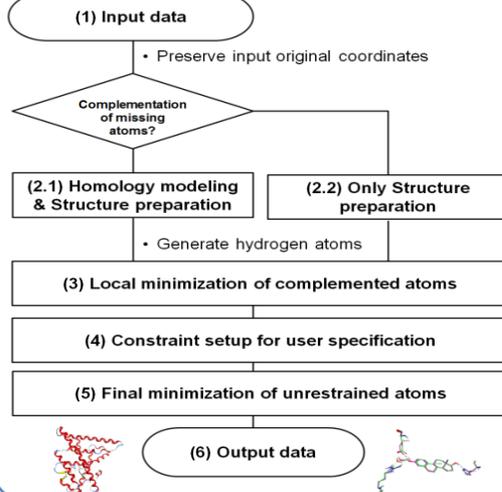
- Total energies by QM
- IFIEs of fragment pairs



6. Analysis of protein-ligand interaction energies

- Ligand binding energies by FMO, FMO+MM-PBSA, MM, MM-PBSA methods
- Ligand interaction energy for each amino acid residues

Flowchart of structural preparation



- ユーザーが用意するのはタンパク質構造

- 入力構造の前処理
 - 欠損残基の補完
 - キャップ(ACE, NME)導入
 - リガンド分子のMM
 - etc

- FMO計算の実施
 - ABINIT-MP
 - MP2/6-31G*
 - IFIE/PIEDA解析
 - etc

- その他(DBには含まれない)
 - QM/MM Gaussian
 - MM-PBSA

Watanabe C et al. CBI Journal 19, 5-18, 2019

FMODBへのデータ登録の流れ

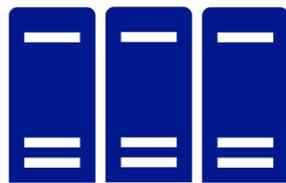


主にFMODDコンソーシアムで実施

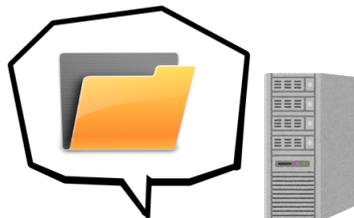
① FMO計算実行



各自研究室のクラスター等



③ 指定されたフォルダにデータを置く



※ 今後は相談して多くの研究者の計算データを設置可能にする予定

② 計算条件を記述したexcelファイルを作成



| F | G | H | I | J | K | L |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|--------|
| LastModify | pdb_file | out_file | cpf_file | ajf_file | job_script | PDB_ID |
| | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | 4DEA |
| | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | 4DED |
| | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | 4DHF |
| | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | /data/hpl | 4DHF |

Webインターフェイス

1ERE-D
 FMODB ID: 1ERE-D
 Calculation Name: 1ERE-D-hpl7
 Protocol Name: (string) master app
 Target Type: SINGLE PROTEIN
 Objective: (string) square
 Ligand Name: (string)
 Ligand InChI code: EST
 PDB ID: 1ERE
 CHEMBL ID: C121016206
 UniProt ID: Q32313
 Base Structure: V-ty
 Registration Date: 2017-02-24

3D Structure
 Ligand structure
 Ligand interaction

一般ユーザー

RIKEN 研究室内部

1. Errorチェック



正常終了した計算データのみを保存



2. MySQLデータ化 計算生データのコピー

drugdesign
(公開用サーバー, http)



FMO計算研究者等

登録用Excelファイルの内容 (一部)

※赤は必須項目

| カラム名 | 説明 |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Lig_Res | リガンドの残基 |
| BaseStructure | ベース構造 (X-ray/MD/docking) |
| Water | 水処理 (YES/NO) |
| Protonation | プロトン化の方法 (MOE:Protonate3D) |
| Optimization | 最適化の方法 (MOE:Amber10EHT) |
| Restrain | 拘束 |
| Complement | 構造補完 (Homology modeling) |
| Fragmentation | 分割方法 (Auto) |
| Ligand_Fragment_number | リガンドのフラグメント番号 |
| ajf_file | *.ajfファイルのファイル名 (パス無) |
| pdb_file | PDBファイルのファイル名 (パス無) |
| out_file | ABINIT-MPのログファイル (*.out)のファイル名 (パス無) |
| cpf_file | CPFファイルのファイル名 (パス無) |
| job_script | ジョブ投入のスキプトのファイル名 (パス無) |

| カラム名 | 説明 |
|-------------------|------------------------------|
| Affinity | 活性値 |
| LigandCharge | リガンド電荷 |
| Mutation | 変異有無 |
| PDB_Chain | 計算に使用したPDBの鎖 |
| PROTEIN_ACCESSION | ターゲット |
| Method | 計算方法 (FMO2-MP2/6-31G*-PIEDA) |
| UserID | ユーザID |
| Total_Core_Thred | 使用ノード |
| total_time | 全体のFMO計算実行時間 |
| start_time | FMO計算の実行開始時間 |
| stop_time | FMO計算の実行終了時間 |
| RecordData | FMODBへの登録日 |
| LastModifiedDate | 最終更新日 (修正した場合など) |

→ Auto-FMO プロトコルを経由すれば
ほぼ自動で記載される。

今後の展開予定

- 現状ではFMODD参加者の計算データを公開している。
 - コンソ内部で相談できるので計算結果はある程度信頼できる。
- FMODDコンソーシアム参加者以外からの受付
 - 現状ではFMODD参加者以外は登録は難しい。
 - 必要項目を精査してWebから登録？
 - ライセンスについての同意など (CC-BY-SA)
 - 必要項目/仕様の策定など

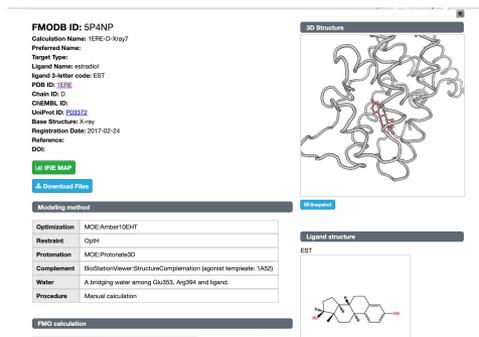
→ FMODDコンソーシアムに入会するのが楽
- 何かご意見がありましたらZoomのQ&A(チャット)等からお知らせください。最後のアンケートにご協力ください。

一つの計算結果に対応したユニークな識別ID

特徴

- 5文字以上からなる英数字
 - 当分は5文字(そのうち6文字)、大文字小文字は区別しない。(大文字推奨)
- 一つのFMODB ID に一つの計算結果が紐付けされる。
 - 同じタンパク質でも計算手法、登録者、前処理条件、計算日等が異なれば違うIDを付与される。

- 例：<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/detail.php?FMODBID=5P4NP>



FMODB ID: 5P4NP
Calculation Name: 1ERE-D.kay7
Preferred Name:
Target Type:
Ligand Name: estradiol
Ligand 5-letter code: EST
PDB ID: 1ERE
Chain ID: D
ChEMBL ID:
UniProt ID: P33322
Base Structure: X-ray
Registration Date: 2017-02-24
Reference:
DOI:
In 3D MAP
Download Files
Modeling method
Optimization: MOE-Ambert/SEHT
Restraint: Opt1
Protonation: MOE-Protonate3D
Complement: BioStation/Viewer/Structure/Complementation (ligand template: 1ASD)
Water: A bridging water among 0A253, Arg294 and ligand.
Procedure: Manual calculation
FMODB calculation

→ 例えば5P4NPはエストロゲン受容体とエストラジオール(PDBID:1ERE)を使ったFMO計算結果

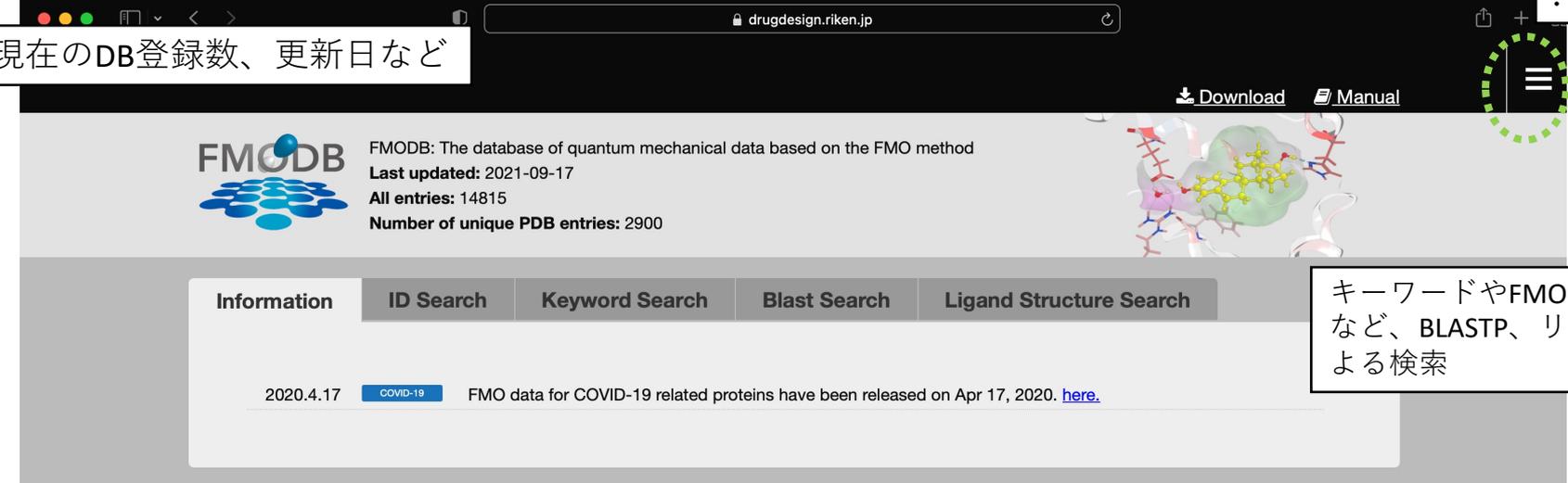
→ FMODB IDをメモしておけば同じデータに対して後日IFIE/PIEDAのデータ等が解析できる。

FMODB Web user interface (1/3)

https://drugdesign.riken.jp/FMODB/

- 各種リンク
- マニュアル
 - リファレンスなど
 - お問い合わせフォーム

現在のDB登録数、更新日など



The screenshot shows the FMODB website with a navigation menu and search options. A green dashed circle highlights the hamburger menu icon, with an arrow pointing to it from the right. Below the navigation menu, there is a section for COVID-19 related proteins with a 'here.' link.

キーワードやFMODBID、PDBID
など、BLASTP、リガンド構造に
よる検索

定義済みカテゴリ

Category

- [COVID-19\(722\)](#)
 - └ [Papain like protease\(64\)](#)
 - └ [Main protease\(390\)](#)
 - └ [ADP ribose phosphatase\(20\)](#)
 - └ [RNA dependent RNA polymerase\(21\)](#)
 - └ [Endoribonuclease\(12\)](#)
 - └ [2'-O-ribose methyltransferase\(7\)](#)
 - └ [Spike protein\(107\)](#)



News: FMO data for COVID-19 related proteins

Modified from the original by DSG @RCSB PDB

Search Sample

Keyword Search: COVID-19 [Set Value Of Input](#)
 PDB ID Search: 1ERE [Set Value Of Input](#)
 FMODB ID Search: 5P4NP [Set Value Of Input](#)

検索プリセット
(検索の使用例)

FMOの計算データ(IFIE/PIEDA)の使用ライセンスは基本CC BY SA(表示・継承 4.0)

各FMODBIDエントリーごとの計算結果詳細

1ERE-D

FMODB ID: 5P4NP
Calculation Name: 1ERE-D-Xray7
Preferred Name: Estrogen receptor alpha
Target Type: SINGLE PROTEIN
Organism: Homo sapiens
Ligand Name: estradiol
ligand 3-letter code: EST
PDB ID: [1ERE](#)
ChEMBL ID: [CHEMBL206](#)
UniProt ID: [P03372](#)
Base Structure: X-ray
Registration Date: 2017-02-24

[IFIE MAP](#)

[Download Files](#)

Modeling method

| | |
|-------------------|--|
| Optimization | MOE:Amber10EHT |
| Restrain | OptH |
| Protonation | MOE:Protonate3D |
| Complement | BioStationViewer:StructureComplementation (agonist template: 1A52) |
| Water | A bridging water among Glu353, Arg394 and ligand. |
| Auto-FMO protocol | Manual calculation |

FMO calculation

| | |
|--------------------|---------------------------|
| FMO method | FMO2-MP2/6-31G(d) |
| Fragmentation | Auto |
| Number of fragment | 238 |
| LigandCharge | EST=0 |
| Software | MIZUHO/ABINIT-MP 4.0(SMP) |

Total energy (hartree)

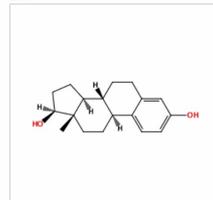
| | |
|----------------------------|-----------------|
| FMO2-HF: Electronic energy | -3151388.208186 |
| FMO2-HF: Nuclear repulsion | 3053174.845449 |
| FMO2-HF: Total energy | -98213.362736 |
| FMO2-MP2: Total energy | -98490.505804 |

3D Structure

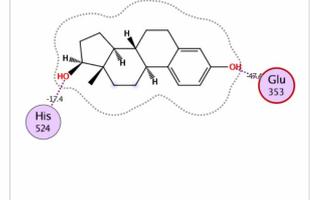


Ligand structure

EST



Ligand Interaction



複合体構造の3D図

リガンド分子の2D図

リガンド分子の相互作用図 (MOE使用)

計算結果のダウンロード

-> チュートリアル
でデモをします。

計算条件詳細
(入力構造のモデリング)

計算条件詳細
(FMO計算の計算条件、基底関数等)

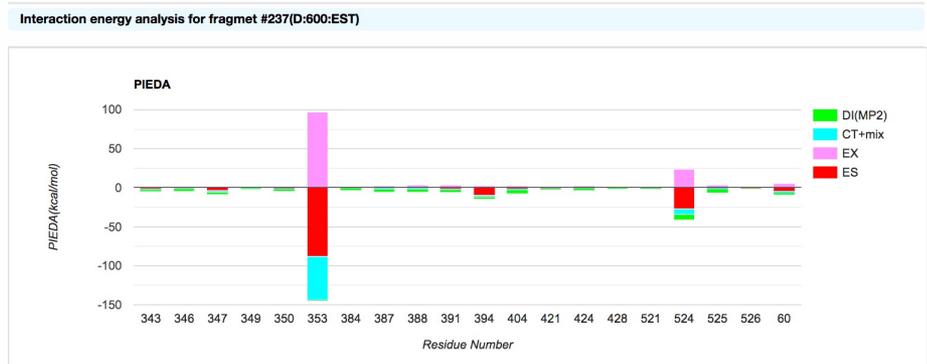
計算結果
(各種FMOエネルギー; 現時点ではMP2まで)

FMODB Web user interface (3/3)

指定したFMODDBIDのPIEDA値の図示

PIEDAグラフ

GoogleChart使用
マウス操作と連動して
Interactiveにデータを表示



Base fragment(s) of PIEDA/IFIE: Single fragment Multi fragments
 237(D:600:EST)Lignac Fragment list
 Charge [e] FCHARGE : 0 / q_Mulliken : -0.191 / q_NPA : *****

Distance from base fragment(s) [Å] Dist: 3.8

Interaction energy by IFIE and PIEDA [kcal/mol]
 | Total | > | ES | > | EX | > 0.1
 | CT+mix | > | DI(MP2) | >

Fragment charge [e]
 FCHARGE q_Mulliken
 q_NPA q(l=>j)

Residue Res # RES

Sort ascending

Graph Options X Axis Label: Residue Number
 Y Axis Max Y Axis Min
 Display ES EX CT+mix DI(MP2)

PIEDAグラフ表示設定
(エネルギー値閾値、表示する残基の設定)

1:1, N:1に対応

基準となるフラグメントを指定 (基本はリガンド残基)

PIEDAの閾値を指定

概要

- FMODDBID指定によるデータダウンロード
- リガンドをクエリーとした検索
- N:1 等のPIEDAの表示
- WebAPIの整備

IFIE/PIEDAの表示

一つ以上のフラグメントグループの IFIE/PIEDA 表示

- “1:1”
 - 通常の一対一のフラグメント間のIFIE/PIEDA
 - Ex) Ala1 – Ser189, Val2-Ala190
- “N:1”
 - N個からなるフラグメントのグループ対1つのフラグメントのIFIE/PIEDA
 - Ex) Fragments:1-188 vs Ser189, Fragments:1-188 vs Ala190
 - 抗原-抗体相互作用などのPPI
- “N:M”
 - 主に登録者が計算している場合など

→ チュートリアルの後半でデモを行います。

計算結果登録時に登録者が独自に記録

- Binding energy を登録者が明示的に計算した場合のみデータが存在する。
- 例えば
 - <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/detail.php?FMODBID=JM5M9>

Antigen and antibody binding energy (frag 1-426 : frag 427-606)

| IFIE [kcal/mol] | PIEDA [kcal/mol] | | | | Charge transfer value [e] |
|-----------------|------------------|----------|-----------|-----------|---------------------------|
| IFIE SUM | ES | EX | CT+mix | DI(MP2) | q(I=>J) |
| -649.9665 | -634.1004 | 303.3279 | -132.6029 | -186.5911 | 0.1051 |

DBでの存在を確認してから使おう。

リガンド検索

- 類縁化合物検索と部分構造検索に対応

リガンドサーチを選択

Information ID Search Keyword Search Blast Search Ligand Structure Search

Base Structure

Check all

X-ray NMR MD

ElectronMicroscopy Docking Others

化合物を描画 or アップロード

Method: Substructure Search

探索手法を選択 (部分構造or 類縁)

部分構造検索

□ P4JNP

FMODB ID: P4JNP

Calculation Name: 1KV2-A-Xray9

Preferred Name:

PDB ID: [1KV2](#)

Chain ID: A

UniProt ID: [Q16539](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2017-05-08

Reference:

Modeling method

Optimization: MOE:MMFF94x

Restraint: OptH

Procedure: Auto-FMO protocol ver. 1.20170327

FMO calculation

FMO method: FMO2-MP2/6-31G(d)

FMO2-HF: Total energy (hartree): -140644.1001

FMO2-MP2: Total energy (hartree): -141056.407694

Ligand binding energy

| IFIE [kcal/mol] | PIEDA [kcal/mol] | | | | Charge transfer value [e] |
|-----------------|------------------|---------|---------|----------|---------------------------|
| IFIE SUM | ES | EX | CT+mix | DI(MP2) | q(I=>J) |
| -235.386 | -198.971 | 118.829 | -37.394 | -117.848 | 0.087 |

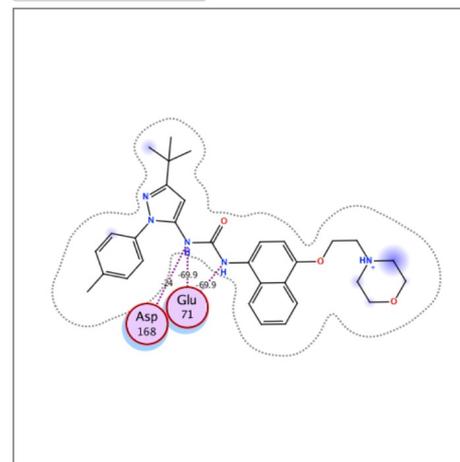
Hit Ligands

Number of ligands: 1

Ligand SMILES : Cc1ccc(-n2nc(C(C)

(C)C)cc2NC(=O)Nc2ccc(OCC[NH+]3CCOCC3)c3ccccc23)cc1

Ligand Interaction



Ligand: B96

部分構造検索なので、
ナフタレンを持つ化合物が検索

類縁化合物探索

KRL43

FMODB ID: KRL43

Calculation Name: 5REW-A-Xray143

Preferred Name:

PDB ID: [5REW](#)

Chain ID: A

UniProt ID: [PODTD1](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2020-06-22

Reference: K. Kato Y. Handa, Y. Kawashima, K. Fukuzawa, C. Watanabe, T. Honma, , To be published

Modeling method

Optimization: MOE:Amber10:EHT

Restraint: OptHSideLSolv

Procedure: Manual calculation

FMO calculation

FMO method: FMO2-MP2/6-31G(d)

FMO2-HF: Total energy (hartree): -124390.416036

FMO2-MP2: Total energy (hartree): -124740.759587

Ligand binding energy (frag 1-144,146-304 : frag 305)

| IFIE [kcal/mol] | PIEDA [kcal/mol] | | | | Charge transfer value [e] |
|-----------------|------------------|---------|---------|----------|---------------------------|
| IFIE SUM | ES | EX | CT+mix | DI(MP2) | q(I=>J) |
| -32.4743 | -16.9579 | 13.0832 | -5.7291 | -22.8705 | -0.0070 |

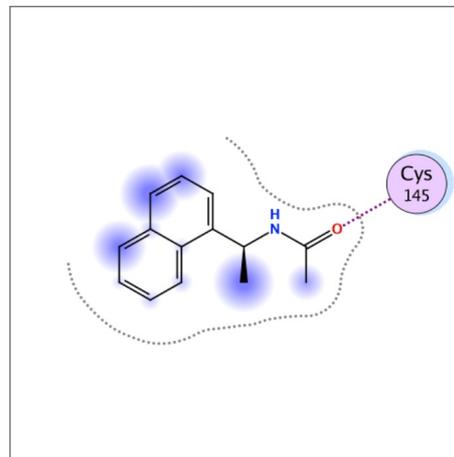
Hit Ligands

Similarity : 0.4118 ← 類縁性(1.0: 高い, 0.0: 低い)

Number of ligands: 1

Ligand SMILES: [CH2]C(=O)NC(C)c1cccc2ccccc12

Ligand Interaction

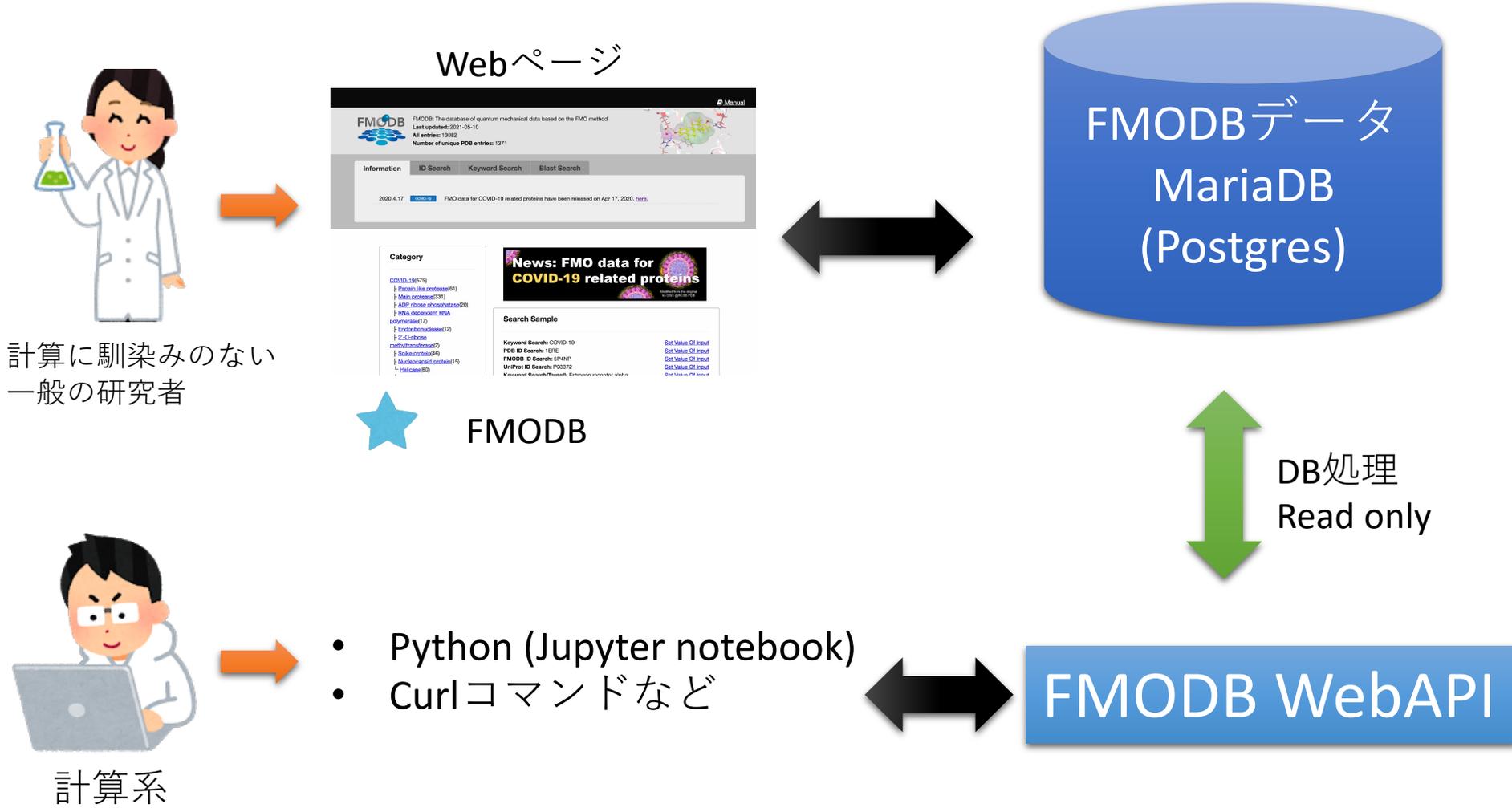


Ligand:T4M

MaccsKeyをベースにして類縁性(Tanimoto係数)が高い順に表示を行う。

WebAPIの整備

デザインとDB/データ処理の分離



使用例 (beta版)

https://github.com/ykgkhakase/FMODB_API_samples

1. 使い方の例 (動作チェック用)
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/>
2. Keywordで検索 (Uniprotテキスト)
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/search/keyword/uniprot/estrogen>
3. Keywordで検索 (複数ワード, Uniprotテキスト)
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/search/keyword/uniprot/sars+cov>
4. PDB IDで検索
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/search/pdbid/1ERE>
5. FMODBIDがあるか検索
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/search/fmodbid/5P4NP>
6. あるFMODBIDの特定フラグメントのPIEDAを表示
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/pieda/5P4NP/237>
7. あるFMODBIDのCPFファイルのダウンロード
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/cpffile/5P4NP>
8. あるFMODIDの全てのPIEDAを表示する。
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/claculate/results/fragment/information/5P4NP>
9. あるFMODBIDのデータ登録者による固有データを表示する。
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/depositor/data/manual/ligand/V2G31,GQ2J1,1JLMZ>
10. あるFMODBIDのN:1, N:MのPIEDAを表示
 - <https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/claculate/results/pieda/1-426/against/others/JM5M9>

N:1 PIEDA等の表示

<https://drugdesign.riken.jp/cgi-bin/fmodbrest/claculate/results/pieda/1-426/against/others/JM5M9>

```
{
  "FmodbId": "JM5M9",
  "FromFragmentNumers": "1-426",
  "ToFragmentNumers": "427-605",
  "SumOfIfie": -626.04,
  "SumOfPiedaEs": -610.17,
  "SumOfPiedaEx": 303.32,
  "SumOfPiedaCtPlusMix": -132.6,
  "SumOfPiedaDiMp2": -186.59,
  "SumOfPiedaForEachFragment": {
    "Lists": [
      {
        "FragmentNumber": 1,
        "Dist": 37.22,
        "PiedaEs": -39.43,
        "PiedaEx": 0,
        "PiedaCtPlusMix": 0,
        "PiedaDiMp2": 0,
        "Note": "Energy values are sum of the target fragments; the distance value is average."
      },
      {
        "FragmentNumber": 2,
        "Dist": 33.16,
        "PiedaEs": -0.04,
        "PiedaEx": 0.59,
        "PiedaCtPlusMix": -0.4,
        "PiedaDiMp2": -1.48,
        "Note": "Energy values are sum of the target fragments; the distance value is average."
      },
      {
        "FragmentNumber": 3,
        "Dist": 35.95,
        "PiedaEs": 2.51,
        "PiedaEx": -0,
        "PiedaCtPlusMix": 0,
        "PiedaDiMp2": -0.03,
        "Note": "Energy values are sum of the target fragments; the distance value is average."
      },
      {
        "FragmentNumber": 4,
        "Dist": 32.04,
        "PiedaEs": -0.7,
        "PiedaEx": 0,
        "PiedaCtPlusMix": 0,
        "PiedaDiMp2": 0,
        "Note": "Energy values are sum of the target fragments; the distance value is average."
      }
    ]
  }
}
```

WebAPIへのアクセス

WebAPI業界のデファクト
スタンダード、**JSON**形式
で表示

- DB登録済みのデータについて、IFIE/PIEDA等を機械的に入手
- Python等のプログラムで処理しやすい。(urllib等を使用)

キーワードサーチから、各エントリーのリガンド情報、PIEDA入手まで

https://github.com/ykgkhakase/FMODB_API_samples

```
In [1]: import urllib
import json
import pprint as pp
```

```
In [2]: url = "https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/search/keyword/uniprot/ESR1"
```

キーワードサーチ
+でAND検索

```
In [3]: def GetData(url):
return json.loads(urllib.request.urlopen(url).read())
```

```
In [4]: data = GetData(url)
```

```
In [5]: data
```

```
Out[5]: {'Input': {'Keywords': ['ESR1']},
'HitIDs': ['P03372 Q13511; Q14276; Q5T5H7; Q6MZQ9; Q9NU51; Q9UDZ7; Q9UI57;'],
'Count': 60,
'Lists': [{'FmodbId': '5P4NP', 'Note': 'PDBID:1ERE, PDBChain:D'},
{'FmodbId': '4PK3P', 'Note': 'PDBID:1GWR, PDBChain:B'},
{'FmodbId': '2XQYX', 'Note': 'PDBID:1X7E, PDBChain:B'},
{'FmodbId': '8XR8X', 'Note': 'PDBID:1X7R, PDBChain:A'},
{'FmodbId': 'KPZNP', 'Note': 'PDBID:2I0K, PDBChain:B'},
{'FmodbId': 'LX6ZX', 'Note': 'PDBID:2Q06, PDBChain:A'},
{'FmodbId': 'VP2RP', 'Note': 'PDBID:2Q20, PDBChain:B'},
{'FmodbId': 'NP7KP', 'Note': 'PDBID:2YJA, PDBChain:B'},
{'FmodbId': '1XMZP', 'Note': 'PDBID:3ERD, PDBChain:B'},
{'FmodbId': '8P92X', 'Note': 'PDBID:3HM1, PDBChain:A'},
{'FmodbId': '13N1Y', 'Note': 'PDBID:3R0F, PDBChain:A'}]}
```

結果の確認

結果例(JSON形式)

```
In [6]: for fmodbid in [e['FmodbId'] for e in data['Lists']]:
url_ligfn = "https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/depositor/data/ligandfragment/{}".format(fmodbid)
ligfn = GetData(url_ligfn)
if ligfn['Count'] == 1 and ligfn['Lists'][0]['IsRegistered'] == 1:
lres = ligfn['Lists'][0]['LigandResidueName']
lfn = ligfn['Lists'][0]['LigandFragmentNumber']

print(fmodbid, "has a ligand molecule ", lres, " ", lfn)
pieda_url = f"https://drugdesign.riken.jp/fcgi-bin/fmodbrest/pieda/{fmodbid}/{lfn}"
pieda_lig_data = GetData(pieda_url)

pp.pprint(pieda_lig_data)
break # 今回は最初だけ表示
```

リガンドフラグメント番号の入手

リガンドのPIEDAを入手

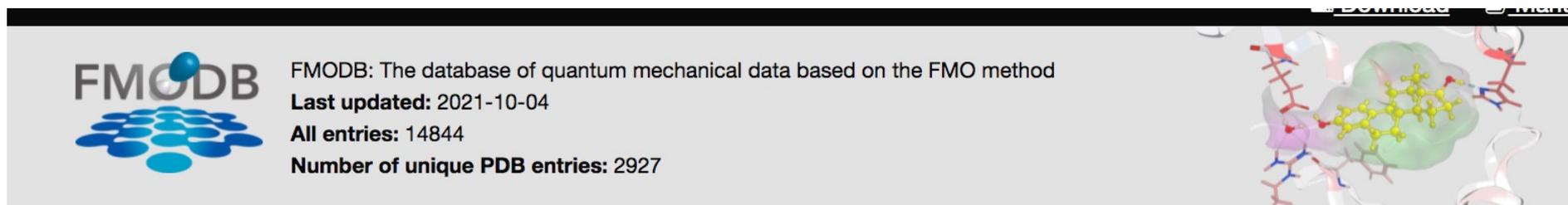
```
5P4NP has a ligand molecule EST , 237
[{'Dist': 30.064,
'Fmodbid': '5P4NP',
'IthChainID': 'D',
'IthFCharge': 0,
'IthFragmentNumber': 237,
'IthMullikenCharge': '-0.191',
'IthNPACharge': '',
'IthRepresentResidue': 'EST',
'IthSequenceNumber': 600,
'JthChainID': 'D',
'JthFCharge': 1,
'JthFragmentNumber': 1,
'JthMullikenCharge': '0.873',
'JthNPACharge': '',
'JthRepresentResidue': 'SER',
'JthSequenceNumber': 309,
'PiedaCtPlusMix': 0,
'PiedaDiMp2': 0,
```

API使用例

データダウンロード専用ページ

やり方は一つではない。

<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/download.php>



The screenshot shows the top section of the FMODB website. On the left is the FMODB logo. To its right, the text reads: "FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method", "Last updated: 2021-10-04", "All entries: 14844", and "Number of unique PDB entries: 2927". On the right side of the header is a 3D molecular model of a protein-ligand complex.

Download Multiple Data Files

Enter FMODB IDs separated by comma or white space, such as 5P4NP, XQ8VY.

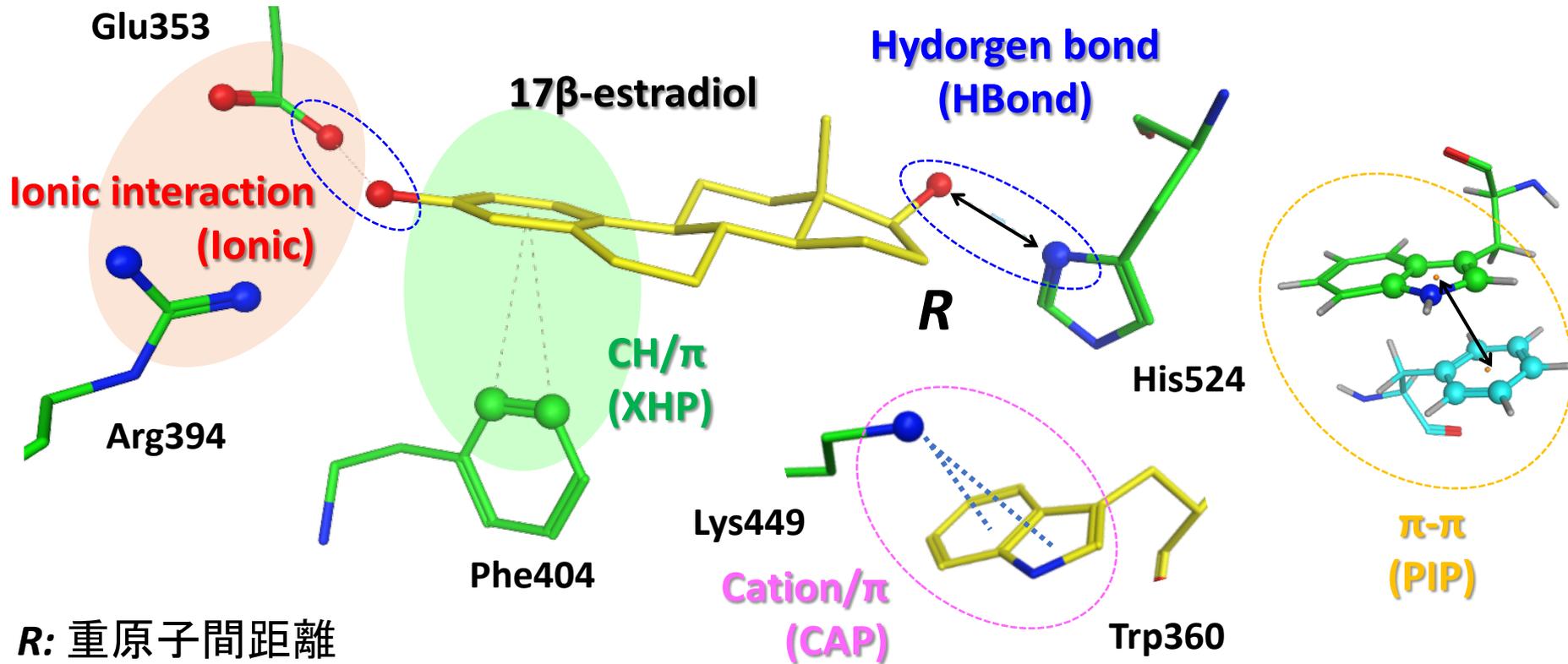
- CheckPoint File (up to 50 IDs)
- All Calculation Data (zip files; up to 50 IDs)

Submit

ここにFMODBIDを記述、一括でダウンロードできます。

フラグメント間相互作用の定義

相互作用の種類: Hydrogen Bond, Ionic, XH/ π , Cation/ π , π - π



Estrogen receptor α and 17 β -estradiol complex
(PDB ID: 1ERE), MOE を用いて計算

A. M. Clark *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47, 1933-1944.

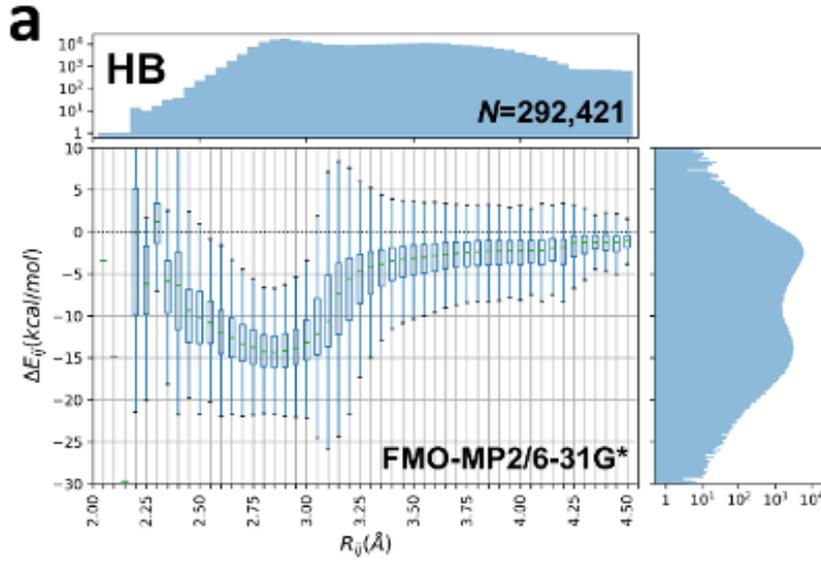
FMODBのIFIEを使用した相互作用解析例

水素結合の解析例

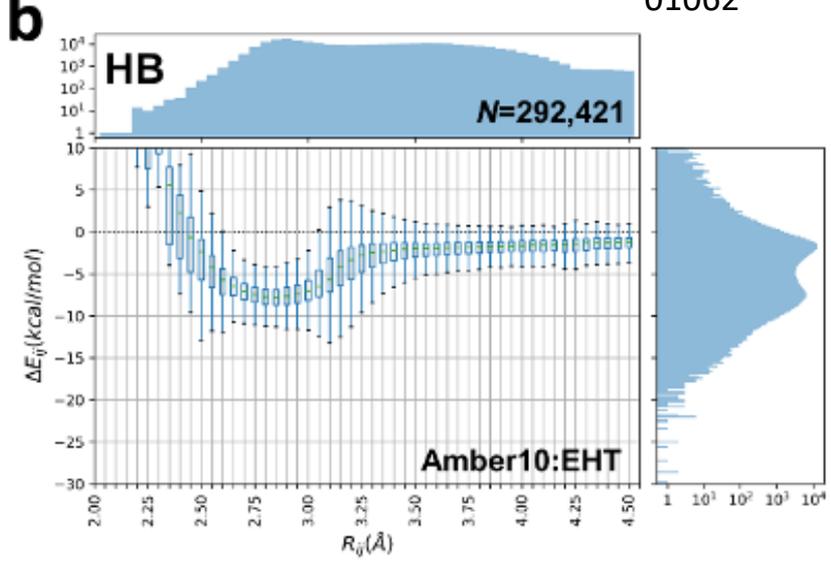
FMODB中の中性フラグメントペアー
水素結合ペア(約30万)について解析

Takaya et al.
10.1021/acs.jcim.0c
01062

QM (FMO-MP2/6-31G*)



MM (Amber10:EHT)

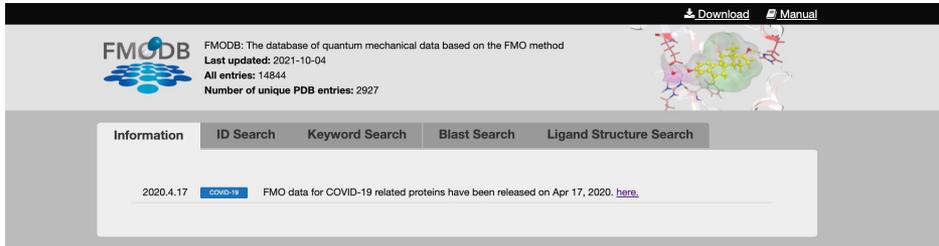


- FMOと力場で共にエネルギー分布の頂点が2つできる形状だが、頂点の位置が異なる。
- FMO法では計算される電荷は固定電荷ではないので、周辺環境に応じて原子電荷（電子状態）が変わるため等が考えられる。

本日の内容

- FMO法について
- FMODBの最新の開発例
 - インターフェイスの新機能について
 - リガンド検索など
 - 直接ダウンロード機能
 - 解析についての新機能
 - N:1, (N:M) をWebから見る
 - WebAPI
 - プログラム等からの機械的アクセス用
- FMODBの最新の取り組みについて
 - COVID-19関連タンパク質の網羅的計算

COVID-19 関連タンパク質のFMO計算結果を随時公開

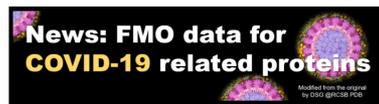


FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2021-10-04
 All entries: 14844
 Number of unique PDB entries: 2927

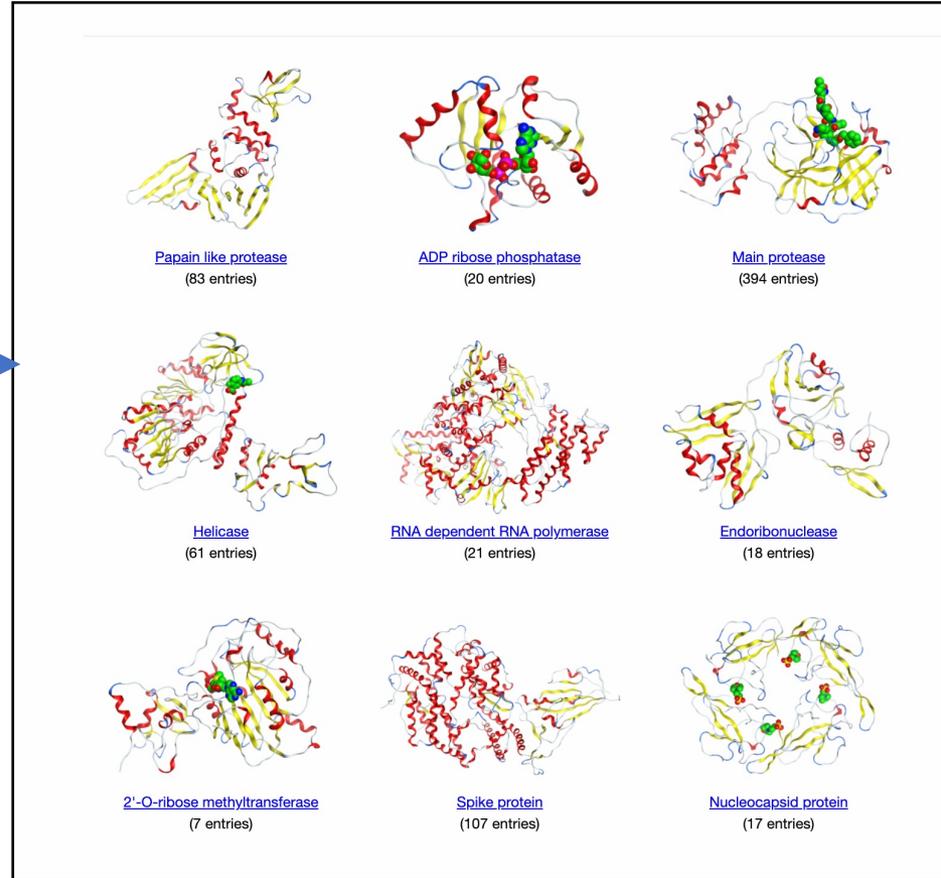
Information | ID Search | Keyword Search | Blast Search | Ligand Structure Search

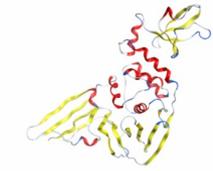
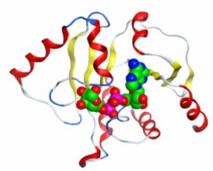
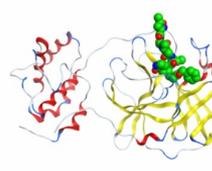
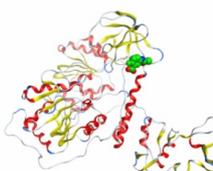
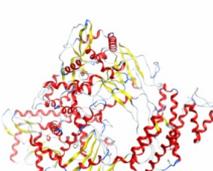
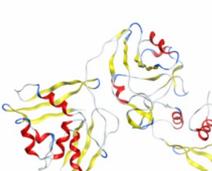
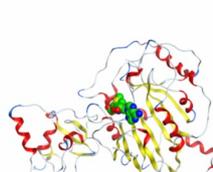
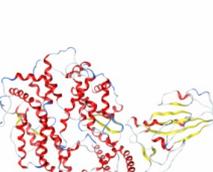
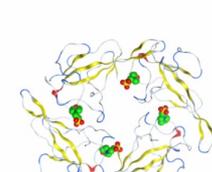
2020.4.17 **COVID-19** FMO data for COVID-19 related proteins have been released on Apr 17, 2020. [here](#).

- Category**
- COVID-19(751)
 - └ Papain like protease(83)
 - └ Main protease(394)
 - └ ADP ribose phosphatase(20)
 - └ RNA dependent RNA polymerase(21)
 - └ Endoribonuclease(18)
 - └ 2'-O-ribose methyltransferase(7)
 - └ Spike protein(107)



バナーをクリック！



| | | |
|--|---|--|
|  Papain like protease (83 entries) |  ADP ribose phosphatase (20 entries) |  Main protease (394 entries) |
|  Helicase (61 entries) |  RNA dependent RNA polymerase (21 entries) |  Endoribonuclease (18 entries) |
|  2'-O-ribose methyltransferase (7 entries) |  Spike protein (107 entries) |  Nucleocapsid protein (17 entries) |



プレスリリース

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬設計に役立つウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開

プレスリリース

理化学研究所 薬学研究所 日本医薬研究開発機構

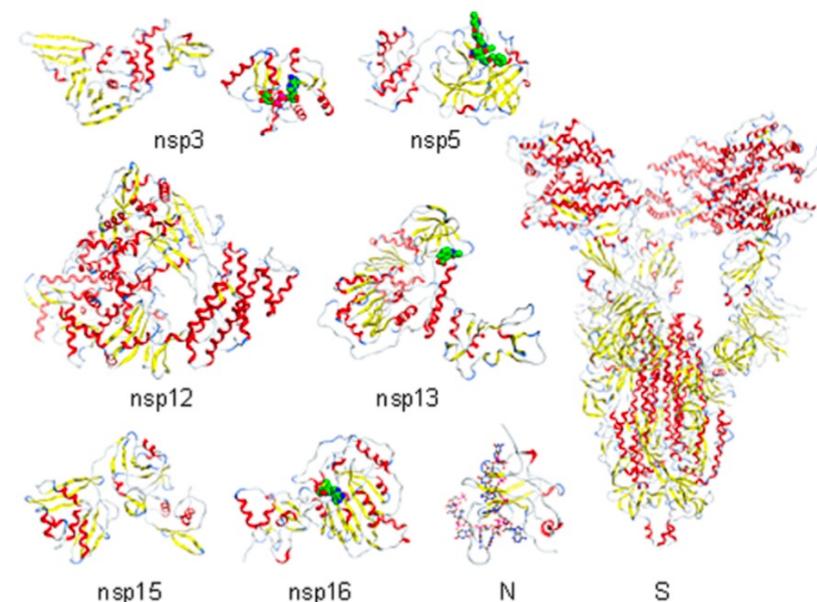
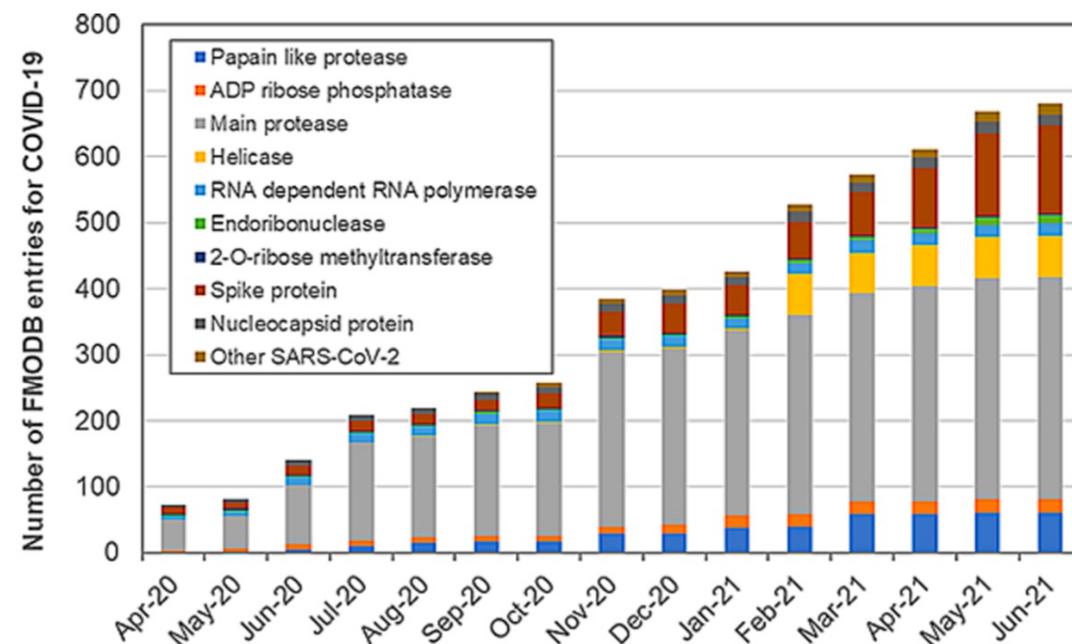
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬設計に役立つウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬設計に役立つウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開

プレスリリース: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬設計に役立つウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開
https://www.amed.go.jp/news/release_20200417-02.html

COVID-19に対する取り組み

2020年4月からの登録数の推移



Number of registered structures in the FMODB;

合計800に迫る計算を実施、
その結果を登録した。

K. Fukuzawa et al.

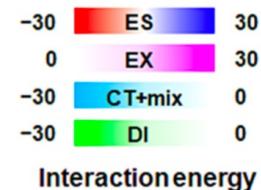
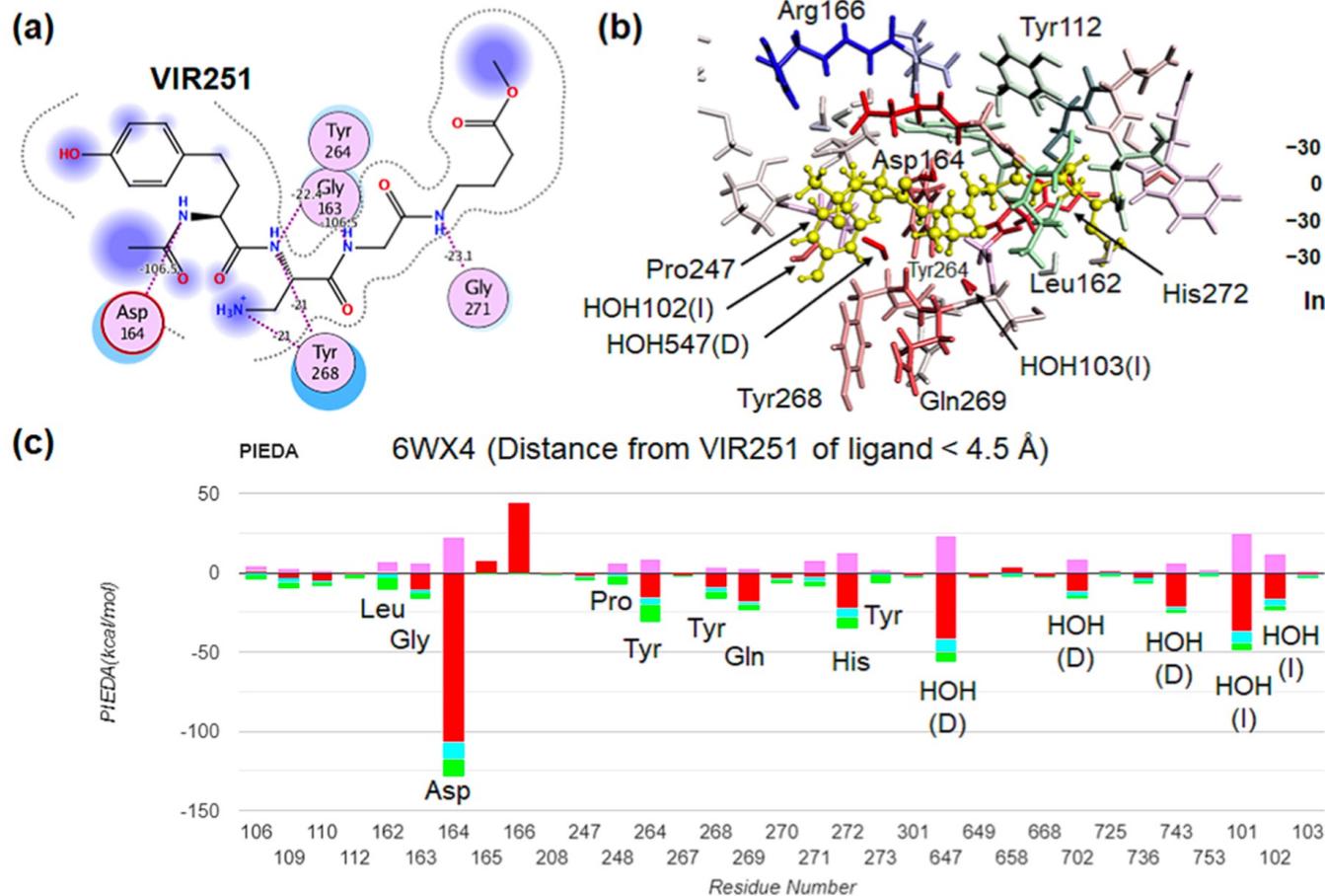
J. Chem. Inf. Model. 2021, 61, 4594–4612

Interaction analysis for PLpro

PLProとその阻害剤の相互作用解析

K. Fukuzawa et al.
J. Chem. Inf. Model. 2021, 61,
4594-4612

ペプチド阻害剤



PIEDA成分を
構造上に表示



相互作用解析

PDB ID: 6WX4, FMODB ID: YQG52

本チュートリアル後は自身で同様の解析が可能になる

2つのチュートリアル

3.<チュートリアル>FMODBを活用したリガンド-タンパク質間相互作用解析 13:50-14:50

半田 佑磨 Yuma Handa (星薬科大学 Hoshi University)

FMODBに収載されている、タンパク質-リガンド複合体の登録データを用いた解析を行う。COVID-19関連タンパク質であるMain proteaseや、エストロゲン受容体(ER) β 複合体の計算結果を例に、FMODBのwebインターフェイスおよびFMO専用GUIのBioStation Viewerを使用したIFIE/PIEDA解析の流れを解説し、リガンド結合性の評価や重要な相互作用の抽出について実践する。

休憩 14:50-15:10

4.<チュートリアル>FMODBを活用したタンパク質-タンパク質間相互作用解析 15:10-16:10

渡邊 一樹 Kazuki Watanabe (千葉大学 Chiba University)

タンパク質-タンパク質間相互作用の例として、COVID-19関連タンパク質であるSpikeタンパク質と抗体との結合性について、FMODBのwebインターフェイスおよびBioStation Viewerを用いた解析を実践する。さらに、FMO計算による結合エネルギーとIC50との相関解析についても実施する。

休憩 16:10-16:20

This research was partially supported by Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research (Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research (**BINDS**)) from **AMED** under Grant Number JP19am0101113



科研費
K A K E N H I
Grant Number 18K06619



<http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/fmodd/index.html>.

The results of FMO calculations were obtained using FUGAKU (project ID: hp210130)