

第29回FMO研究会「FMOデータベースの実践チュートリアル」

FMODBの紹介， 動的平均FMOリガンドータンパク質間 相互作用解析

理化学研究所

生命機能科学研究センター

制御分子設計研究チーム/創薬分子設計基盤ユニット

神坂 紀久子

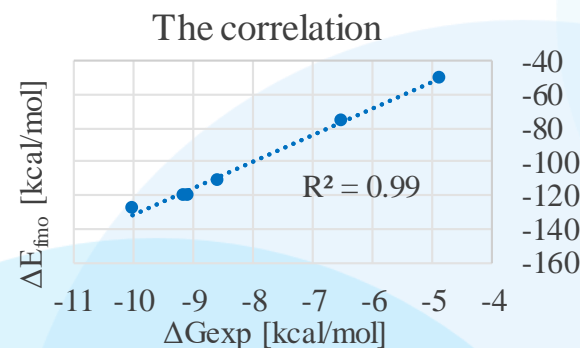
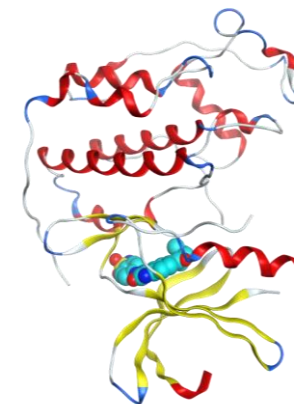
1. FMODBの紹介

- FMODBが提供する機能の紹介と基本操作
 - FMO計算データの様々な検索方法
 - IFIE/PIEDAデータのダウンロード方法



2. 新機能の紹介:

- MD snapshotから得られた一連のFMO計算データセットを用いた相互作用解析
 - [題材]サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2)のMD snapshotを使用したFMO計算データ
 - 構造揺らぎを考慮した動的平均FMO相互作用エネルギーと実験値との相関を導出



本日のチュートリアル資料は、↓からダウンロードできます。
 【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/pub/CBI2022tut/>

第29回FMO研究会 FMOデータベースの実践チュートリアル -生体高分子の認識機構解析：MD連携、核酸分子解析- 資料置き場

更新履歴

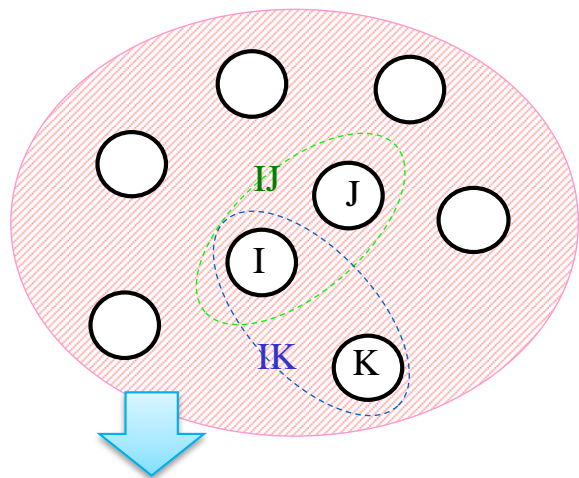
- 2022/10/17 資料を公開しました。

本チュートリアルに関する資料やソフトウェア

内容	リンク	メモ
チュートリアルの概要	link	年大会HPIにある要旨と同じです。
FMODBへのリンク	link	ここからFMODBへアクセスできます。
BioStation Viewer のダウンロードリンク	link	<ul style="list-style-type: none"> • チュートリアル(2)ではBioStation ViewerLite_Open1.0_rev23_017_004を使用します。 • 左の「link」から、BioStationViewerを直接ダウンロードできます。 • ホイール付きのマウスの使用を推奨（ズーム操作などが可能となる） • FMODDのBioStationViewerダウンロードページからもダウンロード可能です。（マニュアル類はこちら↑にあります）
1. <チュートリアル(1)資料> FMODBの紹介, 動的平均FMOリガンド-タンパク質間相互作用解析	link	チュートリアル(1)の説明資料(PDF)です。
チュートリアル(1)の配布Data	link	チュートリアル(1)で使用するIFIE/PIEDAのSummaryファイル一式(CSV, Excel)です。
2. <チュートリアル(2)資料> FMODBを活用したリガンド-核酸-タンパク質間相互作用解析	link	チュートリアル(2)の説明資料(PDF)です。
チュートリアル(2)の配布Data	link	チュートリアル(2)で使用するラダー図(PPT)です。
アンケート		アンケートについては、チュートリアル当日に掲載します。

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

K. Kitaura *et al.*, *CPL* (1999)
S. Tanaka, *et al.*, *PCCP* (2014)
D.G. Fedorov *et al.*, *JCC* (2006)



全エネルギー:

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

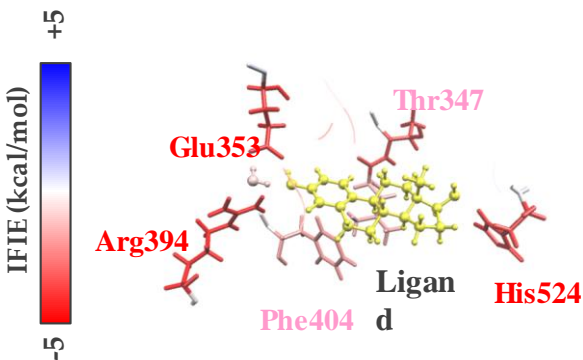
FMO2ではモノマーとダイマーのエネルギーから全エネルギーを算出

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)

フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE, PIE)

PIEDA (Pair Interaction Energy Decomposition Analysis): IFIEを各エネルギー成分に分割

$$\Delta\tilde{E}_{IJ} = \underbrace{\Delta E_{IJ}^{\text{ES}}}_{\text{静電相互作用}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{\text{EX}}}_{\text{交換反発相互作用}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{\text{CT+mix}}}_{\text{電荷移動相互作用}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{\text{DI}}}_{\text{分散力相互作用}}$$



- フラグメント分子起動 (FMO) 法による計算データセットを集約したWebベースの公開データベース (2017.2~)

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

Webページで公開

- 計算データの検索機能
- 簡易な解析機能

FMODB ID: 5P4NP
 Calculation Name: 1ERE-D-Xray7
 Preferred Name: Estrogen receptor alpha
 Target Type: SINGLE PROTEIN
 Ligand Name: estradiol
 Ligand 3-letter code: EST
 PDB ID: 1ERE
 Chain ID: C
 ChEMBL ID: CHEMBL206
 UniProt ID: P53332
 Base Structure: X-ray
 Registration Date: 2017-02-24
 Reference:
 DOI:

Modeling method

Optimization	MOE Amber10EHT
Restraint	OptH
Protonation	MOE Protonate3D
Complement	BioStationViewer StructureCompletion (agonist template: 1AS2)
Water	A bridging water among Glu353, Arg394 and ligand.
Procedure	Manual calculation

FMO calculation

FMO method	FM02-MP26-31G(d)
Fragmentation	Auto
Number of fragment	238
LigandCharge	EST=0

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK
 PDBj Protein Data Bank Japan
 PDBbind

X線結晶構造
 NMR構造
 電顕構造
 MD構造



FMODDコンソーシアム他、
 熟練研究者がFMO計算を実行



公開データ

- FMO計算の入力ファイル
- FMO計算実行時のログファイル
- 構造ファイル
- 原子電荷、フラグメント電荷情報
- 相互作用エネルギー情報

主な用途

- FMO計算結果の解析 (IC₅₀との相関、相互作用解析)
- 医薬品設計への利用 (新しい置換基の提案等)
- FMO力場開発の基礎データ
- 活性予測AIの基礎データ

全データ数 (2022.10.24時点)

All entries: 15,431

Number of unique PDB entries: 2,964

X線結晶構造

キナーゼ: 277

- p38: 188
- Aurora: 46
- CHK1: 43

核内受容体: 137

- ER α : 60
- ER β : 77

GPCR: 24

Apo構造: 2616

COVID-19: 770

電子顕微鏡構造

COVID-19: 51

MD構造

TrpCage: 991

polyQ10: 10,000

CDK2: 704

NMR構造

TrpCage: 76

HIV-1: 27

Docking構造

Docking: 5

The screenshot shows the FMODB website with a navigation bar (Information, ID Search, Keyword Search, Blast Search) and a news banner titled "News: FMO data for COVID-19 related proteins". Below the banner is a search sample section with various search criteria and input fields.

【FMODBのデータ収集】

- MD snapshot、Docking構造等の一連のデータ
- GAMESSのデータ

【FMODB Webインタフェース】


- リガンド構造検索
- マルチフラグメント解析
- FMODB IDによる計算データの一括ダウンロード機能

新機能 MD snapshot、Docking構造等の一連のデータセットに対するWebインタフェースの改良

- 一連データのIFIE(SUM)とPIEDA(SUM)一括ダウンロード機能
- MD trajectoryの簡易的な解析ページの作成(今後対応予定)

 [本チュートリアルで紹介](#)

新機能 IFIE/PIEDAの相互作用図(IFIE Diagram)の自動作成

 [次のチュートリアルで紹介](#)

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Download Manual

FMODB The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15431
 Number of unique PDB entries: 2964

Information ID Search Keyword Search Blast Search Ligand Structure Search

Base Structure
 Check all
 X-ray NMR MD
 ElectronMicroscopy Docking Others

ID

タブの切り替え

FMO計算データの
検索ボックス

Category

[COVID-19\(830\)](#)

[X-ray All Entries\(3690\)](#)

[NMR All Entries\(104\)](#)

[MD All Entries\(11565\)](#)

[ElectronMicroscopy All Entries\(51\)](#)

[Docking All Entries\(5\)](#)

[Others All Entries\(16\)](#)

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](#)

UniProt ID Search: P03372

[Set Value Of Input](#)

Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha

[Set Value Of Input](#)

Keyword Search(Ligand): NHI

[Set Value Of Input](#)

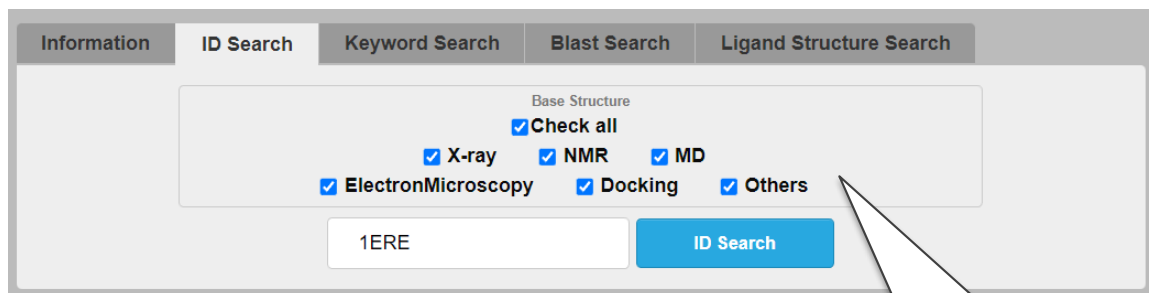
Blast Search: Sequence of 3RIN / E-Value Cutoff E-148

[Set Value Of Input](#)

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

ID Search



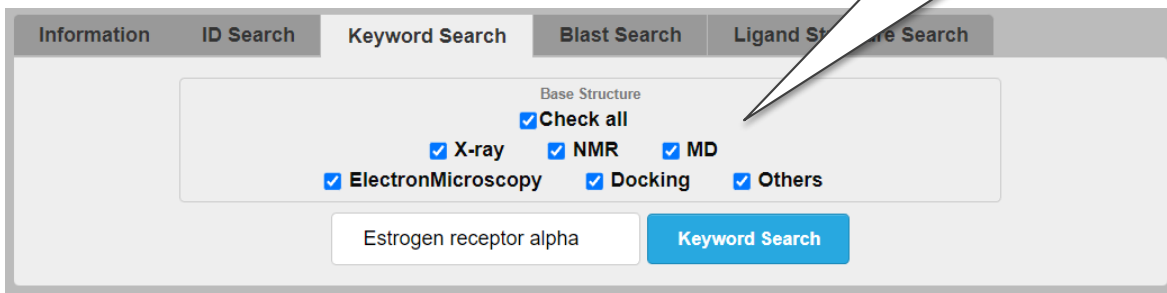
チェックボックスによって
構造の種類による
絞り込みが可能

各種IDからの検索

- PDB ID
- UniProt ID
- **FMODB ID**

すべての計算データには
一意なIDが付いている

Keyword Search



キーワードからの検索

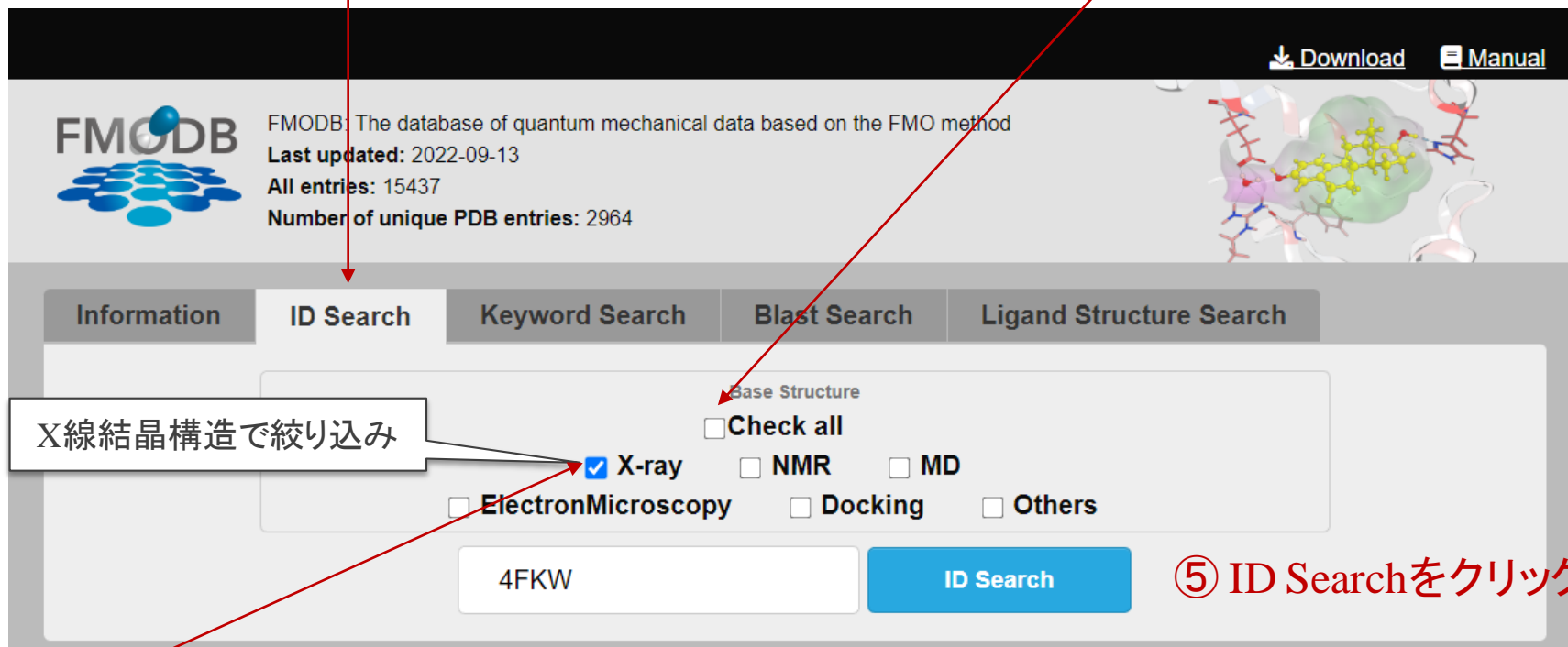
- タンパク質の名前
例: Estrogen receptor alpha
- リガンドの3文字表記
例: NHI
- その他
例: COVID-19

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODDB/>

① ID Searchタブをクリック

② Check allをクリック
(→すべてのチェックが外れる)



FMODDB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15437
 Number of unique PDB entries: 2964

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

Base Structure
 Check all
 X-ray NMR MD
 ElectronMicroscopy Docking Others

③ X-rayに
チェックを入れる

④ 4FKWを入力

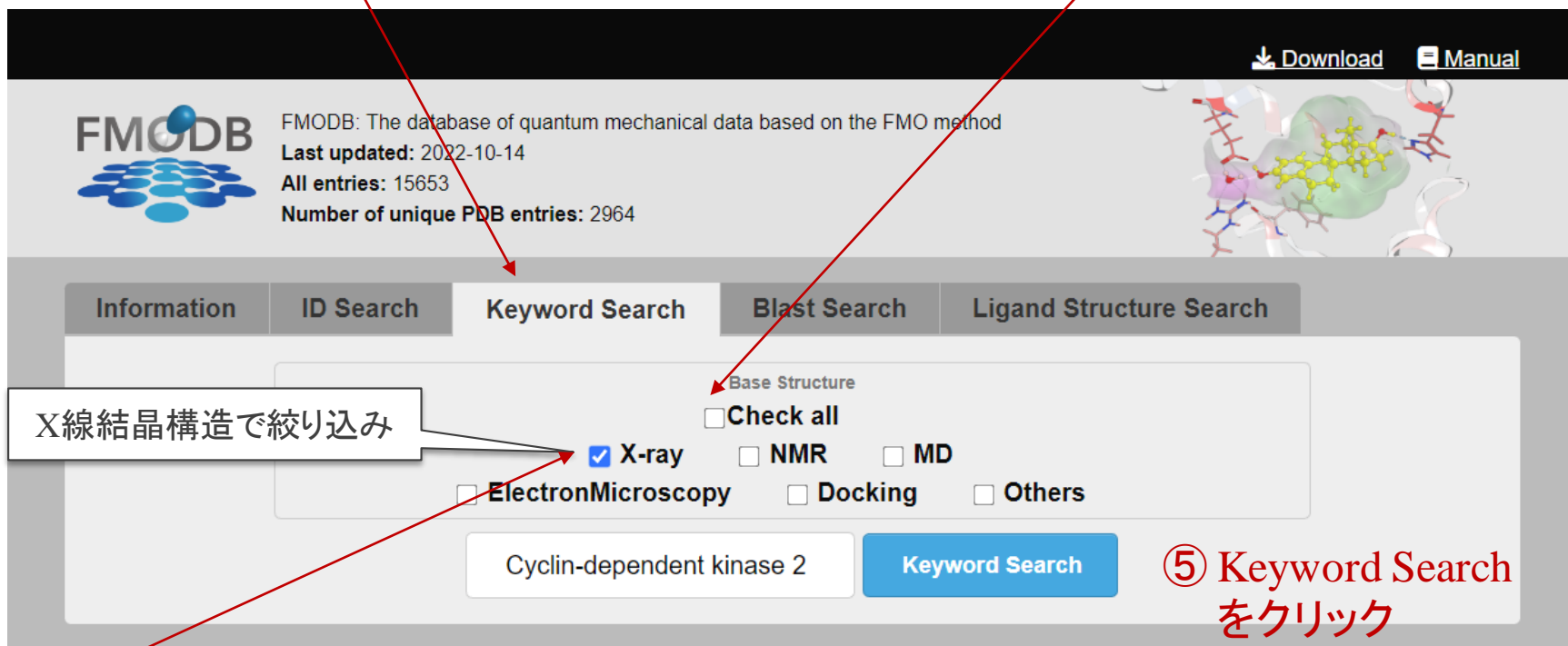
⑤ ID Searchをクリック

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

① Keyword Searchタブをクリック

② Check allをクリック
(→すべてのチェックが外れる)



FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-10-14
 All entries: 15653
 Number of unique PDB entries: 2964

Information ID Search **Keyword Search** Blast Search Ligand Structure Search

Base Structure
 Check all
 X-ray NMR MD
 ElectronMicroscopy Docking Others

Cyclin-dependent kinase 2

X線結晶構造で絞り込み

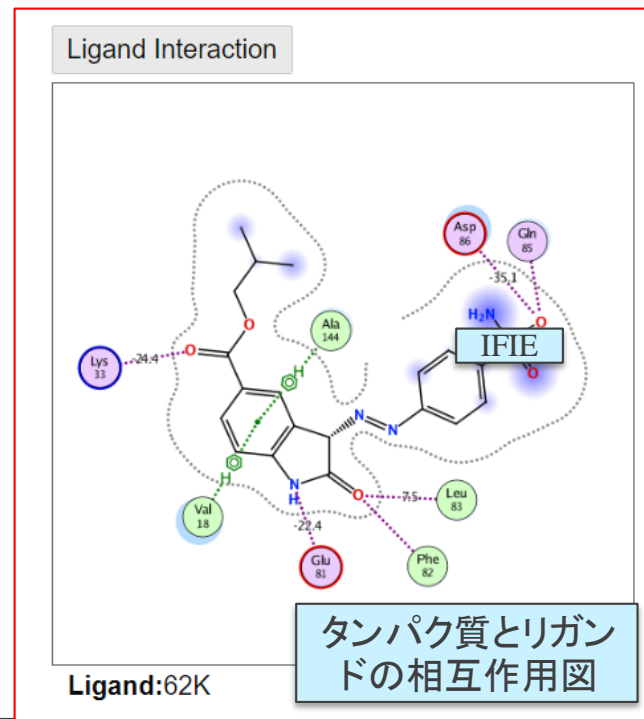
⑤ Keyword Search
をクリック

③ X-rayに
チェックを入れる

④ Cyclin-dependent kinase 2を入力
※長かったら、Cyclin kinase 2 でも良い

Searchボタンをクリックして、ヒットした結果の一覧ページ

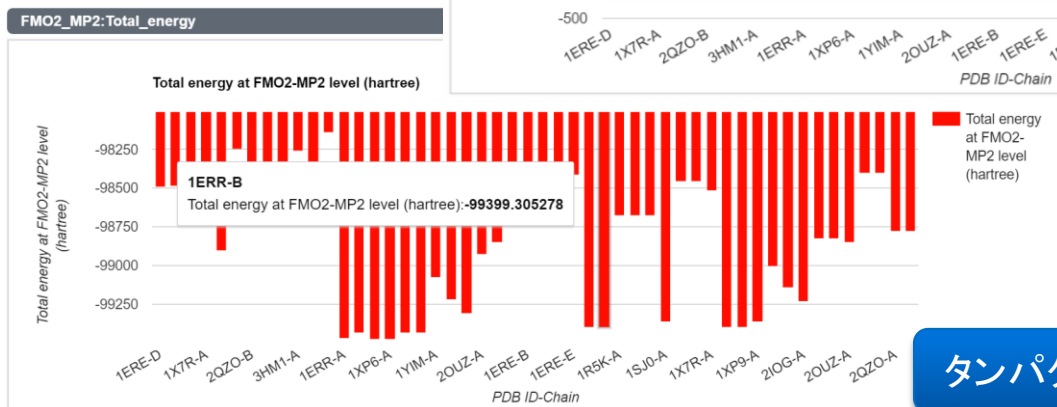
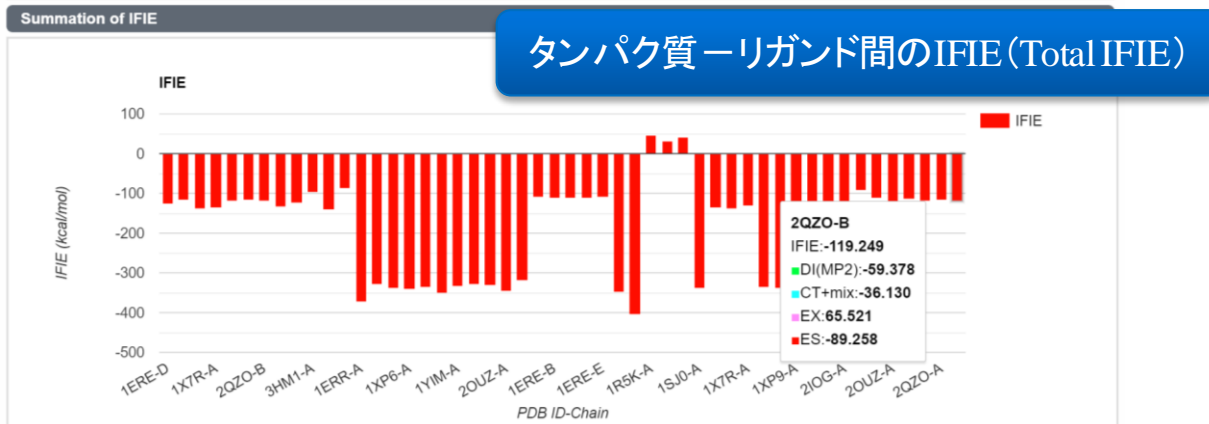
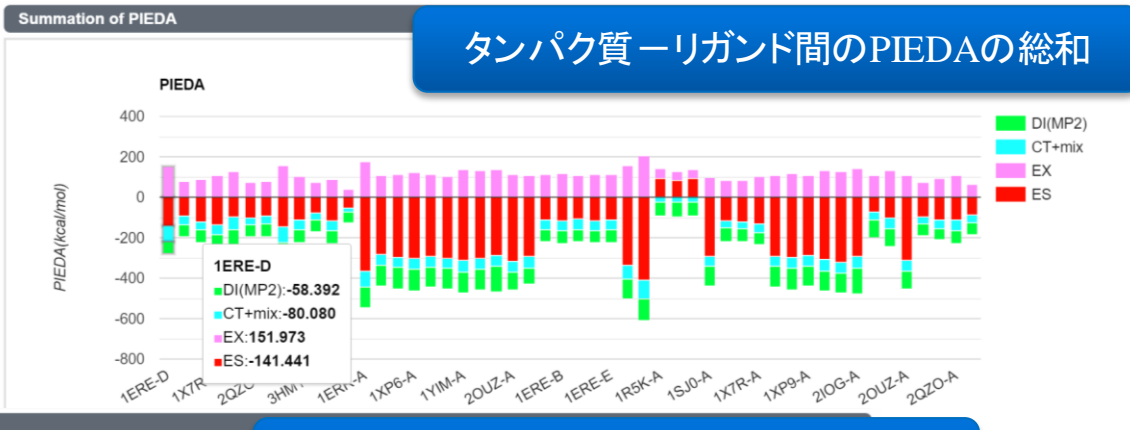
J33R9 FMO DB ID
FMO DB ID: J33R9
Calculation Name: 4FKW-A-Xray327 Calculation Name
[PDB ID]-[Chain]-[種類][モデル番号]
Preferred Name: Cyclin-dependent kinase 2
PDB ID: [4FKW](#)
Chain ID: A
UniProt ID: [P24941](#)
Base Structure: X-ray
Registration Date: 2022-02-16
Reference: K. Takaba et al., Protein-Ligand Binding Affinity Prediction of CDK2 Inhibitors by Dynamically Averaged FMO-based Interaction Energy, To be published.
Modeling method
Optimization: MOE:Amber10:EHT
Restraint: OptH タンパク質の
アノテーション
Procedure: Auto-FMO protocol ver. 1.20191219
FMO calculation
FMO method: FMO2-MP2/6-31G(d) FMO計算の条件:
最適化、拘束
FMO2-HF: Total energy (hartree): -119249.389217
FMO2-MP2: Total energy (hartree): -119600.765392 FMOの計算レベル
Ligand binding energy (frag 1-298 : frag 299) 分子系のTotal Energy



IFIE [kcal/mol]	PIEDA [kcal/mol]				Charge transfer value [e]
	ES	EX	CT+mix	DI(MP2)	
IFIE SUM					q(I=>J)
-155.0220	-115.1040	72.2939	-33.0167	-79.1952	-0.0214

PIEDAによるBinding energy (リガンド結合、PPI)

結果ページの下部には、
ヒットした全データのIFIE/PIEDA
グラフが表示される



タンパク質-リガンド間のTotal Energy

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Download Manual

FMODB FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15431
 Number of unique PDB entries: 2964

Information ID Search Keyword Search Blast Search Ligand Structure Search

Base Structure
 Check all
 X-ray NMR MD
 ElectronMicroscopy Docking Others

FMO計算データの検索ボックス

Category

- [COVID-19\(830\)](#)
- [X-ray All Entries\(3690\)](#)
- [NMR All Entries\(104\)](#)
- [MD All Entries\(11565\)](#)
- [ElectronMicroscopy All Entries\(51\)](#)
- [Docking All Entries\(5\)](#)
- [Others All Entries\(16\)](#)

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](#)
 UniProt ID Search: P03372 [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Ligand): NHI [Set Value Of Input](#)
 Blast Search: Sequence of 3RIN / E-Value Cutoff E-148 [Set Value Of Input](#)

Topページの下部分に Search Sampleがあります。「Set Value Of Input」をクリックすると自動的に検索ボックスに値が入ります

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Blast Search

BLAST®

E-valueのしきい値を指定できる
例:「E-144」

タンパク質のアミノ酸配列の類似性検索

【検索語】

- 配列(シーケンス)

Search Sample

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](#)
 UniProt ID Search: P03372 [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Ligand): NHI [Set Value Of Input](#)
 Blast Search: Sequence of 3RIN / E-Value Cutoff E-148 [Set Value Of Input](#)

右下のSearch Sampleから「Blast Search」の「Set Value Of Input」をクリックすると検索例が自動的に入る

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Category

- [COVID-19\(830\)](#)
- [Papain like protease\(141\)](#)
- [Main protease\(415\)](#)
- [ADP ribose phosphatase\(20\)](#)
- [RNA dependent RNA polymerase\(21\)](#)
- [Endoribonuclease\(18\)](#)
- [2'-O-ribose methyltransferase\(7\)](#)
- [Spike protein\(107\)](#)
- [Nucleocapsid protein\(17\)](#)
- [Helicase\(61\)](#)
- [Other SARS-CoV-2\(26\)](#)
- [X-ray All Entries\(3690\)](#)
- [Kinase: p38\(188\)](#)
- [Kinase: Aurora\(46\)](#)
- [Kinase: CHK1\(43\)](#)
- [Nuclear receptor: ERa\(60\)](#)
- [Nuclear receptor: ERb\(77\)](#)
- [GPCR\(24\)](#)
- [ApoStructure\(2616\)](#)
- [NMR All Entries\(104\)](#)
- [TrpCage\(76\)](#)
- [HIV-1 Protease\(27\)](#)
- [MD All Entries\(11565\)](#)
- [ElectronMicroscopy All Entries\(51\)](#)
- [Docking All Entries\(5\)](#)
- [Others All Entries\(16\)](#)

FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15431
 Number of unique PDB entries: 2964

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

Base Structure
 Check all
 X-ray NMR
 ElectronMicroscopy

1ERE

定義済カテゴリ

Topページの左側には、タンパク質の定義済みのCategoryがあり、そこから選択して簡単に検索することが可能

Category

- [COVID-19\(830\)](#)
- [X-ray All Entries\(3690\)](#)
- [NMR All Entries\(104\)](#)
- [MD All Entries\(11565\)](#)
- [ElectronMicroscopy All Entries\(51\)](#)
- [Docking All Entries\(5\)](#)
- [Others All Entries\(16\)](#)

News: FMO data for COVID-19 related proteins

Modified from the original by DSG @ProSB PDB

Search Sample

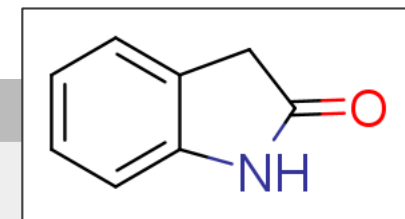
Keyword Search: COVID-19 [Set Value Of Input](#)
 PDB ID Search: 1ERE [Set Value Of Input](#)
 FMODB ID Search: 5P4NP [Set Value Of Input](#)
 UniProt ID Search: P03372 [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Ligand): NHI [Set Value Of Input](#)
 Blast Search: Sequence of 3RIN / E-Value Cutoff E-148 [Set Value Of Input](#)

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Ligand Search

リガンド構造からの検索



oxindole

- **Substructure**: 部分構造検索
- **Similarity**: MACCS 166 Keys による類似検索
- **AsIs**: 構造完全一致検索

Bond Tool

Atom Tool

Ring Structure Tool

Benzene

検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Ligand Search

検索結果

Show Structure:
検索した構造が
表示される

検索した構造のSMILES

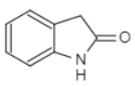
検索した内容が
表示される

Criteria for Ligand Structure Search

Smiles: O=C1Cc2cccc2N1 Method: Substructure

Base Structure: X-ray NMR MD ElectronMicroscopy Docking Others

Submitted structure



OK

Summary for all items(csv file)
 Summary for checked items(csv files)
 Calculation Data(zip files; checked items up to 10 data)
 CheckPoint File(checked items up to 10 data)
 Download

Result: 7 Hits Currently showing: 1 - 7 Page: 1 / 1 Displaying results: 10 50 100

Display only checked items
 Sort Results

check / uncheck all items on this page

[P7NKX](#)

FMODB ID: P7NKX

Calculation Name: 3RIN-A-Xray9

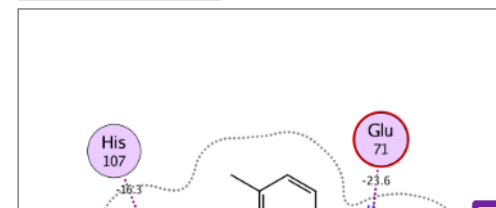
Preferred Name:

PDB ID: [3RIN](#)

Chain ID: A

UniProt ID: [Q16539](#)

Ligand Interaction



検索:

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>

Ligand Search

検索結果

□ [X6Z4Z](#)

FMODB ID: X6Z4Z

Calculation Name: 4FKQ-A-Xray47

Preferred Name:

PDB ID: [4FKQ](#)

Chain ID: A

UniProt ID: [P24941](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2019-02-28

Reference:

Modeling method

Optimization: MOE: Amber10:EHT

Restraint: OptHL

Procedure: Auto-FMO protocol ver. 1.20170908

FMO calculation

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

FMO2-HF: Total energy (hartree): -119066.540959

FMO2-MP2: Total energy (hartree): -119417.301897

Ligand binding energy

IFIE [kcal/mol]	PIEDA [kcal/mol]				Charge transfer value [e]
IFIE SUM	ES	EX	CT+mix	DI(MP2)	q(I=>J)
-125.246	-105.647	85.544	-37.586	-67.556	0.139

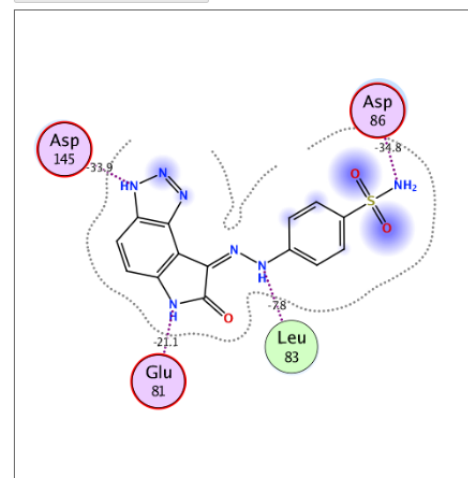
Hit Ligands

Number of ligands: 1

Ligand SMILES : NS(=O)(=O)c1ccc(NN=C2C(=O)Nc3ccc4[nH]nnc4c32)cc1

ヒットしたリガンドのSMILES

Ligand Interaction



Ligand:LIG

Similarity Searchの場合は類似度が表示される

Hit Ligands

Similarity : 0.6061

Number of ligands: 1

Ligand SMILES: O=C(Cc1cncc2ccccc12)Nc1cccc1

結果ページからFMO計算データをダウンロードできる

FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15431
 Number of unique PDB entries: 2964

検索した内容 Criteria for ID Search
 ID:1ERE

Base Structure: X-ray NMR MD ElectronMicroscopy Docking Others

Summary for all items(csv file) Summary for checked items(csv files)
 Calculation Data(zip files; checked items up to 10 data) CheckPoint File(checked items up to 10 data)

Search Result: 6 Hits Currently showing: 1-6 Page: 1 / 1 Displaying results: 10 50 100

Sort Display only checked items

check / uncheck all items on this page

5P4NP
 FMODB ID: 5P4NP
 Calculation Name: 1ERE-D-Xray7
 Preferred Name: Estrogen receptor alpha
 PDB ID: 1ERE
 Chain ID: D
 UniProt ID: P03372
 Base Structure: X-ray

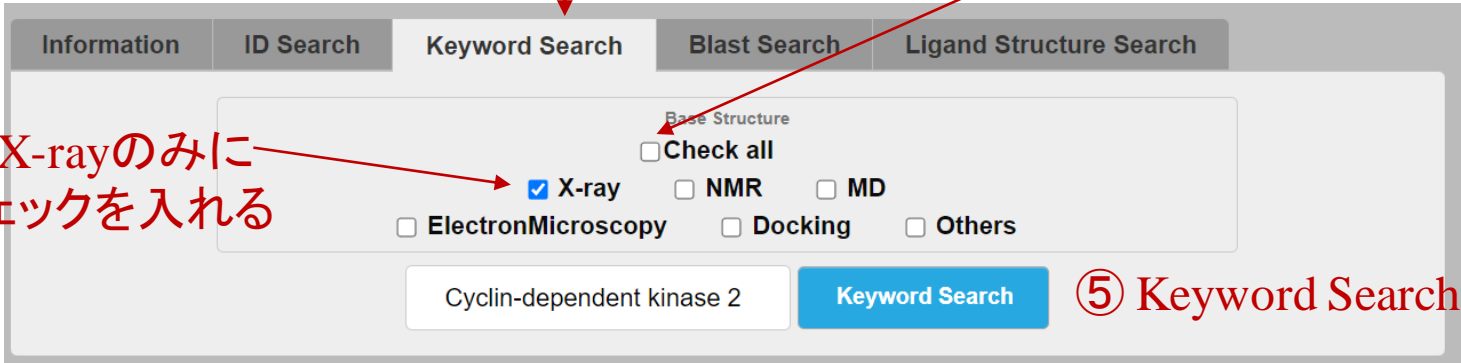
ダウンロードしたいデータ(項目)にチェックを付ける

Ligand Interaction

- **Summary for all items :**
検索でヒットした全結果の Summary
- **Summary for checked items :**
チェックした項目のみの Summary
- **Calculation Data :**
チェックした項目の計算データ全部 (*.zip)
 - logファイル
 - pdbファイル
 - 出力ファイル
 - その他の計算データ
- **CheckPoint File :**
FMO計算のチェックポイントファイル (*.cpf)

下記の6つ計算データのsummary.csvファイルをダウンロードしたい

- FMODDB ID: 666RZ (PDB ID: 4FKL)
- FMODDB ID: R55K8 (PDB ID: 4FKI)
- FMODDB ID: 7GGZK (PDB ID: 4FKQ)
- FMODDB ID: M332Z (PDB ID: 4FKR)
- FMODDB ID: 9GG22 (PDB ID: 4FKS)
- FMODDB ID: J33R9 (PDB ID: 4FKW)



① Keyword Searchタブをクリック

② Check allをクリック (→すべてのチェックが外れる)

③ X-rayのみにチェックを入れる

④ 「Cyclin-dependent kinase 2」または「Cycline kinase 2」を入力

⑤ Keyword Searchをクリック

④ 「Cyclin-dependent kinase 2」
または「Cycline kinase 2」を入力

下記の6つ計算データのsummary.csvファイルをダウンロードしたい

- FMODB ID: [666RZ](#) (PDB ID: 4FKL)
- FMODB ID: [R55K8](#) (PDB ID: 4FKI)
- FMODB ID: [7GGZK](#) (PDB ID: 4FKQ)
- FMODB ID: [M332Z](#) (PDB ID: 4FKR)
- FMODB ID: [9GG22](#) (PDB ID: 4FKS)
- FMODB ID: [J33R9](#) (PDB ID: 4FKW)

[666RZ](#)

⑥ 「666RZ」にチェックする

FMODB ID: 666RZ

Calculation Name: 4FKL-A-Xray327

Preferred Name: Cyclin-dependent kinase 2

PDB ID: [4FKL](#)

Chain ID: A

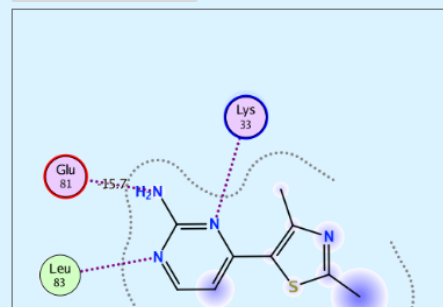
UniProt ID: [P24941](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2022-02-16

Reference: K. Takaba et al., Protein-Ligand Binding Affinity Prediction of CDK2 Inhibitors by Dynamically Averaged FMO-based Interaction Energy, To be published.

Ligand Interaction



⑦ 同様に、FMODB ID: [R55K8](#), [7GGZK](#), [M332Z](#), [9GG22](#), [J33R9](#) にもチェックする

下記の6つ計算データのsummary.csvファイルをダウンロードしたい

- FMODB ID: 666RZ (PDB ID: 4FKL)
- FMODB ID: R55K8 (PDB ID: 4FKI)
- FMODB ID: 7GGZK (PDB ID: 4FKQ)
- FMODB ID: M332Z (PDB ID: 4FKR)
- FMODB ID: 9GG22 (PDB ID: 4FKS)
- FMODB ID: J33R9 (PDB ID: 4FKW)

Criteria for Keyword Search
Keyword: Cyclin-dependent kinase 2

Base Structure: X-ray NMR MD ElectronMicroscopy Docking Others

Summary for all items(csv file)
 Summary for checked items(csv files)
 Caluculation Data(zip files; checked items up to 10 data)
 CheckPoint File(checked items up to 10 data)

⑧ ページ上部に戻り、「Summary for checked items(csv file)」を選択

⑨ Downloadをクリック



6つの計算データが入ったsummary.csvファイルがダウンロードできます

以上の方法でダウンロードしたファイルは、こちらからも入手できます。

- CDK2のX線結晶構造 (PDB: 4FKL, 4FKI, 4FKQ, 4FKR, 4FKS, 4FKW) の **summary.csv**

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/pub/CBI2022tut/>
 「チュートリアル(1)の配布Data」よりダウンロード

-生体高分子の認識機構解析：MD連携、核酸分子解析-
資料置き場

更新履歴

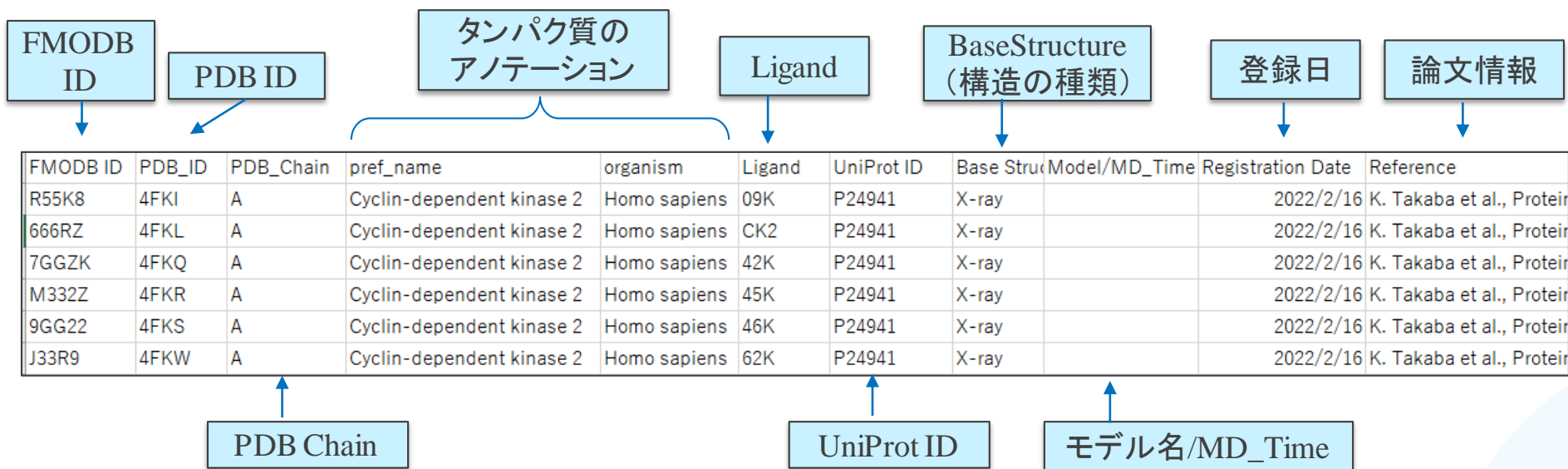
- 2022/10/17 資料を公開しました。

本チュートリアルに関する資料やソフトウェア

内容	リンク	メモ
チュートリアルの概要	link	年大会HPにある要旨と同じです。
チュートリアルへの参加方法(Zoomブレイクアウトルーム)	link	入室方法については、後日掲載します。
FMODBへのリンク	link	ここからFMODBへアクセスできます。
BioStation Viewer のダウンロードリンク	link	<ul style="list-style-type: none"> チュートリアル(1)ではBioStation ViewerLite_Open1.0です。 インストール方法はリンク先のマニュアルを参照ください。
1. Introduction: はじめに		
2. <チュートリアル(1)資料> FMODBの紹介、動的平均FMOリガンド-タンパク質間相互作用解析	link	チュートリアル(1)の説明資料(PDF)です。
チュートリアル(1)の配布Data	link	チュートリアル(1)で使用するIFIE/PIEDAのSummaryファイル(CSV, Excel)です。
3. <チュートリアル(2)資料> FMODBを活用したリガンド-核酸-タンパク質間相互作用解析	link	チュートリアル(2)の説明資料(PDF)です。
チュートリアル(2)の配布Data	link	チュートリアル(2)で使用するラダー図(PPT)です。
4. Conclusion: まとめ		

チュートリアル(1)の配布Data
 ┌ IFIE_PIEDA(CSV)/
 └ ┌ summary.csv

結果ページからダウンロードできる **summary.csv** には以下のデータが入っている



Optimization	Restraint	Procedure	FMO method
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)
MOE:Amber10:EHT	OptH	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219	FMO2-MP2/6-31G(d)

- 入力構造のモデリング条件
- Optimization: 最適化方法
 - Restraint: 拘束条件
- FMO計算
- Procedure: 自動/手動
 - FMO method: 計算レベル

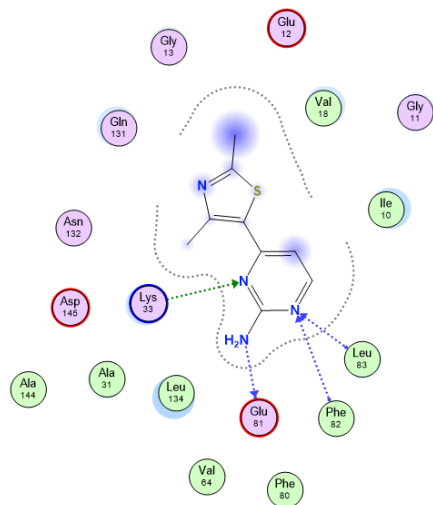
結果ページからダウンロードできる **summary.csv** には以下のデータが入っている

分子系のTotal Energy

IFIE SUM
(IFIEの総和)

各エネルギー成分
(ES,EX,CT+mix,DI)の総和

FMO2-HF:Total_energy	FMO2-MP2:Total_energy	IFIE_SUM	PIEDA_SUM_ES	PIEDA_SUM_EX	PIEDA_SUM_CT_mix	PIEDA_SUM_DI_MP2
-118716.2106	-119066.9346	-88.0118	-61.7804	61.2762	-29.2669	-58.2407
-118490.5962	-118839.9462	-74.7069	-48.572	31.9722	-17.8723	-40.2348
-119068.3082	-119419.2781	-149.5649	-108.0235	70.165	-36.3043	-75.4021
-119400.905	-119751.769	-129.6296	-87.3699	58.8621	-30.199	-70.9228
-118640.8555	-118989.4471	-113.3834	-82.061	69.4146	-29.2041	-71.5329
-119249.3892	-119600.7654	-155.022	-115.104	72.2939	-33.0167	-79.1952



IFIE-SUM(kcal/mol) :
リガンド分子に指定したフラグメントとそれ以外のフラグメントの相互作用を合計したもの (IFIEの総和)

(Ligand - 残基1のIFIE) +
(Ligand - 残基2のIFIE) +
(Ligand - 残基3のIFIE) + ...

PIEDA_SUM_ES,
PIEDA_SUM_EX,
PIEDA_SUM_CT_mix,
PIEDA_SUM_DI_MP2(kcal/mol)
も同様に、リガンドフラグメント-それ以外のフラグメントの各成分の相互作用 (ES, EX, CT+mix, DI) をそれぞれ足し合わせたもの

化合物間のIFIE-SUMを比較する事で、構造活性相関等にも利用可能

ヒットした結果から個々の計算データを詳しく確認したい場合は、FMO DB IDをクリックすると詳細ページにジャンプする

[666RZ](#)



[詳細ページへ](#)

FMO DB
ID

FMO DB ID: 666RZ

Protein Name: 4FKL-A-Xray327

Protein Name: Cyclin-dependent kinase 2

PDB ID: [4FKL](#)

Chain ID: A

UniProt ID: [P24941](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2022-02-16

Reference: K. Takaba et al., Protein-Ligand Binding Affinity Prediction of CDK2 Inhibitors by Dynamically Averaged FMO-based Interaction Energy, To be published.

Modeling method

Optimization: MOE:Amber10:EHT

Restraint: OptH

Procedure: Auto-FMO protocol ver. 1.20191219

FMO calculation

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

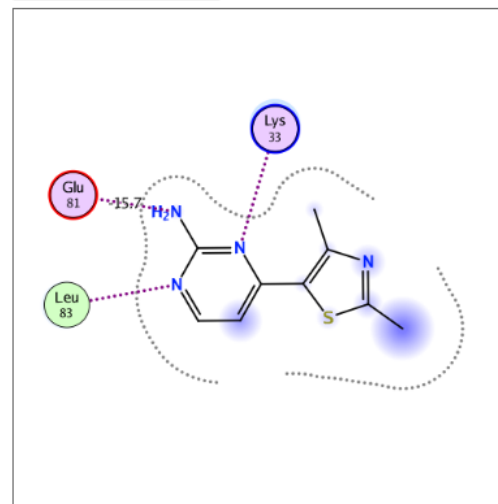
FMO2-HF: Total energy (hartree): -118490.596179

FMO2-MP2: Total energy (hartree): -118839.946233

Ligand binding energy (frag 1-298 : frag 299)

IFIE [kcal/mol]	PIEDA [kcal/mol]				Charge transfer value [e]
IFIE SUM	ES	EX	CT+mix	DI(MP2)	q(I=>J)
-74.7069	-48.5720	31.9722	-17.8723	-40.2348	-0.0046

Ligand Interaction



Ligand:CK2

詳細ページではその計算データの詳細や、簡単なIFIE/PIEDAグラフ機能使用可能

FMODB ID: 666RZ

Calculation Name: 4FKL-A-Xray327

Preferred Name: Cyclin-dependent kinase 2

Target Type: SINGLE PROTEIN

Ligand Name: 4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)pyrimidin-2-amine

ligand 3-letter code: CK2

PDB ID: [4FKL](#)

Chain ID: A

ChEMBL ID: [CHEMBL301](#)

UniProt ID: [P24941](#)

Base Structure: X-ray

Registration Date: 2022-02-16

Reference: K. Takaba et al., Protein-Ligand Binding Affinity Prediction of CDK2 Inhibitors by Dynamically Averaged FMO-based Interaction Energy, To be published.

DOI:

[IFIE MAP](#)

[Download Files](#)

Modeling method

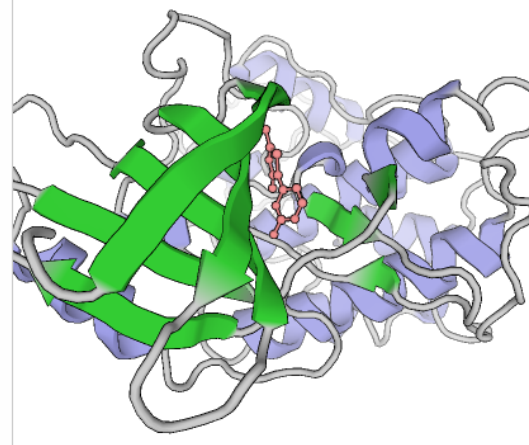
Optimization	MOE:Amber10:EHT
Restraint	OptH
Protonation	MOE:Protonate 3D
Complement	MOE:Homology Modeling
Water	No
Procedure	Auto-FMO protocol ver. 1.20191219

タンパク質に関する情報や
他のサイトへのリンク

入力構造の
モデリング条件

3D Structure

構造の3D図

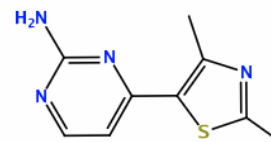


[Snapshot](#)

Ligand structure

CK2

リガンドの2D図



詳細ページではその計算データの詳細や、簡単なIFIE/PIEDAグラフ機能使用可能

FMO calculation

FMO method	FMO2-MP2/6-31G(d)
Fragmentation	Auto
Number of fragment	299
LigandCharge	
Software	MIZUHO/ABINIT-MP 3.0

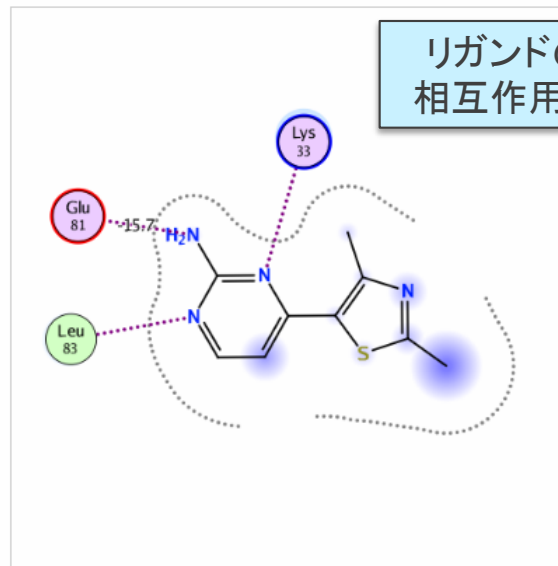
FMO計算条件
(基底関数, Software等)

Total energy (hartree)

FMO2-HF: Electronic energy	-4522363.772615
FMO2-HF: Nuclear repulsion	4403873.176436
FMO2-HF: Total energy	-118490.596179
FMO2-MP2: Total energy	-118839.946233

分子系の
Total Energy

Ligand Interaction



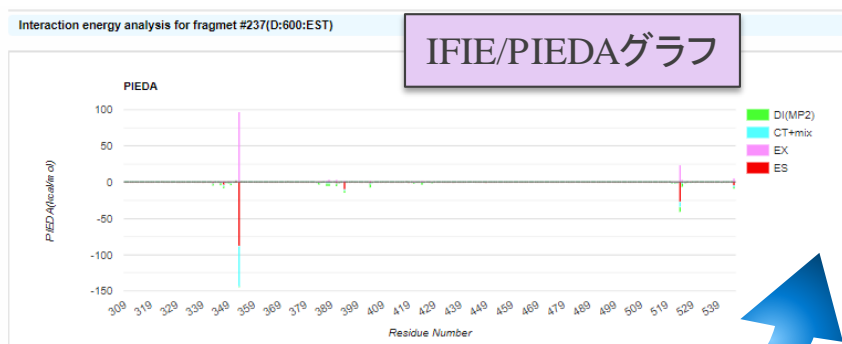
Ligand binding energy (frag 1-298 : frag 299)

IFIE [kcal/mol]	PIEDA [kcal/mol]				Charge transfer value [e]	
	ES	EX	CT+mix	DI(MP2)	q(l=>J)	
-74.7069	-48.5720	31.9722	-17.8723	-40.2348	-0.0046	

IFIE SUMと、
PIEDAによるBinding energy
(リガンド結合、PPI)

詳細ページの下部にはその複合体の相互作用エネルギー(IFIE, PIEDA)をグラフ表示
 できる簡易解析機能がある

➡ 次のチュートリアルで使い方を詳しく説明



IFIE/PIEDA表

frag_Num	Chain	Res #	RES	FCHARGE	q_Mulliken	q_NPA	DIST	Total	ES	EX	CT+mix	DI(MP2)	q(I=>J)
35	D	343	MET	0	0.032		2.873	-4.018	-1.566	0.465	-0.900	-2.016	0.009
38	D	346	LEU	0	-0.012		2.547	-3.320	-0.580	0.833	-0.568	-3.005	0.001
39	D	347	THR	0	0.039		2.583	-7.592	-3.937	1.175	-1.684	-3.146	-0.022
40	D	348	ASN	0	-0.026		3.937	-0.339	-0.173	0.002	-0.009	-0.159	0.000
41	D	349	LEU	0	-0.047		2.837	-0.778	0.611	0.185	-0.344	-1.231	0.002
42	D	350	ALA	0	0.022		2.500	-2.899	-0.700	1.177	-0.942	-2.435	0.000
43	D	351	ASP	-1	-0.873		3.506	0.038	0.193	0.051	0.061	-0.267	0.001
45	D	353	GLU	-1	-0.733		1.217	-47.354	-88.074	97.346	-55.884	-0.743	-0.172
75	D	383	TRP	0	0.039		3.932	-0.401	0.055	0.002	-0.037	-0.421	0.000
76	D	384	LEU	0	0.043		2.372	-2.017	-0.035	1.060	-0.446	-2.596	-0.003
77	D	385	GLU	-1	-0.847		4.965	0.352	0.479	-0.001	-0.002	-0.124	0.000
79	D	387	LEU	0	-0.011		2.514	-3.526	-0.071	2.232	-1.507	-4.180	0.005
80	D	388	MET	0	-0.060		2.170	-2.760	0.810	2.151	-1.345	-4.376	-0.009
81	D	389	ILE	0	-0.014		3.827	0.145	0.323	0.005	0.021	-0.204	0.000
83	D	391	LEU	0	-0.007		2.150	-1.997	-1.287	3.468	-0.910	-3.269	0.000
84	D	392	VAL	0	-0.006		4.395	-0.897	-0.762	0.000	-0.026	-0.109	0.000
86	D	394	ARG	1	0.833		2.155	-11.760	-10.245	2.332	-1.566	-2.280	0.017
96	D	404	PHE	0	0.017		2.550	-5.448	-1.234	2.345	-1.297	-5.262	0.015
97	D	405	ALA	0	0.041		4.999	-0.247	-0.192	-0.001	-0.007	-0.048	0.000
113	D	421	MET	0	-0.007		3.035	-1.800	-0.607	1.178	-0.464	-1.908	-0.001
116	D	424	ILE	0	0.021		2.089	-0.912	-0.388	2.354	-0.531	-2.347	0.002
117	D	425	PHE	0	0.026		3.866	-0.100	0.411	0.002	-0.048	-0.464	0.000
120	D	428	LEU	0	0.058		2.645	-0.960	0.003	0.305	-0.188	-1.080	0.000
213	D	521	GLY	0	0.029		2.775	-1.200	-0.487	0.430	-0.412	-0.731	0.000
214	D	522	MET	0	0.047		3.360	-1.919	-0.483	0.068	-0.512	-0.993	-0.006
216	D	524	HIS	0	-0.017		1.738	-17.446	-26.956	23.329	-7.389	-6.431	-0.051
217	D	525	LEU	0	0.021		2.392	-3.580	-0.396	3.580	-1.652	-5.112	0.005
218	D	526	TYR	0	0.058		3.304	-0.479	-0.690	0.190	0.607	-0.586	0.003
220	D	528	MET	0	-0.011		3.616	0.277	0.571	0.001	-0.046	-0.250	0.000
232	D	540	LEU	0	-0.013		4.360	-0.243	0.003	0.000	-0.014	-0.232	0.000
238	D	60	HOH	0	-0.017		2.013	-3.009	-4.446	5.711	-2.036	-2.227	0.012

IFIE/PIEDAグラフ・表を表示するための設定部分

Base fragment(s) of PIEDA/IFIE: Single fragment Multi fragments
 237(D:600:EST)Lignac

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

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

Fragment charge [e]: FCHARGE, q_Mulliken, q_NPA, q(I=>J)

Residue: Res #, RES

Sort: ascending

X Axis Label: Residue Number

Y Axis Max, Y Axis Min

Display: ES EX CT+mix DI(MP2)

Submit

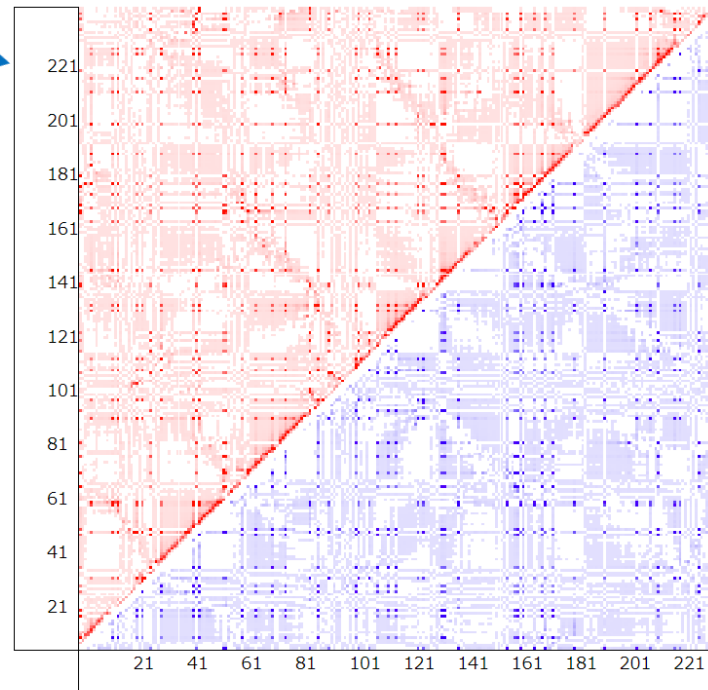
FMODB ID: 5P4NP
Calculation Name: 1ERE-D-Xray7
Preferred Name: Estrogen receptor alpha
Target Type: SINGLE PROTEIN
Ligand Name: estradiol
ligand 3-letter code: EST
PDB ID: [1ERE](#)
Chain ID: D
ChEMBL ID: [CHEMBL206](#)
UniProt ID: [P03372](#)
Base Structure: X-ray
Registration Date: 2017-02-24
Reference: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

詳細ページからIFIE MAPをクリックすると
 フラグメント間の相互作用をMAPで確認できる

IFIE_MAP

CalculationName:1ERE-D-Xray7

FMODBID:5P4NP



IFIE MAP

Download Files

Modeling method

Optimization	MOE:Amber10EHT
Restraint	OptH

Value

IFIE |MP2

Color

Color(+) min 0 max 20

Color(-) min -20 max 0

Zoom

I_min 1 I_max 238

J_min 1 J_max 238

Apply

Reset

Zoom機能:
 一部のフラグメントだけ見
 たい場合は、フラグメントの
 範囲を指定可能

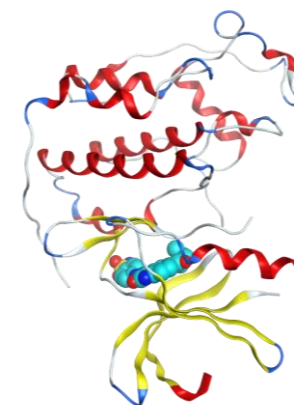
1. FMODBの紹介

- FMODBが提供する機能の紹介と基本操作
 - FMO計算データの様々な検索方法
 - IFIE/PIEDAデータのダウンロード方法



2. 新機能の紹介:

- MD snapshotから得られた一連のFMO計算データセットを用いた相互作用解析
 - [題材]サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2)のMD snapshotを使用したFMO計算データ
 - 構造揺らぎを考慮した動的平均FMO相互作用エネルギーと実験値との相関を導出



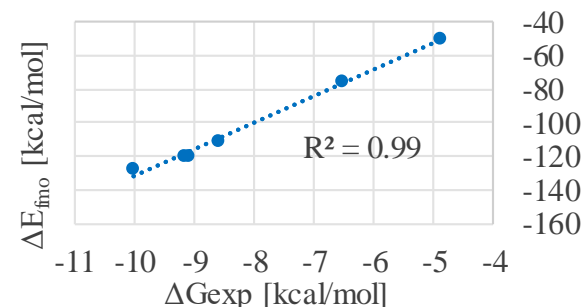
[M. Araki et al.,
J. Chem. Inf. Model., 56, 2445–2456,
2016.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00398>

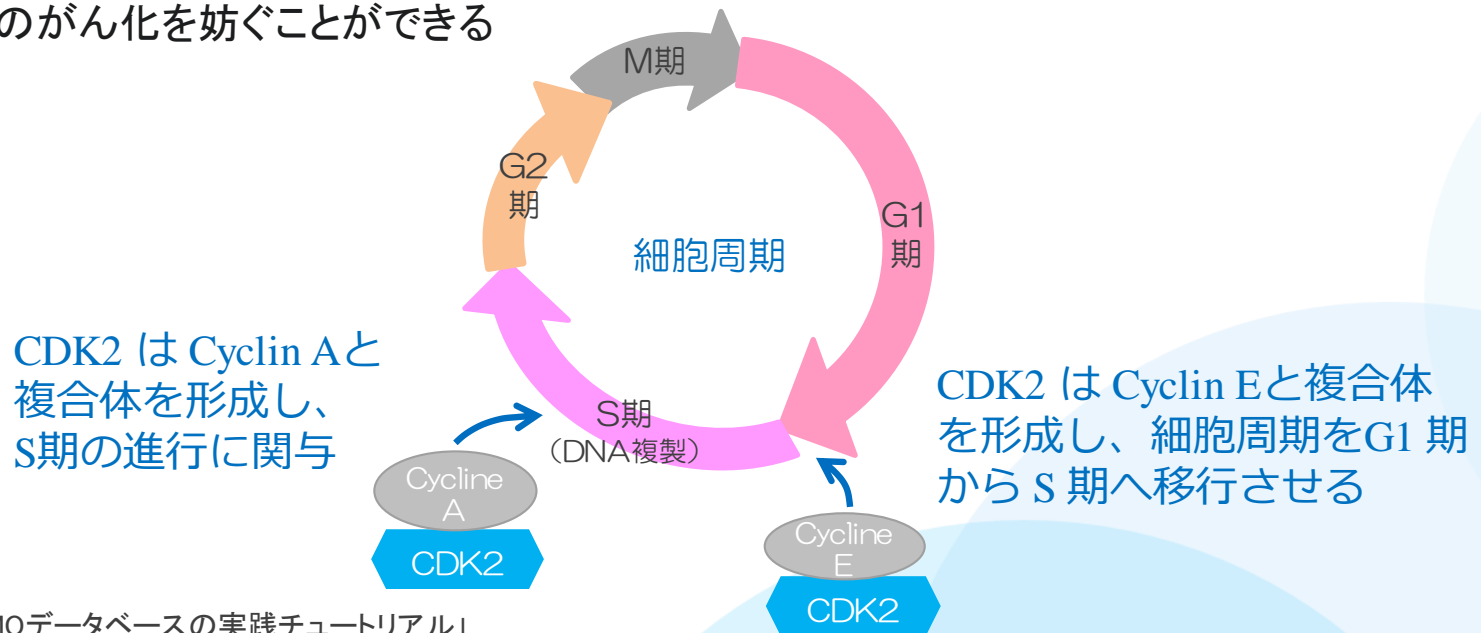
[Takaba K, Watanabe C et al.,
Journal of Computational Chemistry,
43(20), 1362-1371, 2022,

<https://doi.org/10.1002/jcc.26940>

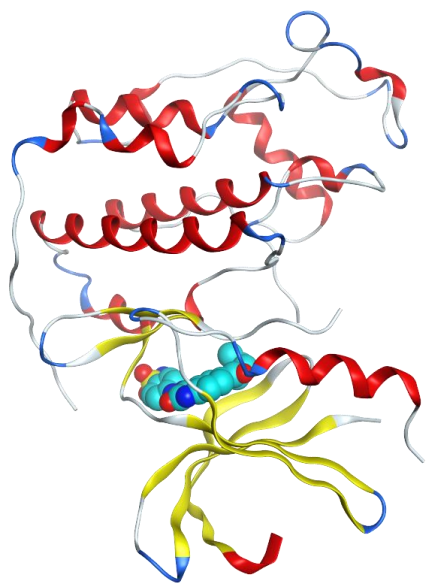
相関(実験値vs. FMO相互作用エネルギー)



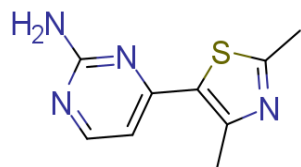
- サイクリン依存性キナーゼ (CDK) ファミリーに属するセリン/スレオニンキナーゼ
- サイクリンとCDK2が結合することにより、細胞周期の期 (phase) を進める役割を果たす
 - リン酸化によりCDK2が活性化することで、細胞周期が進む
- 活性化と調節異常は腫瘍増殖に関連しており、抗がん剤の開発候補である
 - 阻害剤と結合するとS期に移行しなくなり (G1/S 期チェックポイント)、DNAに損傷を受けた細胞のがん化を妨ぐことができる



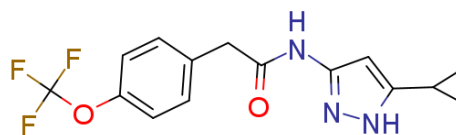
- CDK2の6つのATP競合阻害剤
 - CS12, CS9, CS242, CS245, CS246, CS262(中性リガンド)



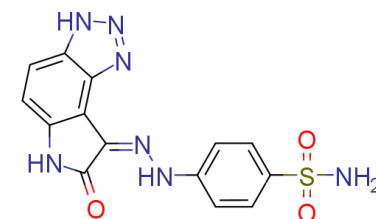
PDB: 4FKW



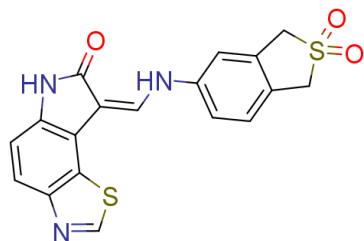
CS12 (PDB ID: 4FKL)
MW = 206.3



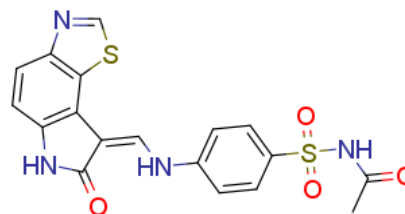
CS9 (PDB ID: 4FKI)
MW = 325.3



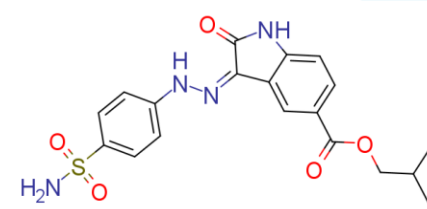
CS242 (PDB ID: 4FKQ)
MW = 357.4



CS245 (PDB ID: 4FKR)
MW = 383.4



CS246 (PDB ID: 4FKS)
MW = 414.5



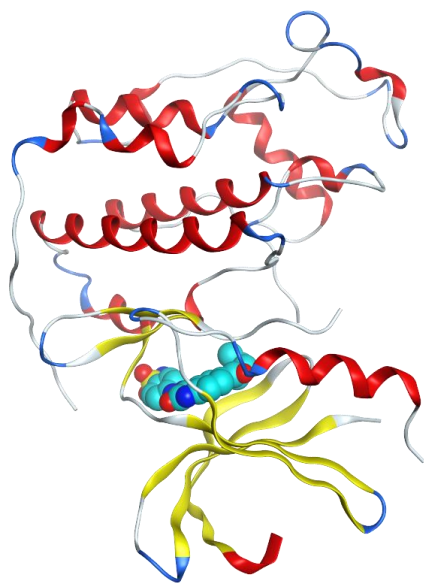
CS262 (PDB ID: 4FKW)
MW = 416.5

- Community Structure–Activity Resource (CSAR)データベースから取得

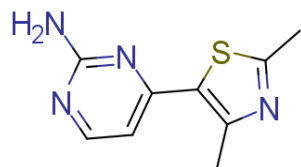
Binding free energy (Experiment)

$$\Delta G_{exp} = -RT \ln(1/K_d)$$

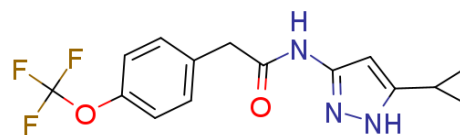
R: ガス定数
T: 絶対温度



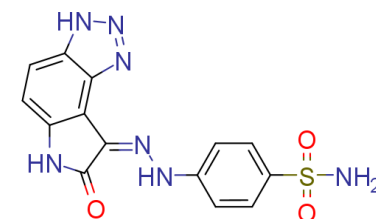
PDB: 4FKW



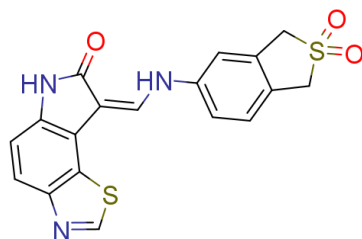
CS12 (PDB ID: 4FKL)
MW = 206.3
 $\Delta G_{exp} = -4.88$ [kcal/mol]



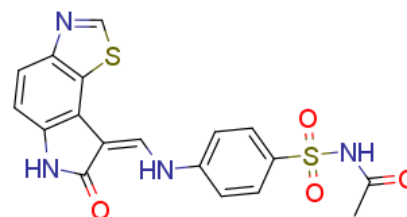
CS9 (PDB ID: 4FKI)
MW = 325.3
 $\Delta G_{exp} = -6.50$ [kcal/mol]



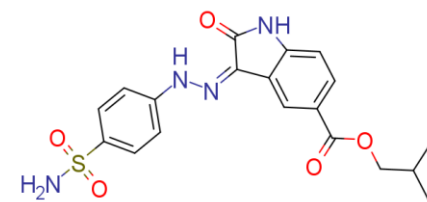
CS242 (PDB ID: 4FKQ)
MW = 357.4
 $\Delta G_{exp} = -8.56$ [kcal/mol]



CS245 (PDB ID: 4FKR)
MW = 383.4
 $\Delta G_{exp} = -9.06$ [kcal/mol]



CS246 (PDB ID: 4FKS)
MW = 414.5
 $\Delta G_{exp} = -9.15$ [kcal/mol]



CS262 (PDB ID: 4FKW)
MW = 416.5
 $\Delta G_{exp} = -10.00$ [kcal/mol]

Arakiらによって実行されたMDシミュレーションの詳細

- 初期構造

- Modellarによる側鎖の補完とMOEによる構造準備
- pH 7.0でプロトン化
- リガンドの原子部分電荷: RESP モデル
- リガンドの最適化: Hartree–Fock (HF)/6-31G* level

- MDシミュレーション(GROMACS 4)

- 計算条件:

- 力場:

- タンパク質とイオン: Amber f99力場
- リガンド: GAFF力場
- 水: TIP3Pモデル

- 温度: 298 K, 圧力: 1 bar

- シミュレーション時間: 50 ns → 5セットのプロダクトランを実行

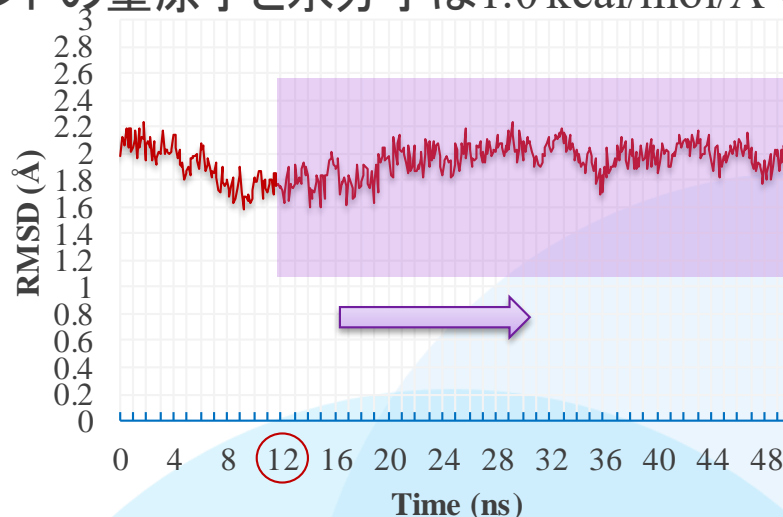
- 2psごとに構造をサンプリング (サンプリング数: 500/ns)

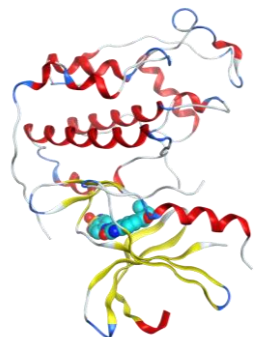
[M. Araki et al.,
“The Effect of Conformational Flexibility on Binding Free Energy Estimation between Kinases and Their Inhibitors”, *J. Chem. Inf. Model.*, 56, 2445–2456 (2016).
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00398>]

Takabaらによって実行されたFMO計算の詳細

- MD snapshotの抽出
 - 50nsのプロダクトランの12ns以降で、2nsごとに抽出
 - 12ns, 14ns, 16ns, ..., 50ns = 20個
 - 1個のタンパク質-リガンド複合体で、100個ずつのMD snapshot
 - 20個のsnapshot × 5試行 = 100
 - 全snapshotはMOEの古典的なMM力場 (AMBER:10EHT) で最適化
- FMO計算
 - タンパク質の重原子を拘束、リガンドの重原子と水分子は1.0 kcal/mol/Åで拘束
 - FMO:FMO2-MP2/6-31G* level

[Takaba K, Watanabe C et al., “ Protein–ligand binding affinity prediction of cyclin-dependent kinase-2 inhibitors by dynamically averaged fragment molecular orbital-based interaction energy ”, *Journal of Computational Chemistry*, 43(20), 1362-1371, 2022/7/30, <https://doi.org/10.1002/jcc.26940>]





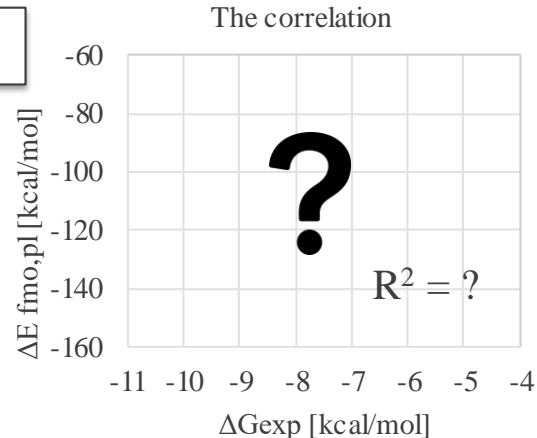
各構造を
FMO計算



IFIE-SUM

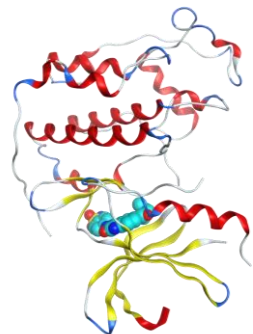


FMO ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)



MD計算



MD snapshot
をFMO計算



動的平均
IFIE-SUM

DA-FMOベースの ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)

リガンドのFMOによる相互作用エネルギー

Total IFIE :

フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE, PIE)

$$\Delta \tilde{E}_{IJ} = \underbrace{\Delta E_{IJ}^{ES}}_{\substack{\text{静電} \\ \text{相互作用}}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{EX}}_{\substack{\text{交換反発} \\ \text{相互作用}}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{CT+mix}}_{\substack{\text{電荷移動} \\ \text{相互作用}}} + \underbrace{\Delta E_{IJ}^{DI}}_{\substack{\text{分散力} \\ \text{相互作用}}}$$

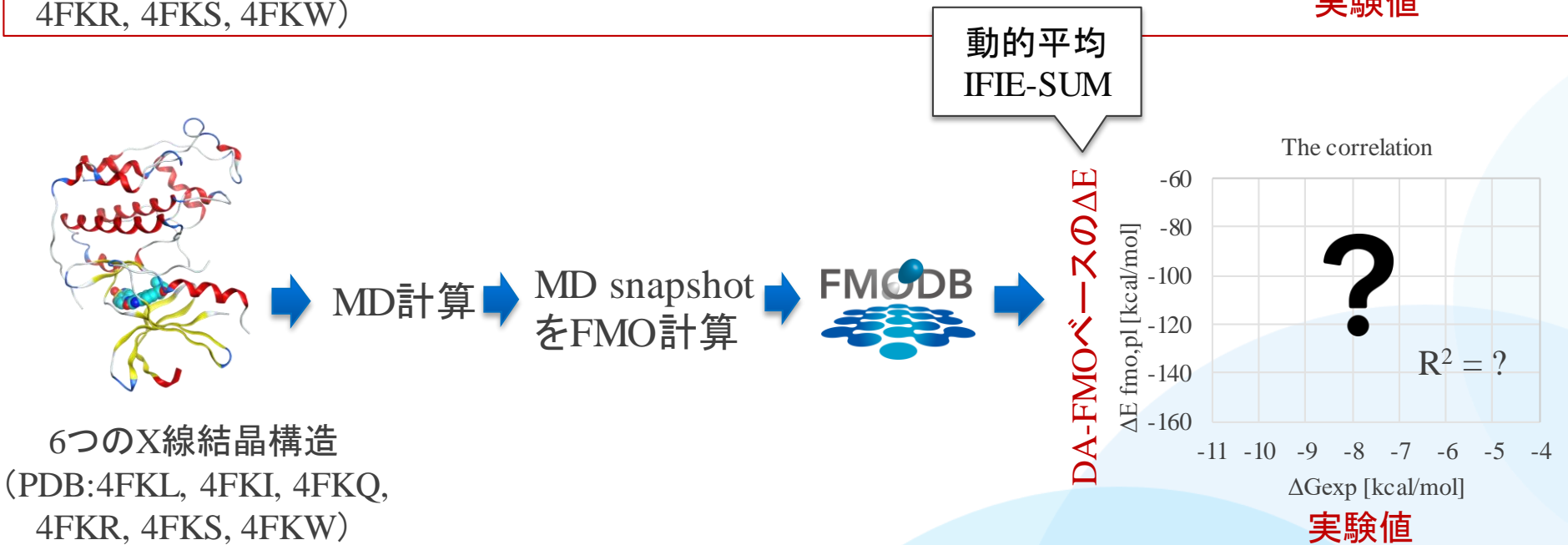
リガンドのDA-FMOベースの相互作用エネルギー

動的平均 (DA-FMO) 相互作用エネルギー

$$\langle \Delta E^{FMO} \rangle = \langle \Delta E^{FMO} \rangle_{pl} + \langle \Delta E^{FMO} \rangle_{wl} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\Delta E_i^{FMO})$$

タンパク質-リガンドの IFIE
水-リガンドの IFIE

i : MD snapshotのインデックス
N : MD snapshotの総数



- ① CDK2のX線結晶構造 (PDB: 4FKL, 4FKI, 4FKQ, 4FKR, 4FKS, 4FKW) の **summary.csv**ファイルと**相関グラフ_CDK2_X-ray.xlsx**をダウンロード (p20~p23参照)

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/pub/CBI2022tut/>

チュートリアル(1)の配布Data

- ├ 相関グラフ_CDK2_X-ray.xlsx
- ├ IFIE_PIEDA(CSV)/
 - └ summary.csv

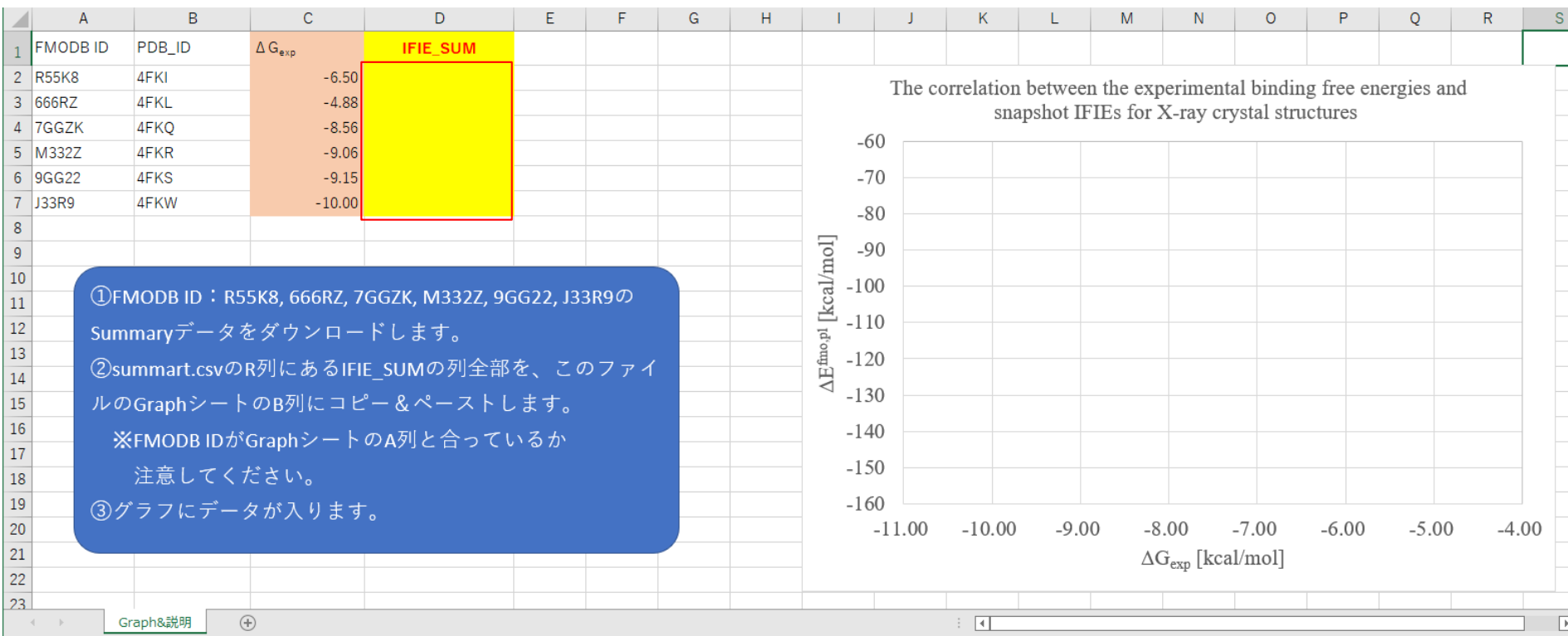
- ② **summary.csv**をExcelで開き、R列にある「**IFIE_SUM**」の値をコピー

R列:IFIE_SUM

	A	B	C	O	P	Q	R	S	T	U	V
1	FMO DB ID	PDB_ID	PDB_Chain	FMO method	FMO2-HF:Total_energy	FMO2-MP2:Total_energy	IFIE_SUM	PIEDA_SUM_ES	PIEDA_SUM_EX	PIEDA_SUM_CT_mix	PIEDA_SUM_DI_MP2
2	R55K8	4FKI	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-118716.2106	-119066.9346	-88.0118	-61.7804	61.2762	-29.2669	-58.2407
3	666RZ	4FKL	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-118490.5962	-118839.9462	-74.7069	-48.572	31.9722	-17.8723	-40.2348
4	7GGZK	4FKQ	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-119068.3082	-119419.2781	-149.5649	-108.0235	70.165	-36.3043	-75.4021
5	M332Z	4FKR	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-119400.905	-119751.769	-129.6296	-87.3699	58.8621	-30.199	-70.9228
6	9GG22	4FKS	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-118640.8555	-118989.4471	-113.3834	-82.061	69.4146	-29.2041	-71.5329
7	J33R9	4FKW	A	FMO2-MP2/6-31G(d)	-119249.3892	-119600.7654	-155.022	-115.104	72.2939	-33.0167	-79.1952

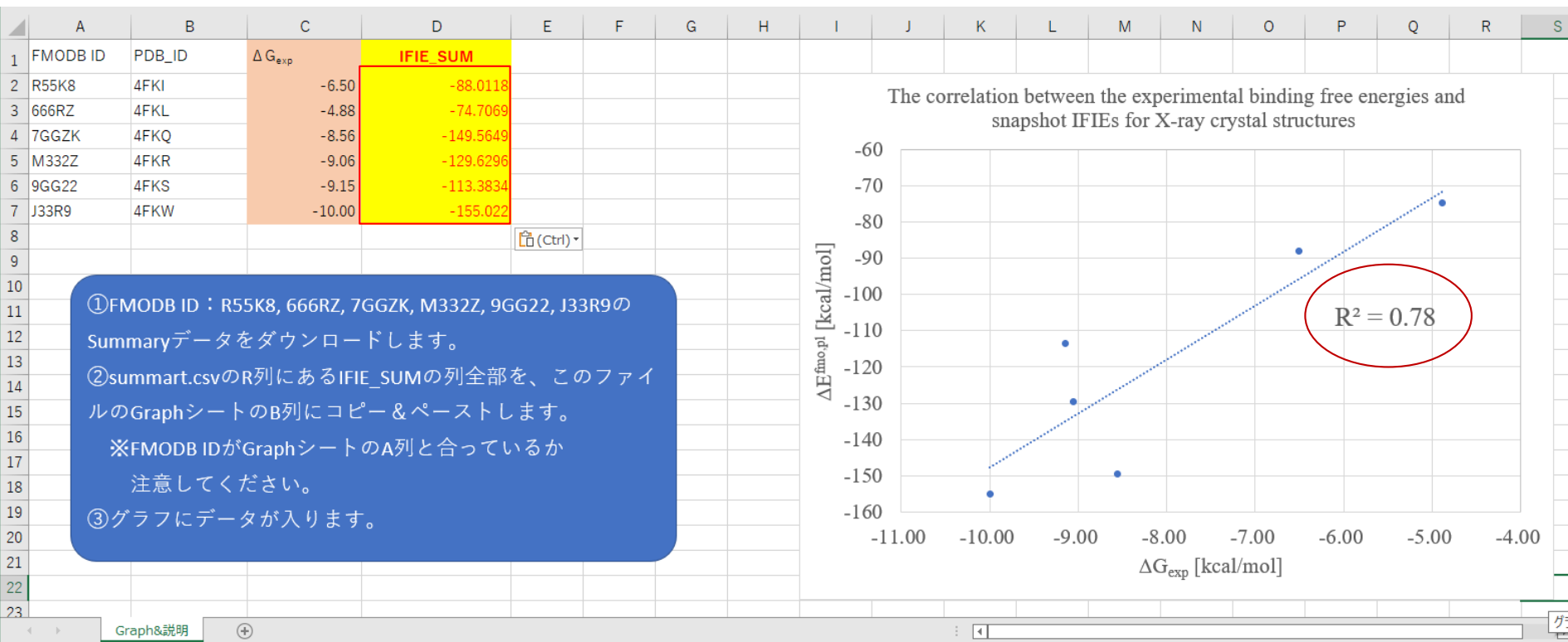
IFIE_SUMの値をCopy

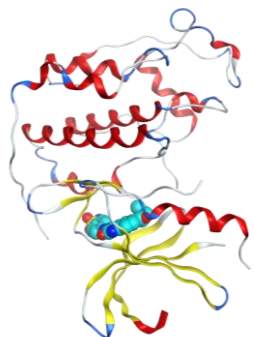
- ③ 相関グラフ_CDK2_X-ray.xlsxファイルをExcelで開き、あらかじめ実験値 (ΔG_{exp})が入っているので、②でCopyしたIFIE_SUMの値を、D列 (IFIE_SUM) に張り付ける (※FMO DB IDがきちんと対応しているか注意してください)



- ④ CDK2のX線結晶構造を使用してFMO計算した相互作用エネルギー (IFIE_SUM) と実験値との相関グラフが作成される

➡ $R^2 = 0.78$





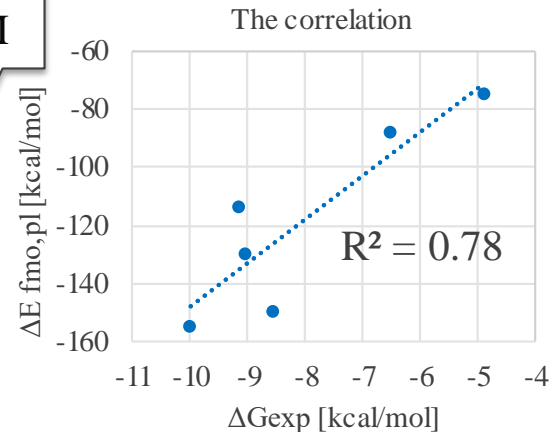
各構造を
FMO計算



IFIE-SUM



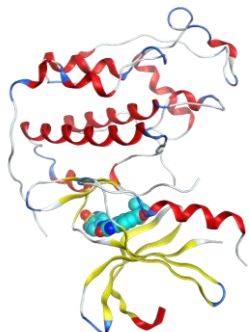
FMO ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)

動的平均
IFIE-SUM



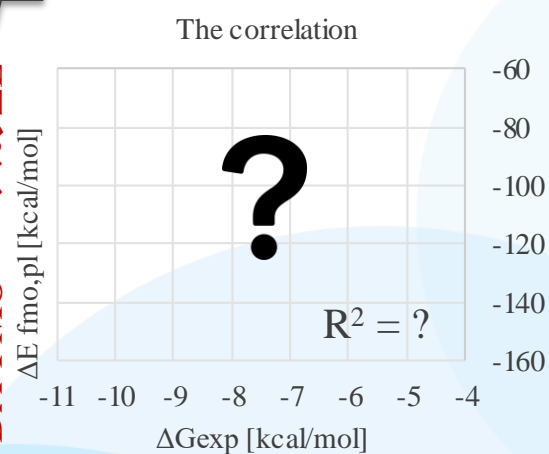
MD計算



MD snapshot
をFMO計算



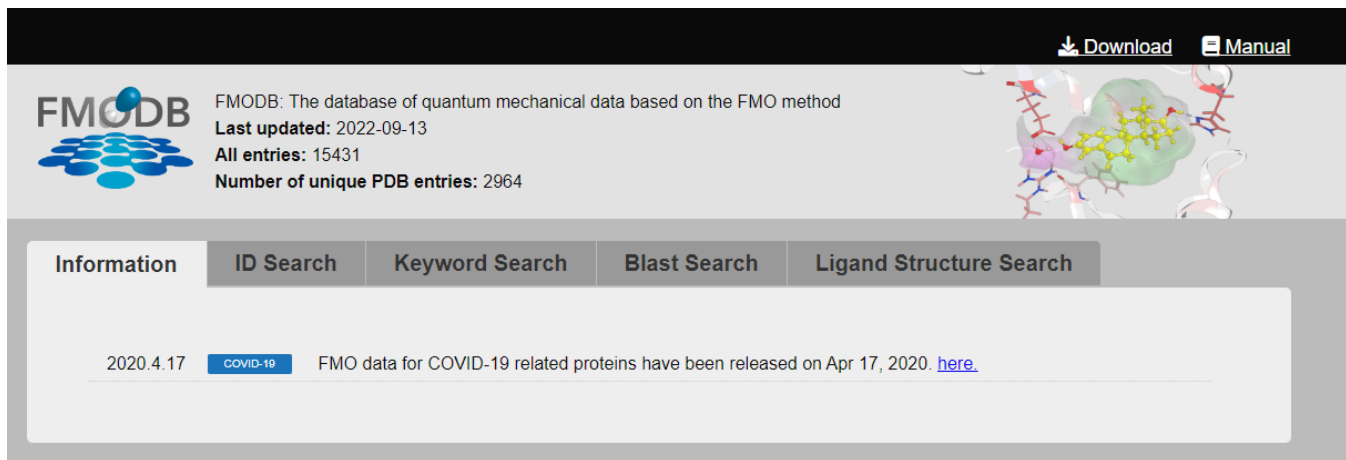
DA-FMOベースの ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)

① Topページの左のCategoryから、MD All Entriesをクリック



FMODB The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-09-13
 All entries: 15431
 Number of unique PDB entries: 2964

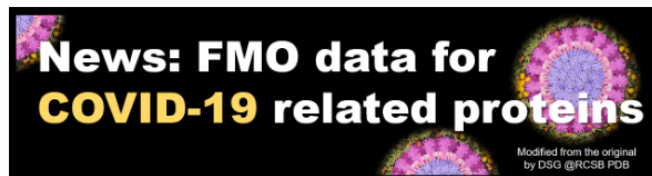
Information ID Search Keyword Search Blast Search Ligand Structure Search

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

Category

- [COVID-19\(830\)](#)
- [X-ray All Entries\(3690\)](#)
- [NMR All Entries\(104\)](#)
- [MD All Entries](#)**
- [ElectronMicroscopy All Entries\(51\)](#)
- [Docking All Entries\(\)](#)
- [Others All Entries\(\)](#)

① MD All Entries
をクリックする



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](#)
 UniProt ID Search: P03372 [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Target): Estrogen receptor alpha [Set Value Of Input](#)
 Keyword Search(Ligand): NHI [Set Value Of Input](#)
 Blast Search: Sequence of 3RIN / E-Value Cutoff E-148 [Set Value Of Input](#)

MD snapshotをFMO計算したデータの一覧がCalculation Nameごとに表示される

FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method.
Last updated: 2019-08-13
All entries: 3356
Number of unique PDB entries: 3356

[Download](#) [Manual](#)

PDB ID

Show 50 entries

Ligand

MDのシミュレーション時間

entry数

登録日

Search:

右上のSearchボックスから、PDBなどで絞り込み表示が可能

Name	PDB	Ligand	MD Time	Number of Entries	Registration Date	Reference
1L2Y-A-MD4	1L2Y		100 - 100000 ps	991	2018-02-27	
1L2Y-A-MD49	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-09	
1L2Y-A-MD50	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-09	
1L2Y-A-MD51	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-09	
1L2Y-A-MD52	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-09	
1L2Y-A-MD53	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1L2Y-A-MD54	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1L2Y-A-MD55	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1L2Y-A-MD56	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1L2Y-A-MD57	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1L2Y-A-MD58	2OTU		100 - 100000 ps	1000	2019-08-13	
1UBQ-A-MD61	1UBQ		1 - 10000 fs	446	2019-08-21	
2AXA-A-MD59	2AXA	FHM	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	
3B5R-A-MD59	3B5R	B5R	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	
3B66-A-MD59	3B66	B66	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	
3B67-A-MD59	3B67	B67	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	
3B68-A-MD59	3B68	B68	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	
3RLJ-A-MD59	3RLJ	RLJ	10100 - 11000 ps	10	2019-08-13	

Calculation Name :
[PDB ID]-[Chain]-MD[モデル番号]

MD snapshot + FMOの計算データ一式ごとにモデル番号が付けられている

[論文情報](#)

第29回FMO研究会「FMOデータベースの実践チュートリアル」

46

- ② 右上のSearchボックスに「4FK」と入力すると、PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ, 4FKR, 4FKS, 4FKWの計算データに絞り込まれる
- ③ 表の中から「4FKL-AB-MD339」を選択する

FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method

Last updated: 2022-10-14

All entries: 17641

Number of unique PDB entries: 3356

[Download](#)
[Manual](#)

② 4FKと入力

Show entries

Search:

Name	PDB	Ligand	MD Time	Number of Entries	Registration Date	Reference
4FKG-AB-MD328	4FKG	LIG	12 - 50 ns	100	2022-02-22	K. Takaba et al., Protein-Ligand Binding /
4FKI-AB-MD329	4FKI	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-01	
4FKL-AB-MD339	4FKL	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-01	
4FKQ-AB-MD334	4FKQ	LIG	12 - 50 ns	100	2022-08-10	K. Takaba et al., Protein-ligand binding a
4FKR-AB-MD335	4FKR	LIG	12 - 50 ns	100	2022-08-19	K. Takaba et al., Protein-ligand binding a
4FKS-AB-MD340	4FKS	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-05	K. Takaba et al., Protein-ligand binding a
4FKW-AB-MD341	4FKW	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-08	K. Takaba et al., Protein-ligand binding a

Showing 1 to 7 of 7 entries (filtered from 28 total entries)

Previous

Next

③ 「4FKL-AB-MD339」を選択

PDB:4FKLのMD+FMOの計算データのページにジャンプする

PDB:4FKLのMD snapshotをFMO計算した計算データ一式 (CalculationName: **4FKL-AB-MD339**) をダウンロードするページ

FMO DB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
Last updated: 2022-10-14
All entries: 17641
Number of unique PDB entries: 3356

Download IFIE sum data (csv)

N Fragmnets

Numbers of multi fragments.(ex : 1-298)

M Fragmnets

Numbers of multi fragments.(ex : 299)

[Download the Results](#)

(takes about 1 min in a case with ~2700 fragments per)

[Fragment List](#)

④ **Fragment List**をクリックするとリガンドのフラグメント番号が調べられる

All Entries for 4FKL-AB-MD339

	FMO DB ID	Model	MD Time	MD Time Uint
1	3Q98L	md1_12ns	12	ns
2	J3L79	md1_14ns	14	ns
3	N19JQ	md1_16ns	16	ns
4	8254Y	md1_18ns	18	ns
5	GN6Z1	md1_20ns	20	ns
6	14787	md1_22ns	22	ns

※計算データごとにフラグメント番号が異なるため、「Fragment List」で必ず確認する

Fragment List

Fragment List : 3Q98L

Number of Fragments : 2690

Ligand Residue Name : CK2

Ligand Fragment Number : 299

[copy to a clipboard](#)

1(A:1:MET)

2(A:2:GLU)

3(A:3:GLY)

4(A:4:PHE)

5(A:5:GLN)

6(A:6:LYS)

7(A:7:VAL)

8(A:8:GLU)

9(A:9:LYS)

10(A:10:ILE)

11(A:11:GLY)

12(A:12:GLU)

13(A:13:GLY)

14(A:14:THR)

15(A:15:TYR)

16(A:16:GLY)

17(A:17:VAL)

18(A:18:VAL)

19(A:19:TYR)

20(A:20:LYS)

21(A:21:ALA)

22(A:22:ARG)

23(A:23:ASN)

24(A:24:LYS)

Ligandのフラグメント番号

PDB:4FKLのMD snapshotをFMO計算した計算データ一式 (CalculationName: **4FKL-AB-MD339**) をダウンロードするページ

FMODB The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-10-14
 All entries: 17641
 Number of unique PDB entries: 3356

Download IFIE sum data (csv)

N Fragmnets
 Numbers of multi fragments.(ex : 1-298)

M Fragmnets
 Numbers of multi fragments.(ex : 299)

Download the Results
 (takes about 1 min in a case with ~2700 fragments per entry)

[Fragment List](#)

⑥ Fragment Listを確認しながら
N Fragmentsにタンパク質のフラグメント番号「1-298」を入れる

⑤ M Fragmentsにリガンドのフラグメント番号「299」を入れる

⑦ Download the Resultsをクリックすると
4FKL-AB-MD339のIFIE/PIEDAデータが一括ダウンロードできる

Fragment List

286(A:286:PHE)
 287(A:287:GLN)
 288(A:288:ASP)
 289(A:289:VAL)
 290(A:290:THR)
 291(A:291:LYS)
 292(A:292:PRO)
 293(A:293:VAL)
 294(A:294:PRO)
 295(A:295:HIS)
 296(A:296:LEU)
 297(A:297:ARG)
298(A:298:LEU) ↑ タンパク質
 299(A:299:LIG)Lignad
 300(B:2:SOL)
 301(B:3:SOL)
 302(B:4:SOL)
 303(B:5:SOL)
 304(B:6:SOL)
 305(B:7:SOL)

【注意】ダウンロードには1~2分かかります

All Entries for 4FKL-AB-MD339

	FMODB ID	Model	MD Time	MD Time Uint
1	3Q98L	md1_12ns	12	ns
2	J3L79	md1_14ns	14	ns
3	N19JQ	md1_16ns	16	ns
4	8254Y	md1_18ns	18	ns
5	GN6Z1	md1_20ns	20	ns
6	1A787	md1_22ns	22	ns

MD snapshotのFMO計算の各データは
ここをクリックすると詳細ページにジャンプできる

ダウンロードされた「IFIE_4FKL-AB-MD339.csv」のファイルの内容

	A	B	C	D	E	F
1	FMO_DB_ID	Model	MD_Time	MD_Time_Uint	N_Fragments	M_Fragments
2	7GG5K	md1_12ns	12 ns		1-298	299
3	M33JZ	md1_14ns	14 ns		1-298	299
4	9GGK2	md1_16ns	16 ns		1-298	299
5	LJJ99	md1_18ns	18 ns		1-298	299

IFIE SUM

各エネルギー成分
(ES,EX,CT+mix,DI)の合計値

電荷情報

G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
IFIE_SUM	PIEDA_ES	PIEDA_EX	PIEDA_CT+mix	PIEDA_DI(MP2)	Total_FCHARGE_ N_Fragments	Total_q_Mulliken n_N_Fragments	Total_q_NPA_N_F ragments	Total_FCHARGE_ M_Fragments	Total_q_Mulliken_M _Fragments	Total_q_NPA_M_ Fragments
-170.18	-147.6	37.77	-17.75	-42.6	4	11.27	16.06	-1	-0.7	-0.63
-142.07	-131.05	52.05	-19.26	-43.82	4	11.52	16.41	-1	-0.75	-0.68
-138.18	-125.61	57.23	-23.4	-46.4	4	11.25	16.13	-1	-0.7	-0.64
-165.62	-147.59	51.47	-23.31	-46.2	4	11.68	16.71	-1	-0.7	-0.62
-228.04	-215.17	64.09	-25.84	-51.11	4	11.41	16.44	-1	-0.7	-0.65

このIFIE_SUMを使用して、動的平均IFIEと
実験値との相関グラフを作成する

⑧ 「IFIE_4FKL-AB-MD339.csv」をExcelで開く

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	FMODB_ID	Model	MD_Time	MD_Time_Uint	N_Fragments	M_Fragments	IFIE_SUM	PIEDA_ES	PIEDA_EX	PIEDA_CT+mix
2	3Q98L	md1_12ns	12 ns		1-298	299	-51.76	-31.32	27.77	-14.11
3	J3L79	md1_14ns	14 ns		1-298	299	-52.81	-31.86	25.91	-12.73
4	N19JQ	md1_16ns	16 ns		1-298	299	-51.09	-42	45.12	-16.88
5	8254Y	md1_18ns	18 ns		1-298	299	-57.55	-31.53	30.9	-16.38
6	GN6Z1	md1_20ns	20 ns		1-298	299	-45.55	-32.99	38.26	-15.73
7	14787	md1_22ns	22 ns		1-298	299	-41.6	-19.75	23.74	-12.25

IFIE
SUM

⑨ 「G列:IFIE_SUM」の下のセルに「=AVERAGE(G2:G101)」を入力する

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
95	ZY6JN	md5_38ns	38 ns		1-298	299	-52.92	-32.2	32.91	-15.67
96	66NMZ	md5_40ns	40 ns		1-298	299	-45.83	-29.83	33.65	-15.41
97	22JYR	md5_42ns	42 ns		1-298	299	-44.61	-28.35	27.2	-14.49
98	7G29K	md5_44ns	44 ns		1-298	299	-44.46	-31.01	34.33	-16.54
99	M3V5Z	md5_46ns	46 ns		1-298	299	-51.44	-33.38	34.5	-16.09
100	9G432	md5_48ns	48 ns		1-298	299	-48.08	-29.57	35.39	-15.04
101	LJZ19	md5_50ns	50 ns		1-298	299	-42.36	-23.37	30.18	-14.24
102										
103										
104										
105							DA-FMO IFIE_SUM =AVERAGE(G2:G101)			
106										

「=AVERAGE(G2:G101)」
を入力

IFIE_SUMの平均値が入る

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
95	ZY6JN	md5_38ns	38 ns		1-298	299	-52.92	-32.2	32.91	-15.67
96	66NMZ	md5_40ns	40 ns		1-298	299	-45.83	-29.83	33.65	-15.41
97	22JYR	md5_42ns	42 ns		1-298	299	-44.61	-28.35	27.2	-14.49
98	7G29K	md5_44ns	44 ns		1-298	299	-44.46	-31.01	34.33	-16.54
99	M3V5Z	md5_46ns	46 ns		1-298	299	-51.44	-33.38	34.5	-16.09
100	9G432	md5_48ns	48 ns		1-298	299	-48.08	-29.57	35.39	-15.04
101	LJZ19	md5_50ns	50 ns		1-298	299	-42.36	-23.37	30.18	-14.24
102										
103										
104										
105							DA-FMO IFIE_SUM			
106							-50.4546			

「=AVERAGE(G2:G101)」
を入力

DA-FMO(動的平均)
相互作用エネルギー

⑩ MD All entriesページから、以下のデータを取得し、同じようにIFIE_SUMの平均をとる

- 4FKI-AB-MD329
- 4FKQ-AB-MD334
- 4FKR-AB-MD335
- 4FKS-AB-MD340
- 4FKW-AB-MD341

FMODB: The database of quantum mechanical data based on the FMO method
 Last updated: 2022-10-14
 All entries: 17641
 Number of unique PDB entries: 3356

Show 50 entries Search: 4FK

Name	PDB	Ligand	MD Time	Number of Entries	Registration Date	Reference
4FKG-AB-MD328	4FKG	LIG	12 - 50 ns	100	2022-02-22	K. Takaba et al., Proc
4FKI-AB-MD329	4FKI	LIG	12 - 50 ns	100	2022-03-09	K. Takaba et al., Proc
4FKL-AB-MD339	4FKL	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-01	K. Takaba et al., Proc
4FKQ-AB-MD334	4FKQ	LIG	12 - 50 ns	100	2022-08-10	K. Takaba et al., Proc
4FKR-AB-MD335	4FKR	LIG	12 - 50 ns	100	2022-08-19	K. Takaba et al., Proc
4FKS-AB-MD340	4FKS	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-05	K. Takaba et al., Proc
4FKW-AB-MD341	4FKW	LIG	12 - 50 ns	100	2022-09-08	K. Takaba et al., Proc

Showing 1 to 7 of 7 entries (filtered from 28 total entries) Previo



CDK2のX線結晶構造 (PDB ID: 4FKI, 4FKL, 4FKQ, 4FKR, 4FKS, 4FKW)のMD snpshotsをFMO計算したデータ(IFIE/PIEDA)を1ファイルにまとめたものを以下からダウンロード

【URL】 <https://drugdesign.riken.jp/pub/CBI2022tut/>

チュートリアル(1)の配布Data

- 相関グラフ_CDK2_MD.xlsx
- IFIE_PIEDA(CSV)/
 - IFIE_4FK*-AB-MD*.csv

⑫ 「Graph」シートのPDB:4FKIの行のF列:IFIE_SUMの部分に張り付ける

	A	B	C	D	E	F	G	M	N	O	P	Q	R	S
	FMODB ID	PDB_ID	N_Fragments	M_Fragments	ΔG_{exp}	DA-FMO IFIE SUM								
1														
2	R55K8	4FKI	1-298	299	-6.50									
3	666RZ	4FKL	1-298	299	-4.88									
4	7GGZK	4FKQ	1-298	299	-8.56									
5	M332Z	4FKR	1-298	299	-9.06									
6	9GG22	4FKS	1-298	299	-9.15									
7	J33R9	4FKW	1-298	299	-10.00									
8														
9														
10														
11	① MD All entriesから以下のデータをダウンロードします。													
12	Name: 4FKI-AB-MD329													
13	Name: 4FKL-AB-MD339													
14	Name: 4FKQ-AB-MD334													
15	Name: 4FKR-AB-MD335													
16	Name: 4FKS-AB-MD340													
17	Name: 4FKW-AB-MD341													
18	② ダウンロードしたCSVを1つのExcelファイルにまとめます。													
19	③ 各データのIFIE_SUMの平均を計算します。													
20	④ 計算した平均値をCopyして、このシートのF列 (DA-FMO IFIE_SUM) に張り付けます。													
21														
22														
23														

ここに張り付ける

The correlation between the experimental binding free energies and snapshot IFIEs for MD snapshots

① MD All entriesから以下のデータをダウンロードします。

Name: 4FKI-AB-MD329

Name: 4FKL-AB-MD339

Name: 4FKQ-AB-MD334

Name: 4FKR-AB-MD335

Name: 4FKS-AB-MD340

Name: 4FKW-AB-MD341

② ダウンロードしたCSVを1つのExcelファイルにまとめます。

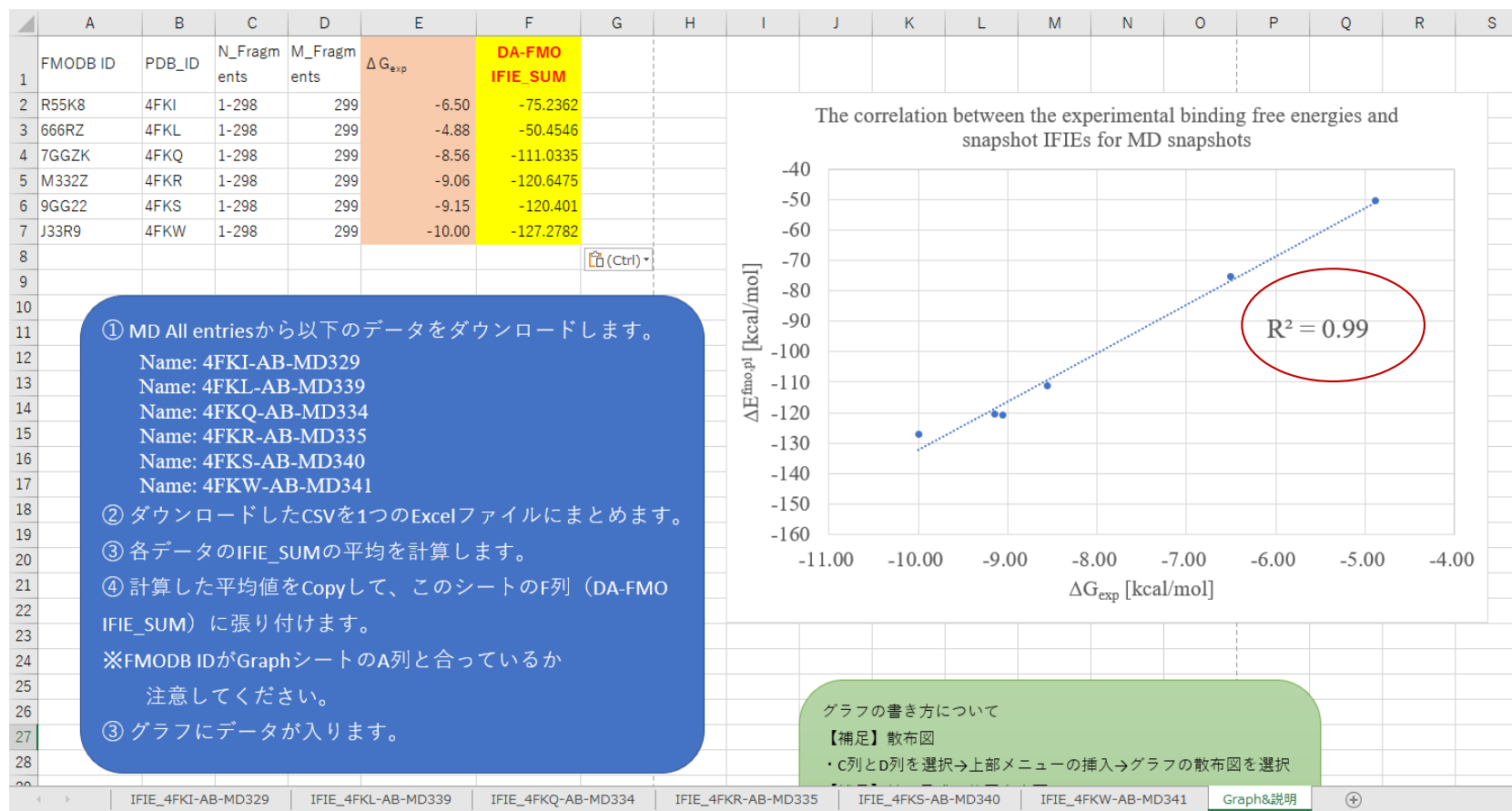
③ 各データのIFIE_SUMの平均を計算します。

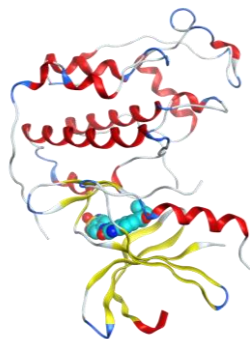
④ 計算した平均値をCopyして、このシートのF列 (DA-FMO IFIE_SUM) に張り付けます。

他のシートのDA-FMO IFIE_SUMの値も同様にCopyしてGraphシートに貼り付ける

GraphシートのIFIE_SUMに値をすべてに貼り付けると、実験値との相関グラフが作成される

➡ $R^2 = 0.99$





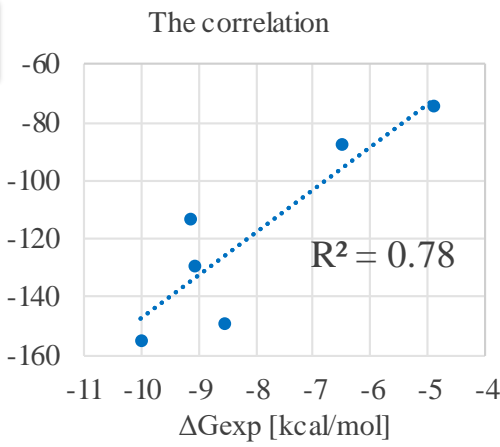
各構造を
FMO計算



IFIE-SUM

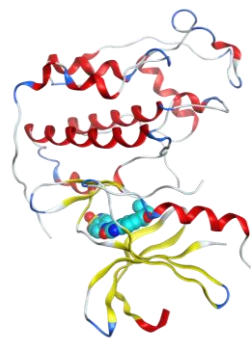


FMO ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)



MD計算

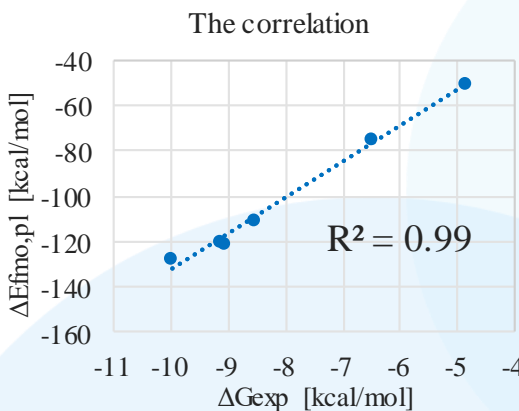


MD snapshot
をFMO計算



動的平均
IFIE-SUM

DA-FMOベースの ΔE



実験値

6つのX線結晶構造
(PDB:4FKL, 4FKI, 4FKQ,
4FKR, 4FKS, 4FKW)

- FMODBの紹介と基本的な操作方法
- FMODBの新機能として、MD snapshotをFMO計算した一連の計算データセットに対応したWebインタフェースを紹介
 - CDK2のMD snapshotをFMO計算したデータ一式をダウンロード
 - 単一の構造(X線結晶構造)を用いたIFIE(SUM)と実験的な結合自由エネルギーとの相関は $R^2 = 0.78$ であることを確認
 - MDとFMOを組み合わせた、構造の揺らぎを考慮した動的平均IFIE(SUM)と実験的な結合自由エネルギーとの相関は $R^2 = 0.99$ であることを確認
- 今後の開発予定:
 - MD trajectoryの簡易的な解析ページの作成

問い合わせは以下からお願いします

- 質問・問合せ先：
 - Mail: fmodb_contact@ml.riken.jp
 - HPの右上の「[Contact to FMODB managers.](#)」からの問合せ

