

Docking Study with HyperChem

マニュアル

辻 一徳

Docking Study with HyperChem マニュアル

分子機能研究所

埼玉県三郷市高州 2-105-14

本マニュアルの内容については正確な記述に努めましたが、著者は本マニュアルおよびここで使用されるソフトウェアに対して、なんらかの保証をするものではなく、また、本マニュアルの内容によるいかなる結果についても、一切の責任を負いません。

本マニュアルに記載のソフトウェアは指定されたライセンスによってのみ入手できます。

本マニュアルに記載の内容は、予告なく変更する場合があります。

本マニュアルの全部または一部を無断で複製、転載、磁気媒体へ入力することを禁じます。

HyperChem は Hypercube 社の登録商標です。

その他の商品名は各社の商標または登録商標です。

Copyright © 2006-2010, Motonori Tsuji, Institute of Molecular Function

All Rights Reserved.

ISBN: 978-4-9902513-1-4

Printed in JAPAN

Docking Study with HyperChem マニュアル

本マニュアルはソフトウェアプログラム、*HyperChem* 上でドッキングシミュレーションおよび複合体解析を可能にする *Docking Study with HyperChem* の参考書として役立ちます。ここでの内容は *Docking Study with HyperChem* リビジョン E1 以降に対して記載されています。Windows の概念やダイアログボックスなどの基本操作はすでに周知のものとして記載されます。これらに関して補助を必要とする場合は、Windows のマニュアル等を参照してください。*HyperChem* の特徴、オプション、操作方法についての補助を必要とする場合は、*HyperChem* のユーザーリファレンスを参照してください。

目次

概要	7
推奨最小システム構成	11
必要なソフトウェア	12
パッケージ構成	13
モジュールプログラム	13
パッケージグレード	13
追加オプション	14
インストール	15
<i>TelPro1.2</i> (Windows 版) のインストール	15
<i>Docking Study with HyperChem</i> のインストール	16
ライセンスキーのインストール	18
各モジュールの説明	19
<i>HyperChem8</i> での注意点	21
<i>HyperChem</i> 各バージョンでの注意点	22
初期設定	23
<i>HyperChem</i> レンダリング初期設定	26
操作手順	28
準備	28
標的生体高分子システムの準備	28
起動	40
試行化合物の準備	40
生体高分子立体構造からのファーマコフォア点予測	51
フレキシブルドッキングシミュレーション	66
パラメータの調整	83
複合体構造の閲覧	84
相互作用解析と構造活性相関解析準備	90

二次元化合物データベースに対するバーチャルスクリーニング	94
化合物 3D データベースの準備	94
化合物 3D データベースの閲覧	99
バーチャルスクリーニング	99
ヒット化合物の確認作業とその後の作業	104
References	108

概要

分子モデリングシステム *HyperChem* の優れた計算化学環境上でタンパクーリガンド並びに核酸ーリガンドフレキシブルドッキングシミュレーションを可能にするプログラム

Docking Study with HyperChem は、*Homology Modeling Professional for HyperChem* で作成した生体高分子システム（タンパク質分子システムおよび核酸分子システム）の高精度モデルあるいは *Homology Modeling Professional for HyperChem* で精密化した既知立体構造と、活性化合物または医薬候補化合物との結合様式を相互作用エネルギーの観点から推定し、リード最適化などの高度な創薬研究を支援することが可能です。

完全自動で主観をなくした網羅的ドッキングが可能で、生体高分子およびドッキングに用いる化合物ともにフレキシブルに取り扱える、真のフレキシブルドッキングプログラムです（既存のフレキシブルドッキングプログラムの大部分は化合物のフレキシビリティだけしか考慮できません）。化合物に対しては網羅的なコンフォメーションサーチを実行できることはもちろん、生体高分子の側鎖や主鎖のフレキシビリティを考慮したドッキングも極めて容易で、誘導適合効果（インデュースドフィット効果）などもまともに取り扱えます。リビジョン D1 からはインデュースドフィット効果を超えた大きな構造変化も取り扱える新たなフレキシブルドッキングアルゴリズムが搭載され、たとえば、複合体構造（ホロ型）が不明な場合などには、アポ型の構造で直接ドッキングシミュレーションすることも可能です。パラメータファイル等の編集作業やコマンドライン作業を一切必要としません。また、デフォルト設定を利用する場合は、プログラムを立ち上げて数秒でドッキングシミュレーションが開始できます。プログラムが使用するすべてのパラメータが完全 GUI ベースで自由に設定でき、これらパラメータがバーチャルスクリーン用に開発された様々な高速化手法のパラメータとともにドッキングシミュレーションの流れで配置されています。このため、初心者でも最先端の *in silico* 創薬研究が導入したその日から抵抗なく始められます。

モジュールプログラムとしては、生体高分子ーリガンド複合体形成部位、リガンドのファーマコフォア、およびリガンドのスキヤッフールドまでも高精度に構造ベースで予測する究極の創薬支援技術、PIEFII 技術を搭載した PIEFII プログラムをはじめ、得られた複合体構造の閲覧には洗練された専用多機能ブラウザー、*Dock Viewer*、が利用できます。ドッキングに利用する化合物の初期構造は付属の *Mol Dimension* が自動的に準備します。もちろん、*HyperChem* で直接描画して用意した低分子化合物や、X 線結晶構造解析などの他の手法で用意した化合物の構造も利用できます。なお、ドッキングに利用する化合物に制限はなく、

生体高分子-ペプチドドッキングもペプチドに対して複数の安定コンフォメーションをあらかじめ用意しておくことで実施することは可能ですし、タンパク-タンパク、核酸-核酸、あるいはタンパク-核酸ドッキングも不可能ではありません。

ドッキングに必要なトーションや環構造などの化合物情報は **Docking Study** プログラムが自動的にアサインします。また、用意されているインターフェイスを利用することで、評価したいトーションだけを利用したコンフォメーション探索や、各トーションに個別の回転角を利用したコンフォメーション探索などの設定も瞬時に準備できます。

生体高分子側はプロテインデータバンクから提供されるデータを編集することなく、そのままドッキングに利用することも可能です。また、複数生体高分子にまたがる結合サイトでも極普通にドッキングシミュレーションできます。さらに、金属原子、低分子、他の生体高分子から成る複雑な分子システムとのドッキングでも *Homology Modeling Professional for HyperChem* の分子エディタモジュールプログラムを介することで高精度に可能となります。ドッキングシミュレーションは生体高分子モデリングあるいは結晶構造の精密化とシームレスに並行して実施できるため、リガンド結合部位構造を微調整、検証しながら、ドッキングシミュレーションを実施することも容易です。生体高分子側のフレキシビリティはリガンド結合部位周辺残基や水素原子のみに適用することも、あるいは生体高分子システムを構成する水分子、低分子や他の生体高分子などの所望の部分構造または全体構造に適用でき、シミュレーション直前に選択ツールにて画面上の構造を選択するだけで設定が完了します。分子の表示は *HyperChem* バージョン 7.5 以降であれば *HyperChem* の OpenGL 機能をフル活用できます。複合体構造を閲覧しながらデモンストレーションや文献のフィギュアレベルの美しさで自由にレンダリングできます。リガンド結合部位などの複合体形成部位に分子表面（ファンデルワールス表面）を表示しながら、ヒット化合物の閲覧作業ができます。

三次元格子点（グリッド）アルゴリズムを用いていないため、急激に落ち込んだポテンシャルエネルギーなどに起因する重要な相互作用エネルギーを見逃すことがなく、結果的に、計算精度を犠牲にしたり、あるいは近似したりしないことから、極めて精度良く安定複合体構造を得ることができます。また、三次元格子点アルゴリズムに特有のプローブ原子等を用いた前処理等も必要なく、これに伴う生体高分子側の制限等も全くありません。なお、*Docking Study with HyperChem* は次世代創薬支援技術である PIEFII 技術によって、グリッドアルゴリズムを採用することなく、ドッキングシミュレーションを高精度、高速に処理できるようになっています。そのため、通常の力場計算条件下に、試行化合物と全体構造の生体高分子との間のエネルギー計算、および生体高分子システムに含まれるその他全ての分子、金属原子とのエネルギー計算を何ら無視することなく明示的に実施しています。その他にも、

よりドッキングシミュレーションの精度を重視した独自のアルゴリズムを採用しています。1 シミュレーション過程中に複数回の構造最適化を実施しているにもかかわらず、シミュレーションは高速です。

ドッキングに使用できる力場として、United Atom および All Atom 条件下の MM+ (MM2 改良力場)、Ambers、Amber2、Amber3、Amber94、Amber96、Amber99、OPLS、BIO+83、BIO+85、CHARMM19、CHARMM22、CHARMM27 をサポートしており、ドッキングシミュレーションプログラムの中でもこれほどの力場をサポートするものは本プログラムのみです。また、United Atom と All Atom 条件を同時に使用することができるだけでなく、これら条件の境界をボタン操作だけで様々に変更可能です。

ドッキングに用いる化合物のコンフォメーション毎 (構造最適化後) に任意の半経験分子軌道法 (INDO、CNDO、MINDO3、MNDO、MNDO/d、AM1、PM3) により原子電荷がアサインでき、この原子電荷でドッキング後の一連の構造最適化を実施することができます。この機能により、既存システムで唯一 (開発当時)、構造変化に伴う電子の再配置を考慮したドッキングシミュレーションが可能です。

その他、*HyperChem* に搭載されているすべての極小化アルゴリズム (Steepest Descent、Fletcher-Reeves、Polak-Ribiere、Newton-Raphson)、カットオフや 1-4 スケールファクター等の力場計算セッティング、シミュレーションにおける各ステップの構造最適化計算の最大サイクルや RMS 勾配の閾値設定、誘電率による溶媒和効果の加味等もすべて完全 GUI ベースで自由に変更可能です。さらに、*Homology Modeling Professional for HyperChem* の *Gaussian Interface* および *ONIOM Interface* と組み合わせることで QM:MM 様ドッキングあるいは高レベル *ab initio* 量子化学計算を用いた複合体解析 (力場計算では取り扱えない結合生成や遷移状態解析あるいは励起状態解析) が可能となり、他に類をみない先進技術が利用できます。また、相互作用エネルギーの各エネルギー項と活性データの重回帰分析を通すことで、相互作用エネルギー評価を GUI ベースで自由にスコア化することもできます。再スタート機能 (ドッキングサイト探索モードでは利用できません) をサポートしており、計算精度を損なうことなく、計算途中から再スタートあるいは途中構造からドッキングシミュレーションを開始できます。本プログラムはドッキングシミュレーションの正確さを追求したアルゴリズムとなっていますが、バーチャルスクリーニング用に開発した様々な高速化手法も同時に利用可能となっています。

リビジョン A3 からは 1 タスクあたり最大 1 万化合物までの *in silico* スクリーニングに必要な全ての機能を搭載したマルチ化合物対応版も追加されています。また、リビジョン C1 からは、パッケージグレードに関係なく、簡易スクリーニングに関して化合物数の上限をなく

したオプションを利用することも可能となっており、数十万化合物の簡易スクリーニングが実施可能となっています。なお、クラスター構成での本格的なスクリーニングは最上位グレードの *Virtual Screening System* で可能です。

辻 一徳