

*Docking Study with HyperChem*

マニュアル 2

辻 一徳

*Docking Study with HyperChem* マニュアル 2

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 © 2018, Motonori Tsuji, Institute of Molecular Function

All Rights Reserved.

ISBN: 978-4-9902513-5-2

Printed in JAPAN

## *Docking Study with HyperChem* マニュアル 2

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 H1 (Version8.1.0) 以降に対して記載されていきます。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	10
必要なソフトウェア	11
パッケージ構成	12
モジュールプログラム	12
パッケージグレード	12
追加オプション	13
インストール	14
<i>TelPro1.2</i> (Windows 版) のインストール	14
<i>Docking Study with HyperChem</i> のインストール	15
ライセンスキーのインストール	17
はじめに	18
初期設定	19
<i>HyperChem</i> レンダリング初期設定	23
モジュールプログラムの変更点	24
コントロールセンター	25
幾何学修正	27
インターフェイス選択	27
PEIFII	28
<i>AutoDock Vina</i> のための機能	28
Docking Study	29
Dock Viewer	33
Mol Dimension	36
<i>AutoDock Vina</i> バーチャルスクリーニングのための機能	39
Mol Browser	43

二次元化合物データベースに対する <i>AutoDock Vina</i> バーチャルスクリーニング . . .	44
準備 . . . . .	44
手順 . . . . .	44
<b>References</b> . . . . .	<b>53</b>

# 概要

2006年に製品化した *Docking Study with HyperChem* は精密なドッキングシミュレーションからクラスターを利用したインシリコスクリーニングまで実施でき、前年にリリースした *Homology Modeling Professional for HyperChem* と連携してインシリコ創薬全般をカバーする画期的インシリコ創薬システムとしてデビューした。生体高分子システムに含まれるタンパクや核酸以外の分子や金属原子からの立体電子効果を一切無視することのない既存システムで唯一の非グリッドアルゴリズムを採用し、生体高分子側と試行化合物の両者を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シミュレーションを実施できる。試行化合物のコンフォメーション毎に任意半経験分子軌道法で電子の再配置を考慮した電荷を利用することもでき、シミュレーションは真空状態から溶媒和条件下で実施できる。12種類もの力場と4種類の極小化アルゴリズムを自由に選択でき、All Atom 条件と United Atom 条件も自由に部分構造や全体構造に適用できる。更に、リガンド結合部位とその部位での潜在的なファーマコフォアを高精度に予測する *PIEFII* (特許取得済) 技術を搭載し、得られてくる最安定複合体構造は正確に結晶構造を再現する、など当時の技術水準をはるかに超える性能を誇っていた。ユーザーインターフェイスは完全 GUI 化しているため一般の方でも簡単にドッキングシミュレーションを楽しめる。

開発から10年以上経過しているが、本システムの性能を超えるシステムは未だに見当たらない。*Docking Study with HyperChem* は試行化合物が標的の生体高分子に結合するか否かを明確にすることにも重点を置いており、結合しないものはヒットしないよう、内部で複数回の構造最適化計算を実施し、また、様々な工夫を凝らしている。そのため、強いて言うならば、既存システムよりも速度面で若干劣る部分がある。しかしながら、これも考えようであり、結合するはずの無いものも含め全てヒット化合物として出力し、かつ最安定複合体構造が実際の実験結果(複合体結晶構造)とは全く異なったドッキングポーズを提示する既存システムを選ぶか、若干速度は遅いが正確性を追求する本システムを選ぶかは、実際に作業する研究者のセンスの問題である。時代の流れからみると、正確性よりも速度重視の傾向にある。本ソフトウェアの開発者兼著者は、元来、生物有機化学者・メディシナルケミストであるが、1990年代前半から2000年当時のコンピュータケミストリーにも精通していた。当時のコンピュータ分子設計プログラムには GUI もなく、全て手作業でパラメータファイルを作成する必要があり、ほとんどがこの作業であった。しかも得られてきた結果は実験結果(複合体結晶構造)を再現するなどほぼ不可能であった。著者は当時のコンピュータ医薬

分子設計がウェット実験化学者に大きな負担をもたらすだけで、何も成果に結び付かないことに業を煮やしていた。そこで独自に開発したのが *Docking Study with HyperChem* と *Homology Modeling Professional for HyperChem* である。これらインシリコ創薬システムは計算部分を信頼性と知名度で群を抜いている *HyperChem* と *Gaussian* に任せ、自身が生物有機化学者・メディシナルケミストとして必要と感じた機能を全て搭載し、*HyperChem* の GUI 環境とこれら計算エンジンをコントロールする部分を開発するだけで済むようにしたことが幸いした。研究者はパラメータファイルの作成を一切気にすることなく、全て GUI ベースで実施でき、Windows の慣れ親しんだ環境で本質的な作業にのみ専念できる。実験結果の再現性も既存システムの中で飛びぬけて優れていると自負している。しかも、計算部分は信頼性のある *HyperChem* と *Gaussian* が担当しているので常に同じ結果が再現される。生物有機化学者・メディシナルケミストの方々には、(生物)有機化学の本質を理解していないプログラマーが開発した Unix のテキストベースで速度重視のプログラムではなく、本システムを使って頂きたいと切に願う。

*Docking Study with HyperChem* は時代のニーズに応じて改定を繰り返し、古典的剛体ドッキングや古典的部分構造ドッキング、網羅的コンフォメーション探索に代わる高速コンフォメーション探索機能など、時代を逆行(先の話からは時代を先行?)して速度重視する機能も追加してきており、今回の改定でバージョン 8 となる。インシリコ創薬、特に、構造ベース創薬のニーズは益々高まってきており、今回の大幅改定に繋がった。

最新版では外観や操作性は 2008 年に大幅改定したリビジョン E1 とほとんど変わっていないが、速度重視で、かつ比較的ドッキング精度の高い(最安定複合体構造かどうかはともかく、ヒット中に結晶構造(実験結果)に近い複合体構造を出力する)ドッキングプログラムである *AutoDock Vina* (バーチャルスクリーニングには対応していない)のバーチャルスクリーニング用インターフェイスを搭載することで速度重視のバーチャルスクリーニングに対応し、また、内部構造の見直しも図った。三次元化合物データベース作成モジュールである Mol Dimension モジュールプログラムは当初は MDL SDF 形式と RDF 形式にしか対応していなかったが、最近のトレンドを反映し、Tripos MOL2 形式と ML2 形式(*HyperChem* オリジナル MOL2 形式)にも対応した。また、*AutoDock Vina* を取り扱うため、*AutoDock PDBQT* 形式にも対応している。ドッキング結果閲覧プログラムである Dock Viewer モジュールプログラムも PDBQT 形式に対応し、*Docking Study* モジュールプログラムの結果と同時に *AutoDock Vina* の結果も閲覧できるようになっている(*Docking Study* モジュールプログラムは相互作用エネルギーを出力し、*AutoDock Vina* は経験的結合自由エネルギーを出力するのでエネルギーでの比較は *Docking Study* モジュールプログ

ラムの相互作用エネルギーをスコア化(スコア化のための機能は開発当時から搭載されている)しないと単純にはできない)。なお、*AutoDock Vina* でのバーチャルスクリーニングは *Docking Study with HyperChem* のグレード (スクリーニング能力) に関係なく、化合物数に制限なく実施できるようにし、これまで以上に導入しやすくした。

リビジョン H1 からはデフォルトの力場も Amber99 に変更となっている。なお、Amber99 をサポートしていない *HyperChem* を使用する場合は Amber94 が適宜デフォルトとして適用される。Amber99 力場を各モジュールで設定し直す手間が省けるので誤ってバージョンの異なる力場で作業してしまうことが無くなった。また、ユーザーが個別に生体高分子 (タンパク (アミノ酸残基)、核酸 (ヌクレオチド)、糖) の特定原子の電荷を変更した場合にも全モジュールプログラムおよび *Homology Modeling Professional for HyperChem* の全モジュール間で保持されるようになった。例えば、ONIOM 計算で Medium レイヤにアサインした生体高分子側の残基の電荷は、以後力場を変更しない限り全作業を通して保持され、アサインし直した電荷の影響を反映させながらシミュレーションできるようになった。

コントロールセンターは分子動力学計算プログラム *NAMD (VMD)* から得られた CHARMM ベースの特殊な PDB 形式を通常の PDB 形式に変換する機能、特殊な PDB 形式に変更する必要があるフラグメント分子軌道計算プログラム *ABINIT-MP (BioStationViewer)* や *GAMESS (Fu / Facio)* 形式に変換する機能を搭載し、これらプログラムと連携してシームレスに分子設計できるインシリコ創薬統合システムへと進化している。

辻 一徳

2018 年 2 月 6 日