INSTITUTE OF
MOLECULAR
FUNCTION

Docking Study with HyperChem

Supported By The Next-generation Drug Discovery Technology, PIEFII

The New, High-Performance Software for the Structure-based Drug Design

Institute of Molecular Function

Copyright(c) 2006-2007 Institute of Molecular Function. All rights reserved.

Docking Study with HyperChem

－世界初、化学第一原理のみに基づく究極の革新技術を搭載－

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-リガンドドッキングスタディを可能にするプログラム、Docking Study with HyperChemがついに登場。他の既存システムにはない様々な機能、操作性、美しさ、革新性が充実。さらに、他の既存システムのトータルの年間使用料の数十分の一から数百分の一という画期的コストパフォーマンスをも達成。最新リビジョンでは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登場。

■ 高性能、高機能、高速、完全GUIベース、タンパク・リガンド フレキシブルドッキングシミュレーションプログラムパッケージ

Docking Study with HyperChemでは、Homology Modeling for HyperChemで作成した高精度タンパクモデルあるいは精密化した結晶構造と、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、タンパク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、タンパク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。

ドッキングに用いる化合物の各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、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。

また、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 inito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。

さらに、世界初、ab initioでタンパク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ャッフォルドまでも高精度に予測する究極の創薬支援技術、PIEFII技術（制限版）を搭載しています。

その他、ドッキングに利用する化合物の初期構造は搭載の2D-3D構造コンバータ、Mol Dimensionが自動的に準備するとともに、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。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。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は一切不要、ファイル管理もまたプログラム側が行います。プログラムが使用するすべ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ニング用に開発した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創薬研究が導入したその日から抵抗なく実施できます（付属マニュアルは実践的なチュートリアルをもちいて全ての機能を紹介しています）。

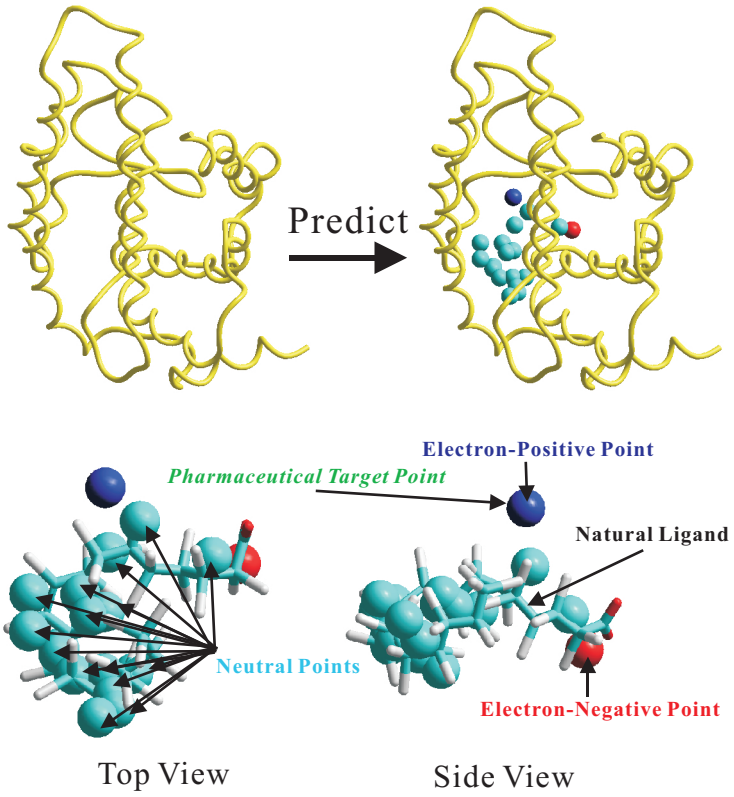
Docking Study with HyperChem

Module Programs

■ PIEFII*

PIEFII（Potential Interaction Energy Field with Interaction Information）プログラムは生体高分子システム全体構造の原子座標情報のみから、生体高分子に特異的な外部因子であるリガンドや基質、あるいは金属原子、保存水や他の生体高分子が表面や内部で複合体を形成する部位（リガンド結合部位、基質結合部位など）を正確に予測することができるだけでなく、その部位で実際に複合体形成できる外部因子の骨格（スケルトンまたはスキャッフォルド）および化学的要求性（ファーマコフォア）を仮想的な外部因子の重原子位置に高精度に予測、視覚化します。そのため、これまで医薬候補化合物の作用部位が不明であるという理由により構造ベース創薬が不可能であった標的生体高分子に対しても、論理的な分子設計が可能となります。また、研究者は、生体高分子に複合体形成する天然の外部因子や医薬候補化合物などを経験と知識のみからしぼりこむことができるだけでなく、予測されたリガンド結合部位で直接低分子化合物を設計する、いわゆるデノボデザイン、デノボ合成にも役立てることができます。さらに、ドラッグデザインなどの分子設計においては、得られた情報をリード最適化などの構造修飾の方向性における指針として役立てることができます。予測に用いる生体高分子の座標データは編集する等の特殊な作業を一切必要とせず、予測は比較的大きなサイズの生体高分子システムでも短時間で完了します。

タンパク質分子における仮想相互作用相手の重原子位置を予測した結果を上図に示している。予測された重原子位置に、さらに予測された物理化学的性質をマッピングして実際のリガンドと同時に表示した結果を下図に示している。予測された重原子位置を含む部位が実際のリガンド複合体形成部位と完全に一致しているだけでなく、予測された重原子位置を三次元的に結んで得られるスキャッフォルドが実際のリガンドのスケルトンを高精度に予測し、かつ各重原子位置の物理化学的性質が実際のリガンドの化学的特長を正確に予測している。特に、カルボキシル基に対応するファーマコフォアが正確に予測されている。さらに、図では実際のリガンドに占有されていない正電荷をもつ重原子位置が予測されており、この位置に向けてリガンドから置換基を導入することで親和性をさらに向上できることを示唆している。



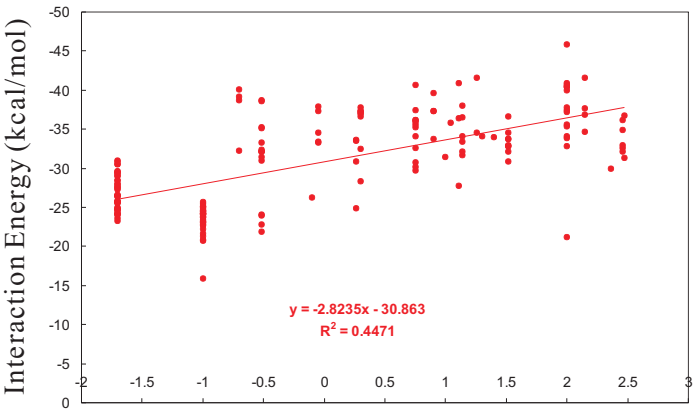
* Docking Study with HyperChemに搭載されるPIEFIIモジュールプログラムでは、最大同時予測可能原子数が~~500原子（約40残基）~~までに制限されています。2008年12月1日より基本制限数が1000原子に変更になりました。

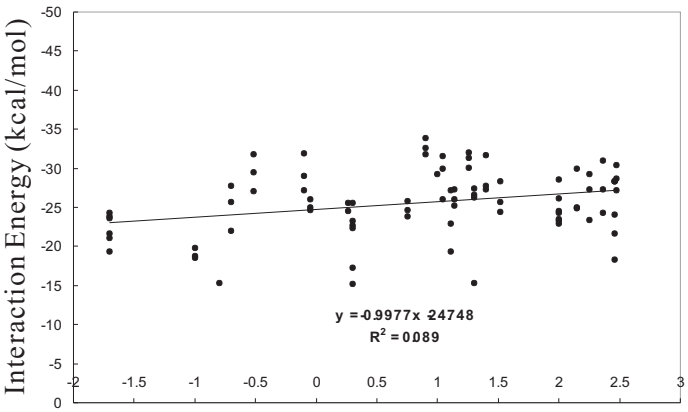
Docking Study

Docking Studyプログラムでは、ドッキングに用いる化合物に対して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、タンパク側のフレキシビリティについても、例えば、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、あるいはタンパク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できます。
ドッキングに利用する化合物のトーションや環構造などドッキングに必要な化合物情報を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。タンパク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（PDBフォーマットバージョン2.3、3.0および3.1を取り扱えます）、複数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 for Hyper Chem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。もちろん、ドッキングシミュレーションはタンパクモデリングあるいはタンパク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、複合体形成部位構造を微調整、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極めて容易です。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もなく、また、グリッドアルゴリズムを採用するプログラムで実施されるような結合部位の一部の構造とのエネルギー計算ではなく、タンパク質分子システムに含まれる全ての分子、原子を対象に、何らエネルギー計算を簡略化しません。こうした優位性はPIEFII技術により可能となりました。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、これに伴うタンパク側の制限等も全くありません。
ドッキングに使用できる力場として、HyperChemの高信頼性バックエンド計算エンジンが搭載するUnited AtomsおよびAll Atoms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、ドッキングスタディ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、UnitedAtomsとAll Atoms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。その他、構造最適化計算にはHyperChemに搭載されているすべての極小化アルゴリズム（Steepest Descent、Flether-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勾配の閾値設定等もすべて完全GUIベースで自由に変更可能です。ドッキングに用いる化合物の各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、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。
リスタート機能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。この機能を利用することでシミュレーションをバッチ化することが可能となります。トーション数が10を超える非常にフレキシブルな化合物との精密なドッキングシミュレーションを必要とする場合などに有効です。

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して、相互作用エネルギー評価をGUIベースで自由にスコアー化することができます。
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独自のアルゴリズムを採用しているとともに、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（例えば、試行化合物のコンフォメーション対策ではルーズコンフォメーション探索機能やコンフォメーション安定性テスト機能など）も同時に利用可能となっています。
次世代創薬支援技術、PIEFII技術により、非三次元格子点アルゴリズムで一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極めて高速です。また、デフォルト設定を利用する場合は、本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。
最新リビジョンでは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利用可能です。

下図はDocking Study with HyperChem（左）とグリッドアルゴリズムをベースとする既存システム（右）との比較です。
いずれもデフォルト設定での結果であり、スコアではなく相互作用エネルギーそのものを比較しているのためにプログラムの性能差が明確に現れます。ヒット数、正解率、構造活性相関係数いずれもにおいてもDocking Study with HyperChemが圧倒的な優位性を示しています。

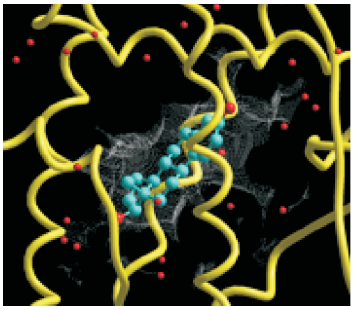


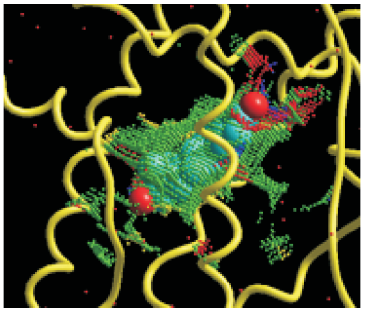


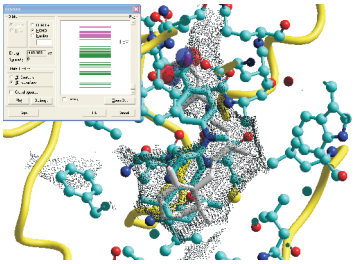
参考データ
Journal of Computer-Aided Molecular Design, **14**, 559-572, *2000*.

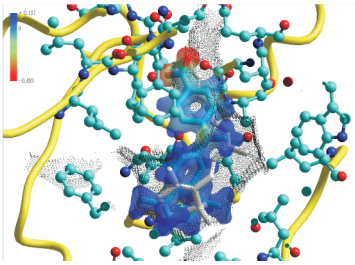
Dock Viewer

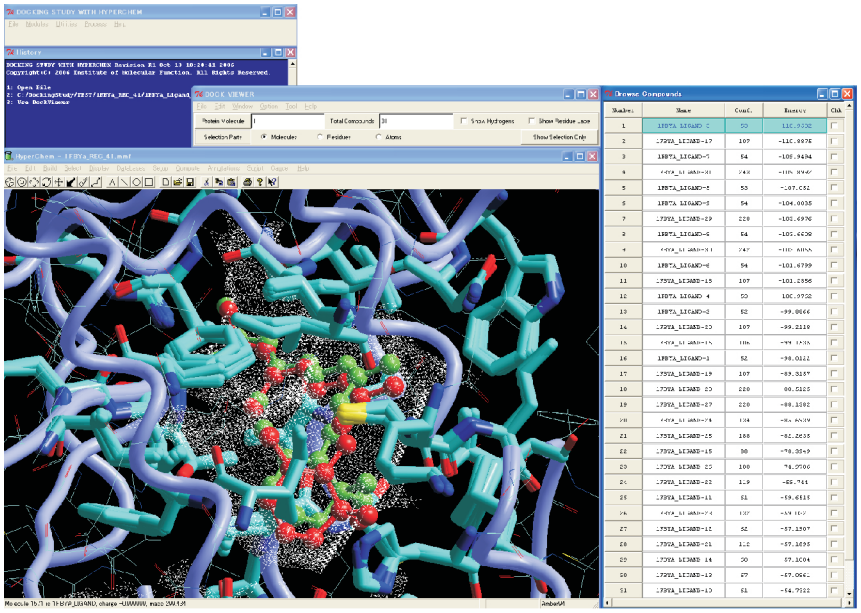
Dock ViewerプログラムはDocking Studyプログラムで得られた複合体構造を効率的に閲覧、解析準備できる洗練された専用多機能ブラウザーです。複合体構造を閲覧しながらデモンストレーションや文献のフィギュアレベルの美しさで自由にそして完全自動でレンダリングできます。また、HyperChemに搭載されていない分子表面の表示をサポートしており、リガンド結合部位などの複合体形成部位に分子表面（ファンデルワールス表面）を表示しながら、ヒット化合物の閲覧作業ができます。さらに、ヒット化合物の電子状態を様々な表示形式で同時に描画することができ、研究者のインスピレーションを最大限に掻き立てることができます。


メッシュ表示


ドット表示


分子軌道
(HOMO)

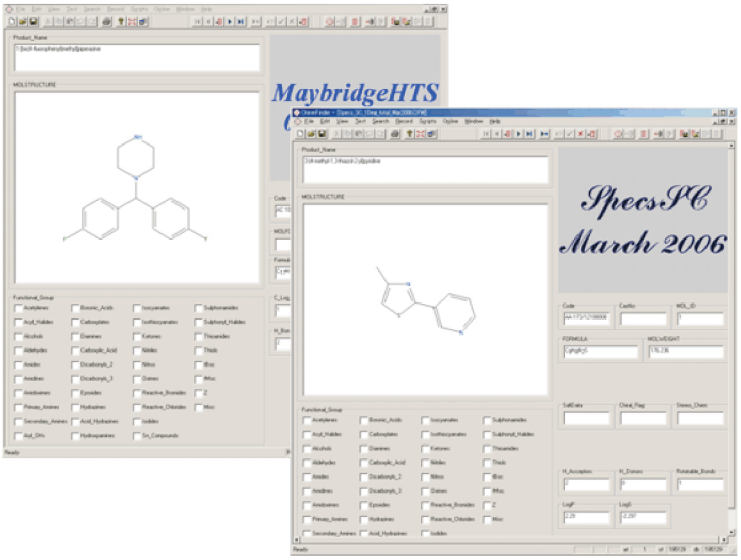

静電ポテンシャル
(半透明)

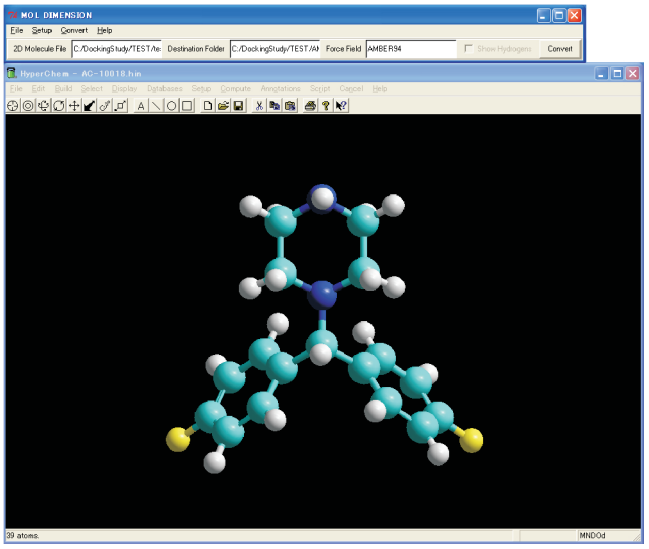


左図はタンパク・リガンドフレキシブルドッキングを用いた天然リガンドの再ドッキングの結果です。試行化合物（天然リガンド）については完全なコンフォメーションサーチを実施し、タンパクシステムについてはリガンド結合部位の一部の残基をフレキシブルに取り扱っています。図中、実際の結晶構造における天然リガンドを赤色のボール＆スティックで、最安定複合体を形成した試行化合物を緑色のボール＆スティックで示しています。また、フレキシブルに取り扱った残基をチューブで表示しており、レセプターのインデュースドフィット効果がシミュレーションに反映されていることが確認できます。

■ Mol Dimension

Mol Dimensionプログラムは ChemFinderやISIS Databaseなどで管理されている自社内データベース、化合物ベンダー提供データベースあるいは市販データベースなどの二次元構造の化合物データベースを、HyperChemを用いて、高精度に三次元化するための分子2D-3D構造変換プログラムであり、生成された立体構造には力場計算のための所望の原子タイプおよび半経験分子軌道法から得られるマリケン電荷が自動的に付加されます。
所望の化合物（群）のSDFまたはRDFファイルを用意すれば、後のファイル管理などは全てプログラムが自動で行います。また、いくつかのカテゴリー（MOL ID、CAS NO、Vender Code、File Nameなど）から選択した化合物IDを全てのモジュールプログラムで一貫して利用しており、ヒット化合物の三次元構造から対応する平面構造に簡単に戻れるよう設計されています。なお、ドッキングシミュレーションは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。
最新リビジョンでは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利用可能です。変換された構造は付属のMol Browserプログラムで閲覧できます。本プログラムを用いて化合物データベースを三次元化することで、Docking Study with HyperChemによる医薬候補化合物の探索が可能になります。





■ その他、コントロールセンター、幾何学修正、およびMol Browserモジュールプログラムが付属します。

INSTITUTE OF MOLECULAR FUNCTION

Docking Study with HyperChem

ライセンス形態

Docking Study with HyperChemは、~~年間使用ライセンス、~~シングルライセンスの形態を採用しています~~（なお、ご使用期間中は常に最新版がご利用できます）~~。

~~年間使用ライセンス、~~シングルライセンス　　2008年12月1日よりライセンス形態が変更になりました

推奨最小システム構成

OS:　マイクロソフトWindows98/NT4/2000/XP/Vista*（推奨XPまたはVista）
CPU:　インテルPentiumIII/Pentium4/Celeron/Core2Duo/Xeon（2 GHz以上）
RAM:　256MB（推奨512MB以上）
モニタ:　XGA（推奨SXGA以上）
グラフィックス:　OpenGL対応ボード
その他: HD（30 MB）;CD-ROMドライブ;マウス;ネットワークインターフェイス

* Windows Aero機能を使ってアクティブウインドウ以外のウインドウを操作しようとした場合にHyperChemとのプログラム間通信が一旦中断する場合があります。

必要なソフトウエア*

HyperChem:　6.x**/7.x/8.03（Windows版;但し学生版はサポート対象外）
TclPro1.2:　Windows版（下記のURLより無料で入手できます）
http://www.tcl.tk/software/tclpro//eval/1.2.html

* 本パッケージは、これらのソフトウエアを含みません。
** HyperChemバージョン6.xのAmbers、Amber2、Amber3、BIO+83、BIO+85では力場パラメータが不足する場合があります。

詳しくは下記のホームページをご参照ください。

http://www.molfunction.com/jp/

HyperChemはHypercube, Inc.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。
本カタログの仕様は予告なく変更する場合があります。

Copyright(c) 2006-2007 Institute of Molecular Function. All rights reserved.

Institute of Molecular Function

住所:　〒341-0037
埼玉県三郷市高州2-105-14

電話:　048-956-6985
FAX:　048-956-6985
URL:　http://www.molfunction.com
E-mail:　support@molfunction.com

Ver. 2007.9.4