

チュートリアル

2D 化合物情報からのドッキング計算

MolDesk Basic Ver. 1.1.54 を使用

株式会社バイオモデリングリサーチ

2018/08/30

本チュートリアルでは、MolDesk Basic を用いて、2D の化合物情報を含む SD ファイルを用いて、ドッキング計算を実行する方法について説明します。

目次

1. 本チュートリアル概要	1
2. 化合物の準備	1
2.1. 空のプロジェクトの作成	1
2.2. プロジェクトの保存	3
2.3. Convert to 3D Mol2 の実行	4
3. ドッキング計算	7
3.1. レセプター分子の読み込み	7
3.2. プローブ点の作成	9
3.3. 不要分子の除去	10
3.4. レセプター分子の選択	11
3.5. プロジェクトの保存	12
3.6. ドッキングの実行	13
3.7. リガンドの指定方法の選択	13
3.8. ドッキング条件の指定	15
3.9. ドッキング結果の観察	17

1. 本チュートリアル概要

本チュートリアルでは、MolDesk Basic を用いて、2D の化合物情報からドッキング計算を実行する方法について説明します。ドッキング計算の前に、2D の SD ファイルから 3D の mol2 ファイルを作成します。ドッキング計算では、この mol2 ファイルを使用します。

使用するファイル：

レセプタータンパク質の PDB ID：4HP0 (Download file name: pdb4hp0.ent)

リガンドファイル: multi3.sdf (MolDesk Basic のサンプルファイルの一つ)

2. 化合物の準備

まず、ドッキング用リガンドの準備をします。ドッキングに使用するリガンドは、(1) 水素原子付加、(2) 部分電荷付加、(3) 3D 化を行う必要があります。この章では、2D の化合物情報を含む SD ファイルを入力として、ドッキングに使用できる mol2 ファイルを作成します。ここで紹介する方法では、光学異性体が存在する場合には、複数の光学異性体も作成します。

2.1. 空のプロジェクトの作成

MolDesk Basic の起動後の状態から、File -> New Project で、空のプロジェクトを作成します。

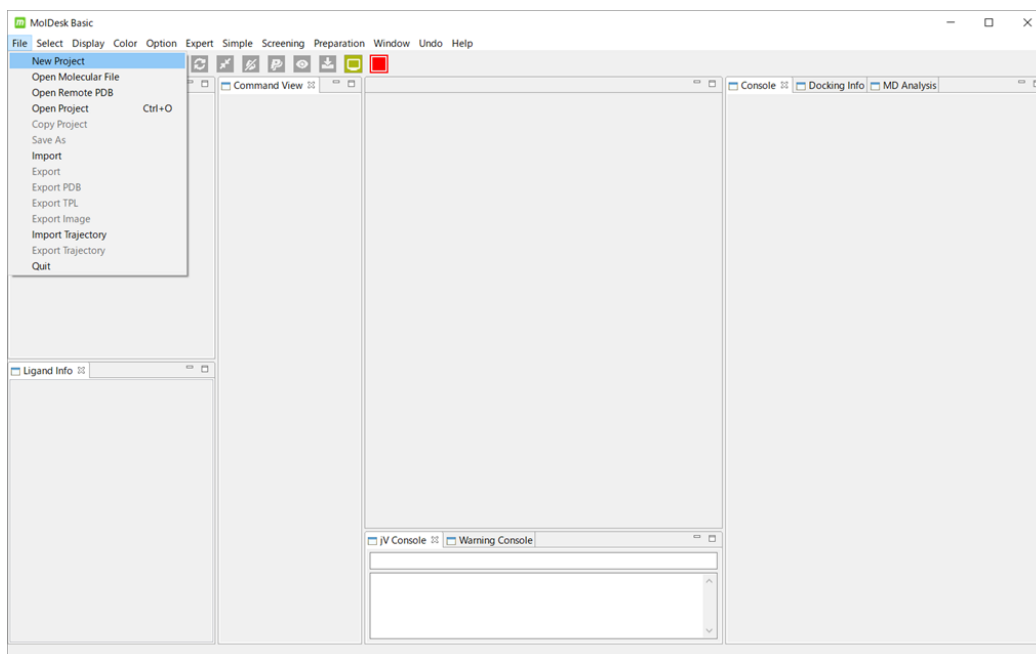


図 1 空のプロジェクトの作成

空のプロジェクトが作成されると、3D View が黒い画面になり、そのタブには、”*untitled: 1 Initial State”と表示されます。この状態では、プロジェクトに名前がついておらず、作業ファイルの保存先が特殊な場所になっています。

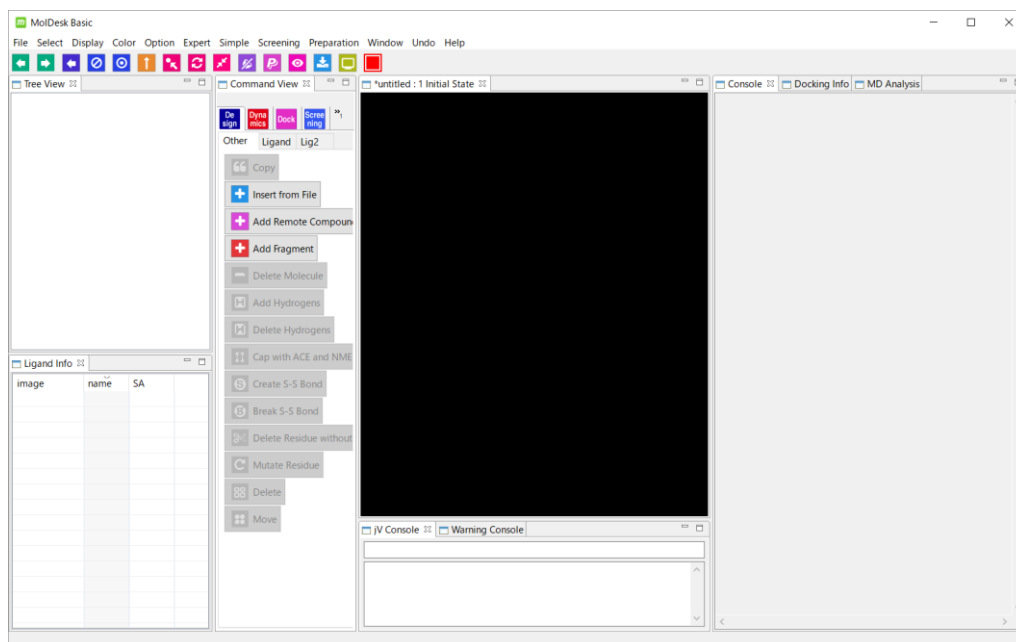


図 2 空のプロジェクト作成後の画面

2.2. プロジェクトの保存

この後で実行する”Convert to 3D Mol2”を実行するためには、プロジェクトに名前を付けて、保存先を指定する必要があります。File → Save As を選択して、現れるダイアログの中で、フォルダを新規に作成して、そのフォルダにプロジェクトの名前を付けます。その後に、そのフォルダを選択して、OK をクリックします。

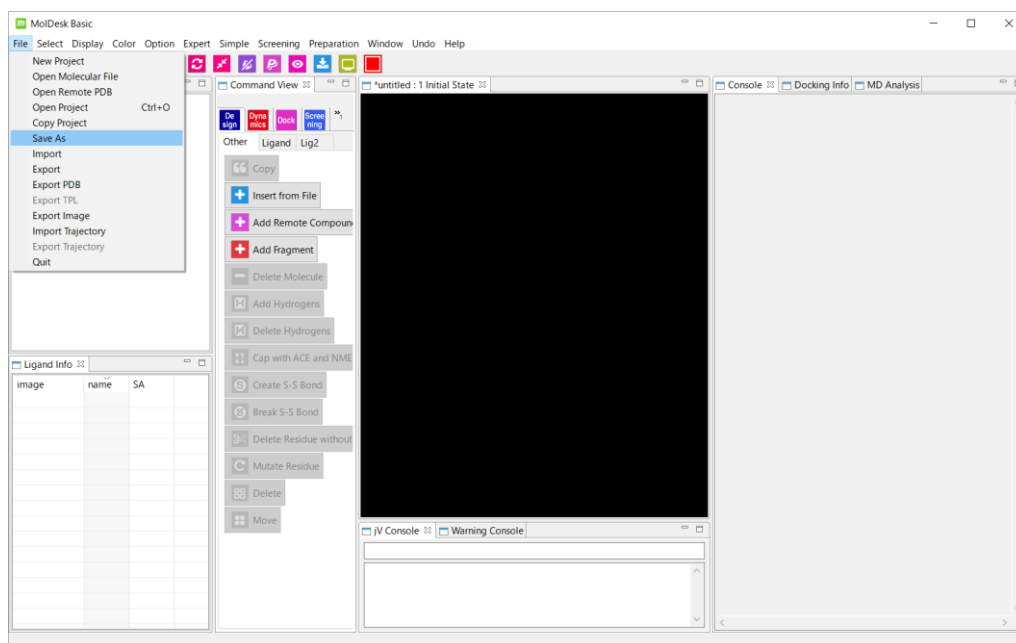


図 3 プロジェクトの保存

プロジェクトが保存されると、3D View のタブが untitled からプロジェクト名に変わります。ここではプロジェクト名を training1 としています。

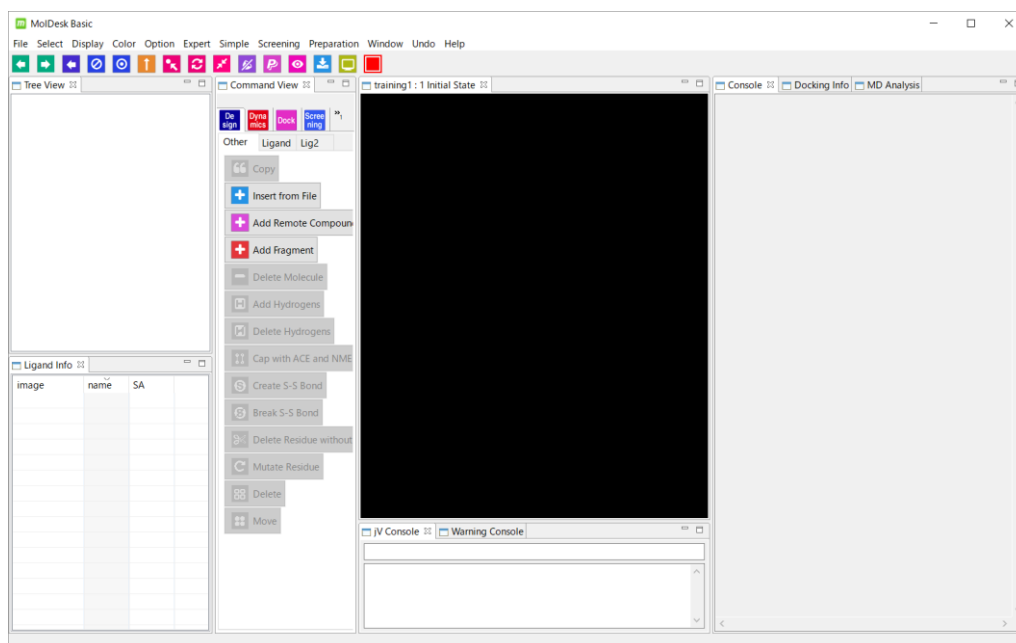


図 4 プロジェクト保存後の画面

2.3. Convert to 3D Mol2 の実行

まず、Command View において Preparation タブを選択します。

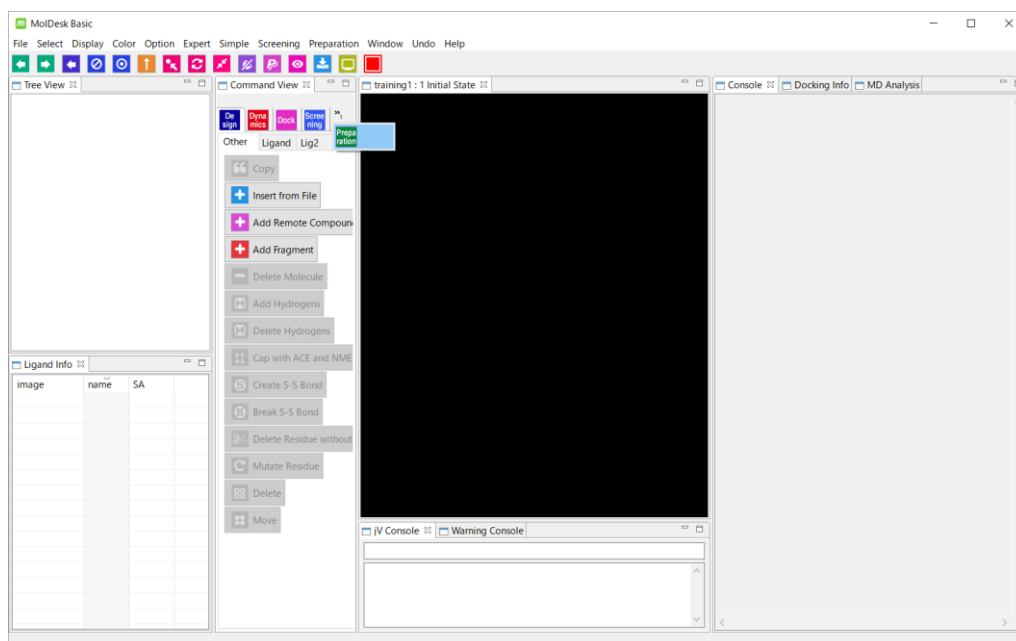


図 5 Preparation タブの選択

Preparation タブの中にある”Convert to 3D Mol2”をクリックします。

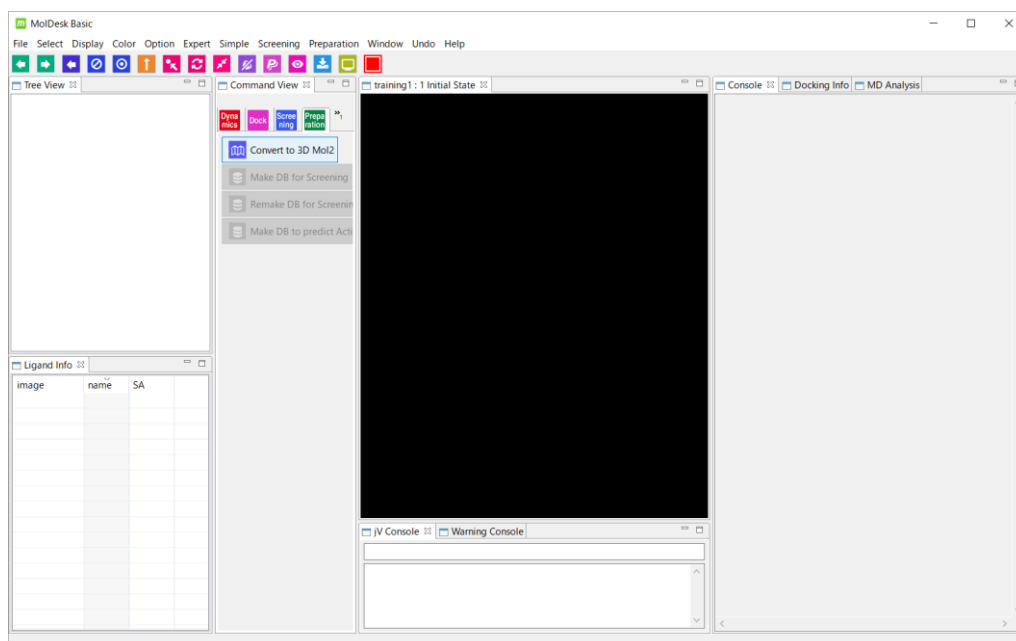


図 6 Covert to 3D Mol2

出てきたダイアログで計算内容の設定をします。ここでは、2D→3D のチェックボックスと、make conformer のチェックボックスがチェックしてあることを確認してください。ここで部分電荷の計算を精度よく実行したい場合には、”MOPAC7 AM1 BCC”を選択してください。こちらを選択すると計算時間が長くなります。本チュートリアルでは、計算手順の流れを短い時間で確認するために、”MOPAC7 AM1”を選択しています。その他の項目は、本チュートリアルでは、そのままにしています。設定内容を確認後の、OK をクリックします。

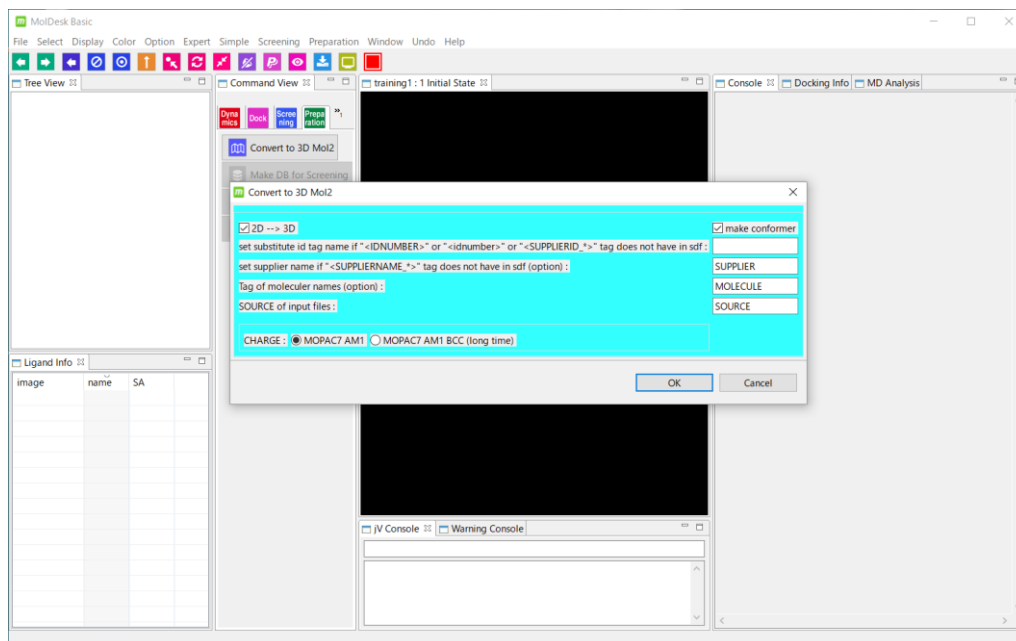


図 7 Covert to 3D Mol2 の設定

ここでは、multi3.sdfを読み込みます。これは、MolDesk Basic インストール時に一緒にインストールされるサンプルファイルセットに含まれています。Windows 版では、MolDesk Basic¥sample¥sdf の下に、そのファイルがあります。

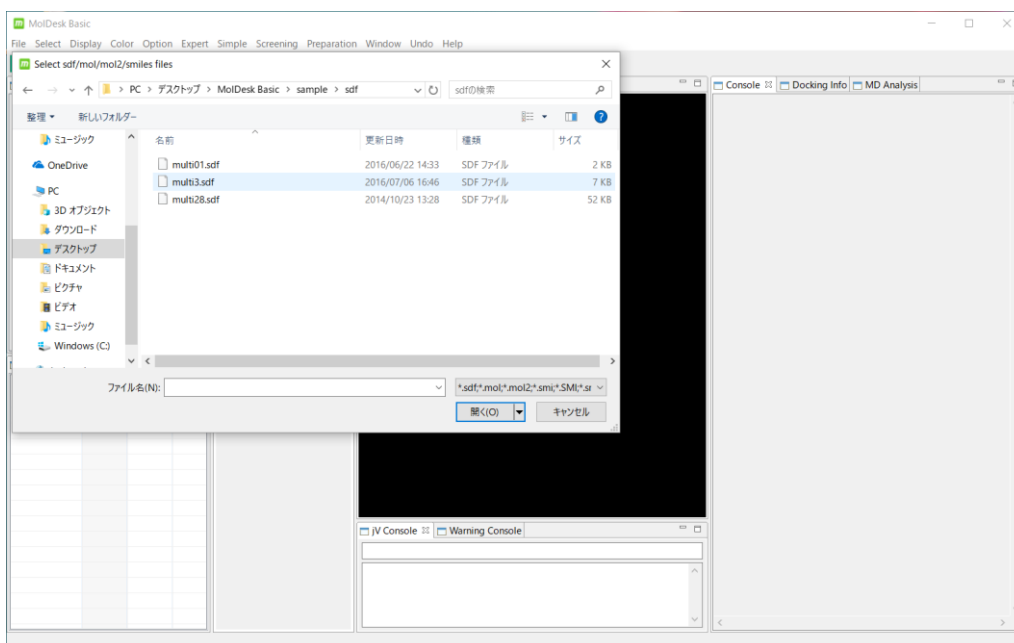


図 8 入力ファイルの選択

計算が終了すると、右下に “END: Convert to 3D Mols” の文字が表示されます。

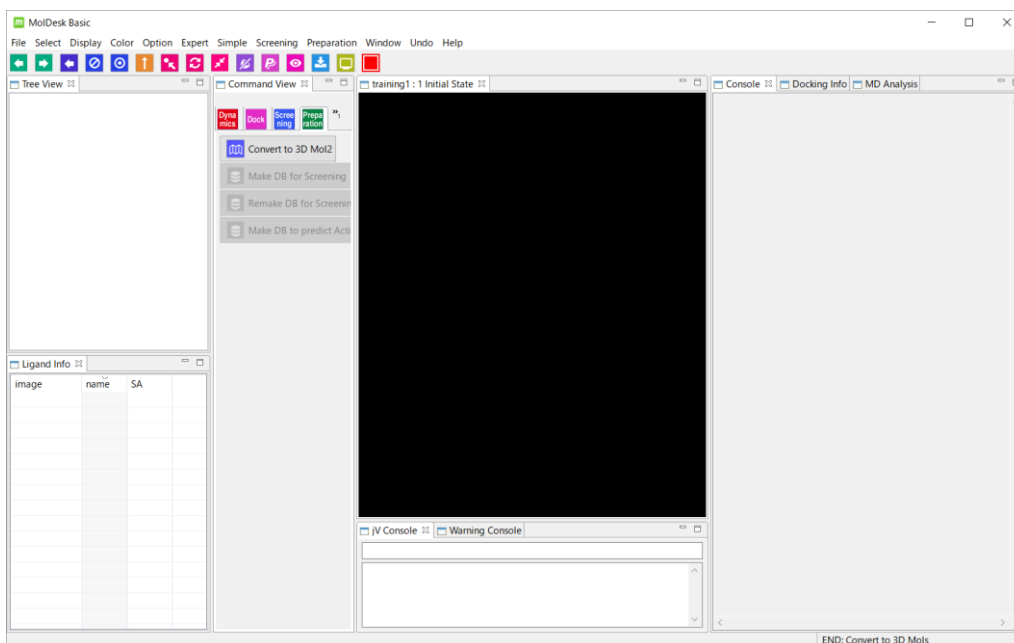


図 9 計算の終了

作成された分子は、以下のパスに出力されています。

(プロジェクト)¥work¥database¥mol2_files¥all.mol2

入力ファイルの SD ファイルには 3 つの分子が含まれていますが、ここで作成した all.mol2 の中には 1 番目の分子が 2 つの光学異性体となっているため、4 つの分子となっています。

3. ドッキング計算

ここでは、前章で作成した複数の分子を含む mol2 ファイルを使ったドッキング計算を実行する方法について説明します。

3.1. レセプター分子の読み込み

レセプター分子の読み込みは、“File”→“Open Remote PDB”でダイアログから PDB ID を入力します。ここでは、4 HP0 を入力してください。インターネットに接続していない場合には、“File”→“Open Molecular File”でファイル選択のダイアログからファイルを選択します。レセプター分子を読み込むと自動的に新しいプロジェクトが作成されます。3D View には新しいタブが作成されます。

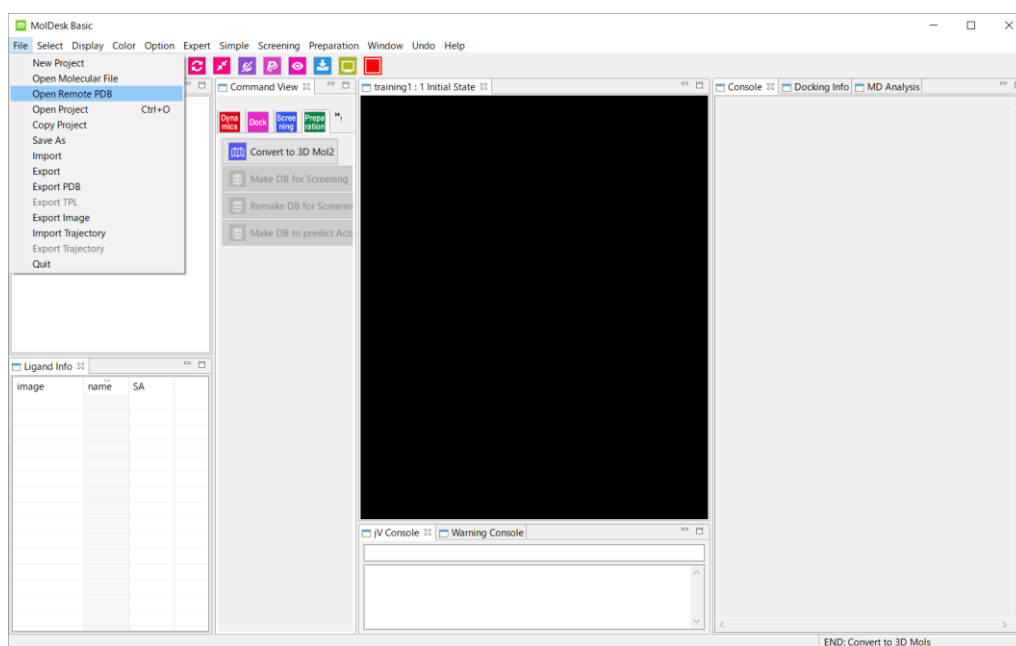


図 10 ターゲット分子の読み込み

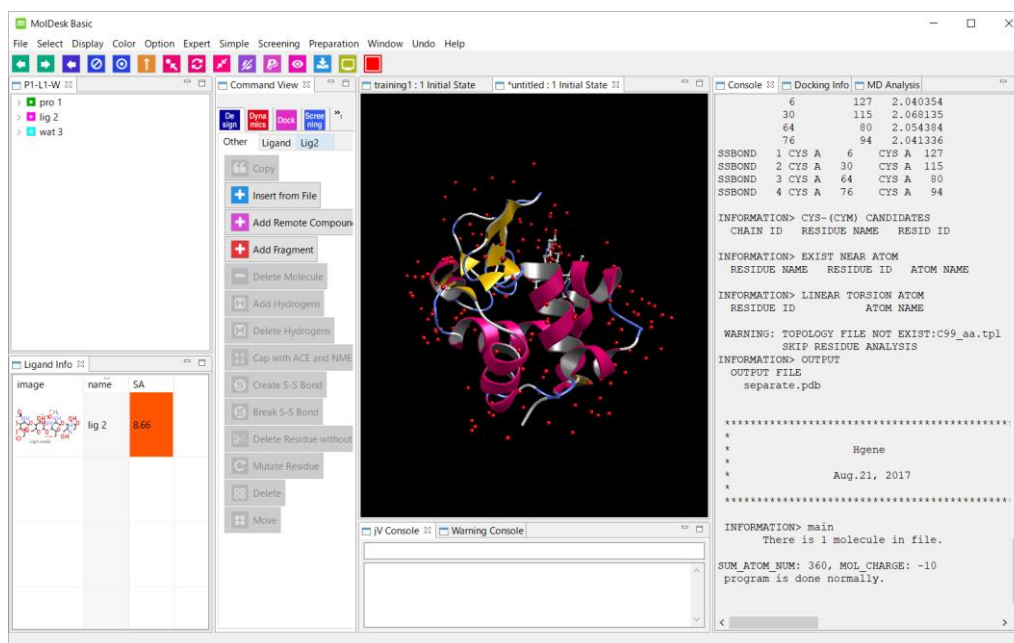


図 11 読み込み直後の画面

以降の作業では、Command View の Docking タブに含まれる機能を使用します。ここで Docking タブを選択しておきます。

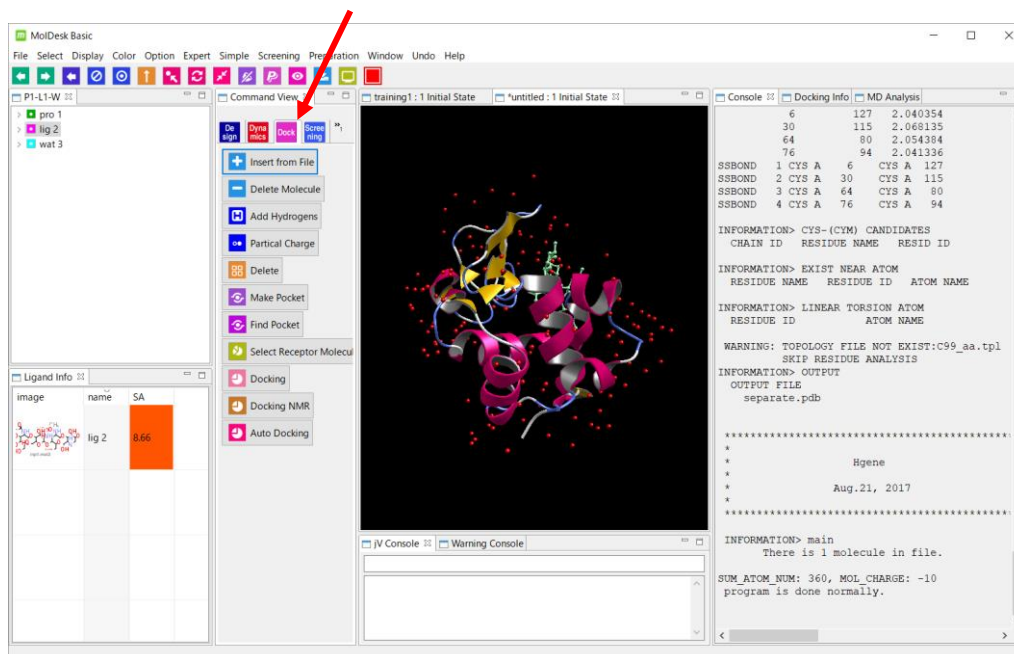


図 12 Docking タブの選択

3.2. プローブ点の作成

ドッキングのサイト（ポケット）を指定するプローブ点（実際はドッキングの初期配置を指定するための点群）を作成します。プローブ点を作成する方法はいくつかありますが、ここでは、X線結晶構造のリガンド分子の座標をプローブ点として使用します。ツリー・ビューにおいて、プローブ点として座標を利用する分子を選択します。ここでは、lig2 をクリックします。その後に”Make Pocket”をクリックします。

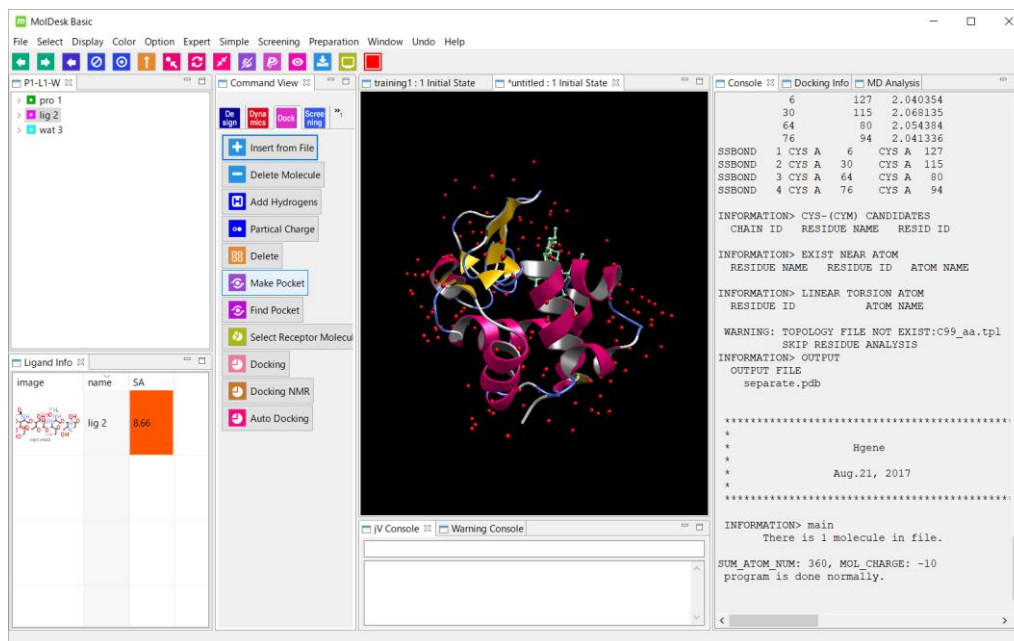


図 13 Make Pocket の実行

Make Pocket 実行後に、Tree View に point4 が現れます。

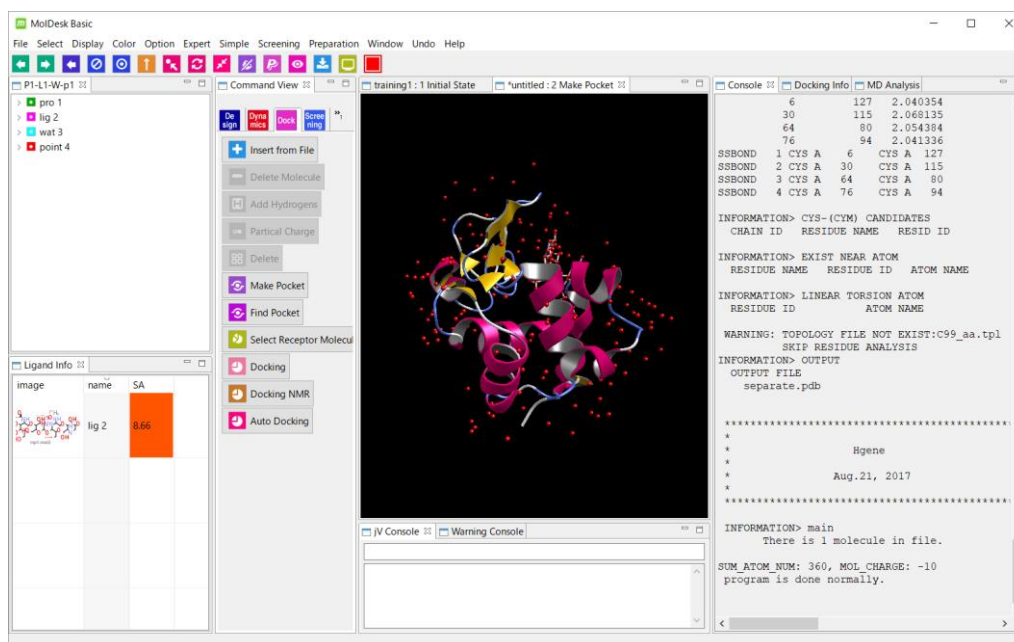


図 14 Make Pocket 実行後の画面

3.3. 不要分子の除去

ここでドッキング計算に不要な分子を除去します。Tree View において lig2 と wat3 を選択して、Command View の Delete Molecule をクリックします。

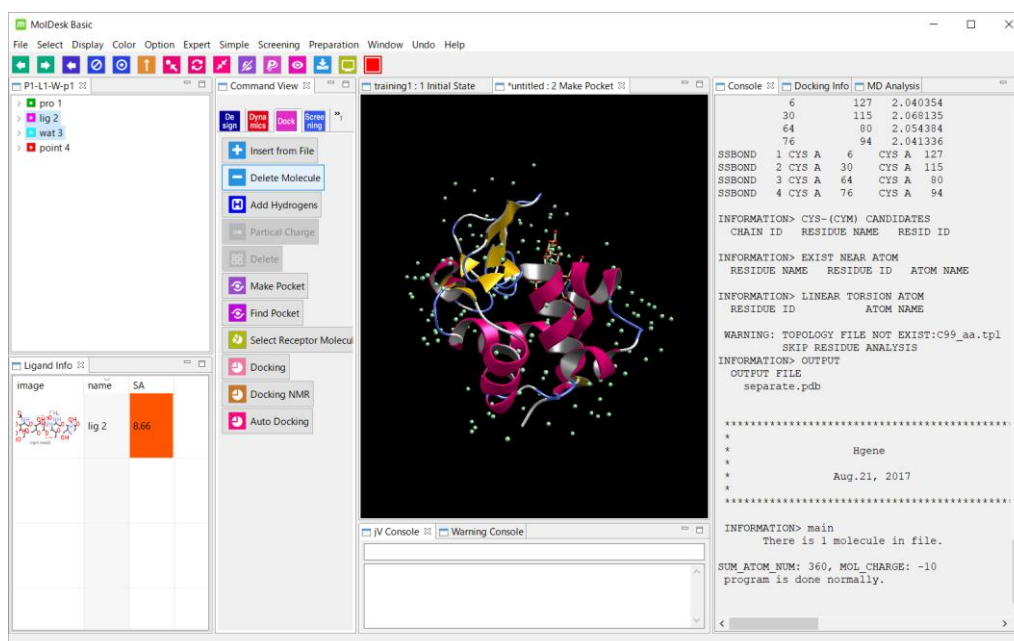


図 15 不要分子の除去

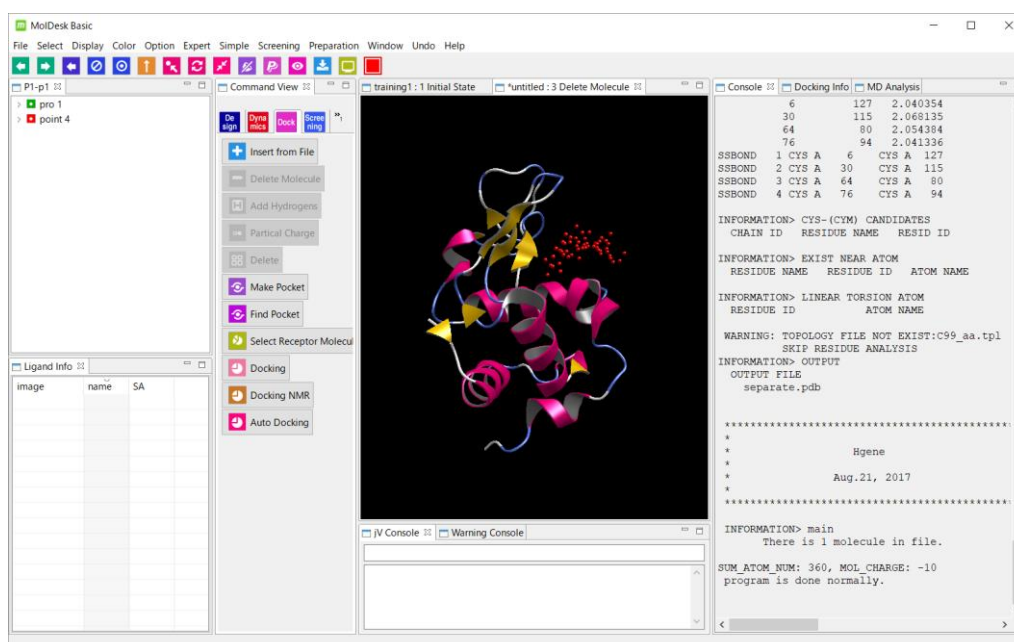


図 16 不要分子除去後の画面

3.4. レセプター分子の選択

次に、レセプタータンパク質の指定を行います。ここでは、pro1 をレセプタータンパク質として使用します。pro1 を選択後、Command View の”Select Receptor Molecule”を選択します。

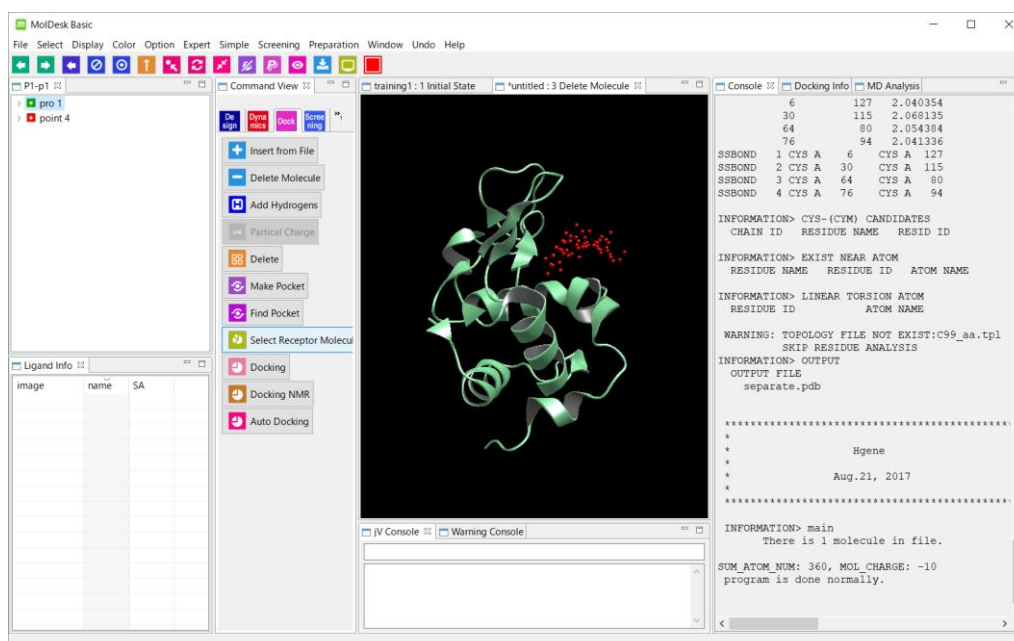


図 17 レセプター分子の指定

レセプター分子の指定後には、Tree View の pro1 の横に[Receptor]と表示されます。

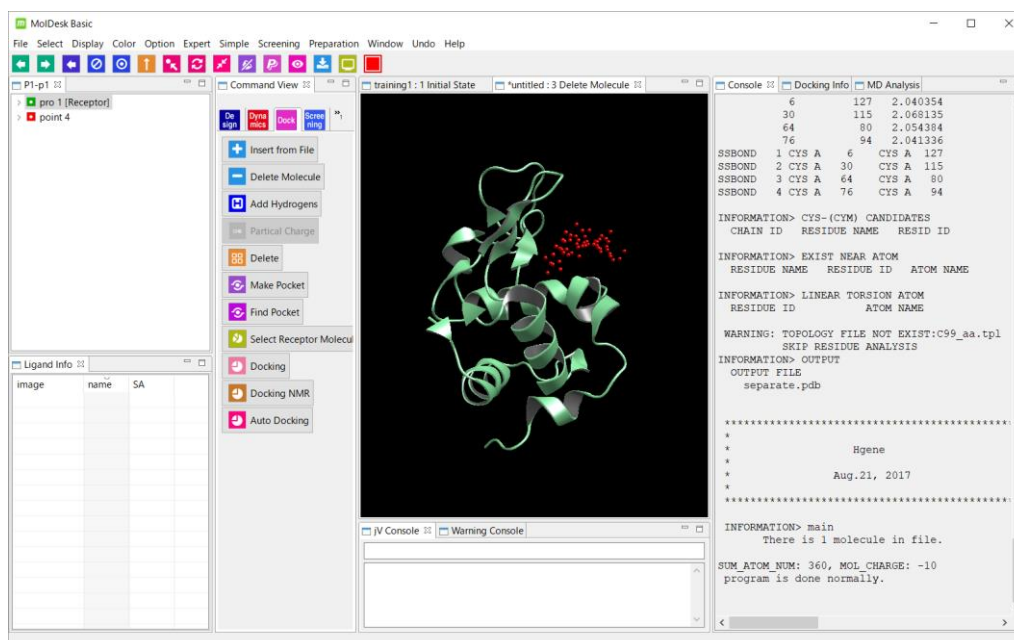


図 18 レセプター分子指定後の画面

3.5. プロジェクトの保存

ドッキング計算実行前に、ドッキング計算のプロジェクトを保存します。

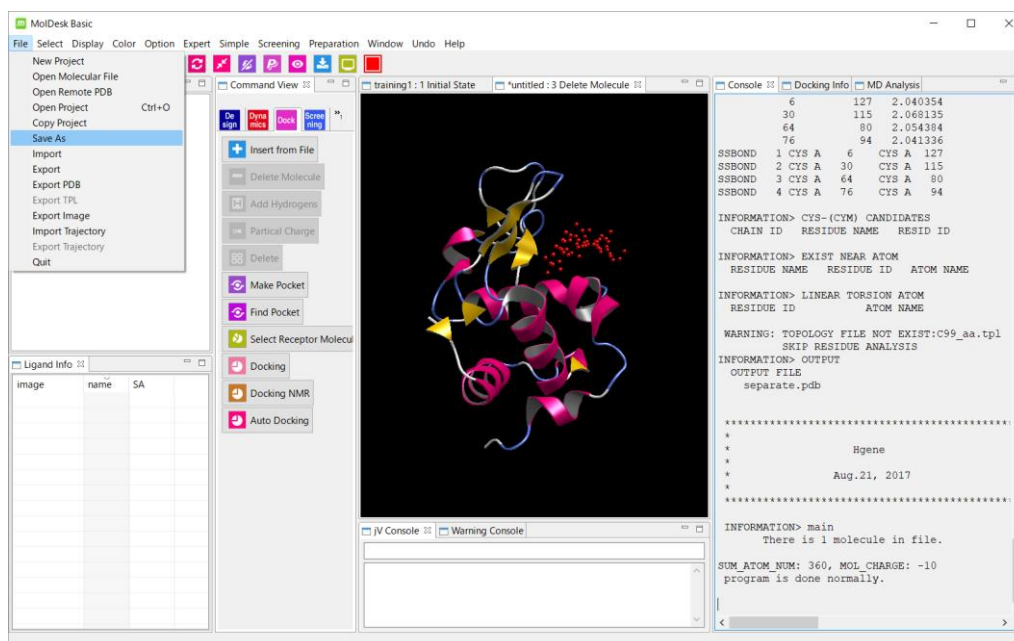


図 19 プロジェクトの保存

ここでは、training2 というプロジェクト名にしています。

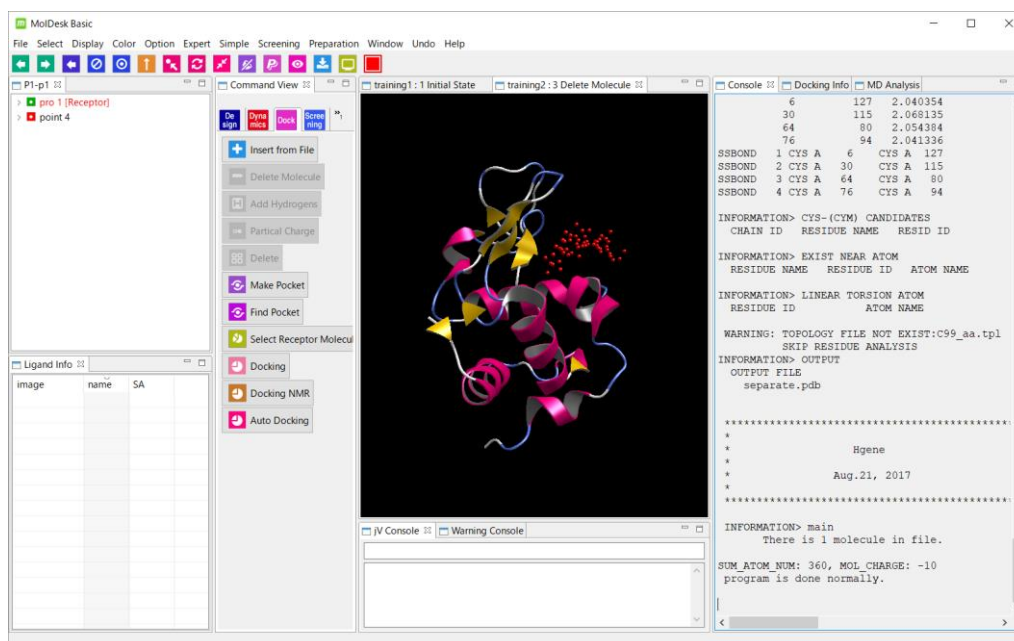


図 20 プロジェクト保存後の画面

3.6. ドッキングの実行

これまでの作業でドッキングの準備が整っています。Command View の”Docking”をクリックして、ドッキング計算を開始します。

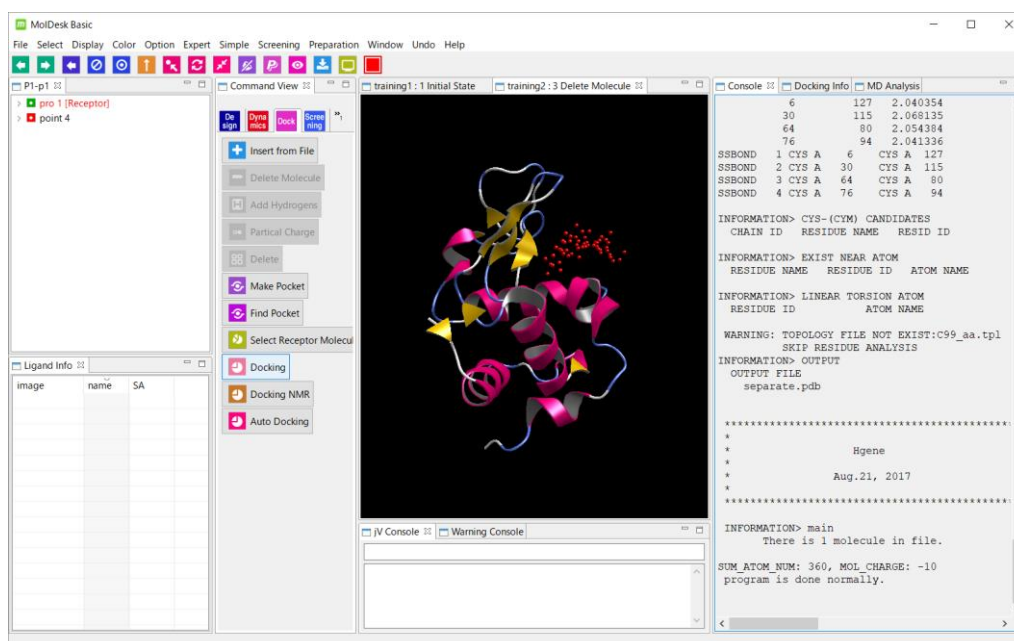


図 21 ドッキングの開始

3.7. リガンドの指定方法の選択

出てきたダイアログで、ドッキングさせる低分子化合物を指定する方法を選択します。ここでは、前章で作成した mol2 ファイルを読み込んでいます。(このダイアログで、2D の SD ファイルを指定することもできますが、その場合には、複数の光学異性体は作成されません。)

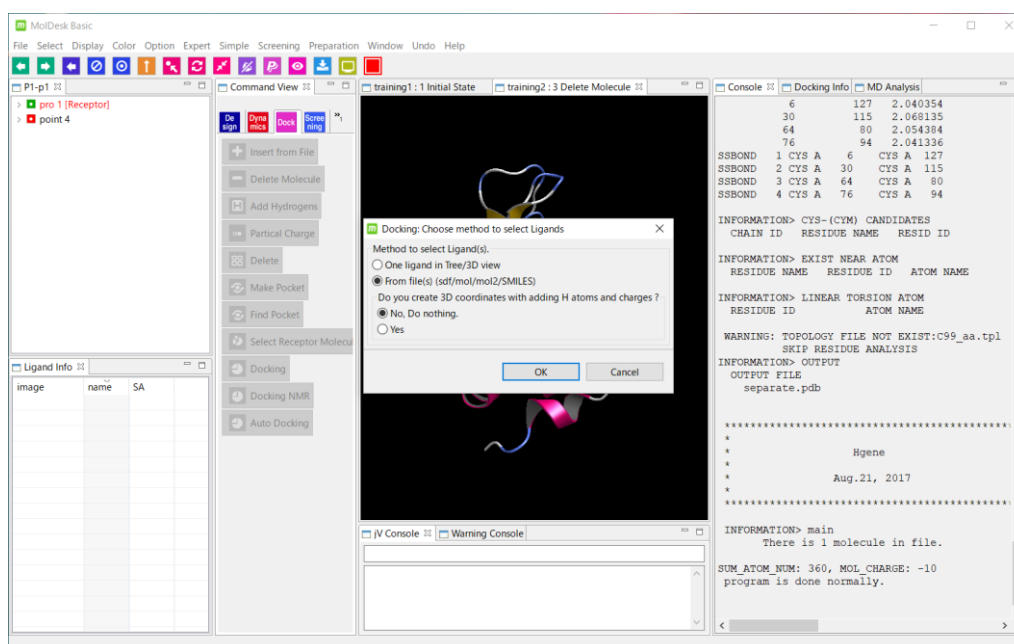


図 22 ファイルからの読み込みを指定

training1¥work¥database¥mol2_files¥all.mol2 を指定します。

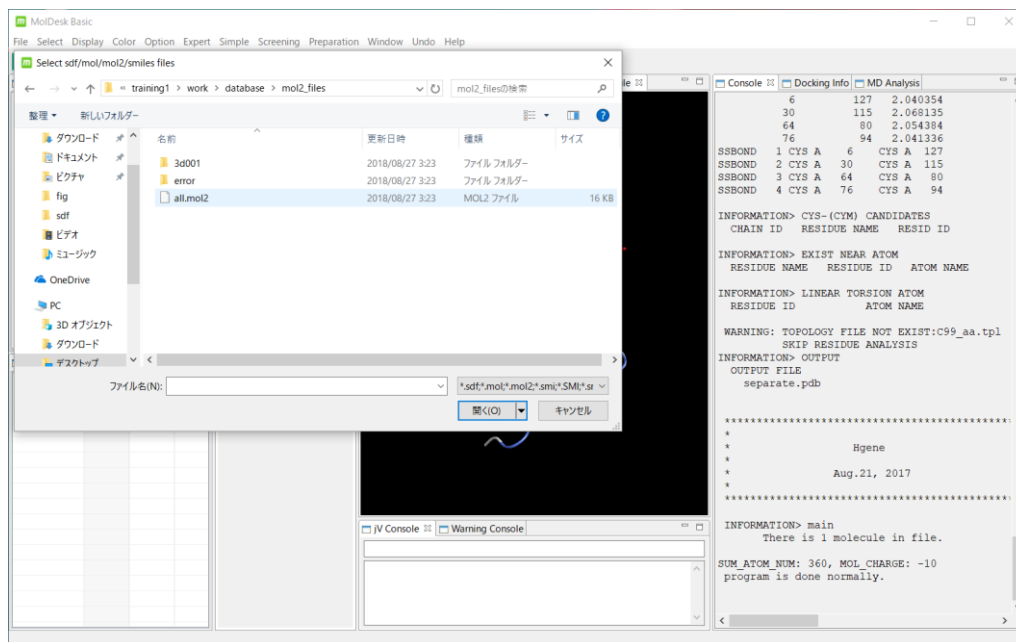


図 23 リガンドファイルの指定

3.8. ドッキング条件の指定

最後に、ドッキング条件を入力して、OK をクリックするとドッキング計算が始まります。ここでは、Number of candidate molecules を 1 にして、Clustering のチェックをオフにします。その後に、OK をクリックします。

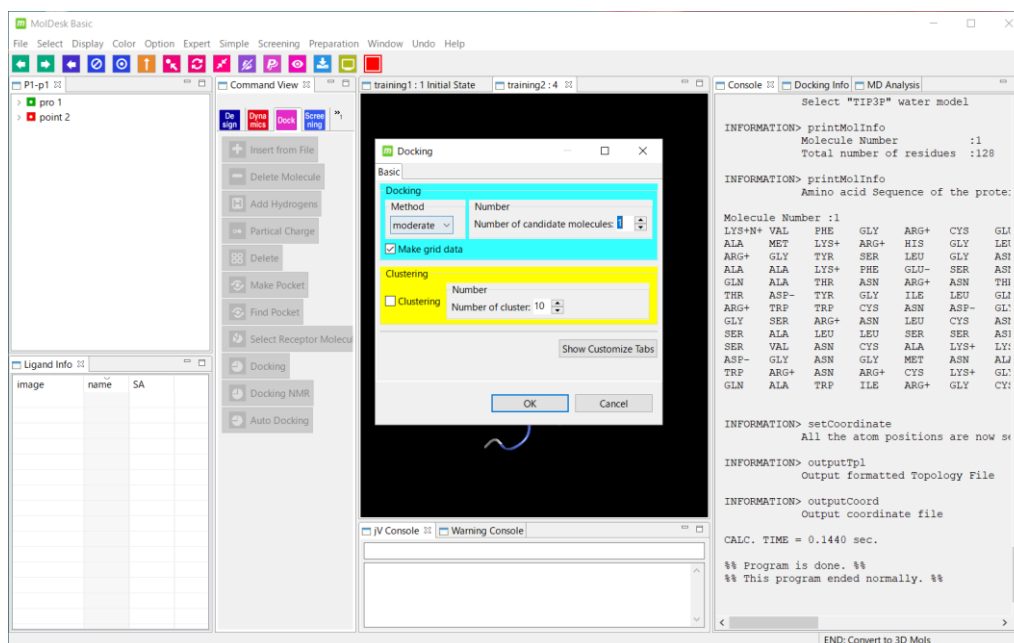


図 24 ドッキングの設定

ドッキング計算を開始すると、右下に “START:Docking” の文字が表示されます。

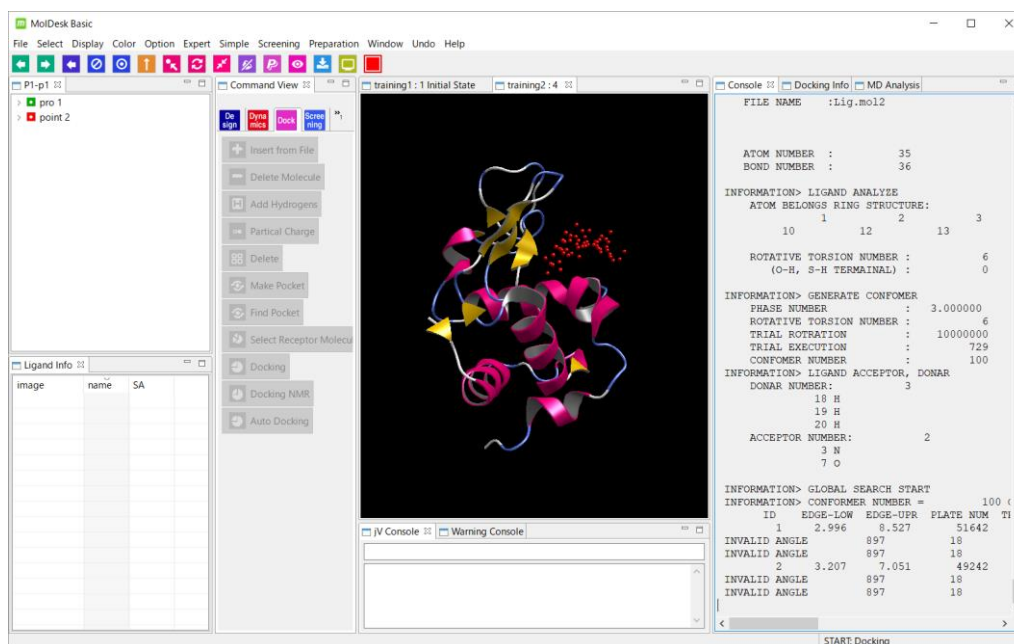


図 25 ドッキング開始後の画面

ドッキング計算が終了すると、右下に“END: Docking”の文字が表示されます。

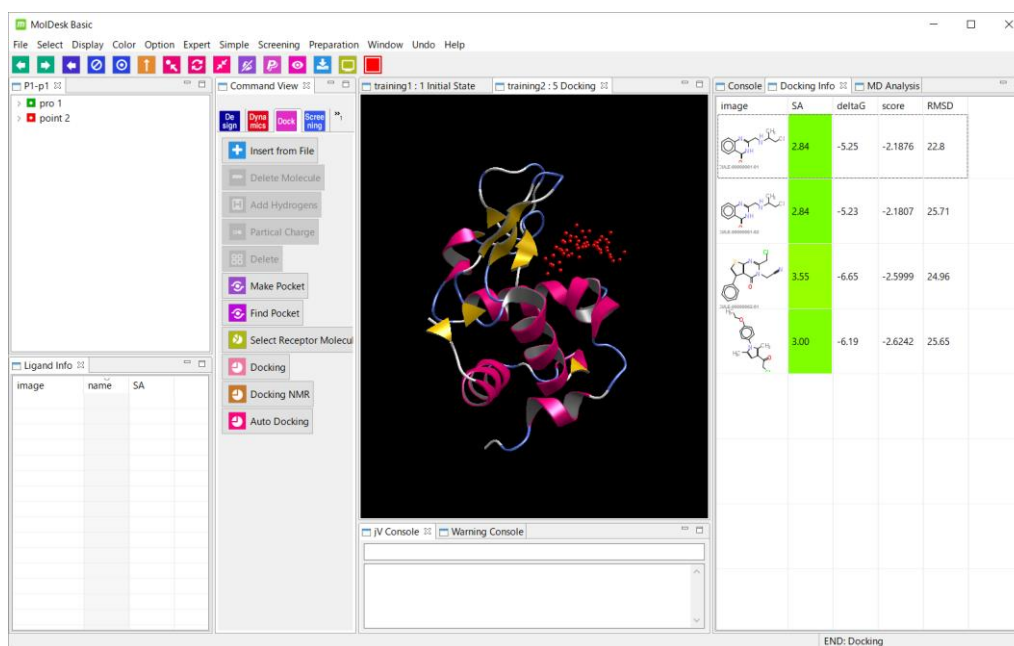


図 26 ドッキング計算終了後の画面

3.9. ドッキング結果の観察

Docking Info の化合物をクリックすると、その分子のドッキングポーズが表示されます。上から 1 番目と 2 番目の化合物は、互いに光学異性体の関係となっており、立体的には同じ化合物ではありません。RMSD は、最初の座標からのものなので、ここでは意味はありません。

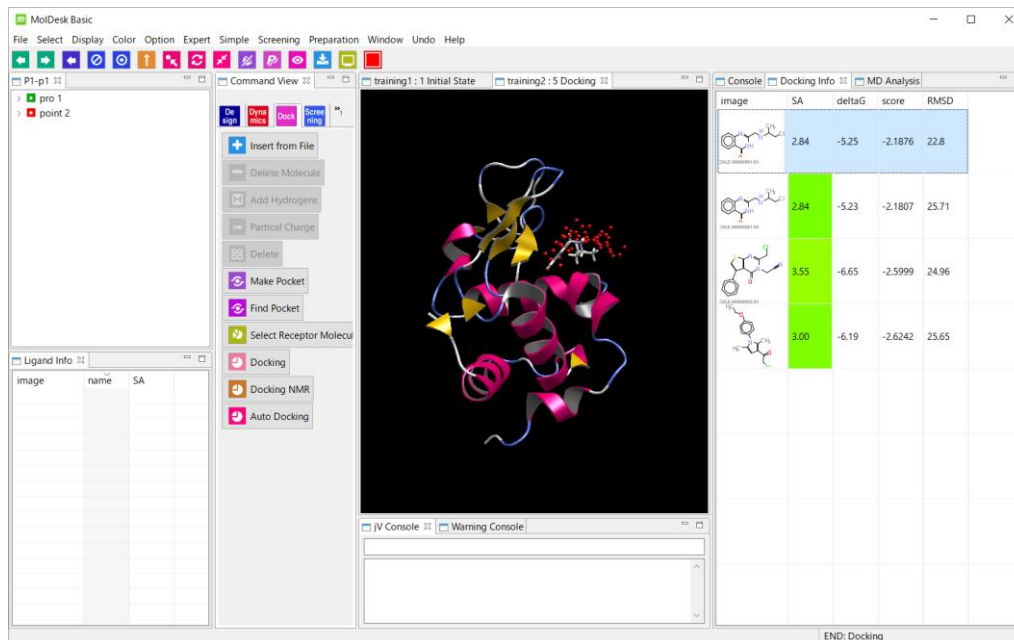


図 27 ドッキングポーズの表示