

Structure-based Drug Design における ソフトウェアの設計

清 一人[†] 平石 広典[‡]
西山 裕之[†] 溝口 文雄[‡]

[†] 東京理科大学 理工学部 経営工学科

[‡] Wisdomtex Inc.

1. 序論

Structure-based Drug Design (SBDD) における目標の1つは、あるターゲット受容体(タンパク質や酵素など)に対して、リード化合物を発見し、それを最適化することである。近年、効率的な創薬を実現させるために、コンピュータを利用した様々な手法が取り入れられてきている。その中の1つである分子ドッキングは、受容体とリガンドの最適な結合様式を探索するための手法であり、膨大な化合物の中からリード化合物を見つけるために重要な役割を果たしている。

DOCK は、Kuntz らによって開発された分子ドッキングソフトウェアである[1,2,3]。DOCK では、まず(1)受容体とリガンドの立体構造を用意する必要がある。次に、(2)受容体の立体構造の分子表面を計算し、その表面に対して球を発生することで、リガンドの結合部位を同定する。その後、(3)リガンドを、同定された結合部位に対して様々な配座と配置で結合させることによって、受容体とリガンドの最適な結合様式の決定を行う。しかしながら、これらの各処理は独立して実行され、その計算結果はファイルとして出力され、さらに次の処理へと入力されていくため、煩雑なファイル管理とコマンドライン操作が必要となる。さらに、ドッキングの各過程を視覚的に理解することは困難である。

本論文では、1つの GUI による各処理の実行と、分子ドッキングの途中経過の視覚的理解が可能なソフトウェアの設計と実装を目的とする。

2. 入出力ファイルの形式

分子ドッキングの各処理によって出力されるファイルについて述べる。出力されたファイルは、次の処理の入力になる。

2.1 立体構造の用意

タンパク質・リガンド複合体の立体構造データを、PDB(Protein Data Bank)からテキストフ

ァイルの形式(PDB 形式)で入手することができる。ファイルの各行にはヘッダーが記述されており、ATOM ヘッダーは受容体の各原子を表し、HETATM ヘッダーはその他の各原子を表している。したがって、受容体とリガンドの構造ファイルに分離することができる。各々の構造ファイルは、vega によって PDB 形式から MOL2 形式に変換される。vega は、ミラノ大学の Medicinal Chemistry Institute で開発された分子モデリングソフトウェアである。

2.2 結合部位の同定

受容体の分子表面の計算は、dms(Distributed Molecular Surface)を用いて計算できる。dms は UCSF の CGL(Computer Graphics Laboratory)で提供されているフリーウェアで、C 言語で記述されている。図1は dms による出力ファイル(ms 形式)であり、残基名や原子名、分子表面の点の座標が格納されている。

```
MET 342A N 35.043 -8.967 33.171 A
MET 342A N 34.344 -8.611 35.141 SRO 0.185 0.690 -0.307 0.655
MET 342A N 34.698 -8.597 34.880 SRO 0.185 0.437 -0.318 0.841
MET 342A N 33.978 -9.628 35.078 SRO 0.185 0.756 -0.000 0.655
```

図1：dms の出力ファイル(ms 形式)

次に球の発生は、sphgen プログラムによって行う。sphgen は、DOCK パッケージ付属のソフトウェアであり、Fortran 言語で記述されている。図2は sphgen による出力ファイル(sph 形式)であり、球の中心座標や半径が格納されている。

```
DOCK 3.5 receptor_spheres
cluster 1 number of spheres in cluster 48
26 -2.44857 28.84396 22.52962 1.580 249 0 0
27 -1.29178 28.66258 22.73117 1.719 783 0 0
29 -4.59527 28.36181 22.44887 1.401 34 0 0
```

図2：sphgen の出力ファイル(sph 形式)

2.3 ドッキング計算

dock プログラムによって、最適な受容体とリガンドの結合様式が探索され、ドッキングで試行されたリガンドの様々な配座と配置が、ファ

Software design for Structure-based Drug Design

[†]Department of Industrial Administration, Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science

[‡] Wisdomtex Inc.

イル(MOL2 形式)として出力される。dock を実行する前に, grid プログラムで結合部位の格子点におけるエネルギーをあらかじめ計算することで, 高速にドッキングを行うことができる[2]。

3. 設計方針

分子ドッキングシステムは, サーバー・クライアント型によって構築する。

3.1 サーバーの役割

サーバーには, vega, dms, sphgen, showbox, grid, dock がインストールされており, クライアントからの依頼を受けて, ドッキング計算を行う。次に, ドッキング計算を終えて出力された各ファイル(分子表面, 球, リガンドの配座と配置)を, クライアントに送信する。

3.2 クライアントの役割

クライアントでは, GUI を通して主に以下の操作を行うことができる。(1)PDB データベースから受容体とリガンドの複合体の立体構造ファイルをダウンロードし, 受容体とリガンドの構造ファイルに分離する。(2)2 つの構造ファイルをサーバーに送信し, ドッキング計算の依頼を行う。(3)ドッキング計算終了後, サーバーから各ファイルを受け取り, 分子ドッキングの各過程の視覚化を行う。GUI は Java 言語で作成し, 分子グラフィックスは Java3D を用いて構築している。

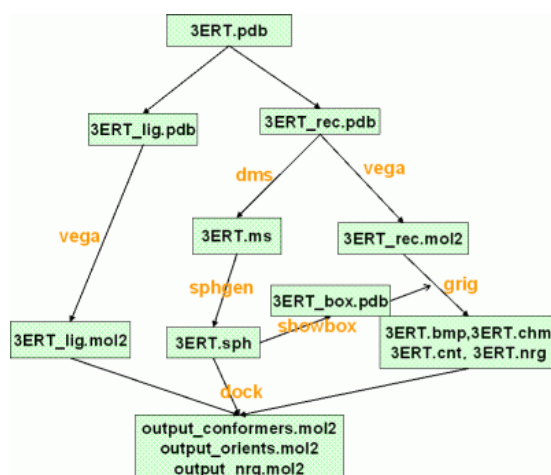


図 4 : ドッキングにおけるファイルの流れ

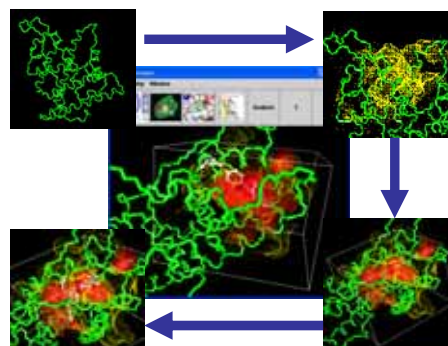


図 5 : 各過程の視覚化

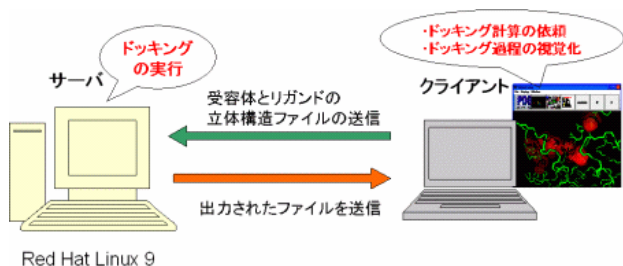


図 3 : システム構成

4. 適用事例

エストロゲン受容体とタモキシフェンの複合体(PDB ID:3ERT)に対して, 分子ドッキング計算を行った。図 4 は, ドッキングの過程で入出力されるファイルの流れを示している。図 5 は, ドッキングの過程を視覚化した図である。図にはエストロゲン受容体の立体構造(緑, 3ERT_rec.pdb), 受容体の分子表面(黄, 3ERT.ms), 結合部位を囲む立方体(白, 3ERT_box.pdb), 受容体における結合部位(赤, 3ERT.sph), 結合部位におけるリガンドの立体構造が表示されている。

5. 結論

本論文では, GUI による分子ドッキングの実行と各過程の視覚化が可能なシステムを作成した。分子ドッキングの流れを視覚的に理解することが可能であるため, Drug Design における教育的利用方法が適していると思われる。そのために, 今後さらに表示方法を工夫し, GUI のユーザビリティを高めなければならない。

参考文献

- [1]Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R. and Rerrin, T. E. A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions. J. Mol. Biol., 161, 269-288, 1982.
- [2]Meng, E.C., Shoichet, B.K. and Kuntz, I. D. Automated Docking with Grid-Based Energy Evaluation. J.Comp.Chem., 13, 505-524, 1992.
- [3]Ewing, T. J. A., Makino, S., Skillman, A. G. and Kuntz, I. D., DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases, J. Comput. Aid. Mol. Des., 15: 411-428, 2001.