

ASEDock — 結合部位の形状に基づくドッキング

ASEDock — Docking Based on the Shape of Binding Site

片岡 良一^a, 後藤 純一^b

Ryoichi Kataoka and Junichi Goto

1. はじめに

薬物の効果は受容体である細胞内タンパク質と選択的に結合する分子（リガンド）との相互作用により生ずる。そのようなリガンドと受容体との複合体構造を探索するドッキングスタディは、医薬品を開発する上で、医薬品がタンパク質などの受容体との直接の相互作用をシミュレートできるバーチャルなハイスループットスクリーニングの手段として活用されている。しかしながら、網羅的にドッキング構造を探索することは事実上不可能であり、現実的な時間内で、リガンドの配座とその受容体内における配置を効率的に探索する様々なアルゴリズムが提案されている。

リガンドが受容体と安定な複合体構造を形成するためには、いわゆる鍵と鍵穴のように、形状が一致するとともに、水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用などの相互作用が強く働いていることが必要である。したがって、受容体内におけるリガンドの妥当な配置を効率よく求める手法としては、まず相互作用に着目して結合可能な候補構造を探索する Ludi¹ や FlexX² 及びその単一の相互作用への拡張である FlexSIS、あるいは Ph4Dock³ などの方法と、結合部位の形状に基づいてリガンドを配置する InvDock⁴ などの方法に大別される。

特定の水素結合が存在する場合は、その条件を満たすリガンド構造のみに候補を絞り込むことができるため、前者の手法は非常に効率的であるが、明確な水素結合や静電相互作用が存在しない系には適用が困難である。

我々は、リガンドを、結合部位をモデル化したダミー原子に剛体で重ね合わせることにより初期立体配置（ポーズ）を効率化できるスコア関数を考案して組み込んだプログラム ASEDock を開発し、タンパク質データベース (PDB)⁵ に登録されている医薬様分子を含む複合体の高分解能の X 線構造タンパク質-リガンド複合体に対して検証した。

2. ASEDock の計算手順

2.1 結合部位の検出

タンパク質表面のポケットを、Chemical Computing Group Inc. の分子設計支援ソフトウェア MOE⁶ の Alpha Site Finder^{7,8} を用いて求める。即ち、タンパク質を構成する水素より重い4つの原子と接する窒素、酸素、炭素原子程度の大きさ（半径 1.4 ~ 1.8 Å）以上の球をアルファ球として検索し、その集まりをアルファサイトとして求める。

我々が用いたテストセットでは、48%の系でリガンドの全ての重原子のファンデルワールス半径内にアルファ球の中心があり、90%の系で80%の重原子の半径内にアルファ球があり、最もリガンド原子とアルファ球との重複が少ない Trypsin-Aeruginosin 98-B の系 (PDB ID: 1AQ7) でも49%あった。即ち、アルファ球の中心位置は、リガンド原子の中心座標と高い相関があった。

2.2 ASE モデルの作成

アルファ球の中心位置に、炭素原子と同じ半径のダミー原子を置く。また、そのアルファ球の周辺 4.5 Å 以内に存在する受容体の全ての重原子を排除体積として組み合わせて、Figure 1 のような ASE モデルを定義する。

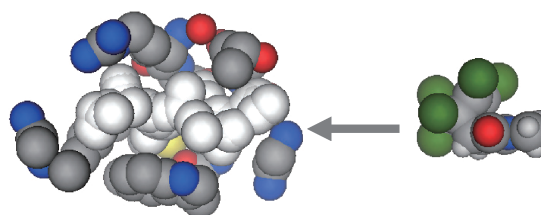


Figure 1. An example of automatically generated ASE model (left) for the alpha site of diels-alderase catalytic antibody 1E9 (PDB ID: 1C1E) and its hapten (right). White spheres in the ASE model depict alpha spheres. Red, gray, and blue spheres stand for the excluded volumes of oxygen, carbon, and nitrogen atoms, respectively, in the receptor.

2.3 ASEScore の定義

ASE モデルとリガンドの構造の適合性の尺度を次のような簡単なガウス関数で定義する。

^a 株式会社菱化システム 主席技師

^b 株式会社菱化システム 執行役員計算科学部長
連絡先: 〒 104-0033 東京都中央区新川 1-28-38
電子メール: support@rsi.co.jp

$$ASEScore = -\sum_i^{a,e} \sum_j^l w_{i,j} \exp(-\alpha d_{i,j}^2)$$

a : アルファ球

e : アルファ球周辺の受容体原子

l : リガンドの原子

d : リガンドと ASE モデルの原子との距離

w : $+r_a r_l$ アルファ球とリガンド原子の項の重み

$-r_e r_l$ 受容体原子とリガンド原子の項の重み

r は、それぞれのファンデルワールス半径

この関数の値が小さいほど、リガンド原子は、アルファ球との重なりが大きく、かつ周囲の受容体原子との重なりが小さいことを意味する。

2.4 リガンドの配置と位置の最適化

配座解析を行ったリガンドを、順次剛体として ASE モデルに重ね合わせる。

2.5 構造の最適化

得られた初期構造の内、ASEScore 上位の構造を分子力学 (MM) 計算を用いて最適化することにより、安定な複合体構造を得る。

2.6 結合構造のスコアリング

この結果得られたリガンドの複数の配座を、下記のドッキングエネルギー (U_{dock}) の低い順に出力する。

$$U_{\text{dock}} = U_{\text{ele}} + U_{\text{vdw}} + U_{\text{strain}}$$

ここで、 U_{ele} と U_{vdw} は、それぞれ受容体とリガンドの間で働くクーロン力とファンデルワールス力であり、 U_{strain} は、リガンドが複合体となることによって生ずる歪エネルギー、すなわち複合体中のリガンドの持つ内部エネルギーと、リガンドが単独で存在する場合の内部エネルギーの差である。力場は MMFF94x^{9,10} を使用する。

3. ドッキングの結果と考察

ファーマコフォアによるポーズを用いた Ph4Dock で既知の複合体構造を再現することができなかった 1C1E でプログラムの検証を行った。この系は、リガンドと受容体の間に強い水素結合やイオン相互作用などが存在せず、分子の形状もコンパクトで方向性が乏しく、配座の自由度がない分子であるため、MM 計算を含めて Pentium 3 のノートパソコンで 30 秒で終了し、ポーズ構造で X 線構造との RMSD が 0.45 Å、最適化構造で 0.17 Å と、非常に良い一致を見た (Figure 2)。

同様に行った 59 個の医薬様分子を含む複合体の高分解能

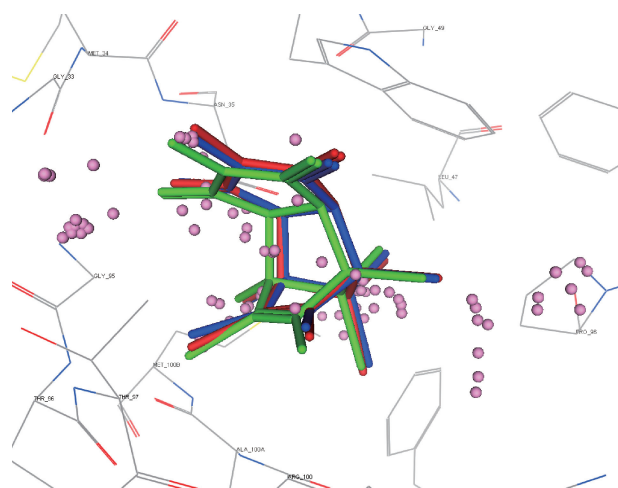


Figure 2. The docked structure of 1C1E calculated by ASEDock. The X-ray, posed, and optimized structures of the ligand are depicted in red, green, and blue sticks, respectively. The receptor atoms are shown in thin lines. The centers of alpha spheres are in magenta small spheres.

の X 線構造に於いて、98% の系で RMSD が 2 Å 以下の結合構造が得られた¹¹。

4. おわりに

本方法は、Chemical Computing Group Inc. の科学的ベクトル言語 SVL¹² で開発され、(株)変化システムより MOE のユーザに対して無償で提供されている。また、MOE のドッキング機能 MOE-Dock のポーズとスコア機能にも取り入れられている⁶。

参考文献

- (1) Böhm, H. J. *J. Comp. Aided Mol. Design* **1992**, 6, 61–78.
- (2) Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. *J. Mol. Biol.* **1996**, 261, 470–489.
- (3) Goto, J.; Kataoka, R.; Hirayama, N. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6804–6811.
- (4) Chen, Y. Z.; Zhi, D. G. *Proteins* **2001**, 43, 217–226.
- (5) Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
- (6) MOE Ver. 2005.06 and later; Chemical Computing Group Inc.: Montreal, Canada.
- (7) Edelsbrunner, H.; Facello, M.; Fu, R.; Liang, J. *Proceedings of the 28th Hawaii International Conference on Systems Science*, Hawaii, USA, January 3–6, 1995; pp. 256–264.
- (8) <http://www.chemcomp.com/journal/sitefind.htm>
- (9) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 720–729.
- (10) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 730–748.
- (11) Goto, J.; Kataoka, R.; Muta, H.; Hirayama, N. unpublished results.
- (12) <http://www.chemcomp.com/journal/svl.htm>

(受理日 2007 年 11 月 5 日)