

創薬支援ソフトウェア myPresto を用いた 分子シミュレーション演習

操作資料

MolDesk Screening ver. 1.1.68 を使用

バイオモデリングリサーチ
中村寛則
2020/3/5

内容：

演習 1：ドッキング-1. ノイラミニダーゼとタミフル代謝物活性体
演習 2：ドッキング-2. 3CL プロテアーゼと阻害剤
演習 3：分子動力学計算 (MD) . ドッキングポーズを使った MD

(参考)使用する PDB の ID

2HU4: インフルエンザウィルスのノイラミニダーゼとタミフル代謝物活性体との複合体
2GZ7: SARS コロナウィルスの 3CL プロテアーゼと低分子化合物との複合体
1UK4: SARS コロナウィルスの 3CL プロテアーゼとペプチドとの複合体

準備(MolDesk の操作画面のリセット)

MolDesk Screening を起動

Window -> Reset All View -> OK (MolDesk Screening が終了します。)

(MolDesk では、前回終了時の画面状態を引き継ぐので、この方法でリセットします。)

演習 1：ドッキング-1. ノイラミニダーゼとタミフル代謝物活性体

概要: 2HU4 の PDB データから、ドッキングに必要な分子を選択して、複合体のリガンドを、ドッキング計算で再ドッキングさせます。

起動と PDB ファイルの読み込み

MolDesk Screening の起動

File -> Open Remote mmCIF /PDB -> **2HU4** -> OK

(2 HU4 は PDB ID です。アルファベットは小文字でも大文字でも構いません。)

プロジェクトの保存(Windows の場合)

File-> Save as -> デスクトップをクリック -> 新しいフォルダーの作成

-> フォルダの名前を指定(例: 2 HU4_200128) -> OK

*フォルダ部分の表記は、"新しいフォルダ"のまま構いません。

プロジェクトの保存(Mac の場合)

File-> Save as -> デスクトップをクリック -> 新しいフォルダーの作成

-> フォルダの名前を指定(例: 2 HU4_200128) -> return

不要分子の除去

pro1 から pro8 は全て同じ配列なので、pro1 のみを残して使用します。

pro2 から pro8 までを選択

(pro2 をクリック後に SHIFT キーを押しながら pro8 をクリック) -> Delete Molecule

lig9 をクリック-> Display -> Space Filling -> Only

lig9 が pro1 に結合するリガンドであることを確認

lig9 を右クリックして Hide Atom

lig10 から lig16 を選択 -> Display -> Space Filing -> Only

lig10 から lig16 が pro1 に結合していないことを確認

lig10 から lig16 を選択 -> Delete Molecule

pro1 と lig9 のみが残った状態になる

pro1 を選択 -> Option -> Center

pro1 が画面の中央に配置される

タンパク質の準備

pro1 を選択 -> Display -> Stick -> On
黒い画面のどこかをクリック
pro1 を選択 -> Color -> Atom -> Cpk
pro1 を選択 -> Color -> Tube Ribbon Cartoon -> Structure
次の操作で水素原子を付加します。水素原子付加前後の側鎖の変化を確認しやすいように見やすい側鎖を画面中央に大きく表示させましょう。
pro1 を選択 -> Add Hydrogens

リガンドの準備

lig9 を選択 -> Option -> Center
lig9 を右クリック -> Show Atom
pro1 を右クリック -> Hide Atom
lig9 を選択 -> Display -> Stick -> Only
黒い画面のどこかをクリック
lig9 を選択 -> Add Hydrogens
lig9 を選択 -> Partial Charge -> MOPAC7 AM1BCC -> OK

タンパク質の再表示とセンターリング

pro1 を右クリック -> Show Atom
pro1 を選択 -> Display -> Stick -> Off
pro1 を選択 -> Option -> Center

ドッキング

Command View のタブを Dock に切り替える
lig9 を選択 -> Make Pocket (赤い点が発生)
pro1 を選択 -> Select Receptor Molecule
Docking -> One ligand in Tree/3D view を選択 -> OK -> lig9 を選択 -> OK
-> Clustering のチェックを外す(練習用の選択)-> OK
ドッキング計算が終了すると右の欄(Docking Info)に化合物の構造図等が出てきます。
Docking Info の 1 行に 1 つのドッキング結果が表示されています。1 行をクリックすると 3D View にドッキングポーズが表示されます。複数の行を選択すると、複数のドッキングポーズが表示されます。1 行が選択されている状態で、上下のカーソルキーを押すと、素早くドッキングポーズを切り替えることができます。

演習 2：ドッキング-2. 3CL プロテアーゼと阻害剤

概要: 2GZ7 の PDB データから阻害剤の分子を取得し、その分子を、1 UK4 のタンパク質構造にドッキングさせます。

起動と分子の読み込み

起動

File -> Open Remote mmCIF /PDB -> **2GZ7** -> OK
(アルファベットは小文字でも大文字でも良い)

プロジェクトの保存(Windows の場合)

File-> Save as -> デスクトップをクリック -> 新しいフォルダーの作成
-> フォルダーの名前を指定(例：2GZ7_200128) -> OK
*フォルダー部分の表記は、"新しいフォルダー"のままで構いません。

プロジェクトの保存(Mac の場合)

File-> Save as -> デスクトップをクリック -> 新しいフォルダーの作成
-> フォルダーの名前を指定(例：2GZ7_200128) -> return

リガンドの準備

pro1 を右クリック -> Hide Atom
wat3 を右クリック -> Hide Atom
lig2 を選択 -> Option -> Center
lig2 を選択 -> Add Hydrogens
lig2 を選択 -> Partial Charge -> MOPAC7 AM1 BCC -> OK

リガンドの保存

lig2 を右クリック -> Export Single Mol2
-> デスクトップに 2GZ7_lig.mol2 という名前で保存

新しい PDB の読み込みとプロジェクトの保存

(別プロジェクトとして読み込まれる。他のプロジェクトが存在していてもよい。)

File -> Open Remote mmCIF /PDB -> **1UK4** -> OK

-> Warning が出るが問題ない。OK をクリックする。

File-> Save as -> デスクトップをクリック -> 新しいフォルダーの作成

-> フォルダーの名前を指定(例: 1uk4_200130) -> return

不要分子の除去

pro1 と pro3 を残して、他を削除する

pro2 を選択 -> Delete Molecule

pro4 をクリックし、SHFT を押しながら wat8 をクリック

-> Delete Molecule

タンパク質の準備

pro1 を選択 -> Add Hydrogens

ドッキングサイトの指定(pro3 の位置付近にポケット点を発生させます)

pro3 を選択 -> Display -> Space Filling -> Only

pro3 を選択 -> Option -> Center

3D ビューで、右クリックし、pro3 が正面に来るように回転してください。

Pro3 を右クリック -> Hide Atom

Command View を Dock に変更

pro1 を選択 -> Make pocket

-> 出てきたダイアログを少し横に移動して、くぼみ付近(非表示にした pro3 の奥付近)の原子(くぼみ付近であればどこでも可)をクリック(黄色の半透明の球が出てくるまで、1 分程度待つ) -> radius を 7 に変更して OK をクリックする。赤い球が出現する。

配置と見栄えの変更

pro1 を選択 -> Display -> Cartoon -> Only

pro1 を選択 -> Color -> Tube Ribbon Cartoon -> Structure

pro1 を選択 -> Option -> Center

ドッキング

pro1 を選択 -> Select Receptor Molecule

Docking -> From file(s) (sdf/mol/mol2/SMILES) を選択 -> 下に質問が現れるが No, Do nothing. を選択して、OK をクリック

-> 先程デスクトップに保存した 2gz7_lig.mol2 を選択して開くをクリック -> Docking のダイアログでは Clustering のチェックを外して OK をクリックする

ドッキングポーズの保存

Docking Info から保存したいポーズを右クリック

-> Add Selected Docking Result (Tree View(左上の欄)に lig3 が現れる)

lig3 を右クリック -> Export single Mol2

-> 1UK4_docked_lig.mol2 という名前で保存する。

演習 3：分子動力学計算 (MD) 演習 2 から引き続き

概要: ドッキングポーズを使った MD 計算を行います。ここでは、演習時間内に計算が終わるように、水分子を配置せず、陰溶媒環境での計算を行います。

不要分子の除去(演習 2 から引き続きの作業です)

point2 を選択 -> Delete Molecule (タンパク質とドッキングポーズのみにする)

エネルギーミニマイズ

コマンドビューのタブを Dynamics にする

Global Minimize ->

MIN1 (steps)を 500 (初期設定値は 5,000。ここでは時間短縮のために 500 にする。)

MIN2 (Steps)を 500(初期設定値は 5,000。ここでは時間短縮のために 500 にする。)

MIN1 と MIN 2 のタブにおける Generalized Born をチェック (陰溶媒の設定)

-> OK

MD 本計算

Global Dynamics ->

Generalized Born をチェック (陰溶媒の設定)

Output trajectory における以下の項目を変更する

MD energy (every steps): 20 (初期設定値は 200)

Coordinate (every steps): 20 (初期設定値は 200)

(スナップショット取得数を 1 0 0 にするためです。)

->OK

MD 結果の再生

MD Analysis タブの再生ボタン(>)をクリックすると、構造変化のムービーを見ることができます。再生中でも、分子の描画方法を変更できます。

アニメーション GIF ファイルの作成

MD Analysis タブの Save Animation ボタンをクリックすると、再生しているのと同じ動画をアニメーション GIF ファイルとして保存できます。

作成した動画ファイルは、パワーポイントのスライドに貼り込むことができます。

以上。