

KNIMEによるドッキング計算解析事例



BioSolveIT社から、さまざまな創薬支援ツールをKNIME¹⁾上で利用するためのKNIME Interfaces (23種の解析ノードセット)の新バージョンがリリースされました。KNIMEのワークフローからStructure-Based Drug DesignのためのプラットフォームLeadITやメディシナルケミスト向けのリード化合物最適化ツールであるSeeSAR等のBioSolveIT社のツールを使った解析が可能です。ここでは、KNIMEを使ったドッキングシミュレーションの解析例を紹介します。

■ BioSolveIT KNIME Interfacesで利用できる機能

KNIMEは独Konstanz大学で開発されたワークフロー作成ツールです。直感的で操作しやすいグラフィカルユーザーインターフェース(GUI)を備え、処理の追加、削除、順番の入れ替えが容易です。ワークフローを使うことで処理の自動化が実現できます。KNIME Interfacesでは、23種類のノードが提供されており、BioSolveIT社の創薬支援ツールであるSeeSAR, LeadIT(FlexX, ReCore), CoLibri, FTrees, Naomiが利用可能です(図1)。

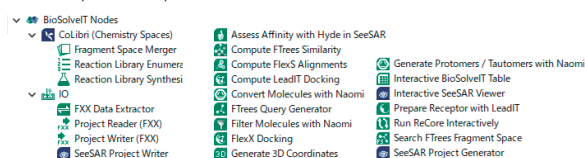


図1. KNIME Interfacesで提供されるノード

■ KNIME Interfacesによるワークフロー例

ここではLeadITとSeeSARのノードを活用したドッキング計算のワークフローについて説明します。このワークフローでは、ドッキングに使うリガンド構造の取得、受容体の準備、LeadITによるドッキング計算、SeeSARによるスコア計算と結果の可視化を行います(図2)。

1. リガンドの準備

PDB SMILES Query ノード(Vernalis社)を用い、ステロイド系抗炎症薬であるデキサメタゾンのSMILESを入力として類似構造をPDB(www.rcsb.org)ウェブサービスから取得します。続くノードでリガンドIDに基づく重複除去、Generate 3D Coordinate ノードによる分子構造の3次元化を行います。ここではデキサメタゾンとの類似度が0.7以上の分子構造が5つ得られました。

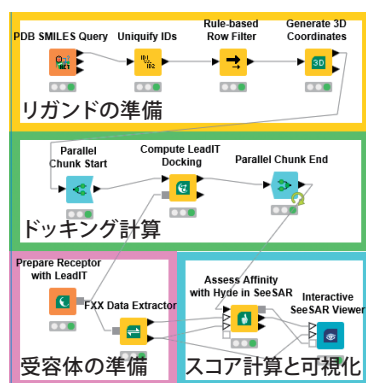


図2. ドッキング計算のワークフロー例

2. 受容体の準備

Prepare Receptor with LeadIT ノードの設定パネルでLeadITのGUIを呼び出し、受容体領域やリガンド結合サイトの設定を詳細に行うことができます。ここでは、グルココルチコイド受容体(PDB ID: 3MNP)とそのリガンド(デキサメタゾン)を用いました。

3. ドッキング計算

Parallel Chunkノードを使い、ドッキング計算を行うCompute LeadIT Docking ノードの同時実行する計算数を所有するライセンス数に応じて指定します。

4. スコア計算と結果の可視化

Assess Affinity with Hyde in SeeSAR ノードを用いて、リガンド-受容体間の結合自由エネルギー(ΔG)をHydeスコアにより評価します。ここで計算した結果はKNIMEの標準のテーブルとして出力できるため、得られた結果を他の解析ノードに対する入力として利用することも可能です。続いてInteractive SeeSAR Viewer ノードでリガンド中の原子ごとのHydeスコアを可視化できます。今回の結果では、グルココルチコイド受容体のリガンドとして、正解であるデキサメタゾンがスコア、ドッキング構造のいずれにおいても正しく評価され、本ワークフローの有用性が示されました。

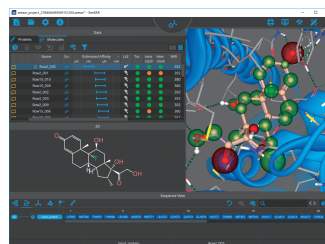


図3. SeeSARによる結果の可視化。リガンドの原子ごとの ΔG の寄与がマイナスであれば緑、プラスであれば赤に色付け。

■ まとめ

BioSolveIT社ではKNIME Interfacesとして23種類の解析ノードを提供しており、同社の創薬支援ツールによる計算手順のワークフロー化が実現できます。KNIMEワークフローにすることで、他の解析ツール(MOE, R, Pythonなど)との連携が容易になり、分子モデリングや機械学習と組み合わせた解析を行うことができます。

1) <http://www.knime.org/>