

タンパク質の構造比較

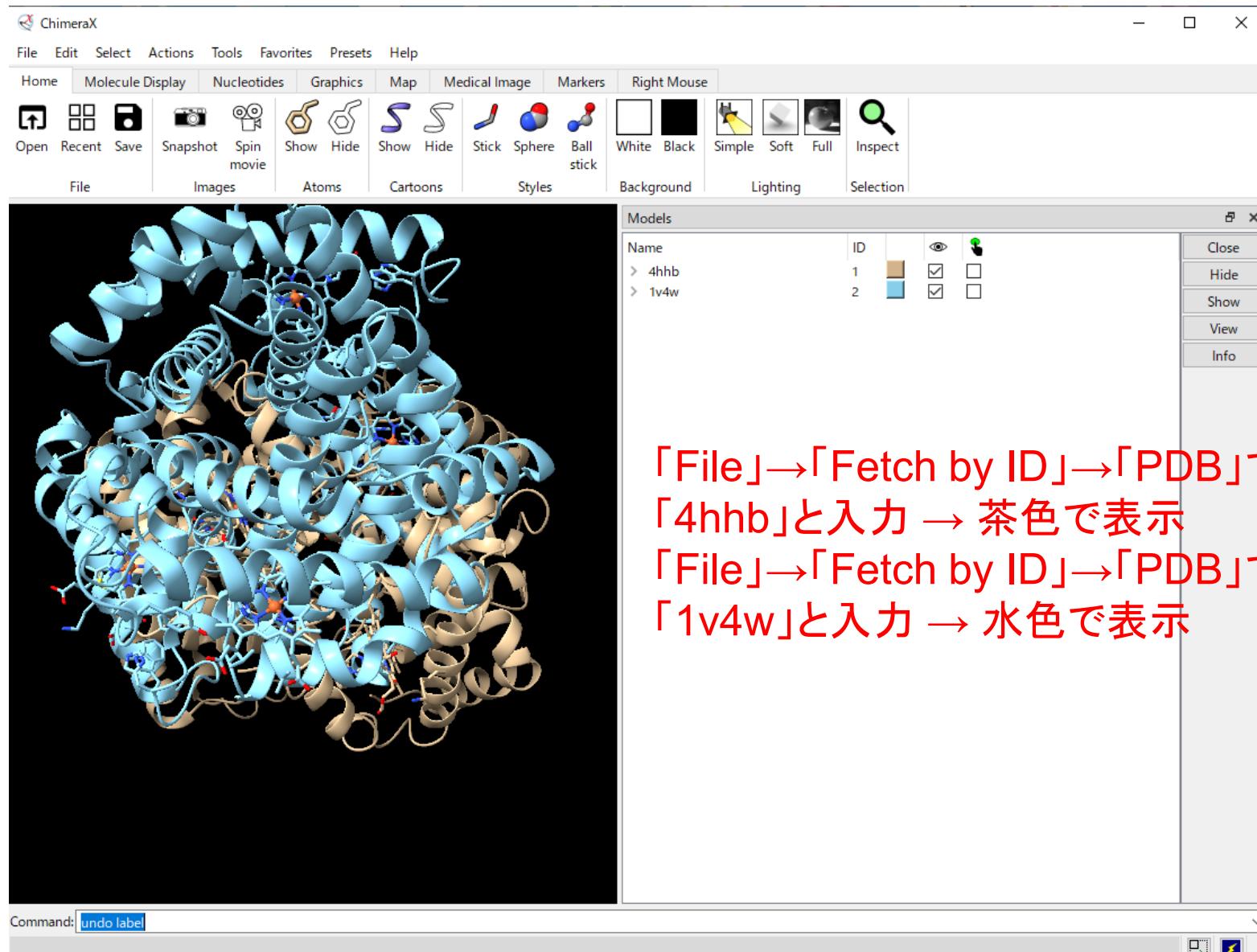
清水謙多郎

shimizuk@fc.jwu.ac.jp

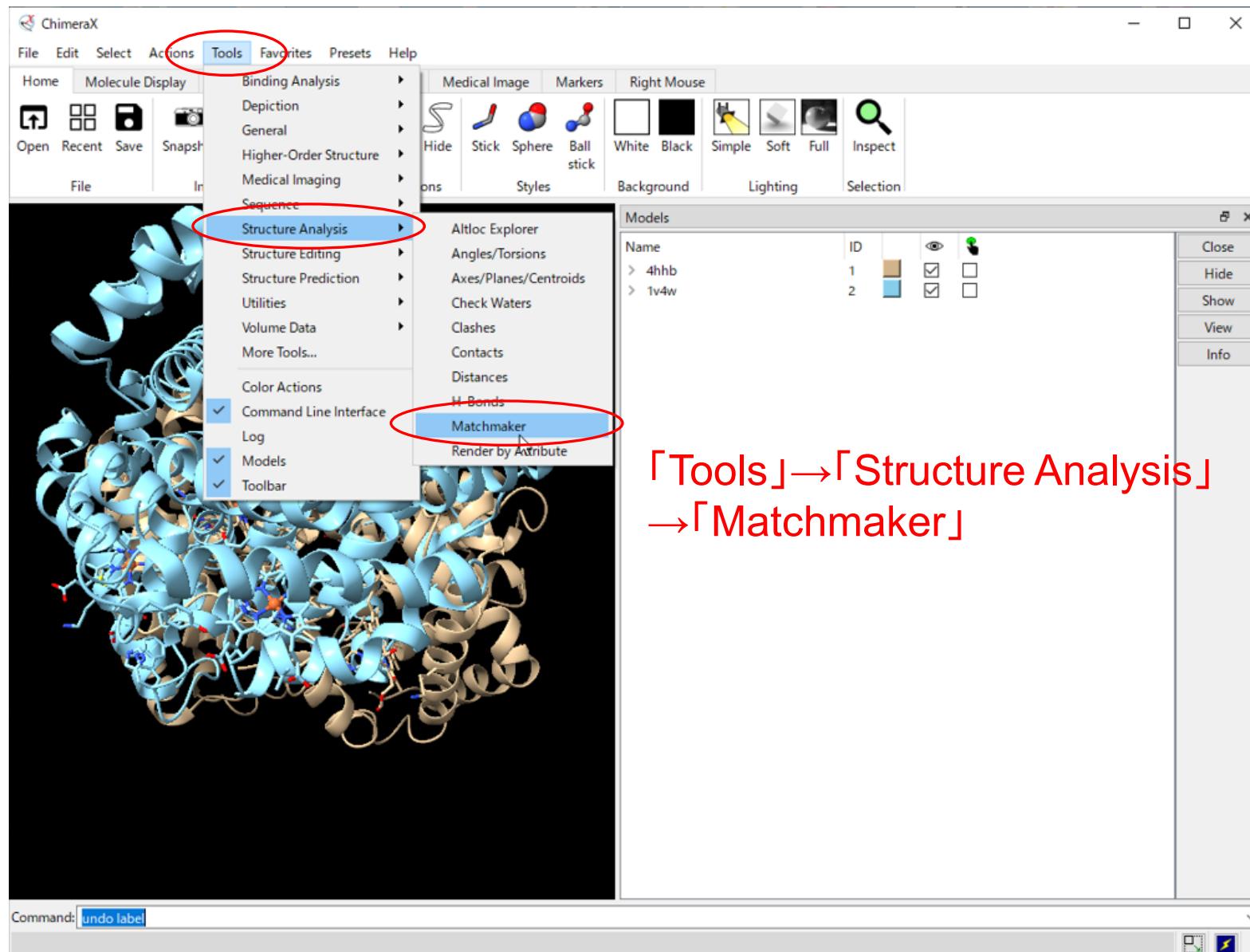
タンパク質の構造比較

ChimeraXを用いて、ヒトのヘモグロビンα（PDB ID: 4HHB）とマグロのヘモグロビンα（PDB ID: 3RGK）の構造を比較してみよう

ヒトとマグロのヘモグロビンの構造比較（1）

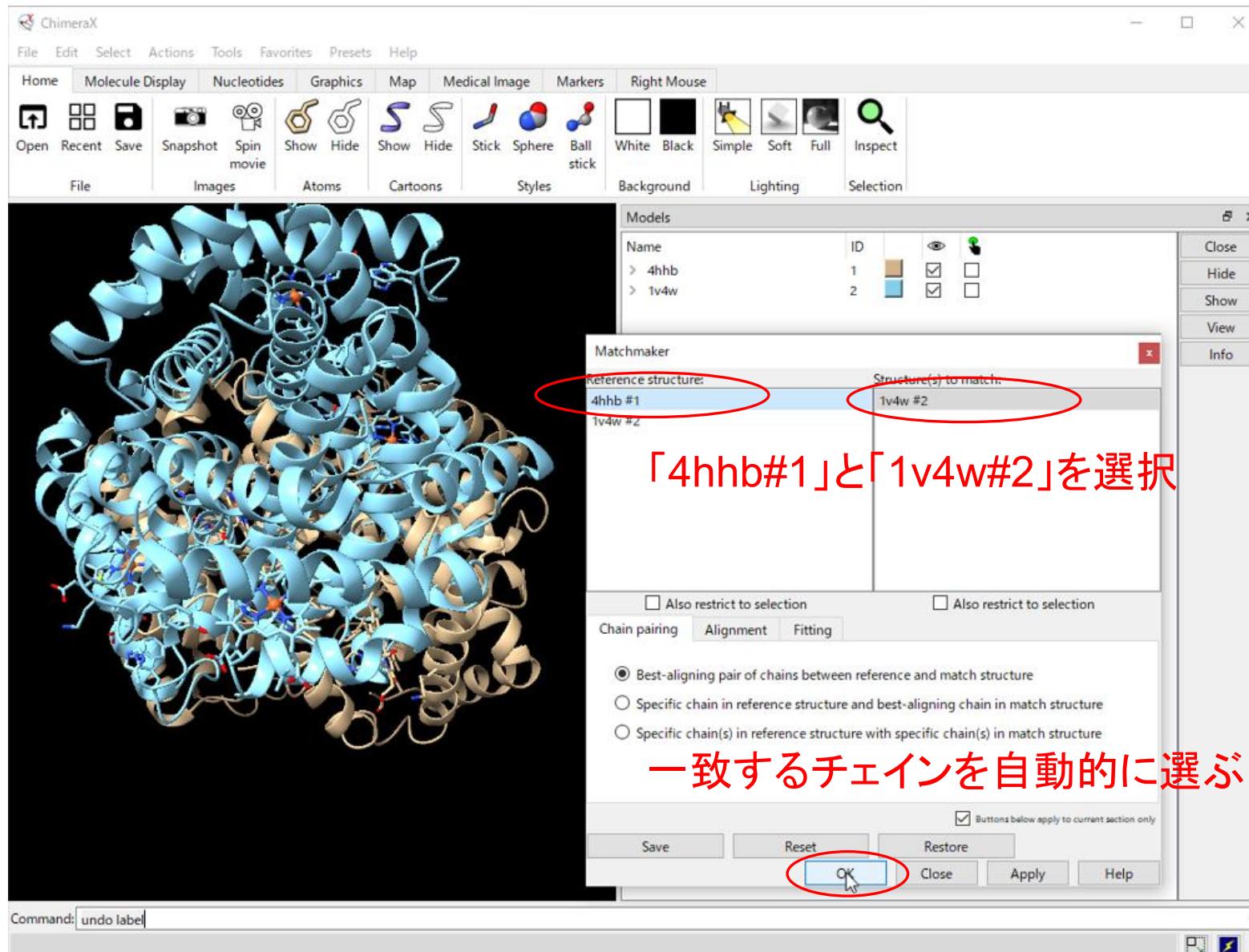


ヒトとマグロのヘモグロビンの構造比較（2）

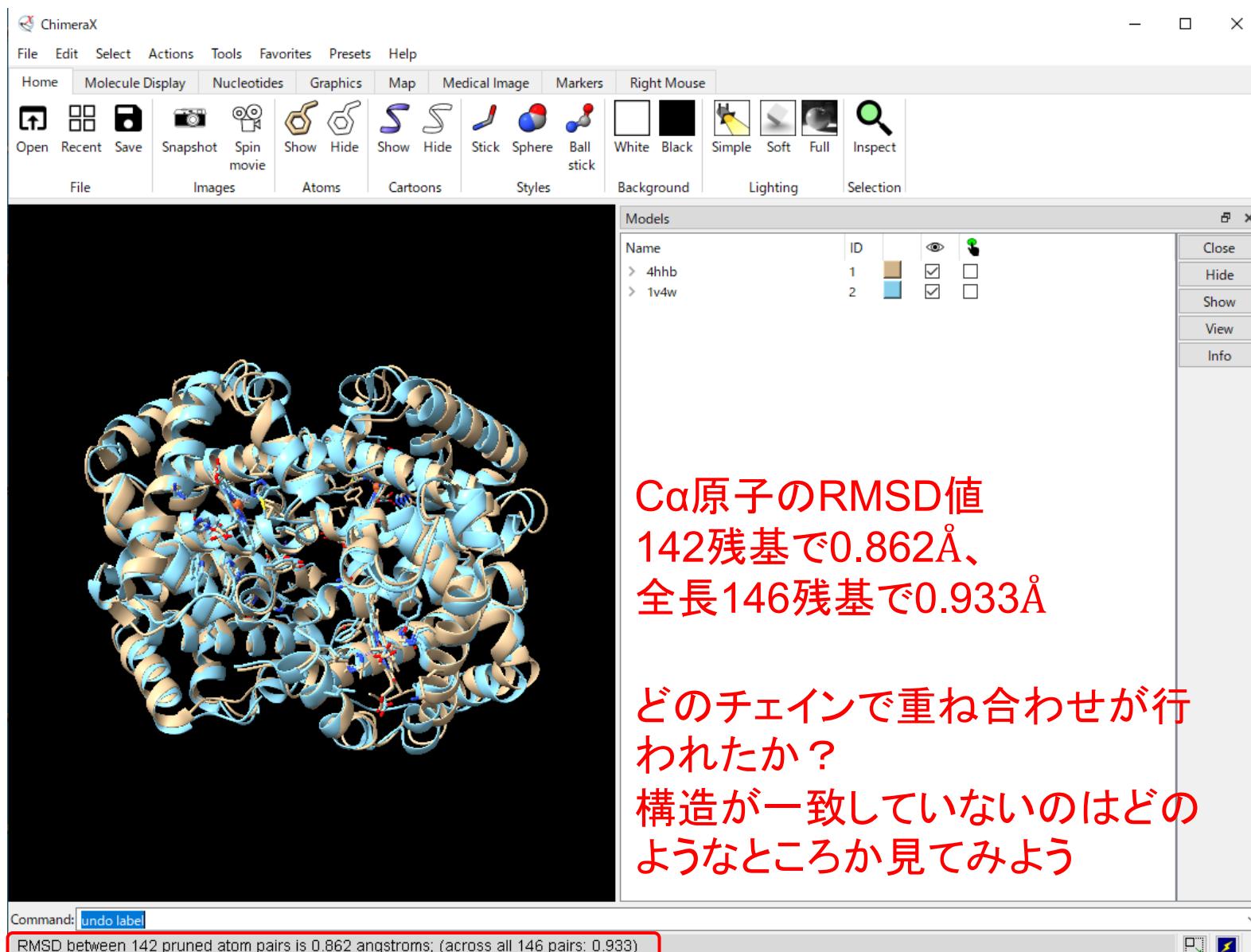


「Tools」→「Structure Analysis」
→「Matchmaker」

ヒトとマグロのヘモグロビンの構造比較（3）



ヒトとマグロのヘモグロビンの構造比較 (3)



RMSDとは

- **RMSD** (root mean square deviation) 、
平均二乗偏差
 - 直交座標系における構造Aと構造BのRMSD

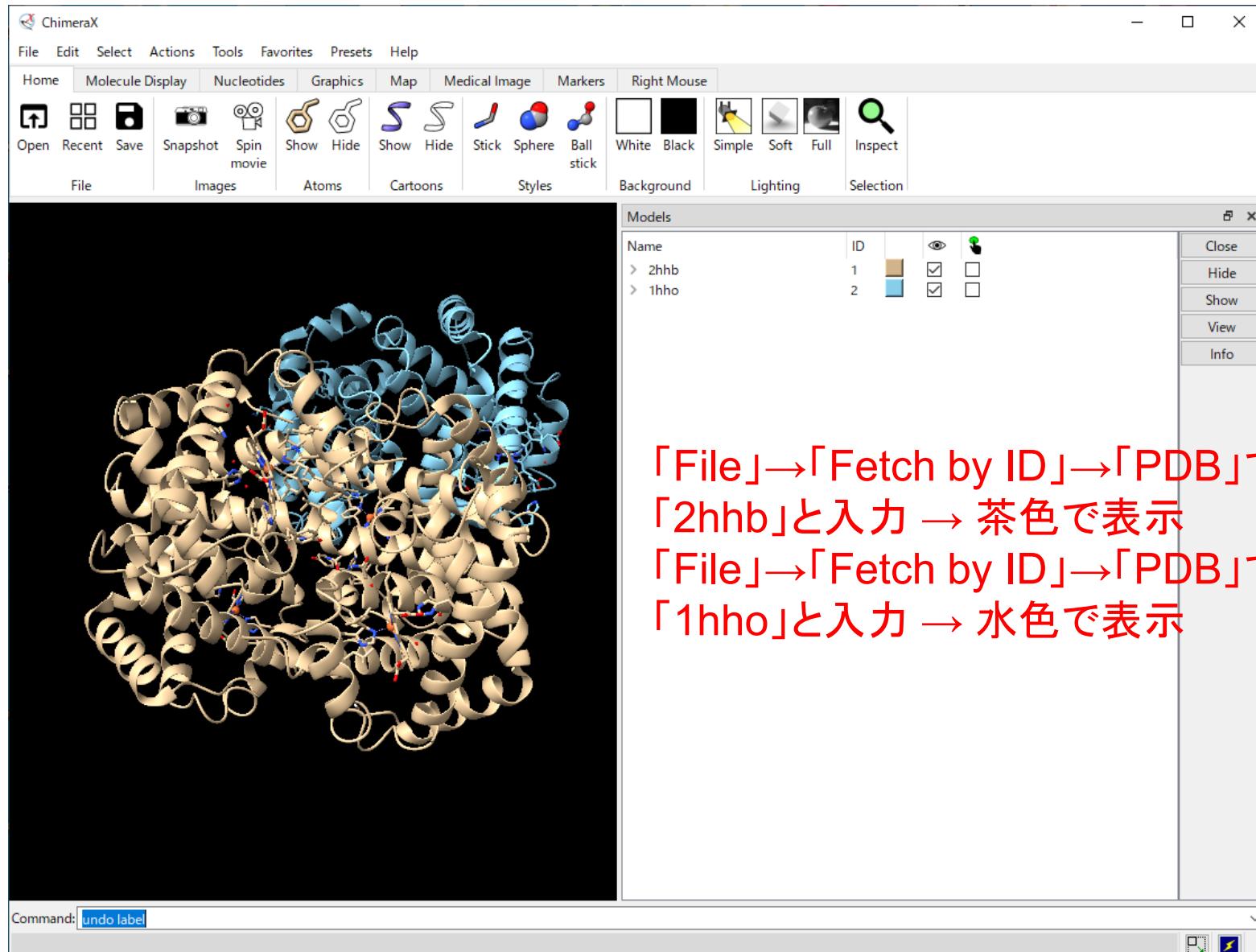
$$RMSD_{AB} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \left| \mathbf{r}_k^A - \mathbf{r}_k^B \right|^2} \quad N: \text{原子の数}$$

- 分子構造を重ね合わせて、対応する各原子のずれの二乗を平均したものの平方根
- 値が小さいほど、構造が似ている
- 異なるアミノ酸配列の比較では、何らかの方法で両者のアラインメントをとり、残基の対応づけを行う
 - アラインメントのしかたにより、RMSD値が異なる
 - 配列一致度と同様
- 配列長、部分的な構造の違いが値に影響する

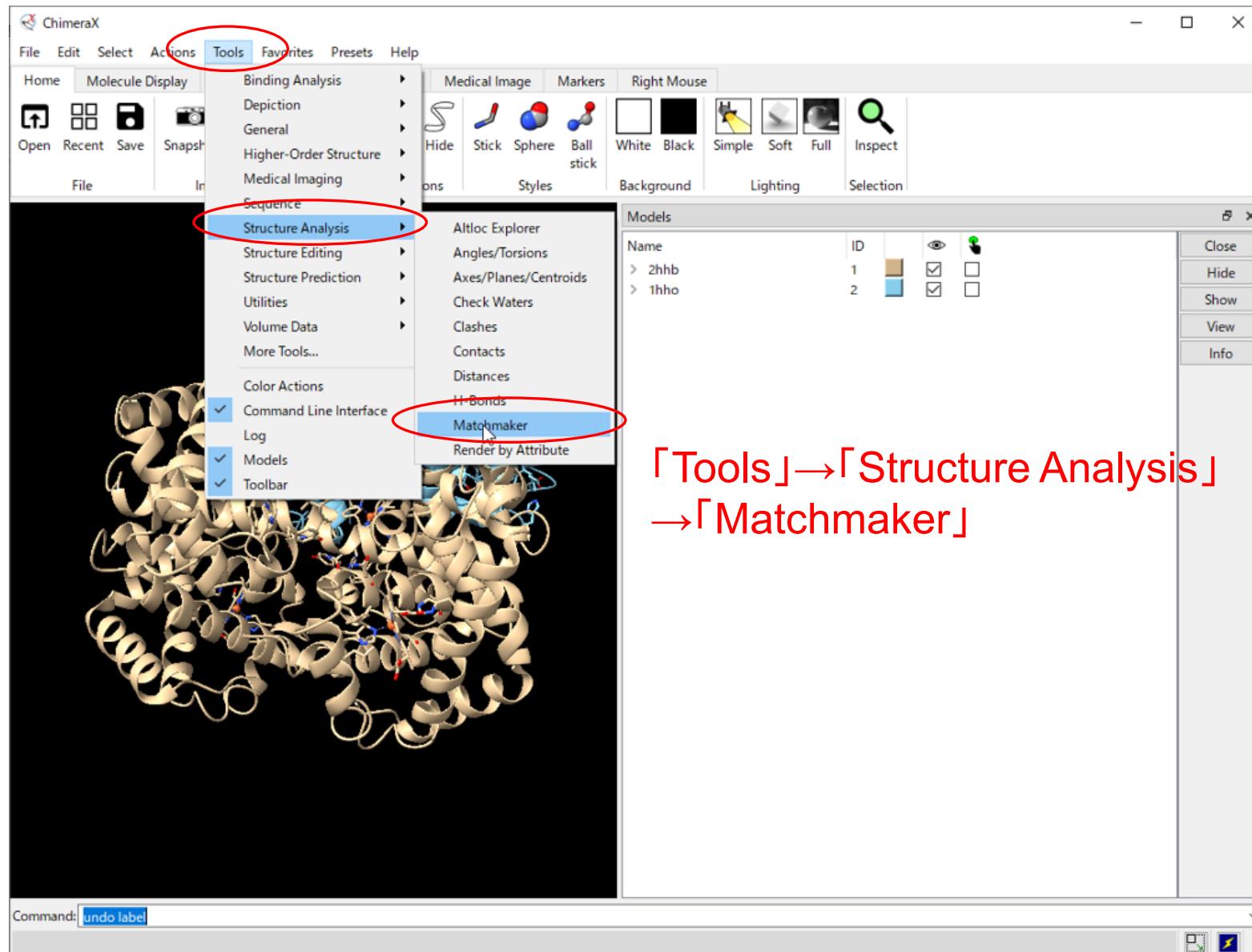
タンパク質の構造比較と計測

ChimeraXを用いて、酸素が結合していないヘモグロビンの構造（PDB ID: 2hhb）と結合しているヘモグロビンの構造（PDB ID: 1hho）を比較してみよう

原子間の距離の計測（1）



原子間の距離の計測（2）



「Tools」→「Structure Analysis」
→「Matchmaker」

原子間の距離の計測 (3)

The screenshot shows the ChimeraX interface. On the left is a 3D ribbon model of a protein structure, likely hemoglobin, with blue and gold helices. On the right is the 'Matchmaker' dialog box. The 'Reference chain(s)' list contains several entries, with '2hhb #1/A: HEMOGLOBIN (DEOXY) (ALPHA CHAIN)' and '2hhb #1/B: HEMOGLOBIN (DEOXY) (BETA CHAIN)' highlighted in red. The 'Chain(s) to match' dropdown also shows '2hhb #1/B' and '1hho #2/B' (also highlighted in red). Below the list are three radio button options: 'Best-aligning pair of chains between reference and match structure', 'Specific chain in reference structure and best-aligning chain in match structure', and 'Specific chain(s) in reference structure with specific chain(s) in match structure'. The third option is selected and highlighted in red. At the bottom of the dialog are buttons for 'Save', 'Reset', 'Restore', 'OK', 'Close', 'Apply', and 'Help'. The 'OK' button is also highlighted in red. The bottom left of the main window shows a command line: 'Command: undo label'.

Matchmaker

Reference chain(s):

- 2hhb #1/A: HEMOGLOBIN (DEOXY) (ALPHA CHAIN)
- 2hhb #1/B: HEMOGLOBIN (DEOXY) (BETA CHAIN)
- 2hhb #1/C: HEMOGLOBIN (DEOXY) (ALPHA CHAIN)
- 2hhb #1/D: HEMOGLOBIN (DEOXY) (BETA CHAIN)
- 1hho #2/A: HEMOGLOBIN A (OXY) (ALPHA CHAIN)
- 1hho #2/B: HEMOGLOBIN A (OXY) (BETA CHAIN)

Chain(s) to match:

- ref: 2hhb #1/B
- 1hho #2/B

「2hhb #1/B」と「1hho #2/B」を選択

Also restrict to selection Also restrict to selection

Chain pairing Alignment Fitting

Best-aligning pair of chains between reference and match structure

Specific chain in reference structure and best-aligning chain in match structure

Specific chain(s) in reference structure with specific chain(s) in match structure

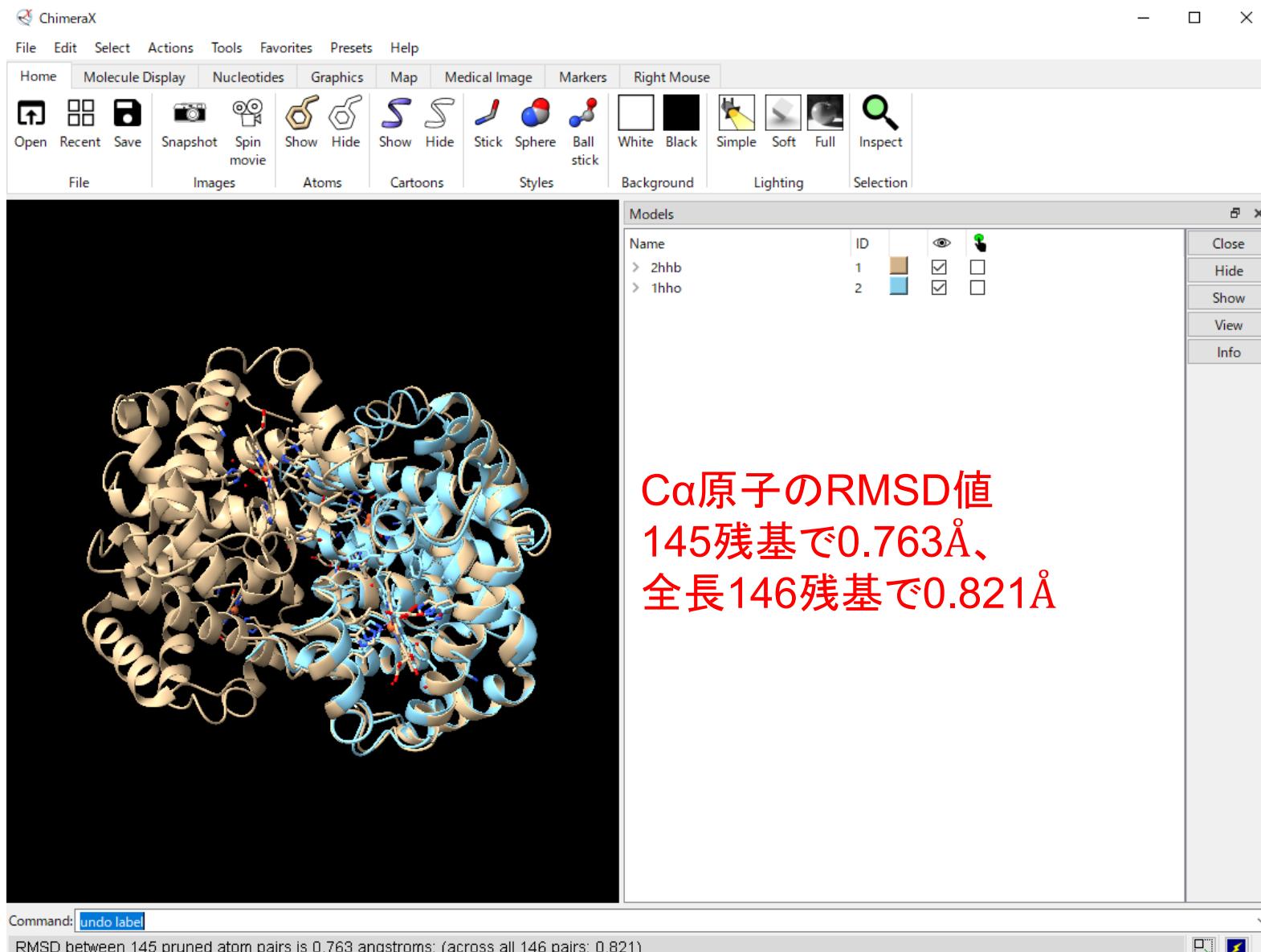
特定のチェインを選択
(これを選択した後、上のチェインの選択ができるようになる)

OK

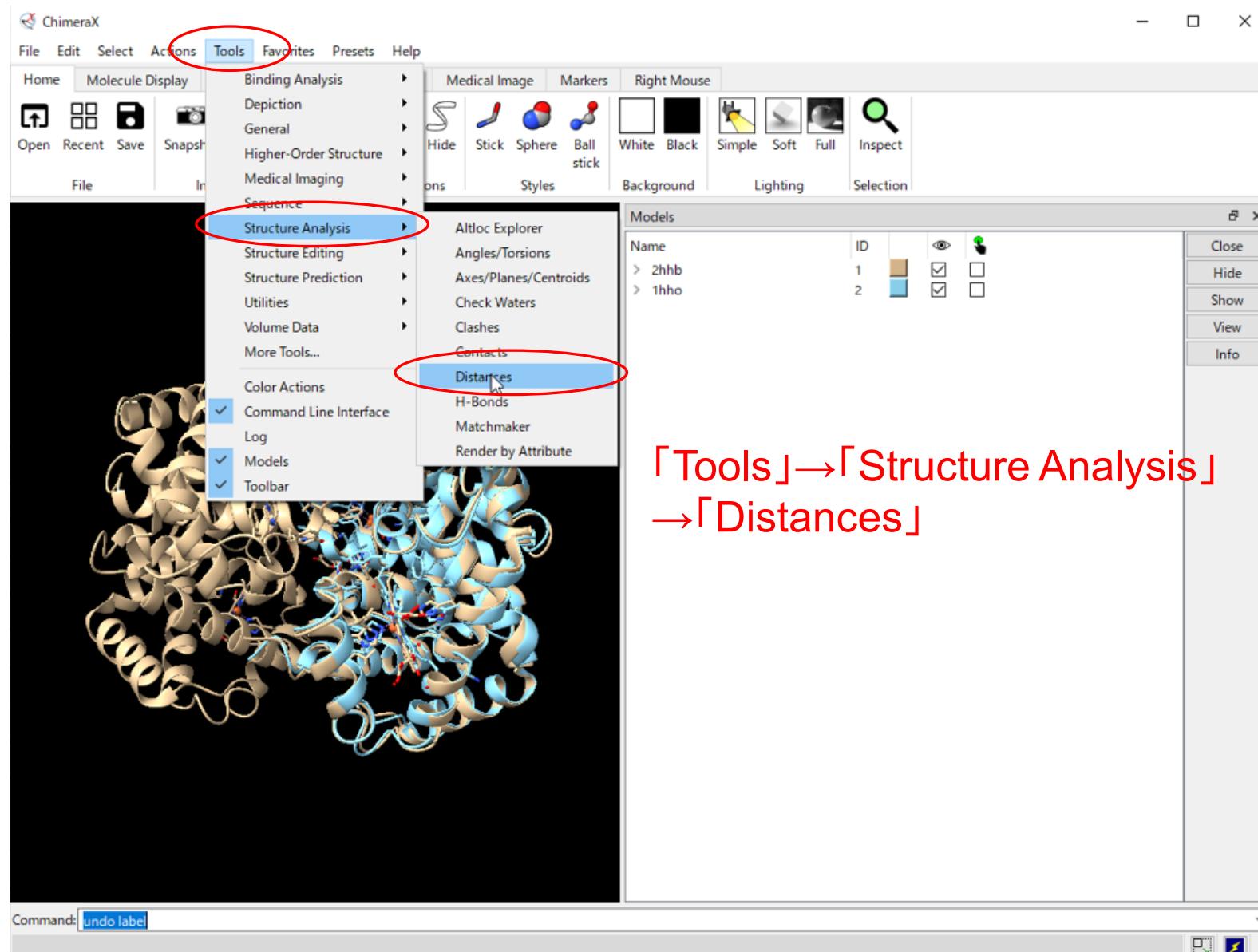
Save Reset Restore Matchmaker Models

Command: undo label

原子間の距離の計測 (4)



原子間の距離の計測（5）

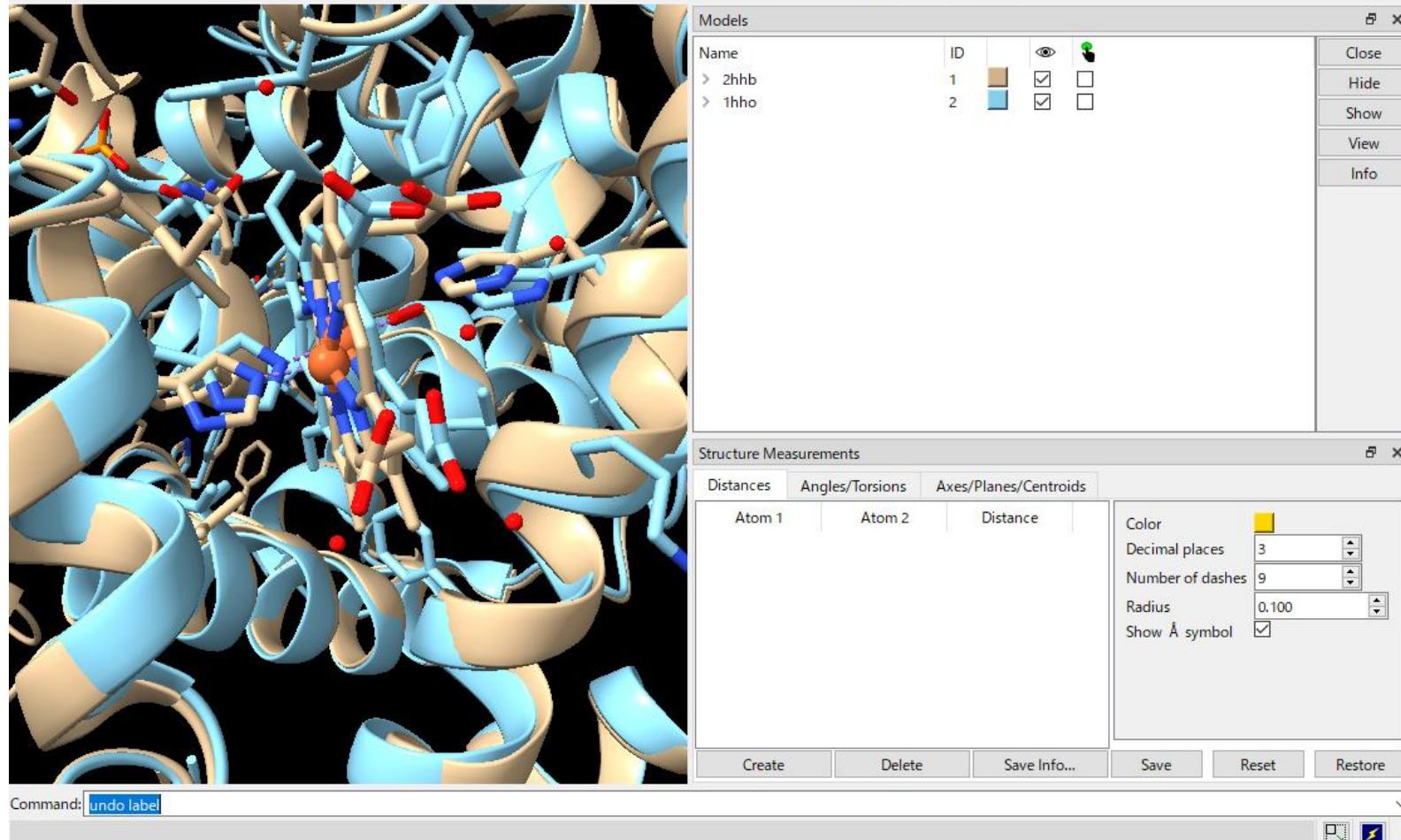
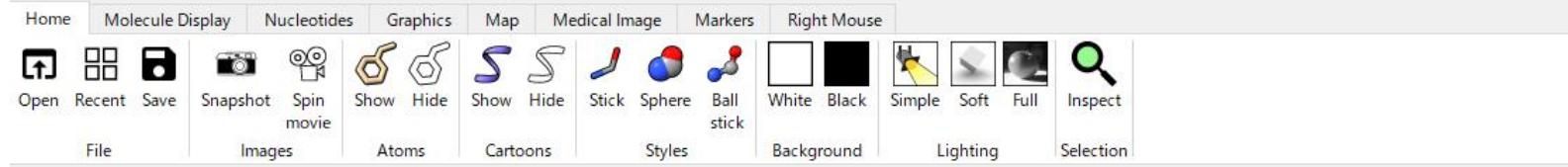


原子間の距離の計測 (6)

ヘム結合部位を拡大する

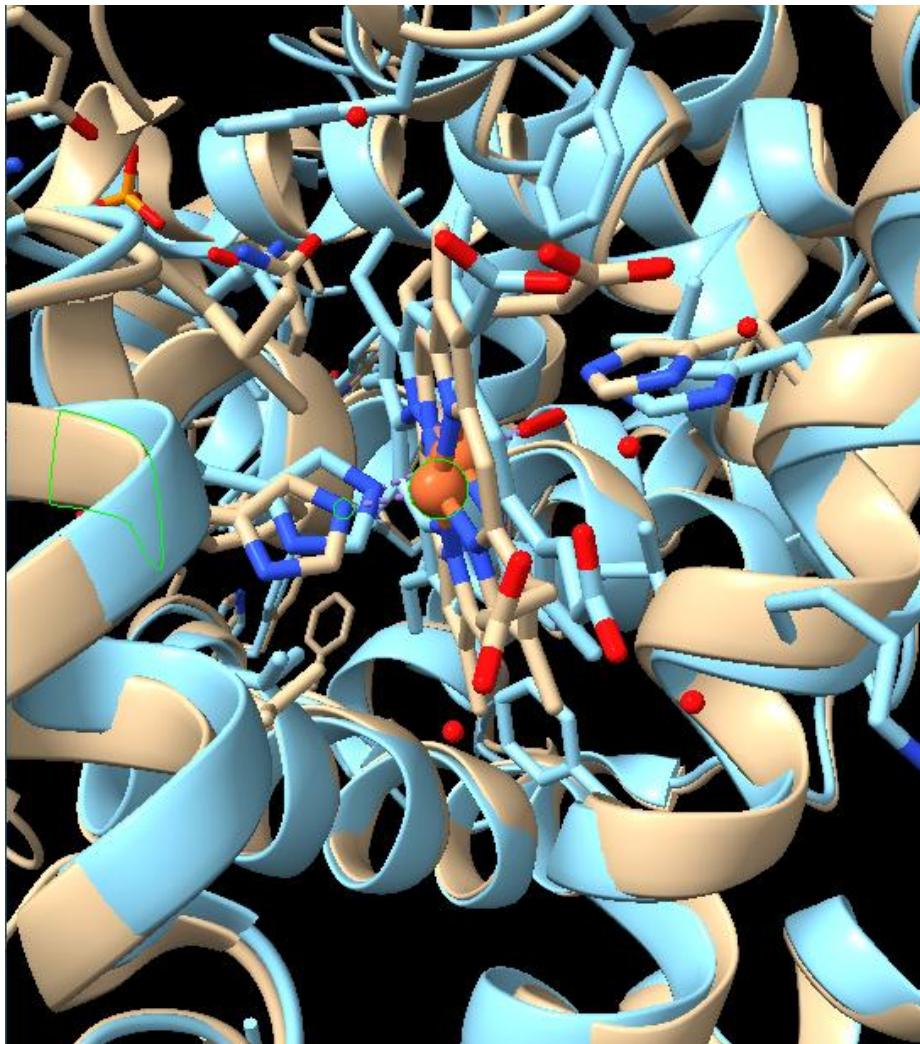
ChimeraX

File Edit Select Actions Tools Favorites Presets Help



原子間の距離の計測 (7)

ヘム結合部位を拡大する



それぞれの結合距離を計算

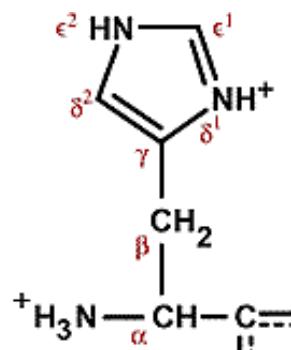
2hhb HIS87 NE2原子と鉄イオン(HEM142)

1hho HIS87 NE2原子と鉄イオン(HEM143)

カーソルを使って、距離を計測したい原子をクリック

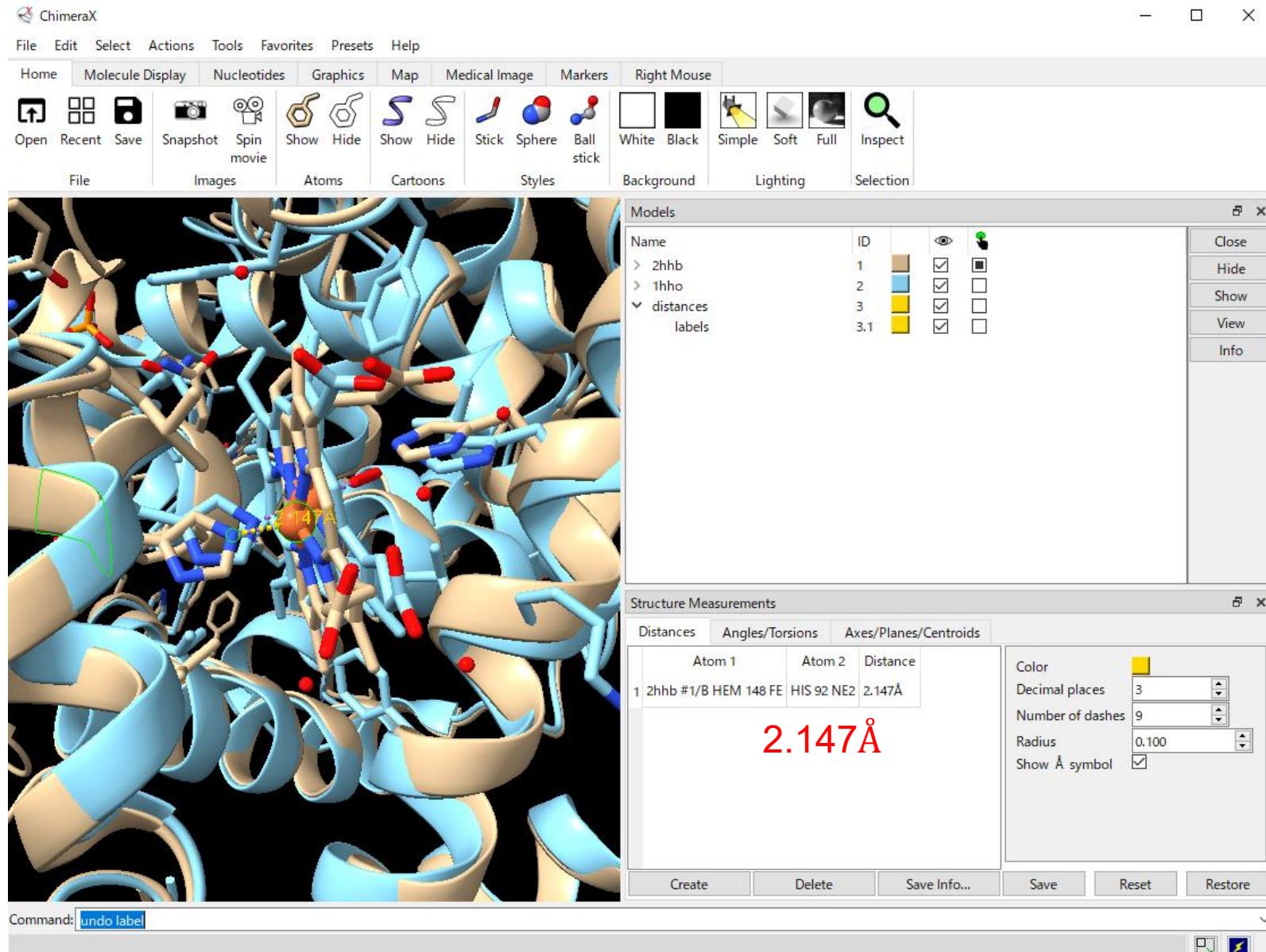
1番目の原子: Ctrl+左クリック
(2hhbの鉄イオン)

2番目の原子: Ctrl+SHIFT+左クリック
「Create」ボタンを押す
(2hhbの窒素原子)



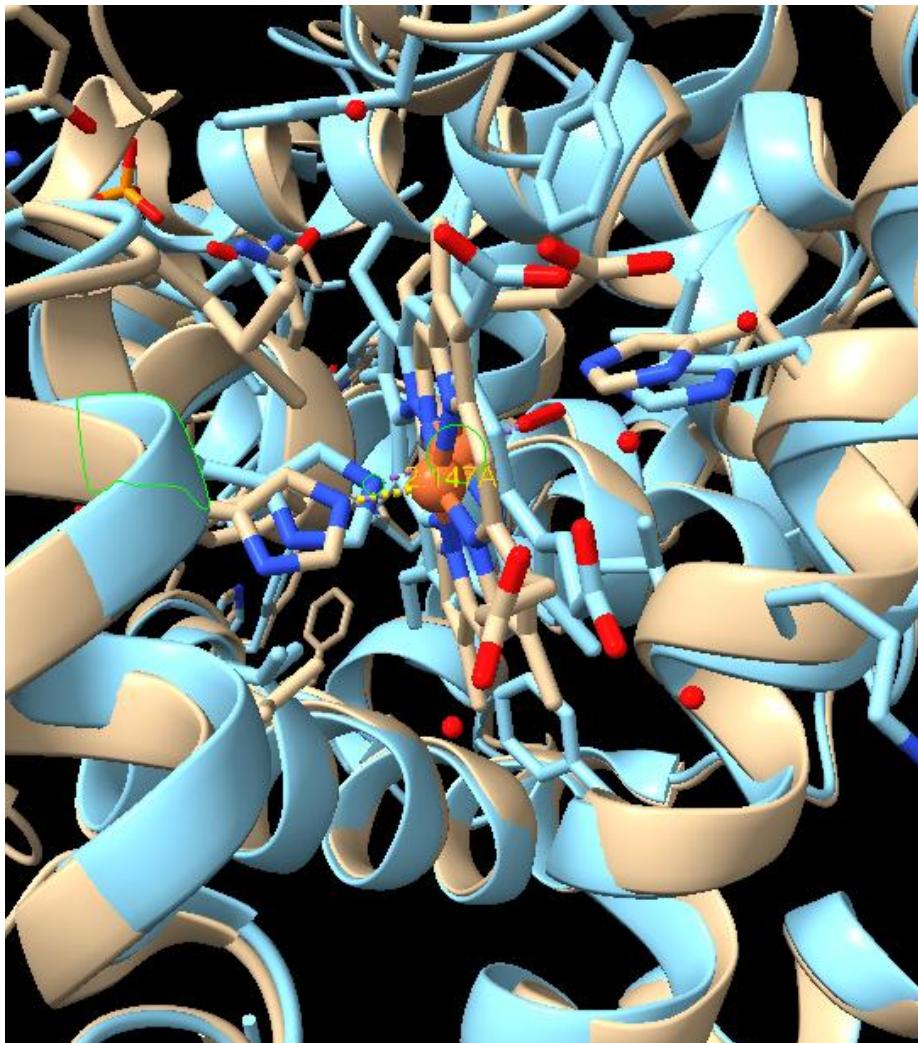
「Create」ボタンを押すことにより、計測された距離が表示される。

原子間の距離の計測 (8)



原子間の距離の計測 (9)

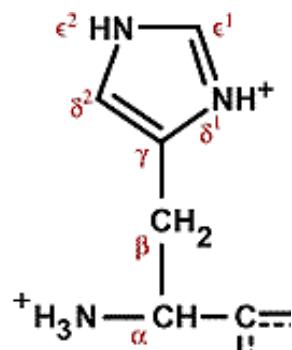
同様に、酸素が結合した状態の構造1hhoに対しても計測



カーソルを使って、距離を計測したい原子をクリック

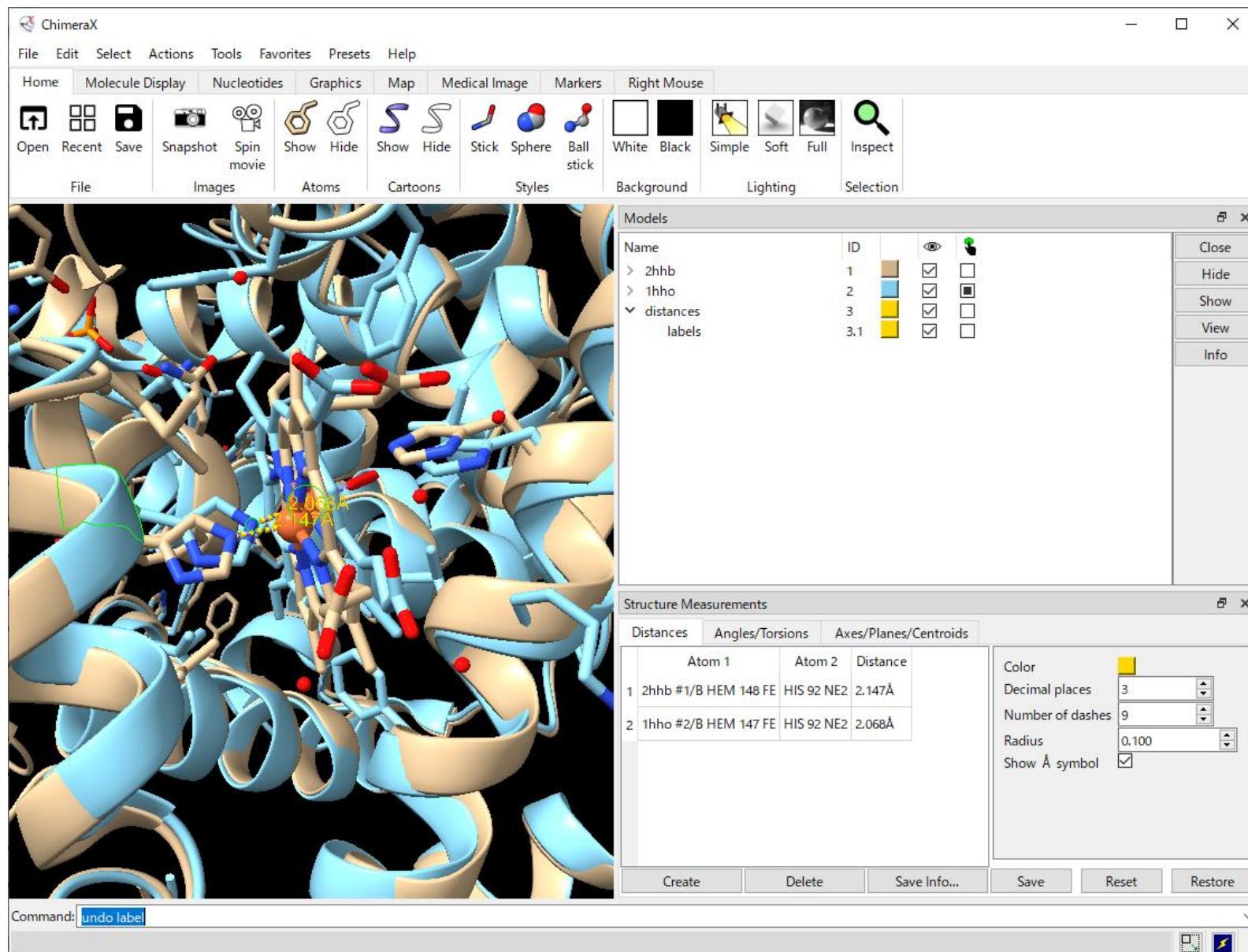
1番目の原子: Ctrl+左クリック
(1hhoの鉄イオン)

2番目の原子: Ctrl+SHIFT+左クリック
「Create」ボタンを押す
(1hhoの窒素原子)

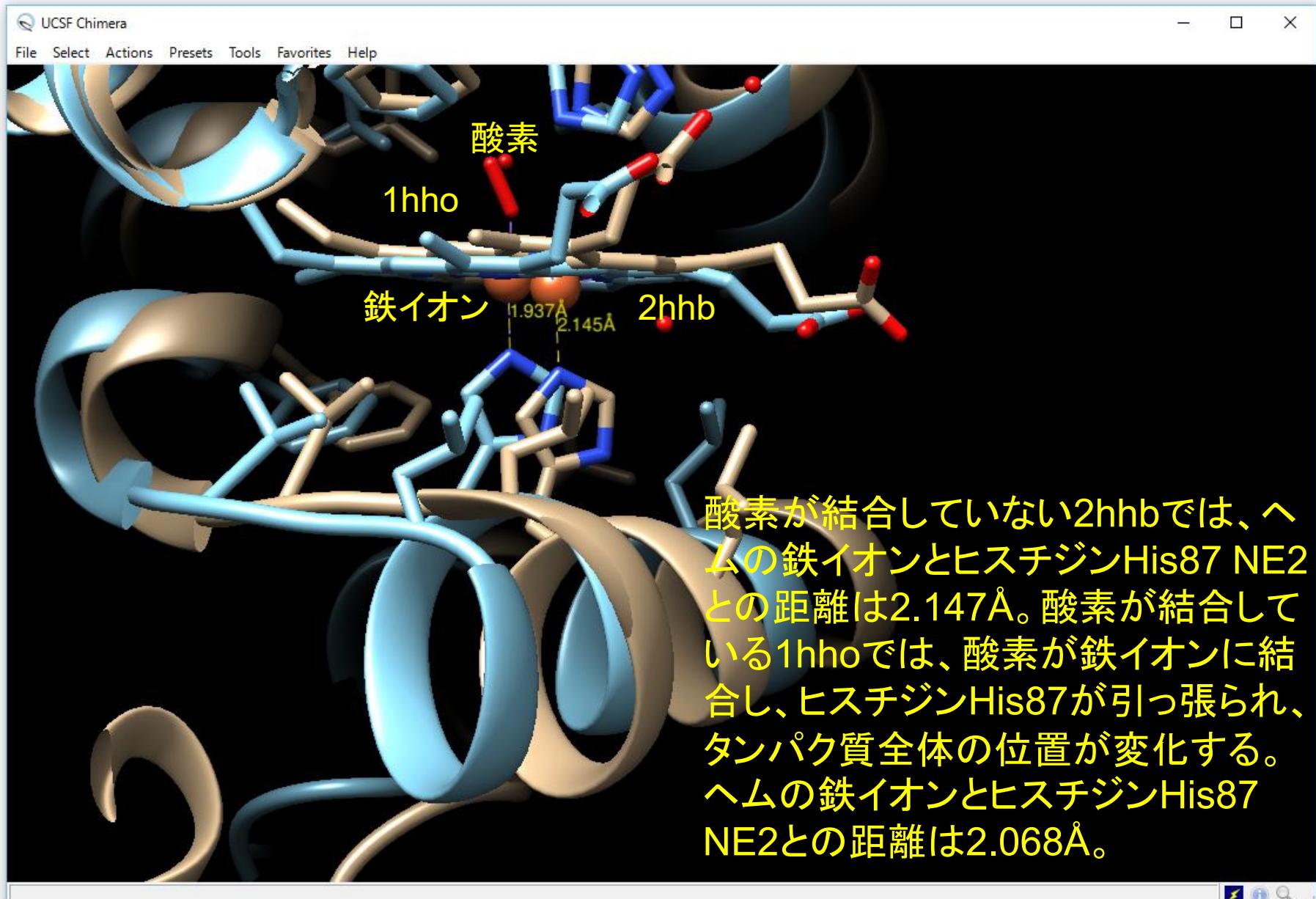


「Create」ボタンを押すことにより、
計測された距離が表示される。

原子間の距離の計測 (10)



原子間の距離の計測（11）



ALDH2の構造

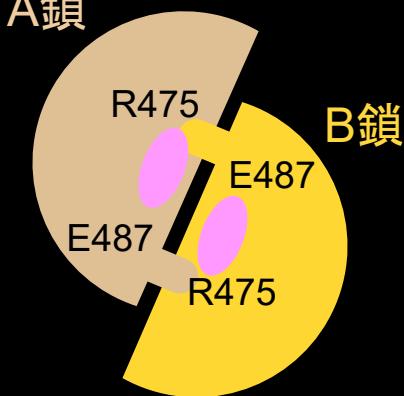
変異なし 3INJ

A鎖 B鎖

変異あり(487番目のE→K) 1ZUM

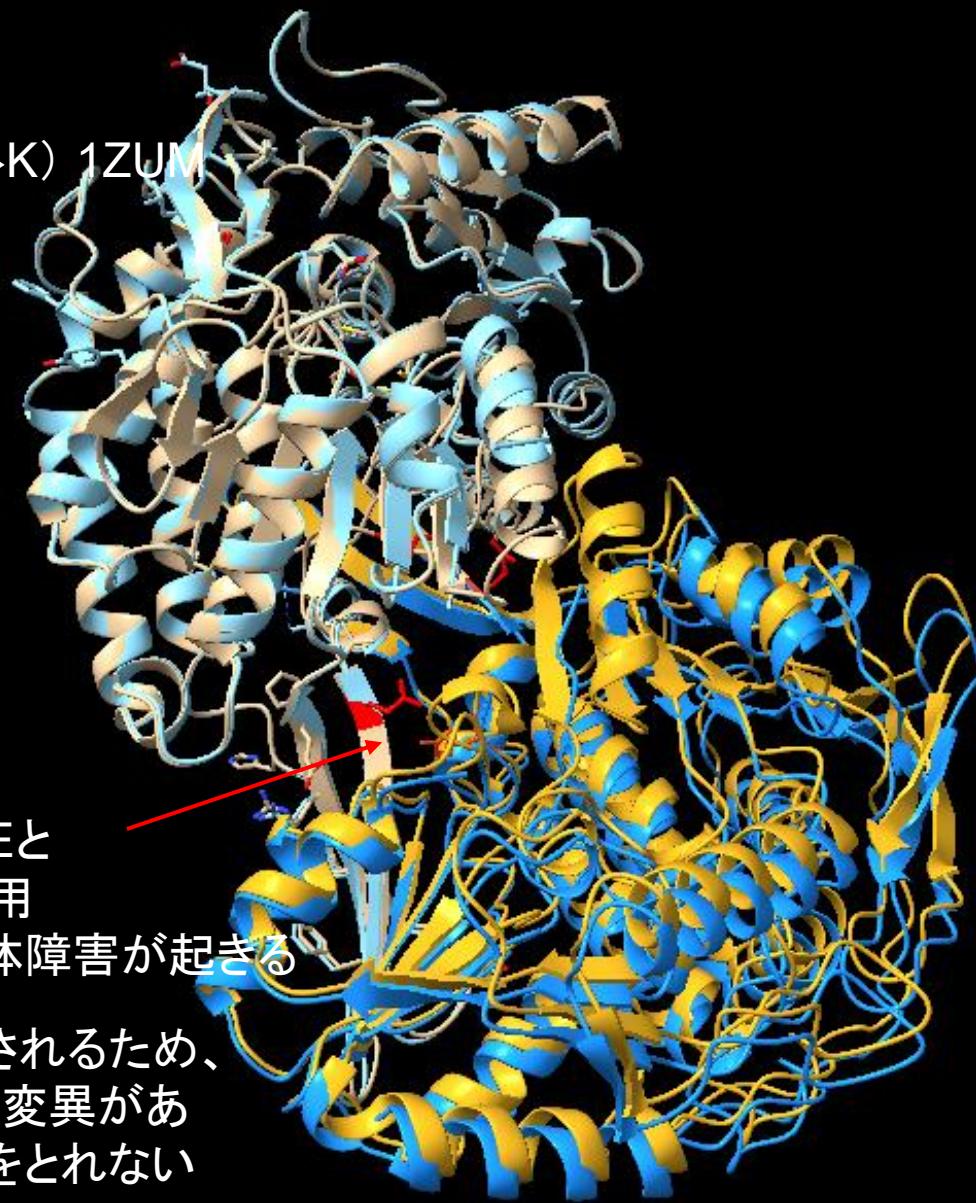
A鎖 B鎖

A鎖



487番目のA鎖のEと
B鎖のRが相互作用
Kに変異すると立体障害が起きる

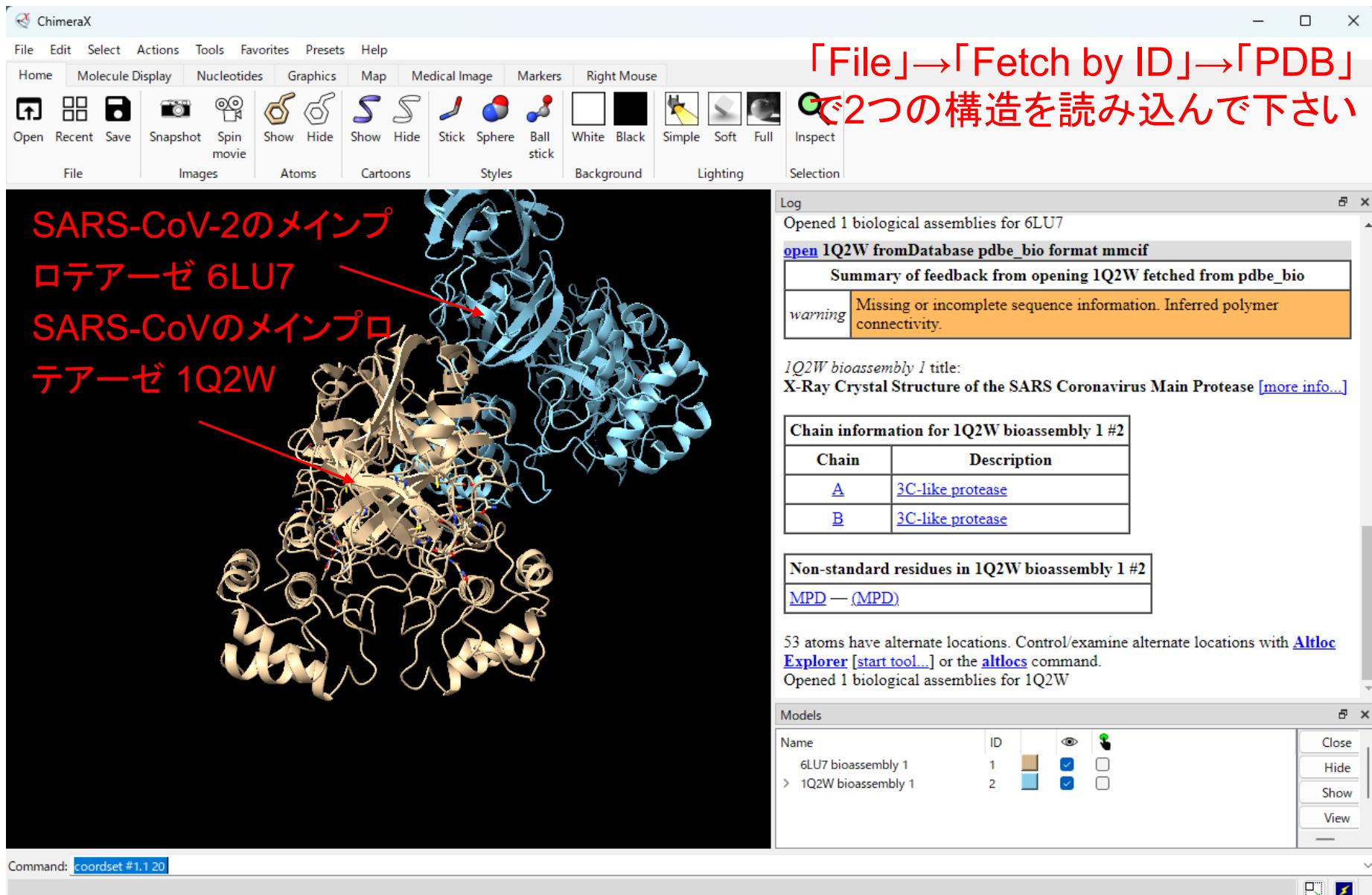
4つの鎖から形成されるため、
そのうちの1つでも変異があると
安定した構造をとれない



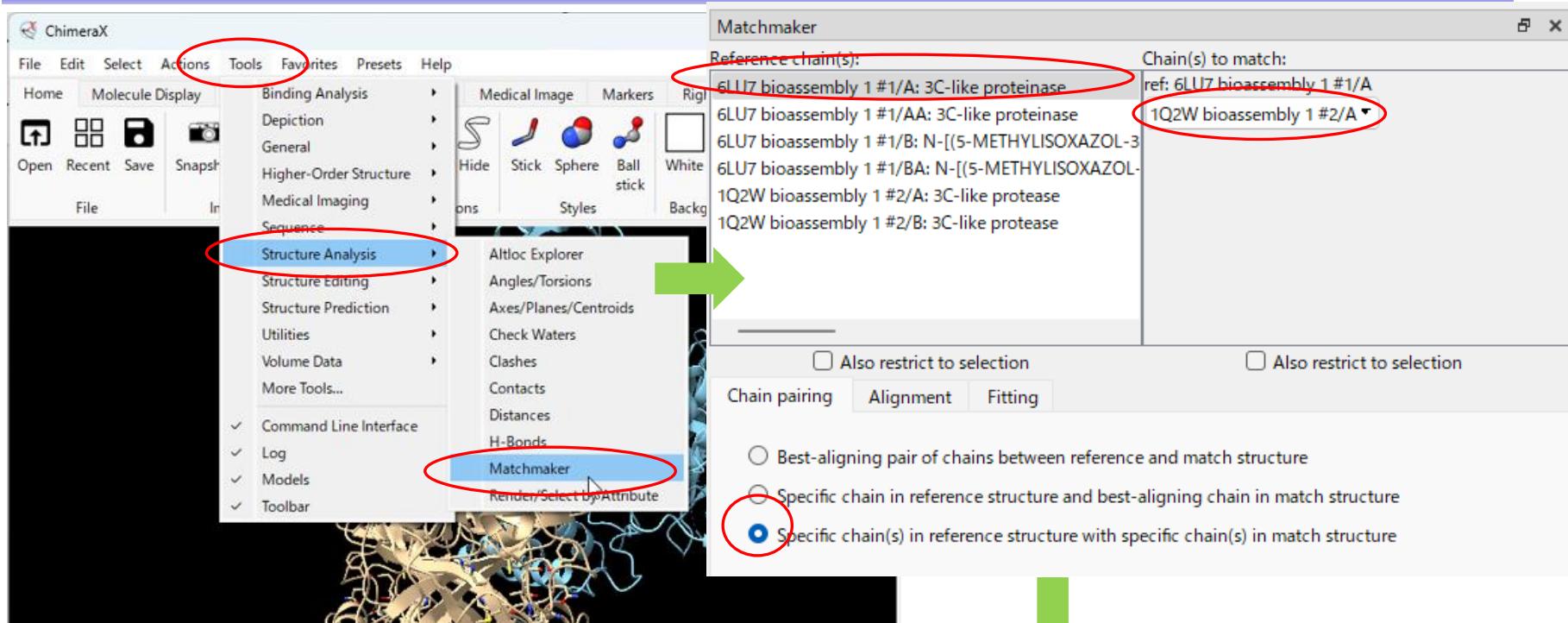
SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較

- SARS-CoV (重症急性呼吸器症候群コロナウイルス)
 - コウモリのコロナウイルスがヒトに感染して重症肺炎を引き起こすようになったと考えられている
 - 2002年、中国で発生、30以上の国や地域に広がる
 - 根治療法はないが感染は封じ込められた
- SARS-CoV-2 (新型コロナウイルス)
 - 新型コロナウイルス感染症COVID-19の病原体
- メインプロテアーゼ
 - ウィルスのゲノム (RNA) から作られる前駆体タンパク質から、ウィルスの複製に機能するタンパク質を切り出す
 - これを阻害する薬剤の開発が行われている

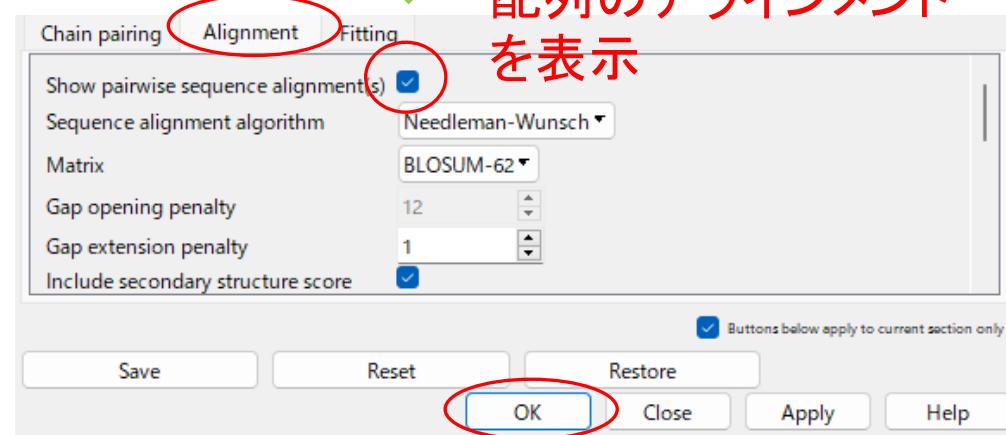
SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較



SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較

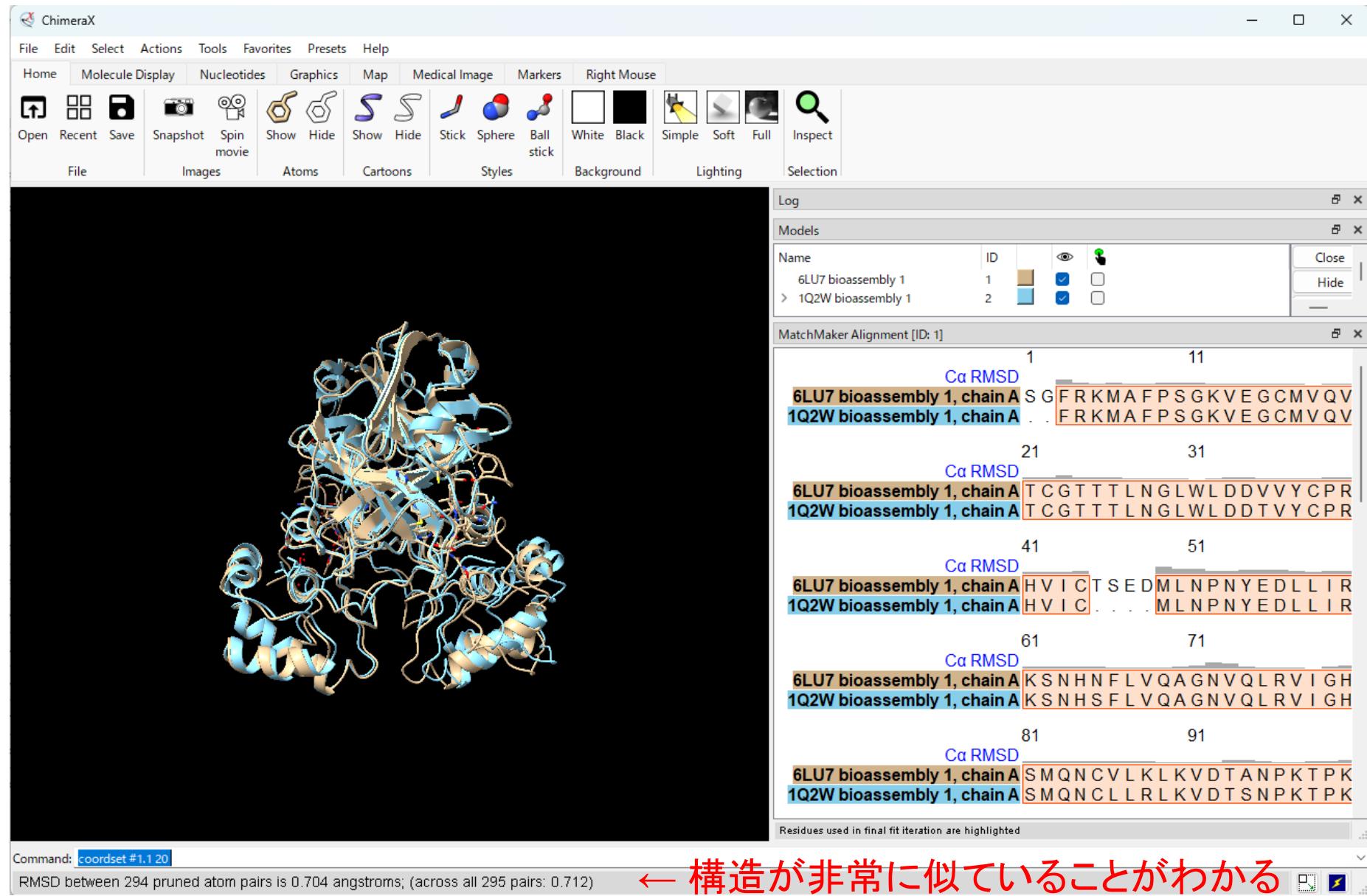


「Tools」→「Structure Analysis」
→「MatchMaker」

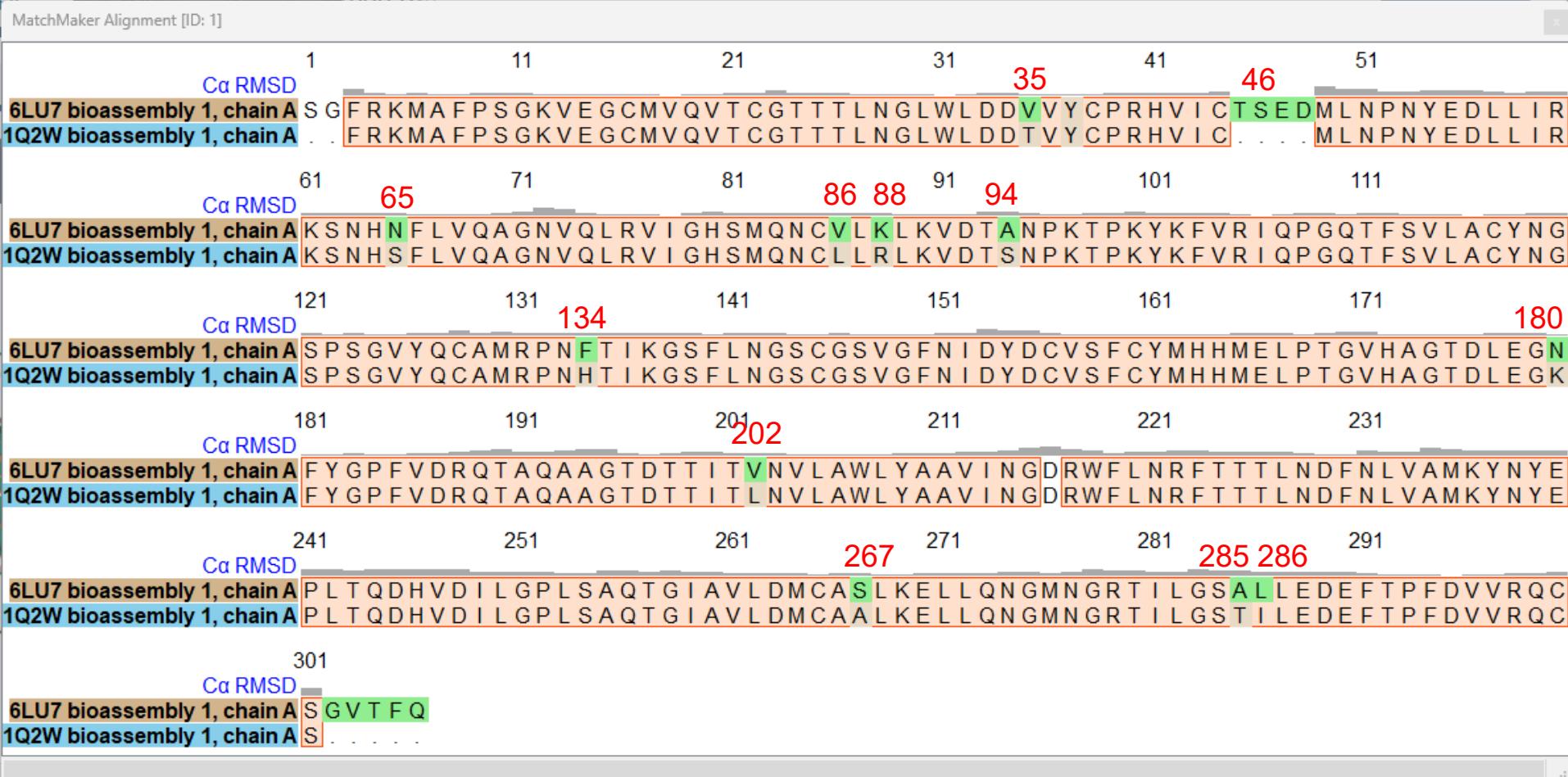


配列のアラインメント
を表示

SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較



SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較



SARS-CoV-2とSARS-CoVのメインプロテアーゼの比較

茶色: CoV2 Mpro (6LU7)

水色: CoV Mpro (1Q2W)



SARS-CoV-2メインプロテアーゼ

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn About Careers COVID-19

Help Contact us MyPDB



246,413
Structures from the
PDB archive

1,068,577
Computed Structure
Models (CSM)

Enter search term(s), Ligand ID or sequence

Include CSM



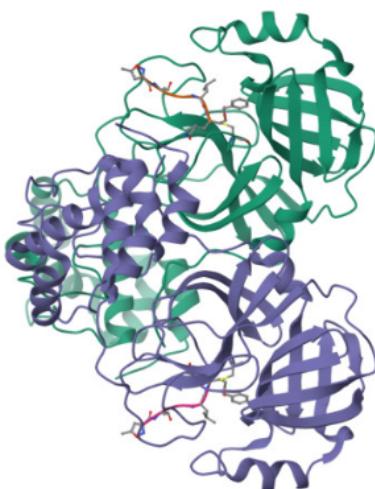
Help

PDB-101 PDB EMDDataResource NAKB wwwPDB Foundation PDB-IHM



Structure Summary Structure Annotations Experiment Sequence Genome Versions

Biological Assembly 1



Explore in 3D: Structure | Sequence Annotations |
Electron Density | Validation Report

Global Symmetry: Cyclic - C2 (Explore in 3D)

Global Stoichiometry: Homo 2-mer - A2

Find Similar Assemblies

Biological assembly 1 assigned by authors and generated by PISA

6LU7 | pdb_00006lu7

The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with an inhibitor N3

PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb6LU7/pdb>

Classification: VIRAL PROTEIN

Organism(s): Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, synthetic construct

Expression System: Escherichia coli BL21(DE3)

Mutation(s): No

Deposited: 2020-01-26 Released: 2020-02-05

Deposition Author(s): Liu, X., Zhang, B., Jin, Z., Yang, H., Rao, Z.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.16 Å

R-Value Free:

0.235 (Depositor), 0.230 (DCC)

R-Value Work:

0.202 (Depositor), 0.200 (DCC)

R-Value Observed:

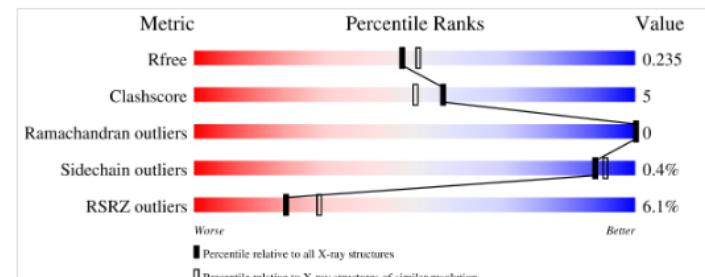
0.204 (Depositor)

Starting Model: experimental

[View more details](#)

wwPDB Validation

[3D Report](#) [Full Report](#)



This is version 4.2 of the entry. See complete [history](#).

下を見てみよう

SARS-CoV-2メインプロテアーゼ

Entity ID: 1

Molecule	Chains ?	Sequence Length	Organism	Details	Image
3C-like proteinase	A	306	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Mutation(s): 0 ? Gene Name: rep_1a-1b EC: 3.4.22.69	

UniProtのIDはP0DTD1

ここをクリックすると、この配列に関係するPDBの構造の一覧が表示される

UniProt

Find proteins for [P0DTD1](#) (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

Entity Groups [?](#)

Sequence Clusters [30% Identity](#) [50% Identity](#) [70% Identity](#) [90% Identity](#) [95% Identity](#) [100% Identity](#)

UniProt Group [P0DTD1](#)

Sequence Annotations [Expand](#)

Reference Sequence [6LU7_1](#)

UNIPROT [P0DTD1](#)

HYDROPATHY

DISORDER

DISORDERED BINDING

PFAM

Find similar proteins by: Sequence | 3D Structure [?](#)

Entity ID: 2

SARS-CoV-2メインプロテアーゼ



228,227 Structures from the PDB
1,068,577 Computed Structure Models (CSM)

Enter search term(s), Entry ID(s), or sequence

Include CSM

Advanced Search | Browse Annotations

Help

PDB-101 EMDDataResource NAKB wwPDB Foundation PDB-Dev



Group Summary Group Sequence

Help

Replicase polyprotein 1ab

UniProtKB accession: P0DTD1

Grouped By: Matching UniProtKB accession

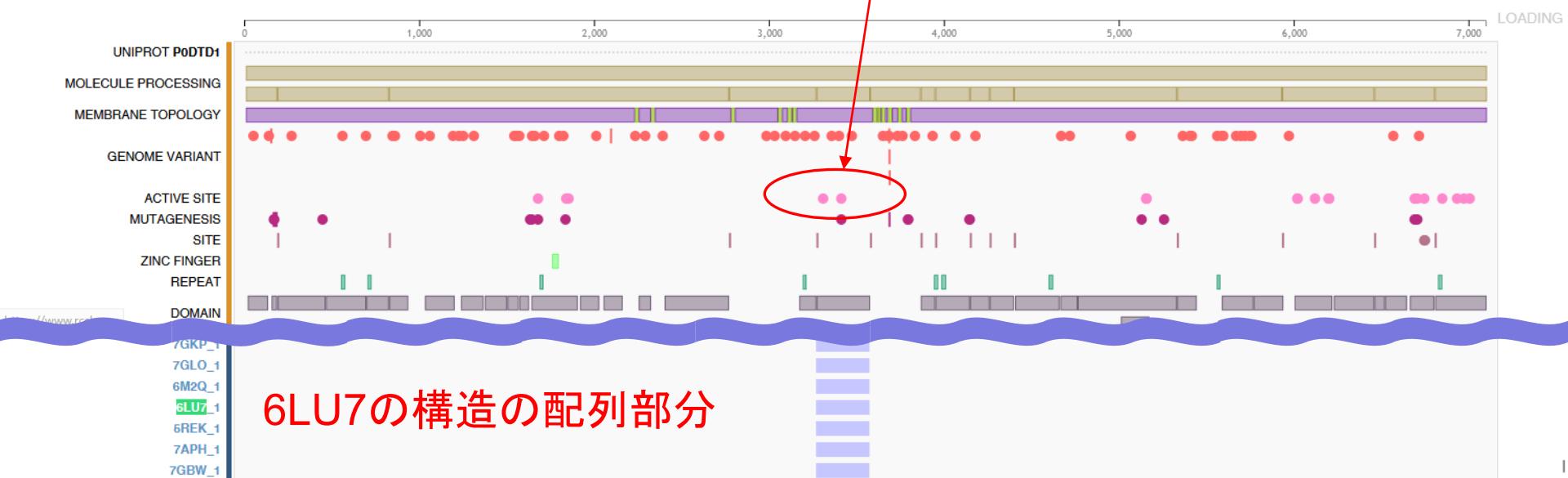
Group Content: Polymer Entities matching query 2,837

Explore Sequence Alignments in 3D

Sequence Alignments Structural Features Binding Sites

ALL (2...)

活性部位



SARS-CoV-2メインプロテアーゼ

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced List Search Help

Function P0DTD1 · R1AB_SARS2 UniProtKBデータベース

Names & Taxonomy Proteinⁱ Replicase polyprotein 1ab Amino acids 7096 (go to sequence)
Subcellular Location Geneⁱ rep Protein existenceⁱ Evidence at protein level
Phenotypes & Variants Statusⁱ UniProtKB reviewed (Swiss-Prot) Annotation scoreⁱ 5/5
PTM/Processing Organismⁱ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (2019-nCoV) (SARS-CoV-2)

Expression

Interaction Entry Variant viewer 682 Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History

Structure Tools Download Add Community curation (1) Add a publication Entry feedback

Family & Domains

Sequence & Isoform

Similar Proteins

Feedback

Functionⁱ

Replicase polyprotein 1ab
Multifunctional protein involved in the transcription and replication of viral RNAs. Contains the proteinases responsible for the cleavages of the polyprotein.
By Similarity

Host translation inhibitor nsp1
Inhibits host translation by associating with the open head conformation of the 40S subunit (PubMed:32680882, PubMed:32908316, PubMed:33080218, PubMed:33479166).
The C-terminus binds to and obstructs ribosomal mRNA entry tunnel (PubMed:32680882, PubMed:32908316, PubMed:33080218, PubMed:33479166).
Thereby inhibits antiviral response triggered by innate immunity or interferons (PubMed:32680882, PubMed:32979938, PubMed:33080218).
The nsp1-40S ribosome complex further induces an endonucleolytic cleavage near the 5'UTR of host mRNAs, targeting them for degradation (By similarity).
This inhibits the integrated stress response (ISR) in the infected cell by preventing EIF2S1/eIF2-alpha phosphorylation upstream of stress granule formation and depletes host G3BP1 (PubMed:36534661).
Viral mRNAs less susceptible to nsp1-mediated inhibition of translation, because of their 5'-end leader sequence (PubMed:32908316, PubMed:33080218).
By Similarity 6 Publications

Non-structural protein 2
Enhances mRNA repression of the 4EHP-GYF2 complex in the host, thereby inhibiting the antiviral response and facilitating SARS-CoV-2 replication. Possibly

下を見てみよう

SARS-CoV-2メインプロテアーゼ

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB ▾ Advanced List Search Help

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Phenotypes & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence & Isoform
Similar Proteins

Entry Variant viewer 682 Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History

Features

Showing features for siteⁱ, binding siteⁱ, active siteⁱ.

Download



TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION	Annotations
Binding site	2455	Zn ²⁺ 5	(UniProtKB ChEBI)	PROSITE-ProRule Annotation
Site	2763-2764	Cleavage; by PL-PRO	By Similarity	
Site	3263-3264	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	
Active site	3304	For 3CL-PRO activity	PROSITE-ProRule Annotation	1 Publication
Active site	3408	Nucleophile; for 3CL-PRO activity	PROSITE-ProRule Annotation	1 Publication
Site	3569-3570	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	
Site	3859-3860	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	
Site	3942-3943	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	
Site	4140-4141	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	
Site	4253-4254	Cleavage; by 3CL-PRO	By Similarity	

Expand table

GO annotationsⁱ

Access the complete set of GO annotations on QuickGO

Slimming set:

SARS-CoV-2メインプロテアーゼ

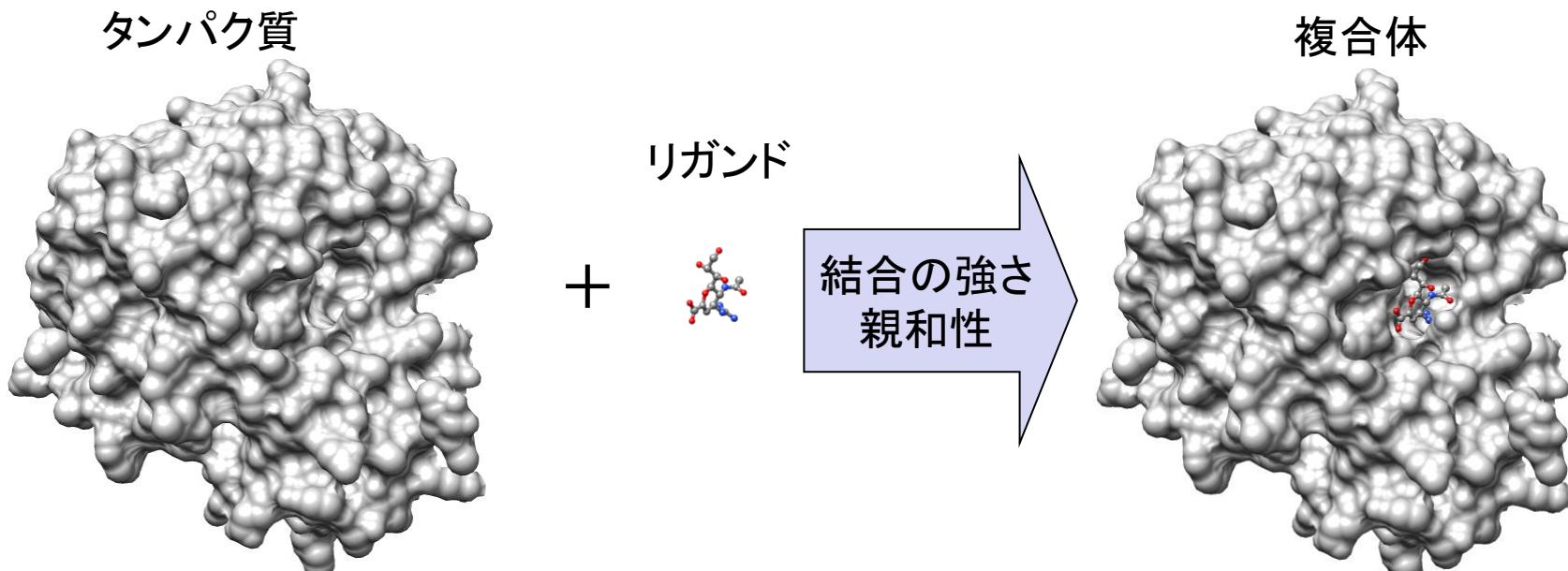
- 3CL-PRO (3C-like Protease、Mpro) :
コロナウイルスのポリプロテインを切斷するプロテアーゼ (タンパク質分解酵素) で、ウイルスの複製と感染に必要な複数の非構造タンパク質 (NSPs: non-structural proteins) を生成
- 6LU7の配列の活性部位 (触媒部位)
 - Cys145
 - His41

課題 9

1. SARS-CoV-2メインプロテアーゼの活性部位の構造上の位置を確かめよ。
2. SARS-CoVメインプロテアーゼの活性部位がSARS-CoV-2でも維持されていることがわかつている。両者の配列が異なる部位と活性部位との位置関係を調べよ。
3. 3CL-PROの活性を阻害すると、ポリプロテインの適切な切斷が行われず、ウイルスは複製できなくなるため、そのための阻害剤が開発されている。SARS-CoVのために開発された阻害剤（例えば、N3やGC376など）がSARS-CoV-2でも効果があると考えるか。また、そう判断する理由を述べよ。ただし、なお、これらの阻害剤は、SARS-CoV-2では、臨床での使用は承認されていない。

タンパク質のドッキング

- **ドッキング (docking)** : タンパク質と化合物、タンパク質とタンパク質など、タンパク質と他の分子がどのような向きで結合するかを予測する手法
- 単体の分子構造は与えられているものとする
 - 結合の際の構造変化を考慮したものもある
- ドッキングの範囲を限定して効率化

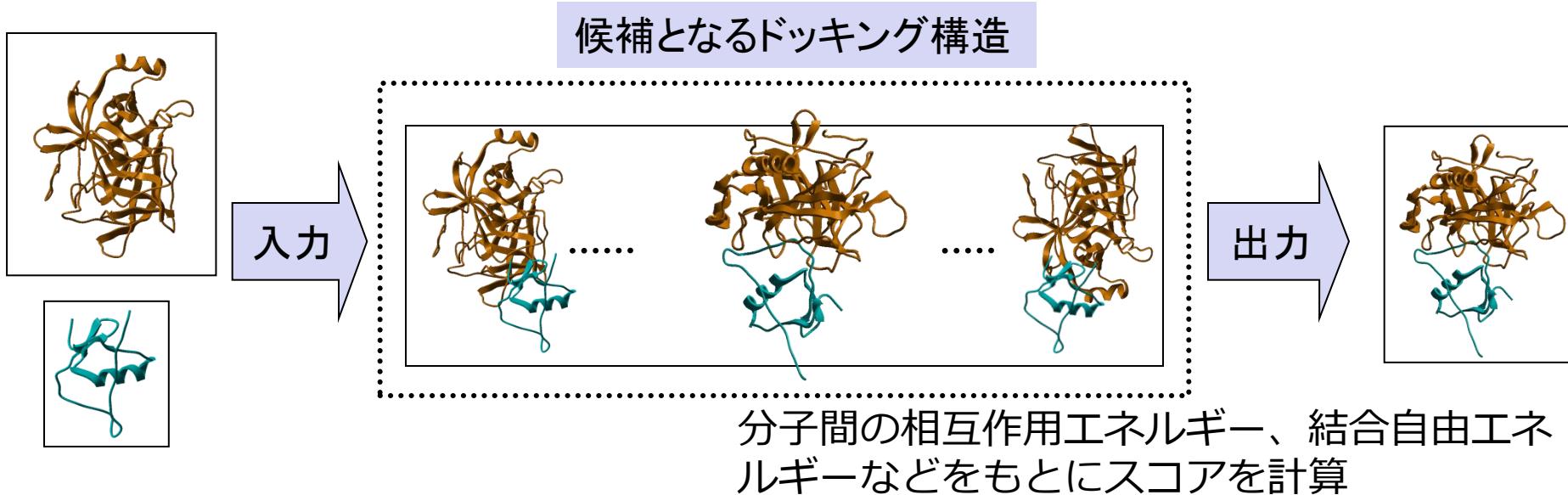


リガンド: 生体分子（タンパク質など）と複合体を形成して生物学的な目的（薬剤など）を果たす物質

タンパク質のドッキング

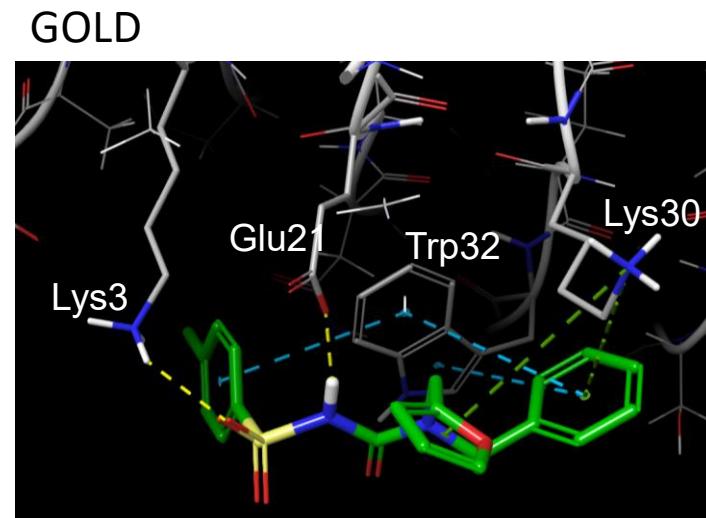
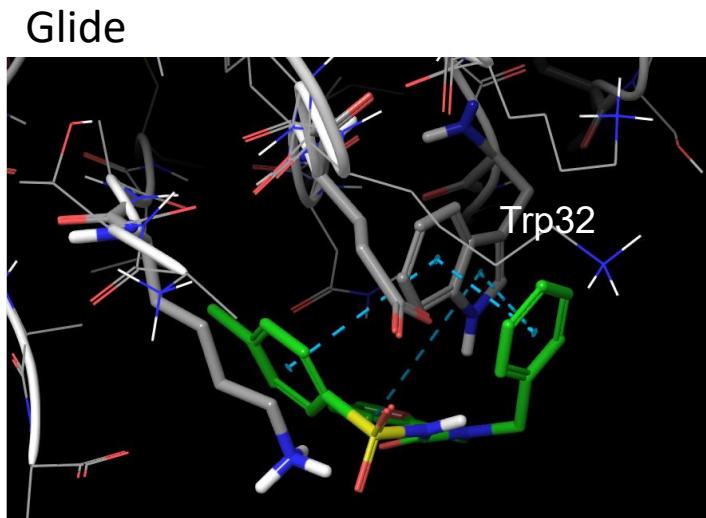
- タンパク質-低分子のドッキング
 - タンパク質のポケットが主なターゲットになる
 - AutoDock、SwissDock、Molegroなど
- タンパク質-タンパク質のドッキング
 - タンパク質表面の相補的な形状が利用される
 - HADDOCK、RosettaDock、ZDOCK、ClusProなど

低分子: 分子量が比較的小さく、通常500以下の化合物、経口薬や注射薬の主要成分



タンパク質のドッキング

- ドッキングの難しさ
 - 多数の候補モデルが出力される → 選別が問題
 - ソフトウェアによって異なる結果が得られることが多い
 - 結合親和性を精確に予測することが難しい



K. Hirayama, Y. Fujiwara, T. Terada, K. Shimizu, K. Wada, and T. Kabuta: Virtual screening identification of novel chemical inhibitors for aberrant interactions between pathogenic mutant SOD1 and tubulin, *Neurochemistry International*, **126**, 19-26 (2019).

Glide、GOLD: 商用のタンパク質-化合物のドッキングソフトウェア

タンパク質のドッキング

- SARS-CoV-2メインプロテーゼと薬剤ニルマトレルビル (Nirmatrelvir) とのドッキング
- メインプロテーゼの構造は、すでに他の阻害剤が結合している構造 (PDB ID: 6LU7) → その阻害剤を除いてドッキングを行う
- ニルマトレルビルの構造は、PubChemより取得
- ドッキングはSwissDock (AutoDock) を使用
- すでに解析済みのメインプロテーゼとニルマトレルビルの複合体構造 (PDB ID: 8B2T) と結果を比較

タンパク質のドッキングの例

PubChemデータベース

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem

About Docs Submit Contact

Explore Chemistry

「Nirmatrelvir」と入力 Quickly find chemical information from authoritative sources

X 🔍

Compound	Taxonomy
Nirmatrelvir metabolite M1	Deramas nelvis sumatrensis
Nirmatrelvir metabolite M2	Paratrechina foreli nigriventris
Nirmatrelvir metabolite M3	
Nirmatrelvir metabolite M4	
Descyano nirmatrelvir acetamide	
Deunirmatrelvir	
Abimtrelvir	
Pomotrelvir	
Ibzatrelvir	
Abimtrelvir [INN]	

119M Compounds 327M Substances 296M Bioactivities 42M Literature 51M Patents

See More Statistics ➤

1020 Data Sources

Explore Data Sources ➤

タンパク質のドッキングの例

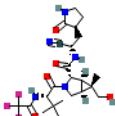
SEARCH FOR

"Nirmatrelvir metabolite M1"

Treating this as a text search.

BEST MATCH

「Nirmatrelvir metabolite M1」を選択

 Nirmatrelvir metabolite M1; 2EX2D5SG5A; UNII-2EX2D5SG5A; PF-07329265; 2755812-08-7; 3-Azabicyclo(3.1.0)hexane-2-carboxamide, N-[(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxo-3-pyrrolidinyl]ethyl]-3-[(2S)-3,3-dimethyl-1-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butyl]-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-, (1R,2S,5S,6R)-; 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, N-[(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxo-3-pyrrolidinyl]ethyl]-3-[(2S)-3,3-dimethyl-1-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butyl]-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-, (1R,2S,5S,6R)-; SCHEMBL24425254; ...

Compound CID: 162396447
MF: C23H32F3N5O5 MW: 515.5g/mol
IUPAC Name: (1R,2S,5S,6R)-N-[(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-3-[(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butanoyl]-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide
SMILES: C[C@]1([C@@H]2[C@H]1[C@H](N(C2)C(=O)[C@H](C(C)(C)C)NC(=O)C(F)(F)C(=O)N[C@@H](C[C@@H]3CCNC3=O)C#N)CO
InChI: InChI=1S/C23H32F3N5O5/c1-21(2,3)16(30-20(36)23(24,25)26)19(35)31-9-13-14(22(13,4)10-32)15(31)18(34)29-12(8-27)7-11-5-6-28-17(11)33/h11-16,32H,5-7,9-10H2,1-4H3,(H,28,33)(H,29,34)(H,30,36)/t11-,12-,13-,14-,15-,16+,22+/m0/s1
Create Date: 2022-01-19

[Summary](#) [Similar Structures Search](#) [Related Records](#)

Compounds
(1)

Substances
(3)

metabolite: 代謝の過程で生成される物質

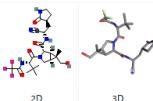
タンパク質のドッキングの例

COMPOUND SUMMARY

Nirmatrelvir metabolite M1

PubChem CID 162396447

Structure



Molecular Formula C₂₃H₃₂F₃N₅O₅

Synonyms Nirmatrelvir metabolite M1
2EX2D5SG5A
UNII-2EX2D5SG5A
PF-07329265
2755812-08-7
View More...

 Cite  Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Related Records
- 5 Chemical Vendors
- 6 Patents
- 7 Biological Test Results
- 8 Classification
- 9 Information Sources

下の方にスクロール

2.1.3 InChIKey

CUEGVRNFVNRCFT-YSTFHITLSA-N

Computed by InChI 1.0.6 (PubChem release 2021.10.14)

▶ PubChem



2.1.4 SMILES

C[C@]1([C@@H]2[C@H]1[C@H](N(C2)C(=O)[C@H](C(C)(C)C)NC(=O)C(F)(F)C(=O)N[C@@H](C[C@@H]3CCNC3=O)C#N)CO

Computed by OEChem 2.3.0 (PubChem release 2021.10.14)

▶ PubChem

SMILESをコピー



2.2 Molecular Formula

C₂₃H₃₂F₃N₅O₅

Computed by PubChem 2.2 (PubChem release 2021.10.14)

▶ PubChem

 Cite 

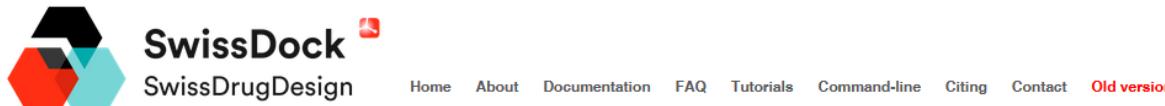
CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Related Records
- 5 Chemical Vendors
- 6 Patents
- 7 Biological Test Results
- 8 Classification
- 9 Information Sources

Swiss-Dock

- SwissDock: タンパク質と低分子化合物（リガンド）の結合様式を予測するためのWebベースの分子ドッキングツール
- EADock DSS アルゴリズムを基盤としている。
-
- SwissDock の主な目的
 - 低分子化合物が タンパク質のどこに、どのように結合するか を予測する
 - 結合部位（活性部位・ポケット）の推定
 - 結合の安定性を エネルギー（ΔG）に基づいて評価する
 - 創薬研究・阻害剤設計・既存薬の再利用（drug repurposing）で広く使われる。
-
- 2. タンパク質構造を PDB から直接利用可能
 - PDB ID を指定するだけで構造を取得できる
 - ユーザーが用意した PDB ファイルも使用可能
-
- 3. ブライアンドドッキングが可能
 - 結合部位を 事前に指定しなくても
 - タンパク質表面全体を探索して結合候補を予測できる
 - （活性部位が不明な場合に有用）
-
- 4. エネルギー評価に基づくクラスタリング
 - SwissDock は複数の結合ポーズを生成し、
 - 結合自由エネルギー（ΔG）
 - 類似したポーズのクラスター
 - に基づいて結果を整理・提示する。
-
- 5. 結果の可視化が容易
 - 結果は UCSF Chimera と連携して表示可能
 - 結合様式、相互作用（疎水性・水素結合など）を直感的に確認できる
-
- SwissDock の基本的な流れ
 - 受容体タンパク質（PDB 構造）を指定
 - リガンド分子（SMILES / mol2 / sdf など）を指定
 - ドッキング条件を設定（通常はデフォルトで可）
 - サーバー上で計算を実行
 - 結合ポーズとエネルギー評価結果を取得
-
- SwissDock の限界（重要）
 - タンパク質は 基本的に剛体（大きな構造変化は考慮しない）
 - 溶媒効果や細胞内環境は簡略化されている
 - 予測結果は仮説生成用であり、実験的検証が必須
-
- まとめ（標準的な説明文）

タンパク質のドッキングの例



Welcome to the new SwissDock, based on the Attracting cavities and Autodock Vina docking engines. Please, note that the old version, based on EADock DSS, is still available at the address <http://old.swissdock.ch> and will be maintained for several months. Consider transitioning your projects from the old to the new server. Thank you!

Docking with Attracting Cavities

Docking with AutoDock Vina

Don't know where to start? Try with an example: binding of SNJ-1715 (PDB ID 0m6) to calpain-1 catalytic subunit (PDB ID 2g8e), of WRR-99 (r99) to cruzipain (1ewl), or of dabrafenib (p06) to B-Raf (5hie).

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file 参照...

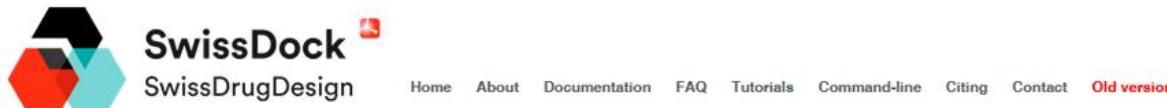
... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**

Prepare ligand

Reset ligand

タンパク質のドッキングの例



Welcome to the new SwissDock, based on the Attracting cavities and Autodock Vina docking engines. Please, note that the old version, based on EADock DSS, is still available at the address <http://old.swissdock.ch> and will be maintained for several months. Consider transitioning your projects from the old to the new server. Thank you!

Docking with Attracting Cavities

Docking with AutoDock Vina

Don't know where to start? Try with an example: binding of SNJ-1715 (PDB ID 0m6) to calpain-1 catalytic subunit (PDB ID 2g8e), of WRR-99 (r99) to cruzipain (1ewl), or of dabrafenib (p06) to B-Raf (5hie).

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file 参照...

... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**

PubChemで取得したSMILES形式
を貼り付ける

Prepare ligand

Reset ligand

タンパク質のドッキングの例

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file

... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**



クリック後、問題なければ、チェックが入る

2 - Submit a target

Provide a PDB id (e.g. 5hie)

Choose chain(s) to keep*:

Choose heteroatom(s) to keep*:

... or upload a PDB file

... or use the **advanced search**

6LU7

A – 3C-like proteinase nsp5

None(現在のリガンドを残さない)

3 - Define search space

Search box center Å

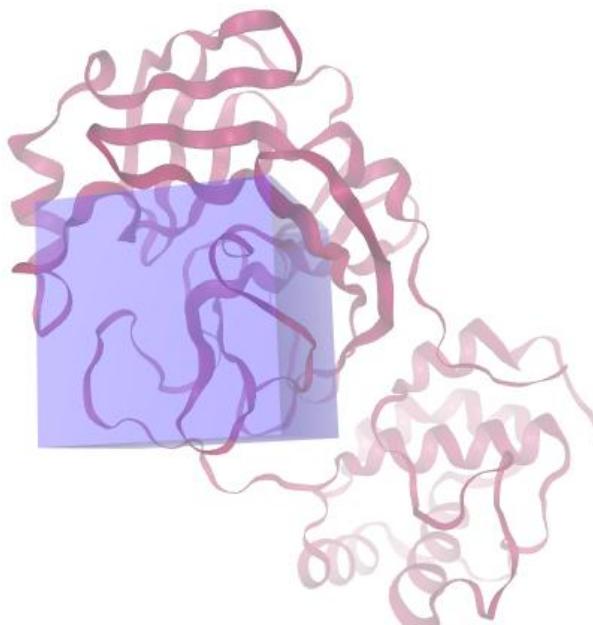
Search box size Å

タンパク質のドッキングの例

3 - Define search space

Search box center Å

Search box size Å



Hydrogen
bonds

Ionic
interactions

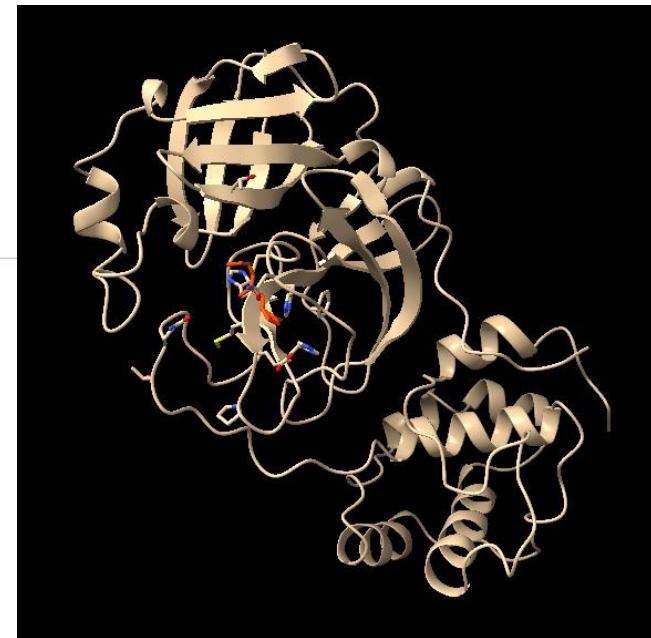
Cation-π
interactions

Hydrophobic
contacts

π-stacking
interactions

Show protein
surface

Reset



既存の阻害剤の結合部位を
参考にグリッドボックスを設定

タンパク質のドッキングの例

4 - Select parameters

Number of RIC ⓘ

Sampling exhaustivity ⓘ low medium high

Cavity prioritization ⓘ buried medium shallow

✓ ⓘ

This job is estimated to take 0:13:54 (h:mm:ss)

5 - Start docking

Enter an email (optional)

shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp

Enter a docking name (optional)

Mpro-Nir

START DOCKING

Reset form

デフォルトのまま実行
Extra parametersもデフォルトのまま(表示させていますが、修正はしていません)

メールアドレスは、終了の通知を受け取るためのもの
ドッキング操作の名称は適当でかまわない

Powered by
 Chemaxon

タンパク質のドッキングの例



Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact [Old version](#)

Parameters:

Submission date: December 6, 2024, 5:48 am UTC

Docking name: Mpro-Nir

Ligand: C[C@]1([C@@H]2[C@H]1[C@H](N(C2)C(=O)[C@H](C(C)(C)C)NC(=O)C(F)(F)C(=O)N[C@@H](C[C@@H]3CCNC3=O)C#N)CO

Target: 6lu7_modified.pdb

Box center: -12 - 12 - 66

Box size: 20 - 20 - 20

Docking method: AC

Sampling exhaustivity: medium

Cavity prioritization: buried

Number of RIC: 1

This job is estimated to take 0:13:54 (h:mm:ss)

You can close this page, you will receive an email at shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp at the end of your docking.

Bookmark [this link](#) to retrieve your results.

Calculation currently running. Run time: 3:02

21%

[STOP JOB](#)

計算の進み具合を示す

This page is automatically refreshed every minute.

タンパク質のドッキングの例



SwissParam
Σ

SwissSidechain
🔑

SwissBioisostere
◎

SwissTargetPrediction
TargetException

SwissADME
💊

SwissSimilarity
👤

ドッキングの結果



SwissDock
SwissDrugDesign

[Home](#) [About](#) [Documentation](#) [FAQ](#) [Tutorials](#) [Command-line](#) [Citing](#) [Contact](#) [Old version](#)

Query

Ligand C[C@H]1[C@H]2[C@H]1[C@H](N(C2)C(=O)[C@H](C(C)(C)C)NC(=O)C(F)(F)F...
Target 6lu7_modified.pdb
Method Attracting Cavities 2.0
Date December 6, 2024, 5:48 am UTC

Parameters:

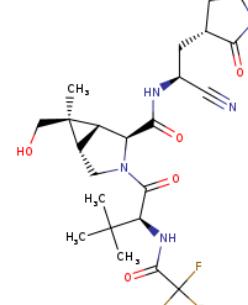
Box center: -12 - 12 - 66 Sampling exhaustivity: medium Number of RIC: 1
Box size: 20 - 20 - 20 Cavity prioritization: buried

If you publish these results, please, cite the following papers:

Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michelin O, Zoete V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.* 2024

Röhrig UF, Goullieux M, Bugnon M, Zoete V. Attracting Cavities 2.0: improving the flexibility and robustness for small-molecule docking. *J. Chem. Inf. Model.*, 2023

Ligand



Σ 🔍 💊 ◎ ☺

Results

Export your results:



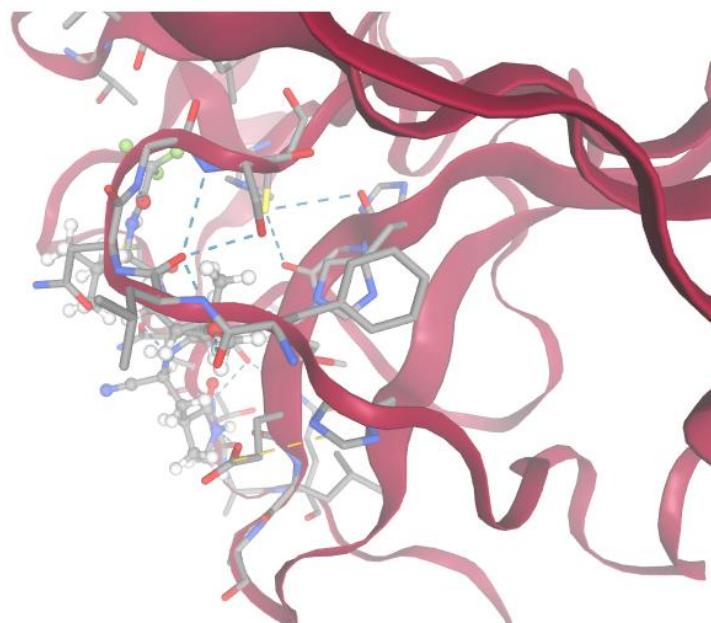
タンパク質のドッキングの例

Results 1

Export your results: ZIP

結果のダウンロード

候補の1つ(ここではクラスタ0)をクリックすると、結合したリガンドを中心に、グラフィックス表示が拡大される



Hydrogen bonds

Ionic interactions

Cation-π interactions

Hydrophobic contacts

π-stacking interactions

Show protein surface

Reset

Best members

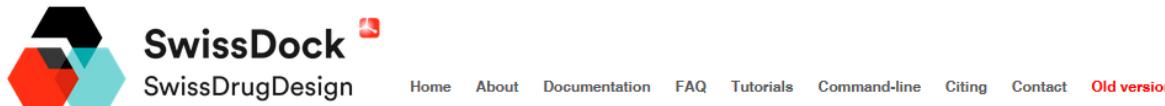
By cluster

Number of displayed clusters: 10

Cluster number	Cluster member	AC Score	SwissParam Score
0	1	292.538502	-8.2269
1	1	293.268217	-8.3915

ドッキング構造の候補

タンパク質のドッキングの例



Docking with Attracting Cavities

Docking with AutoDock Vina

Don't know where to start? Try with an example: binding of SNJ-1715 (PDB ID 0m6) to calpain-1 catalytic subunit (PDB ID 2g8e), of WRR-99 (r99) to cruzipain (1ewl), or of dabrafenib (p06) to B-Raf (5hie).

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file 参照...

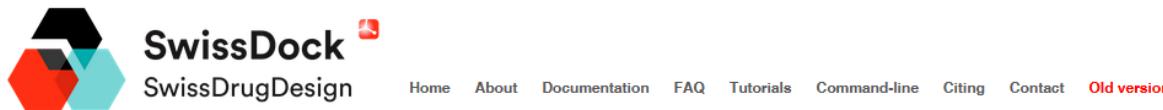
... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**

Prepare ligand

Reset ligand

タンパク質のドッキングの例



Welcome to the new SwissDock, based on the Attracting cavities and Autodock Vina docking engines. Please, note that the old version, based on EADock DSS, is still available at the address <http://old.swissdock.ch> and will be maintained for several months. Consider transitioning your projects from the old to the new server. Thank you!

Docking with Attracting Cavities

Docking with AutoDock Vina

Don't know where to start? Try with an example: binding of **SNJ-1715** (PDB ID **0m6**) to **calpain-1 catalytic subunit** (PDB ID **2g8e**), of **WRR-99 (r99)** to **cruzipain (1ewl)**, or of **dabrafenib (p06)** to **B-Raf (5hie)**.

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file or a PDBQT file [?](#) [参照...](#)

... or input, or modify, or check the molecule [using the sketcher](#)

... or use the [advanced search](#)

PubChemで取得したSMILES形式
を貼り付ける

Prepare ligand

Reset ligand

タンパク質のドッキングの例

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file

... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**



クリック後、問題なければ、チェックが入る

2 - Submit a target

Provide a PDB id (e.g. 5hie)

Choose chain(s) to keep*:

Choose heteroatom(s) to keep*:

... or upload a PDB file

... or use the **advanced search**

6LU7

A – 3C-like proteinase nsp5

None(現在のリガンドを残さない)

3 - Define search space

Search box center Å

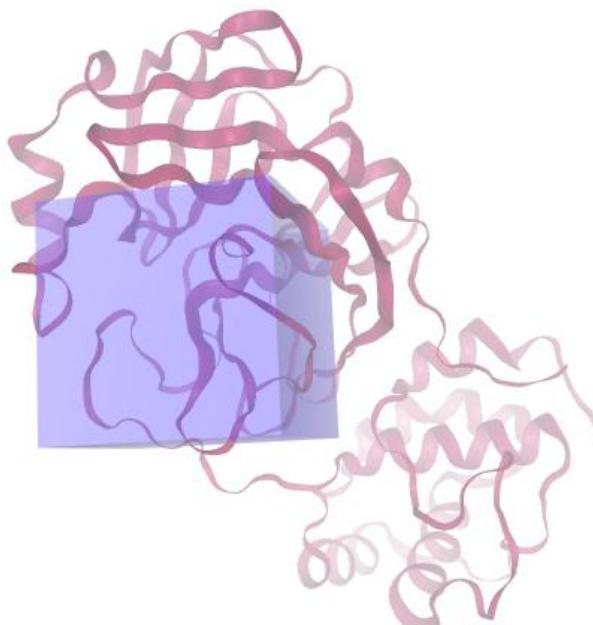
Search box size Å

タンパク質のドッキングの例

3 - Define search space

Search box center Å

Search box size Å



Hydrogen
bonds

Ionic
interactions

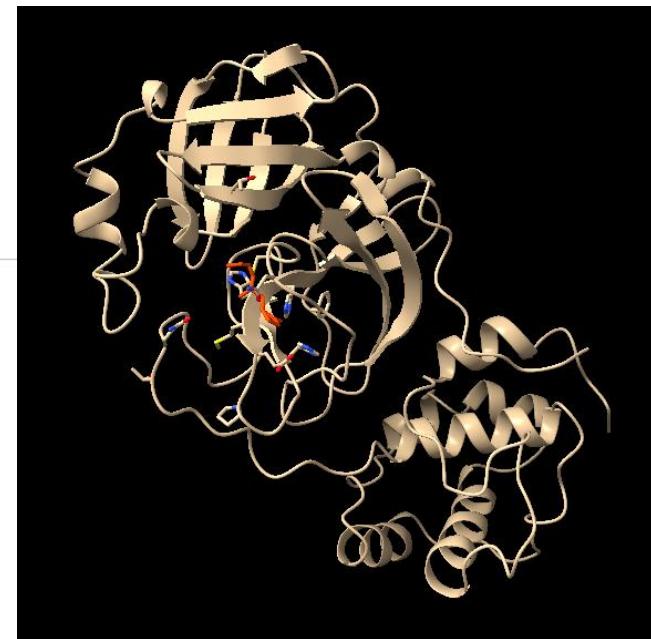
Cation-π
interactions

Hydrophobic
contacts

π-stacking
interactions

Show protein
surface

Reset



既存の阻害剤の結合部位を
参考にグリッドボックスを設定

タンパク質のドッキングの例



Hydrogen
bonds

Ionic
interactions

Cation- π
interactions

Hydrophobic
contacts

π -stacking
interactions

Show protein
surface

Reset

4 - Select parameters

Sampling exhaustivity 

サンプリングの網羅度4
デフォルトのまま実行



Check parameters 

This job is estimated to take 0:01:21 (h:mm:ss).

5 - Start docking

Enter an email (optional)

shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp

Enter a docking name (optional)

Mpro-Nir-A

START DOCKING

Reset form

メールアドレスは、終了の通知を受け取るためのもの
ドッキング操作の名称は適当でかまわない

Powered by
 Chemaxon

タンパク質のドッキングの例



SwissDock 
SwissDrugDesign

Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact [Old version](#)

Parameters:

Submission date: December 6, 2024, 6:55 am UTC

Docking name: Mpro-Nir-A

Ligand: CC(C)(C)[C@H](NC(=O)C(F)(F)F)C(=O)N1C[C@H]2[C@@H]([C@H]1C(=O)N[C@@H](C[C@H]1CCNC1=O)C#N)[C@]2(C)CO

Target: 6lu7_modified.pdb

Box center: -12 - 12 - 66

Box size: 20 - 20 - 20

Docking method: Vina

Sampling exhaustivity: 4

This job is estimated to take 0:01:21 (h:mm:ss).

You can close this page, you will receive an email at shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp at the end of your docking.

Bookmark [this link](#) to retrieve your results.

Calculation currently running. Run time: 0:26

32%

STOP JOB

計算の進み具合を示す

This page is automatically refreshed every 5 seconds.

タンパク質のドッキングの例

SwissDock - your query results - job ID 32255410 - Mpro-Nir-A



SwissDock <swissdock-team@swissdock.ch>
宛先 User

Dear user,

We have processed your query. Your docking successfully finished.
You will find [here](#) the link to your results.

リンク先を表示

Thank you for using SwissDock. We hope our service will be useful to you.

Please do not forget to cite us!

Best regards,

SwissDrugDesign Team

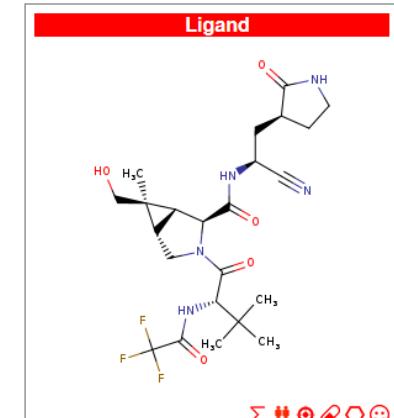


ドッキングの結果



Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact [Old version](#)

Query	
Ligand	CC(C)(C)[C@H](NC(=O)C(F)(F)F)C(=O)N1C[C@H]2[C@H]([C@H]1C(=O)N[C@@H](C[C@H]3[C@H]4[C@H]5[C@H]3[C@H]4C(=O)N6[C@H](C[C@H]7[C@H]8[C@H]9[C@H]6[C@H]7[C@H]8C(=O)N[C@H](C[C@H]1[C@H]2C(=O)N[C@H](C[C@H]1C)C)C)C)C
Target	6lu7_modified.pdb
Method	AutoDock Vina
Date	December 6, 2024, 6:55 am UTC
Parameters:	
Box center:	-12 - 12 - 66
Box size:	20 - 20 - 20
If you publish these results, please, cite the following papers:	
Bugnon M, Röhrlig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michelin O, Zoete V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2024.	
Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S.. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. <i>J. Chem. Inf. Model.</i> , 2021	



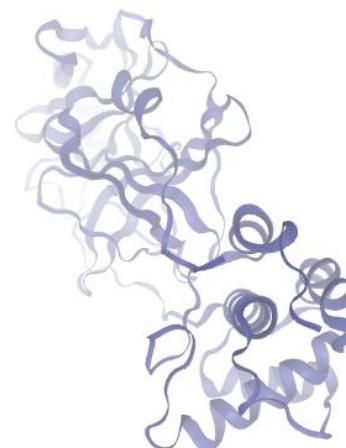
Results

Export your results: [ZIP](#) [EMAIL](#)

タンパク質のドッキングの例

Results ①
ドッキングの結果

Export your results:  



Hydrogen
bonds

Ionic
interactions

Cation-π
interactions

Hydrophobic
contacts

π-stacking
interactions

Show protein
surface

Reset

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-7.425
2	-7.315
3	-7.302
4	-6.934
5	-6.841

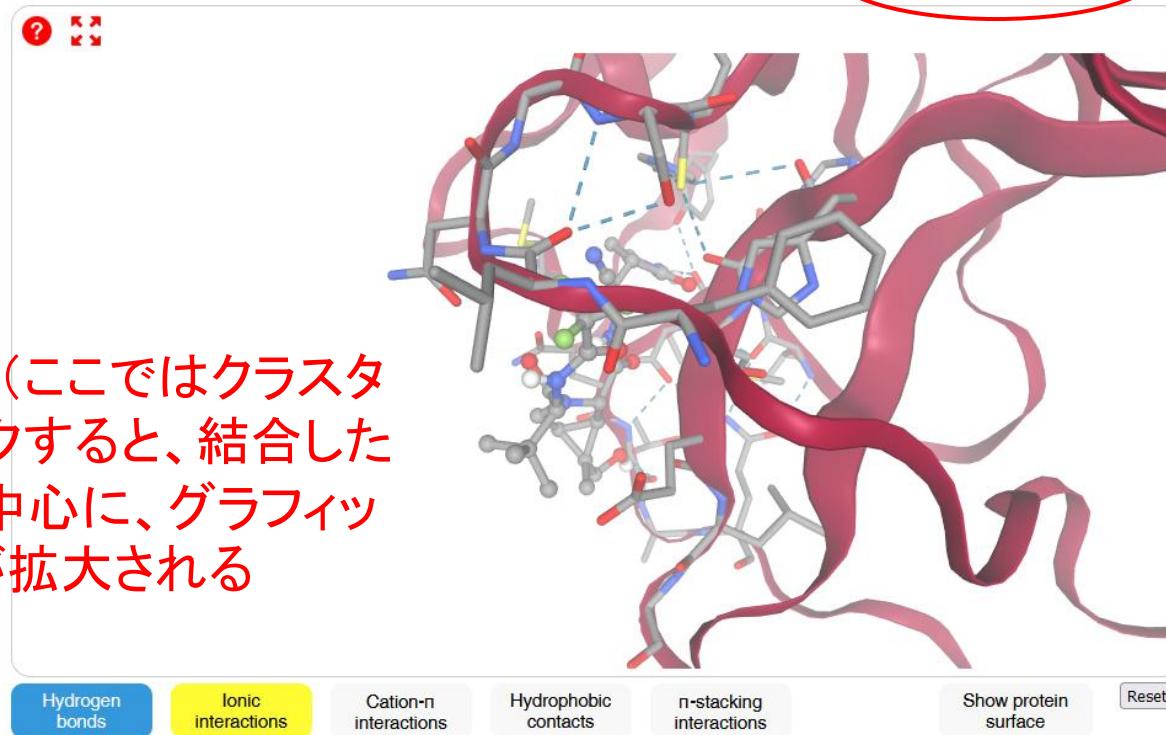
タンパク質のドッキングの例

Results ①

Export your results: 

結果のダウンロード

候補の1つ(ここではクラスタ0)をクリックすると、結合したリガンドを中心に、グラフィックス表示が拡大される



ドッキング構造の候補 → クリックすると、対応する構造が表示される

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-7.425
2	-7.315
3	-7.302
4	-6.934
5	-6.841

タンパク質のドッキングの例

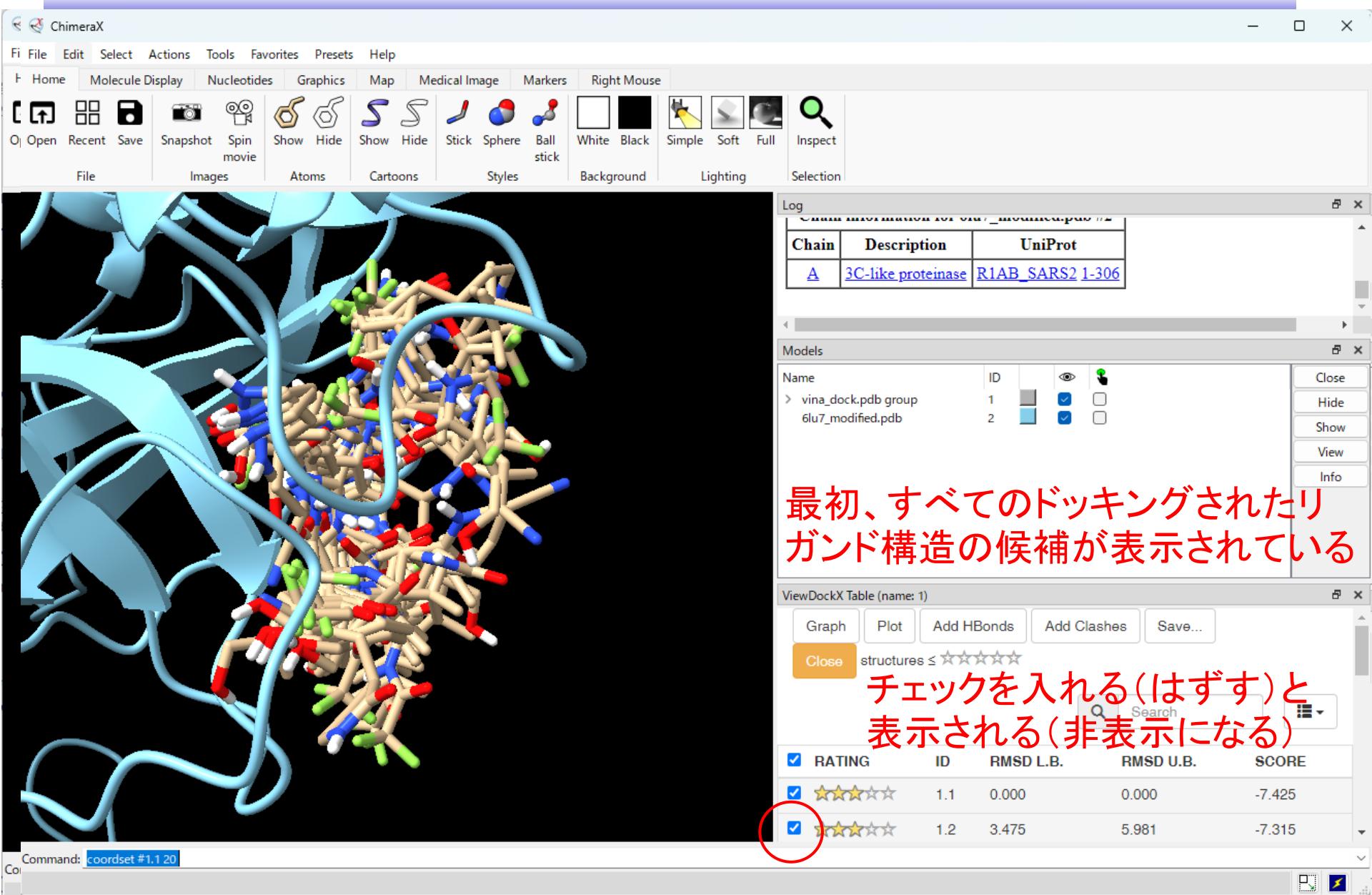
Chimeraで詳しく見てみよう

ダウンロードしたファイルを解凍する
「Mpro-Nir-A」という名前で、実行した結果を想定

vina_dock.pdb	2024/12/06 15:57	PDB ファイル	131 KB
vina_dock.pdbqt	2024/12/06 15:57	PDBQT ファイル	84 KB
ligand.pdbqt	2024/12/06 15:55	PDBQT ファイル	4 KB
system.pdbqt	2024/12/06 15:55	PDBQT ファイル	185 KB
parameters	2024/12/06 15:52	ファイル	1 KB
6lu7_modified.pdb	2024/12/06 15:52	PDB ファイル	223 KB
smiles.mol2	2024/12/06 15:49	MOL2 ファイル	5 KB

ChimeraXの「Open」で、
vina_dock.pdbqt
6lu7_modified.pdb
を開いてください

タンパク質のドッキングの例



タンパク質のドッキングの例

ChimeraX

File Edit Select Actions Tools Favorites Presets Help

Home Molecule Display Nucleotides Graphics Map Medical Image Markers Right Mouse

Open Recent Save Snapshot Spin movie Show Hide Show Hide Stick Sphere Ball stick White Black Simple Soft Full Background Lighting

File Images Atoms Cartoons Styles



「File」→「Fetch by ID」→「PDB」
「3b2t」を実行
PDB ID: 3b2tは、ニルマトレルビル
が結合した状態の複合体構造、こ
れを正解構造とする

Models

Name	ID	Eye	Hand
vina_dock.pdb group	1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6lu7_modified.pdb	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Close
Hide
Show
View
Info

「Tools」→「Structure Analysis」
→「Matchmaker」を実行

ViewDockX Table (name: 1)

	RATING	ID	RMSD L.B.	RMSD U.B.	SCORE
<input checked="" type="checkbox"/>	★★★★★	1.1	0.000	0.000	-7.425
<input type="checkbox"/>	★★★★★	1.2	3.475	5.981	-7.315

Graph Plot Add HBonds Add Clashes Save...
Close structures ≤ ★★★★★

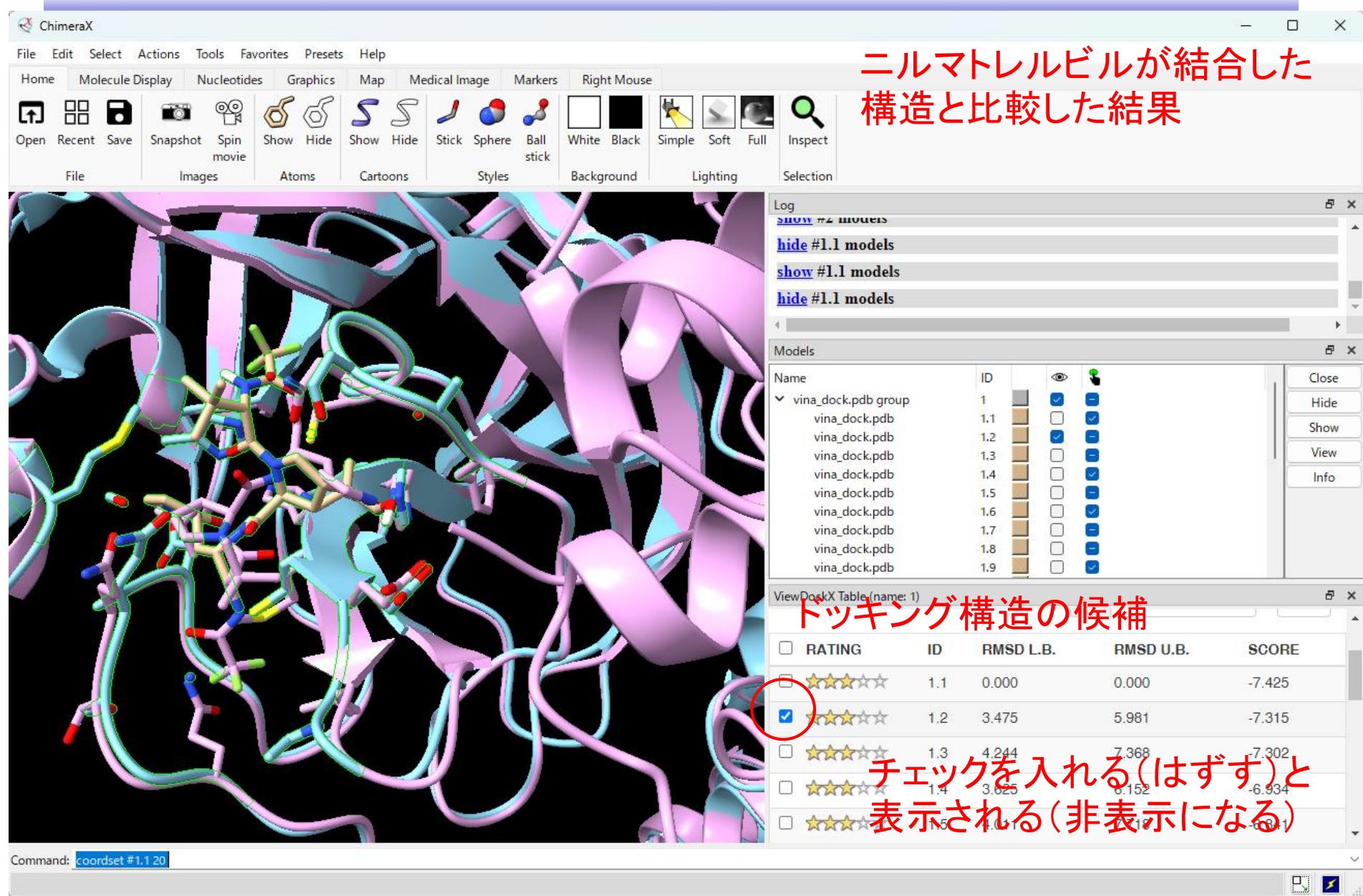
Search

Command: coordset #1.1.20

タンパク質のドッキング

61

タンパク質のドッキングの例



タンパク質のドッキングの例



SwissParam
Σ

SwissSidechain
🔑

SwissBioisostere
○

SwissTargetPrediction
TargetException

SwissADME
🔗

SwissSimilarity
👤

ドッキングの結果



SwissDock
SwissDrugDesign

[Home](#) [About](#) [Documentation](#) [FAQ](#) [Tutorials](#) [Command-line](#) [Citing](#) [Contact](#) [Old version](#)

Query

Ligand CC(C)(C)[C@H](NC(=O)C(F)(F)F)C(=O)N1C[C@H]2[C@H]([C@H]1C(=O)N[C@H]2C)C
Target 6lu7_modified.pdb
Method AutoDock Vina
Date December 6, 2024, 6:55 am UTC

Parameters:

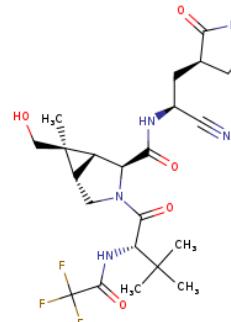
Box center: -12 -12 -66 Sampling exhaustivity: 4
Box size: 20 - 20 - 20

If you publish these results, please, cite the following papers:

Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michelin O, Zoete V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.* 2024

Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S.. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.*, 2021

Ligand



Σ 🔍 🔍 🔍 🔍 😊

Results

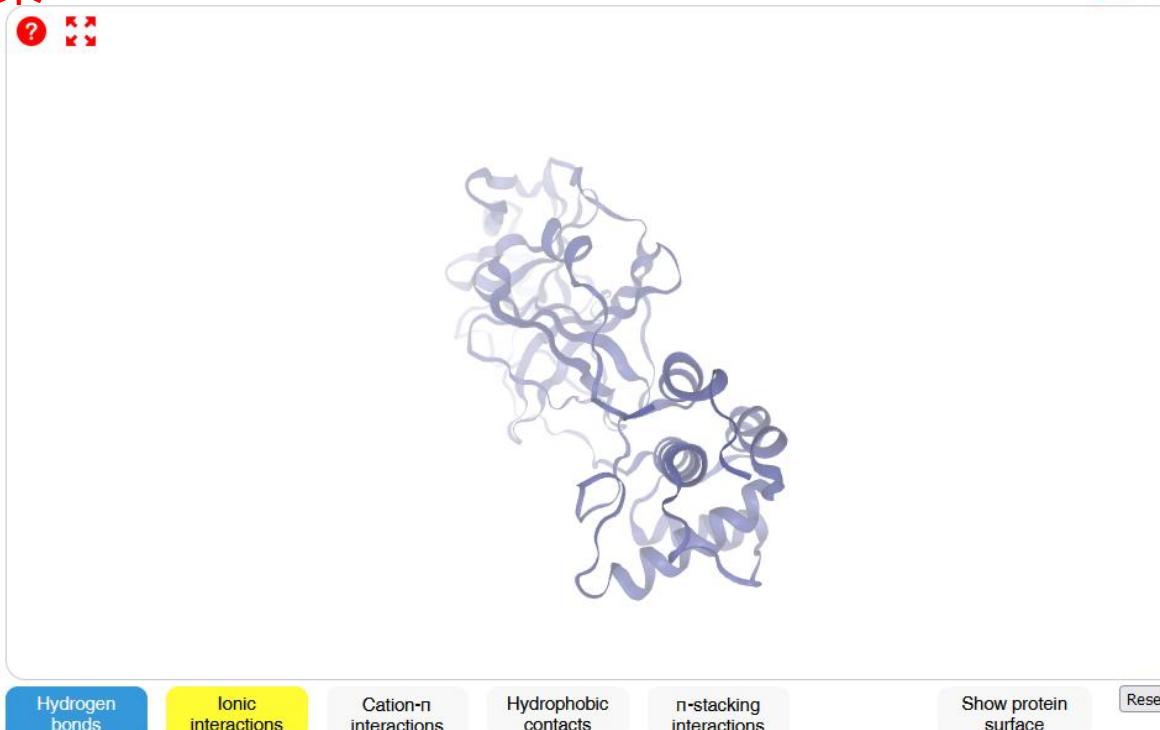
Export your results:



タンパク質のドッキングの例

Results ①
ドッキングの結果

Export your results:  



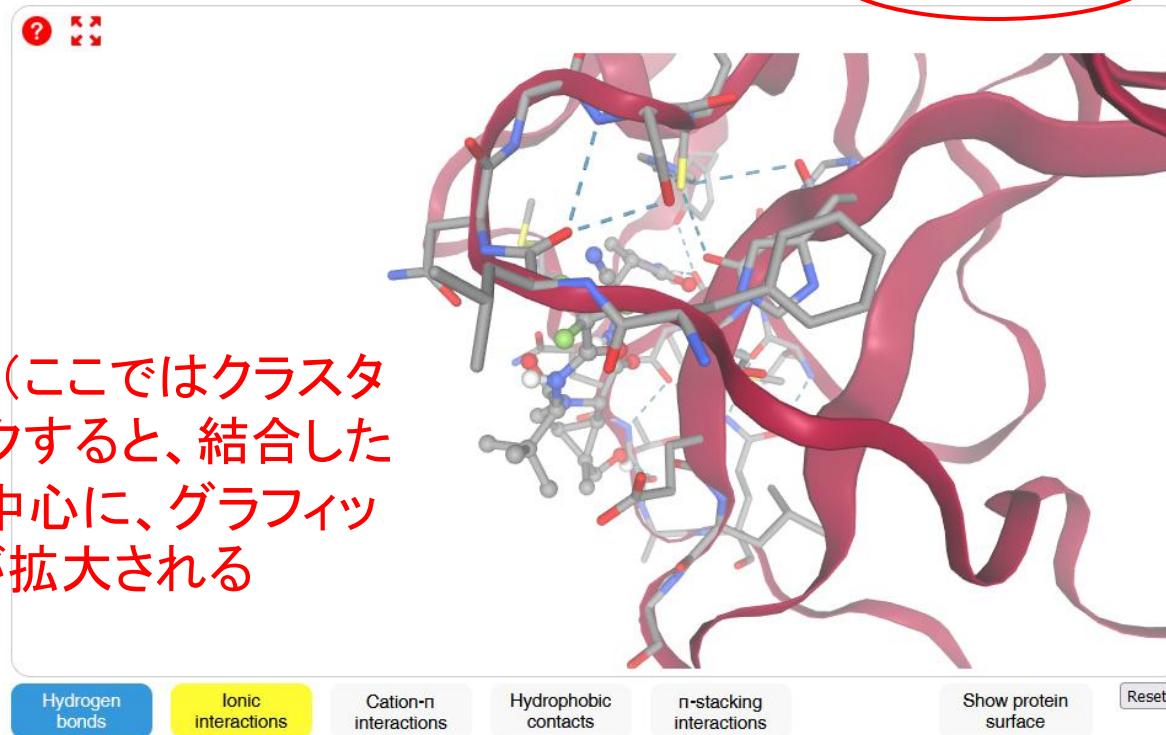
Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-7.425
2	-7.315
3	-7.302
4	-6.934
5	-6.841

タンパク質のドッキングの例

Results ①

Export your results:  

候補の1つ(ここではクラスタ0)をクリックすると、結合したリガンドを中心に、グラフィックス表示が拡大される



ドッキング構造
の候補

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-7.425
2	-7.315
3	-7.302
4	-6.934
5	-6.841

結果のダウンロード

タンパク質のドッキングの例

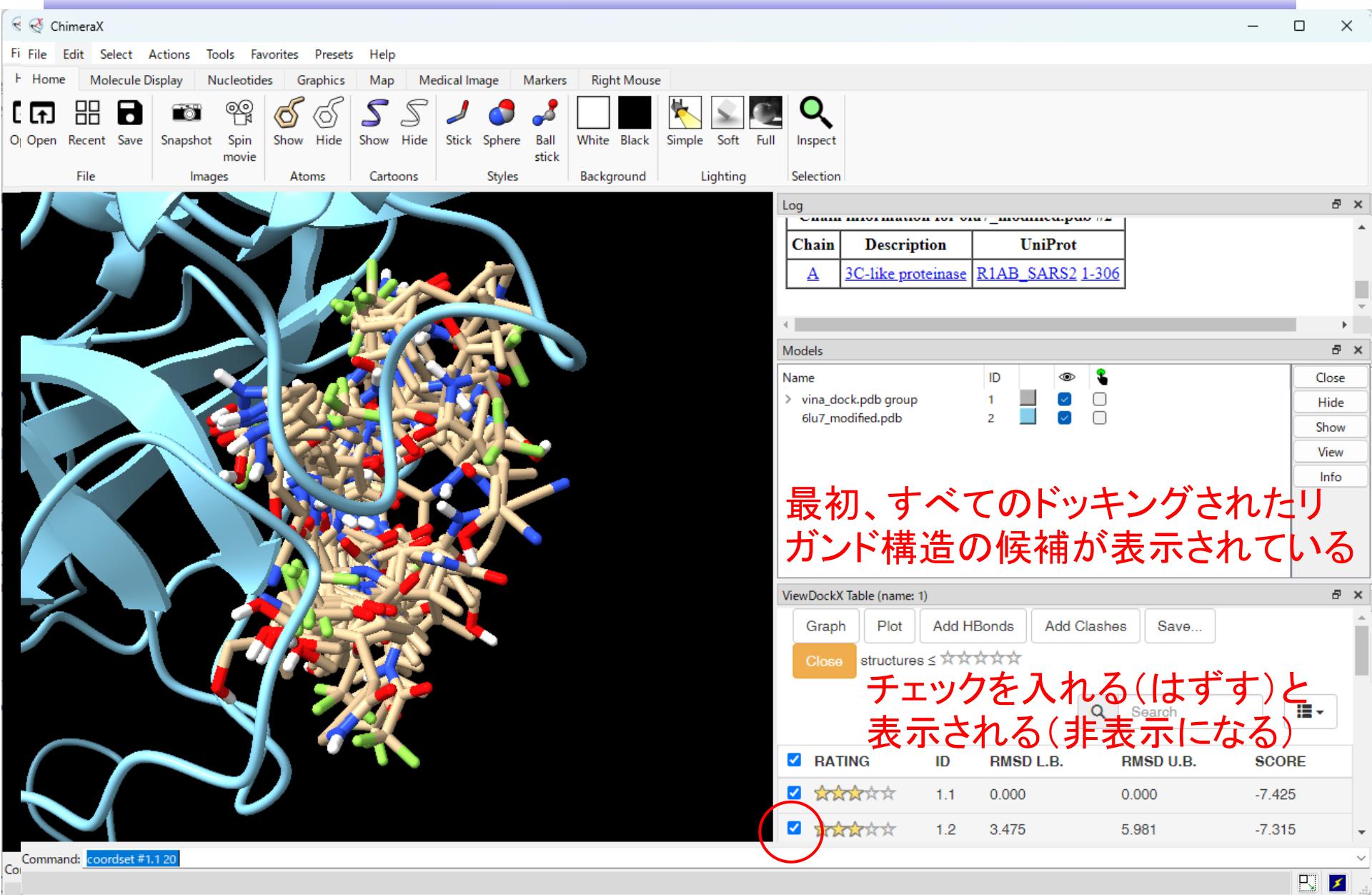
Chimeraで詳しく見てみよう

ダウンロードしたファイルを解凍する
「Mpro-Nir-A」という名前で、実行した結果を想定

vina_dock.pdb	2024/12/06 15:57	PDB ファイル	131 KB
vina_dock.pdbqt	2024/12/06 15:57	PDBQT ファイル	84 KB
ligand.pdbqt	2024/12/06 15:55	PDBQT ファイル	4 KB
system.pdbqt	2024/12/06 15:55	PDBQT ファイル	185 KB
parameters	2024/12/06 15:52	ファイル	1 KB
6lu7_modified.pdb	2024/12/06 15:52	PDB ファイル	223 KB
smiles.mol2	2024/12/06 15:49	MOL2 ファイル	5 KB

ChimeraXの「Open」で、
vina_dock.pdbqt
6lu7_modified.pdb
を開いてください

タンパク質のドッキングの例



タンパク質のドッキングの例

ChimeraX

File Edit Select Actions Tools Favorites Presets Help

Home Molecule Display Nucleotides Graphics Map Medical Image Markers Right Mouse

Open Recent Save Snapshot Spin movie Show Hide Show Hide Stick Sphere Ball stick White Black Simple Soft Full Inspect

File Images Atoms Cartoons Styles Background Lighting Selection



Log

[ui tool show Matchmaker](#)
[hide #1.1-20 models](#)
[show #1.1 models](#)

Models

Name	ID	Eye	Hand
vina_dock.pdb group	1	☒	☒
6lu7_modified.pdb	2	☒	☒

Close
Hide
Show
View
Info

「Tools」→「Structure Analysis」
→「Matchmaker」を実行

ViewDockX Table (name: 1)

Graph Plot Add HBonds Add Clashes Save...
Close structures ≤ ★★★★★

Search

RATING	ID	RMSD L.B.	RMSD U.B.	SCORE
★★★★★	1.1	0.000	0.000	-7.425
★★★★★	1.2	3.475	5.981	-7.315

Command: coordset #1.1.20

タンパク質のドッキング

68

タンパク質のドッキングの例

ChimeraX

File Edit Select Actions Tools Favorites Presets Help

Home Molecule Display Nucleotides Graphics Map Medical Image Markers Right Mouse

Open Recent Save Snapshot Spin movie Show Hide Show Hide Stick Sphere Ball stick White Black Simple Soft Full Inspect

File Images Atoms Cartoons Styles Background Lighting Selection

Log

[ui tool show Matchmaker](#)
[hide #1.1-20 models](#)
[show #1.1 models](#)

Models

Name	ID	Eye	Hand
vina_dock.pdb group	1	☒	☒
6lu7_modified.pdb	2	☒	☒

Close
Hide
Show
View
Info

ViewDockX Table (name: 1)

Graph Plot Add HBonds Add Clashes Save...
Close structures ≤ ★★★★★

Search

RATING	ID	RMSD L.B.	RMSD U.B.	SCORE
★★★★★	1.1	0.000	0.000	-7.425
★★★★★	1.2	3.475	5.981	-7.315

Command: coordset #1.1.20

タンパク質のドッキング

69

タンパク質のドッキングの例

