

統合計算化学システム

MOEsaicによるMMP解析とR-group解析

MOE 2016.08には新規アプリケーションとしてMOEsaicが追加されました。MOEsaicは、Matched Molecular Pair (MMP) 解析やR-group 解析などのSAR解析、分子設計、文書作成が行えるウェブアプリケーションです。MOEsaicを用いることで、重要な置換基の検出、キー化合物の発見、新規化合物の設計、解析で得られた知見の記録が効率的かつ直感的に行えます。ここでは、ChEMBLから取得したシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤のデータセットを用いてMMP 検索、MMPプロファイル、R-group 分解の例を紹介します。

■MMP 検索

MMP 検索は、指定した部分構造だけが異なる分子ペアを検索する機能です。リード最適化の過程では、現時点で最良の化合物の一部を構造変換した化合物群を合成して、活性値の変化を調べます。MMP 検索はそれらのデータを解析するのにとても有用なツールです。

MMP 検索のクエリーを指定する領域には、基準とする分子の構造式が描画されており、その結合のいくつかに赤い矢印が表示されます(図1左)。赤い矢印はそれが示す先の部分構造が異なる分子がデータセット上に存在していることを意味します。MMP 検索に必要な分子のフラグメント化やデータベースの作成はデータセットのアップロード時に行われます。マウスカーソルを構造式の一部に重なるとその部分周辺が緑色に強調され、MMP 検索のクエリーであることを示します(図1右)。その状態でクリックすると、その緑色の部分構造だけが異なる分子が検索されます。このように、直感的なワンクリック操作で簡単にMMP 検索が行えます。

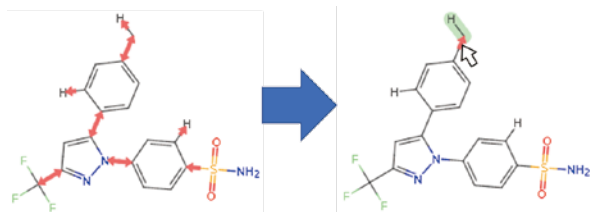


図1. クエリー分子(CHEMBL118)を用いたMMP検索

■MMP 検索の応用例

CHEMBL118のメチル基(図1右)をクエリーとしてMMP 検索しました。その結果、メチル基がジメチルアミノ基、フッ素、ヒドロキシメチル基などに置換された分子などがヒットしました(図2)。COX-2阻害活性値(pIC50)は、CHEMBL118では7.4であるのに対して、ヒドロキシメチル基に置換された分子では大きく低下して4.03であり、フッ素に置換された分子ではほぼ同じで7.39であり、ジメチルアミノ基に置換された分子では向上して8.33であることがわかります。このように活性クリフや生物学的等価体の探索にMMP 検索を利用することができます。

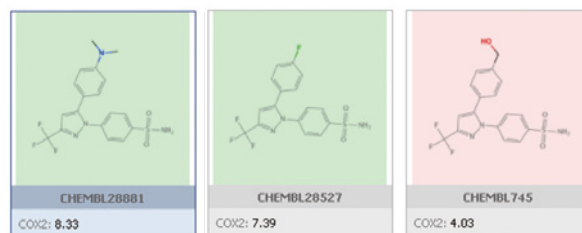


図2. CHEMBL118のメチル基をクエリーとしたMMP検索の結果。構造式の背景の色は活性値に基づく(緑: 高活性~赤: 低活性)。

MMP 検索のクエリーには末端基だけでなく母核やリンカーの部分を指定することもできます。CHEMBL118のピラゾール環をクエリーとしてMMP 検索すると、イミダゾール環に置換された分子がヒットしました(図3)。活性値に変化がないことから、生物学的等価体であることがわかります。

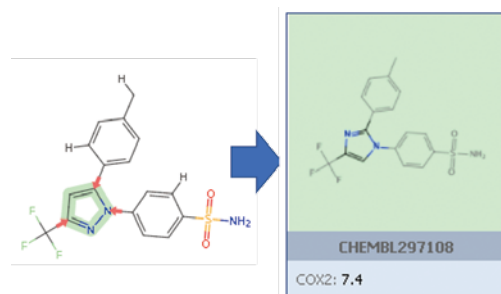


図3. CHEMBL118のピラゾール環をクエリーとしたMMP検索(左: 緑色の部分はクエリー、右: 検索結果)。

■MMPプロファイル

MMPプロファイルでは、指定した構造変換に対応する分子ペアを検索し、構造変換による特性値の変化を確認することができます。構造変換は構造式エディターを用いて指定します。変化しない部分構造はR#と記載します。例として、図4のようにベンジル誘導体からフェニル誘導体の構造変換を検索しました。

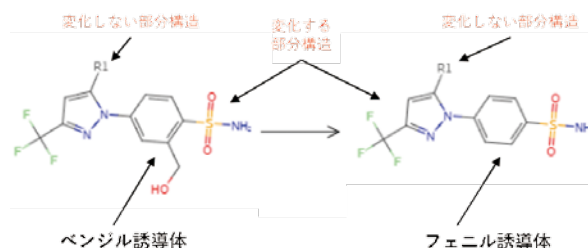


図4. MMPプロファイルのクエリー

検索の結果として、縦軸にCOX-2阻害活性、横軸に変化しない部分構造を指定したプロットが表示されます(図5)。このプロットから、R1の構造に対するCOX-2阻害活性について、フェニル誘導体とベンジル誘導体は同様の傾向があることがわかります。また、フェニル誘導体の方が全体にわたって、より高活性であり、活性値の変化が大きいこともわかります。さらに、R1をフェニルメトキシ基にした場合は、フェニル誘導体の方がより高活性ですが、R1をフェニルエトキシ基にした場合にはそのような差がないことがわかります。以上のように、MMPプロファイルを行うことで、構造の一部が異なる分子ペアにおける置換基効果を調べることができます。

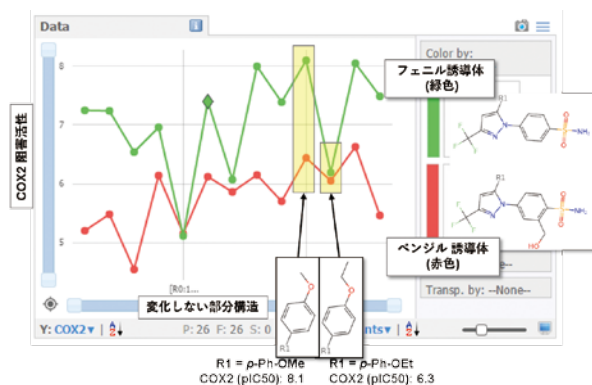


図5. MMPプロファイルのプロット

■ R-group 分解

R-group 分解は、母核と置換基へのフラグメント化を行います。母核と置換基の位置は、ページに埋め込まれた構造式エディターを使用して指定します。母核では、元素や結合次数に幅を持たせることができます。例えば、図6左のように5員環を構成する原子や結合次数を任意にした場合、図6右のようにチアゾール環やピラゾール環を持つ母核もR-group 分解の対象となります。

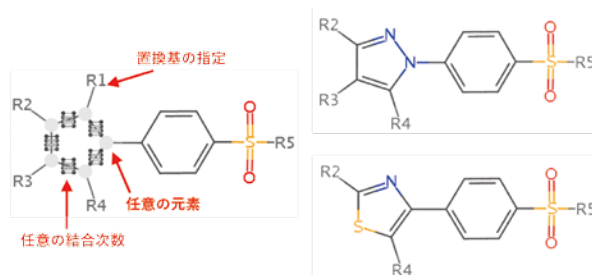


図6. R-group分解の設定
左はクエリー、右は左に対応した母核。

R-group 分解を行うと、活性値などの物性値と合わせて置換基-置換基または置換基-母核の組み合わせ表示ができます。図7は、図6右のピラゾール環を持つ母核を含む

分子におけるR2-R4の組み合わせ表示です。R2をトリフルオロメチル基、またはR4をクロロフェニル基にした分子がデータセットに含まれていることがわかります。また、R4をクロロフェニル基、R2をニトリル基やジフルオロメチル基にした分子は高活性であり、R4を他の構造に変えた分子はあまり含まれていないことがわかります。このようにR-group 分解を行うことで、置換基-置換基または置換基-母核の組み合わせ表示が可能となり、データセットに含まれる分子を俯瞰できます。



図7. 置換基R2-置換基R4の組み合わせ表示。
マトリックス上のスパークラインは活性値の大きさを示す。

■ R-group プロファイル

R-group 分解後には、R-group プロファイルを行うことができます。R-group プロファイルはR-group 分解で指定した置換基のみの構造変換による特性値の変化をMMPプロファイルと同様に確認できます。図6右のピラゾール環を持つ構造のR3についてR-group プロファイルを行いました(図8)。R3にクロロ基を導入した構造は、導入しない構造より全体として高活性であることがわかります。特に、R2とR4にそれぞれメチル基とフェニル基を導入した構造においては、活性クリフがあることがわかります。

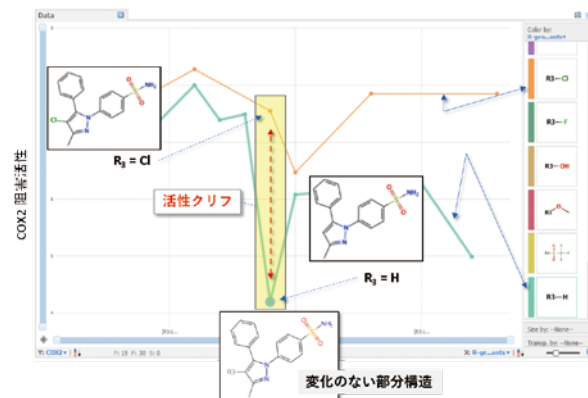


図8. R-groupプロファイル