

統合計算化学システム

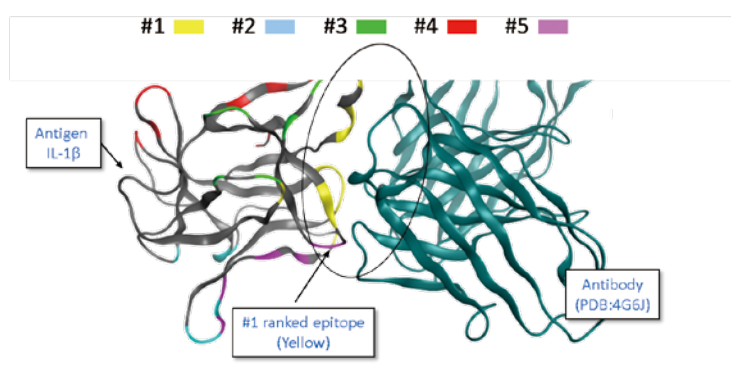
MOE フォーラム 2017 開催報告

MOEは創薬・生命科学研究のために必要なアプリケーション、豊富なデータコンテンツ、アプリケーション開発環境を備えた統合計算化学システムです。高度な機能と使いやすさを兼ね備えており、計算化学の専門家から実験研究者の方まで幅広くご利用いただいています。

去る7月7日「MOE フォーラム 2017」を開催し、生命科学・創薬研究の分野の最先端で活躍されている先生方にMOEを活用した研究事例についてご講演いただきました。さらに、開発元のCCG社からは次バージョンに搭載予定のエピトープマッピングなどの新機能やクラウドコンピューティングを活用した大規模な計算例、弊社からはペプチドドッキングシミュレーションやPSILOの新機能について紹介しました。



Top 5 ranked epitope predictions on the antigen



CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム	MOE フォーラム 2017 開催報告	2
------------	---------------------	---

新製品情報

安全性評価とリスク評価のためのプラットフォーム	ChemTunes & ToxGPS 販売開始	4
合成容易性評価ソフトウェア	SYLVIA 販売開始	5
ターゲット・作用機序予測プラットフォーム	Chemotargets CLARITY 販売開始	6
創薬支援ツール	CoLibri 3.0 リリース	7
量子化学計算ソフトウェア	TURBOMOLE 新バージョン 7.2 リリース	8

技術情報

分子情報およびアッセイデータ登録システム	RegMol 製品紹介	10
遺伝子発現データベース	解析事例: 乳がん特異的な発現パターンと逆相関を示す化合物	11
詳細化学反応解析支援ソフトウェア	ANSYS CHEMKIN-PRO: 実在気体の状態方程式	12

統合計算化学システム

MOEフォーラム2017開催報告

MOEフォーラム2017では5名の先生方にMOEを活用した創薬研究に関してご講演いただきました。開発元のCCG社から次バージョンに搭載予定のエピトープマッピングに関する新機能やクラウドコンピューティングを活用したタンパク質物性最適化の大規模な計算事例を紹介しました。本稿ではこれらの内容を紹介します。

■招待講演

■「創薬等研究推進に向けたタンパク質の大規模情報解析」
産業技術総合研究所 富井 健太郎 先生

リガンド結合部位の類似性検索法、それを用いて構築されたデータベースであるPoSSuM¹⁾、立体構造類似性検索法FORTE²⁾についてご講演いただきました。リガンド結合部位の類似性検索法では、まずリガンド結合部位を構成するアミノ酸残基のC_αを頂点とする三角形を検出します。その情報を二値の固定長のベクトルに変換し、SketchSort法を用いることで、計算時間がデータ件数に一次のオーダーで比例する高速な検索を実現されました。この手法を用いて構築されたPoSSuMについて、Ca²⁺結合タンパク質やFADとNADの比較に関する応用事例をご紹介いただきました。また、大学と共同研究された事例では、PoSSuMの結果とともに、MOEの誘導適合のホモロジーモデリングを行い、相互作用フィンガープリントを用いたクラスター分析により、キナーゼの結合モードを推定されました。FORTEに関しては、TOM複合体の構造予測、CASP12で最も高い精度を達成された内容についてご紹介いただきました。

■「Structure-based drug designの手法を活用した創薬シード創成」
協和発酵キリン株式会社 小輩 泰治 先生

計算化学を用いた低分子創薬やsiRNA活性増強素子の創出のSBDD研究事例についてご講演いただきました。協和発酵キリン株式会社では生体高分子データベースシステムであるPSILOに日本国内の研究所からアクセス可能な環境を整え、全社的にSBDD研究に取り組まれています。低分子創薬の一つ目の事例では、X線結晶構造解析の二種類のリガンド結合部位の相互作用解析から、これらの結合様式を満たす化合物をデザインし、約300倍の活性増強に成功されました。二つ目の事例では、社内の化合物ライブラリーを使用したドッキングシミュレーションにより、がん関連疾患の治療薬の新規活性骨格を見出されました。また、リガンド結合部位をドッキングシミュレーション後に構造最適化することで、リガンドの活性配座の再現の精度が向上することを見出されました。弊社が開発したカスタマイズSVLプログラムにより、数万件の複合体構造の構造最適化を実施されていました。siRNA活性増強素子の事例では、MOEの静電ポテンシャルなどの分子表面の特徴付け機能で得られた知見を基に独自の核酸のアナログを設計されていました。

■「創薬研究におけるSupervised Molecular Dynamicsの有用性検証」
旭化成ファーマ株式会社 鷹羽 健一郎 先生

Supervised Molecular Dynamics (SuMD) の概要や創薬研究への応用についてご講演いただきました。SuMDは、unbiased MD手法の一種で、結合状態もしくは非結合状態のリガンド-受容体分子系を初期構造として短いMD計算を繰り返します。前回のMD計算の結果をもとに次のMD計算の初期構造を選択することで、リガンドの結合解離を誘発します。分子系のモデリングにはMOEのStructure Preparationの機能を用いられていました。RhoキナーゼとFasudilの複合体を用いたFasudilの結合経路探索では、100 ns以内にX線結晶構造に類似した構造(RMSD < 3.5 Å)が得られていました。また、SrcキナーゼとDasatinibの複合体を用いた結合経路探索では、SuMDとaccelerated MDを組み合わせることでより効率的にX線結晶構造に類似した構造を取得できる可能性があることを見出されました。さらに、SuMDを応用した解離シミュレーションでは、X線結晶構造に類似した構造がそのほかの構造と比較してより遅く解離することを見出されました。

■「タンパク質間相互作用を誘導する有機小分子とその相互作用の解析法の開発」
名古屋大学大学院 北 将樹 先生

抗腫瘍活性のあるアプリロンA (ApA) の結合様式解析や新規活性リガンドの分子設計と構造活性相関研究についてご講演いただきました。ApAに光反応基であるジアジリンとアフィニティタグとしてビオチンを結合させた誘導体を合成され、それを用いた*in situ*における実験でApAがアクチンとチューブリン間の相互作用を誘導することを見出されました。さらに、ApAと蛍光ラベルを組み合わせ、チューブリンにおける結合位置を推定されました。MOEの配座解析を使用して、ApAに導入したジアジリンのアクチン表面上における位置を推測され、チューブリンのラベル化効率について考察されました。ApAとアクチンとの複合体と、トリメチルセリンエステルの付加位置の異なるApA誘導体との複合体の配座解析の結果を比較され、チューブリンに結合するための配座の条件を見出し、新規リガンドの分子設計に活用されていました。



■「Integrated *in silico* Strategy for Drug Discovery」

東海大学 平山 令明 先生

HLA分子と医薬分子のドッキングシミュレーションによる特異体質性薬物毒性 (IDT) の予測方法と予測事例についてご講演いただきました。市販の風邪薬に含まれる医薬分子とHLA-A*02:06との相互作用を解析されました。ドッキングシミュレーションにはASEDock、複合体の親和性の評価にはGBVI/WSA dGを使用されました。一日の摂取量とGBVI/WSA dGからコンボジットリスクインデックスを定義され、それがIDTと相関することを見出されました。弊社と共同で開発したHLA Modelerを使用してモデリングしたHLA-B*58:01とアロプリノールやその代謝産物との相互作用解析では、オキシプリノールの結合性が高いことを見出されました。また、HLA-A*31:01とカルバマゼピン (CBZ) やその代謝産物との相互作用解析ではCBZ-diolが強く結合することを見出され、臨床と一致する結果が得られていることが紹介されました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ Prediction of Protein-Protein Binding Sites and Epitope Mapping

Chemical Computing Group
Elizabeth Sourial

エピトープマッピングとは抗原の抗体結合部位 (エピトープ) を同定することです。同定されたエピトープの情報は、新たな抗体医薬品を設計する上で大変有用です。現バージョンのMOEにおいて、エピトープマッピングに利用できる機能として、タンパク質表面パッチ解析、タンパク質-タンパク質ドッキングシミュレーションがあります。講演では、これらの機能のエピトープの予測精度の検証結果と、より高精度な新手法を紹介しました。

タンパク質表面パッチ解析は、疎水性、正電荷、負電荷の大きいタンパク質表面の一部 (表面パッチ) を検出、可視化します。ZDOCKのデータセットにおいて、抗体と抗原の相互作用部位に面積の大きい疎水性表面パッチが多く存在することがわかりました。しかしながら、抗原における疎水性表面パッチの最も面積の大きいものがエピトープである割合は、20%程度と低く、面積の大きさによる順位づけではエピトープの予測精度としては不十分であることがわかりました。また、MOEのタンパク質-タンパク質ドッキングシミュレーションは、他のプログラムと比較して、より高い精度で複合体構造を予測することができますが、エピトープの予測精度としてはまだ不十分であることがわかりました。新手法では、ドッキングシミュレーションの結果に対して、表面パッチを新たに取り入れた相互作用フィンガープリントを用いたクラスタリングと結合自由エネルギーによる順位付けを行います。この手法により、ZDOCKのデータセットにおいて、予測した上位5件に87%の確率でエピ

トープが存在することがわかりました。

■ Optimizing Protein Properties in the Cloud with MOE

Chemical Computing Group
Paul Labute

タンパク質の熱安定性や溶解度などの物性を最適化する際に、例えば12個のアミノ酸残基を20種類の天然アミノ酸に突然変異させた場合の組み合わせは 10^{15} 通りという膨大な数となり、すべてをモデリングすることは現実的ではありません。さらに各モデル構造のダイナミクスを考慮するとより計算時間を要します。タンパク質の熱安定性や親和性などのスコア関数の精度は良くても決定係数0.5程度であり、粗い評価に使える程度です。講演ではMOEとクラウドコンピューティングを組み合わせることで、タンパク質物性の高精度な予測と効率的な最適化が可能であることを紹介しました。

GB1の熱安定性について6個のアミノ酸残基を20種類の天然アミノ酸に突然変異させたバーチャルファージディスプレイによる検証では、2~5万回程度の探索空間のサンプリングで結果が十分に収束することがわかりました。さらに10万回の探索空間のサンプリングによるバーチャルファージディスプレイの結果から、283分の1の探索空間で、82%の熱安定性が向上した突然変異体を含むフォーカストライブラリーの構築が可能であることがわかりました。この計算は、Amazon EC2の c4.8xlarge (36 vCPU、60GBメモリ) を100ノード使用して1時間程で終了しました。

アドネクチンのFGループの突然変異体の溶解度とMOEのモデル構造を用いたタンパク質の疎水性表面パッチ面積との相関を調査しました。各モデル構造において単一の配座を用いた場合は決定係数0.46でしたが、LowModeMDによる配座解析で得られた10配座のアンサンブル平均を用いた場合は決定係数0.7でした。このことから、アンサンブル平均を用いることでより精度の高い結果が得られることが示唆されました。この計算では、FGループの3アミノ酸残基を20種類の天然アミノ酸に突然変異させた8000通りのモデル構造について配座解析しましたが、Amazon EC2の c4.8xlargeを100ノード使用して50分程度で終了しました。

以上の計算に必要なハードウェア費用は、1時間1ノードあたり0.26ドルで2時間ほど使用したので、52ドルでした。このようにMOEとクラウドコンピューティングを組み合わせることで、大量のハードウェア資源を安価に利用でき、ごく短時間で高精度な結果を得られることがわかりました。

1) <http://possum.cbrc.jp/PoSsUm/>

2) <http://forteptrl.cbrc.jp/forte/>