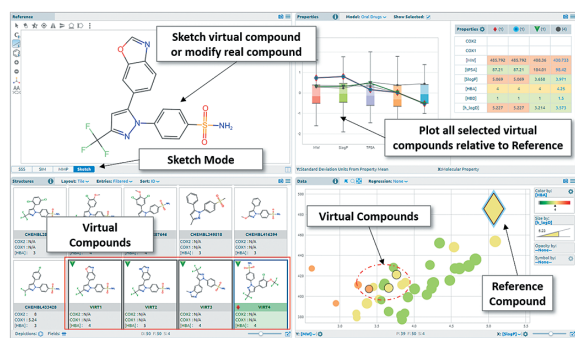


統合計算化学システム

MOE フォーラム 2020 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、計算化学者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 9 月 3、4 日に「MOE フォーラム 2020」を日英同時通訳付きウェビナーとして開催し、国内外から 300 名以上の方にご参加いただきました。生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている 5 名の先生方に MOE を活用した研究事例についてご講演いただきました。開発元の CCG 社からは、MOEsaic の最新機能やタンパク質物性推算に関する応用事例や基礎研究の成果、さらに次期バージョンで搭載予定の機能を発表しました。弊社からは PROTAC のモデリング、HLA のモデリングと抗原性ペプチドの予測ツール、抗体関連アプリケーション、生体高分子データベースシステム PSILO について紹介しました。また、次バージョンの MOE と PSILO のデモンストレーションも行いました。詳細については 2、3 ページの記事をご覧ください。



Name	Type	Size	Date
1crn.pdb.gz	pdb.gz	11 KB	Jul 19 2019
blood_brain.mdb	mdb	46 KB	Jul 19 2019
ひらかな.bt	bt	1 KB	Jul 19 2019
カタカナ.bt	bt	1 KB	Jul 19 2019
タンパク質 1ets.moe	moe	221 KB	Jul 19 2019
データベース.mdb	mdb	29 KB	Jul 19 2019
分子123.moe	moe	8 KB	Jul 19 2019

CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム MOE	MOE フォーラム 2020 開催報告	 2
----------------	---------------------	---------

新製品情報

高速量子化学計算ソフトウェア BIOVIA TURBOMOLE	BIOVIA TURBOMOLE バージョン 7.5 リリース	 4
---------------------------------	---------------------------------	---------

技術情報

BioSolveIT 社製創薬支援ツール	創薬支援ツールを用いた KNIME 用ワークフロー	 6
次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow	Single Cell RNA-seq データ解析	 7
遺伝子発現データベース GENEVESTIGATOR	COVID-19 キュレートデータの収載	 8
材料設計支援統合システム Medea	Medea-Deformation: 分子動力学計算による塑性変形の取り扱い	 10

製品紹介

研究情報共有システム CBIS	研究資材と在庫の管理機能	 9
研究情報管理統合プラットフォーム Scilligence	Scilligence version 6.3.1 新機能紹介	 12

統合計算化学システム MOE

MOE フォーラム 2020 開催報告

去る9月3、4日に「MOE フォーラム 2020」を日英同時通訳付きウェビナーとして開催しました。生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている5名の先生方にMOEを活用した研究事例についてご講演いただきました。開発元のCCG社からは、対話的なSAR解析が行えるMOEウェブアプリケーションのMOEsaicの機能強化、タンパク質の開発可能性や化学修飾部位予測にかかわる物性推算機能の応用事例、次バージョンのMOEやPSILOの機能について発表しました。本稿では招待講演と開発元の講演を紹介します。

■招待講演

■「3D-CNNを活用したポケット予測に関する研究」

東レ株式会社 馬場 剛史 先生

DeepSiteの実装についてご紹介されました。DeepSiteは、膨大なタンパク質構造を基に、3D-CNNというAI技術を用いて作成されたポケット予測手法です。タンパク質立体構造の任意の3次元空間を格子で切り分けたボクセルを定義し、疎水性、芳香族性、水素結合ドナー／アクセプター性などの特徴量を学習に使用されています。トレーニングセットには7600個程度のscPDB2017のデータを用いており、テストセットで97.5%の予測精度を達成されました。新しいタンパク質を学習セットのscPDBフォーマットにあわせるためのバッチスクリプト、ポケットの可視化に、弊社技術サポートが開発したツールを活用されています。DeepSiteでも検出困難なクリプトサイト（リガンドが結合して初めて形成されるポケット）を検出するために、Mixed Solvent法と組み合わせた方法を検討されていました。また、Mixed Solvent法の可視化では弊社技術サポートが開発した可視化ツールを活用されており、文献との整合性も確認されました。

■「SBDD, the most valuable CADD skill」

Sichuan Kelun Pharmaceutical Co Ltd.
Qian Liu 先生

Computer Aided Drug Design (CADD) におけるStructure-Based Drug Design (SBDD)の有用性について、中国からオンラインでご講演されました。はじめに、SBDDの主な手法と設計したリガンドとタンパク質との相互作用に影響を及ぼす因子について解説されました。SBDDで考慮すべき点としてタンパク質の柔軟性を挙げていました。また、ドッキング計算はSBDDに不可欠なツールであると述べていました。MOEのSBDDに関連する有用な機能として無限に実行できるUndo機能や日常的に行う計算のGUI上へのマッピングなどを紹介されました。ご自身で活用されているアドオンプログラムとして、選択部分の構造最適化計算を行うツールなどを紹介されました。続いて、SBDDを行う上でのリスク、合成可能かつドラッグライクな化合物を設計する上で留意すべき点を解説されました。最後に創薬化学者と仕事をする上で、特にライブラリー化合物の優先順位付けとSBDDのアイデアのアセスメントが重要であると述べていました。

■「MOEとKNIMEの連携によるin silico解析の半自動化」

日本たばこ産業株式会社 岡田 晃季 先生

MOEとKNIMEを連携させ、創薬におけるインシリコ解析で日常的に行う処理を自動化／半自動化・効率化する

方法についてご講演されました。両者の連携の適用事例として、知識ベースおよび物理学ベースの手法の効率化を紹介されました。前者の手法は、化合物の特徴量（記述子）の計算、機械学習などのアルゴリズムの選択、物性値などの予測モデルの作成という流れになりますが、これらをKNIMEのノードとして組み合わせて様々なワークフローを作成できることを紹介されました。この中でMOEは特に記述子計算に活用されていました。また、MOEの開発言語を駆使することで様々な計算を実行できると説明されていました。物理学ベースの手法については、タンパク質－リガンド複合体への化合物の重ね合わせの効率化について紹介されました。複合体構造の管理には弊社技術サポートが開発したPSILOのノードを、分子の前処理にはMOEのノードを活用していました。化合物の配座解析と重ね合わせにはそれぞれOMEGAとROCSを用いていました。また、ポスト処理として、MOEのファーマコフォアを利用したフィルタリングを行うノードも作成されていました。これらを組み合わせることにより、一般的なドッキング計算よりも高速に複合体構造を得るワークフローを作成されていました。

■「FMOと構造生物学の融合による量子構造生命科学」

星薬科大学 福澤 薫 先生

フラグメント分子軌道法（FMO法）を利用した生体高分子の解析についてご講演されました。エストロゲン受容体 β とリガンド複合体を用いた研究では、まず、複合体のX線結晶構造を複数用いて解析を行った結果、リガンドの結合に必須な相互作用や、サブタイプへの選択性に重要な相互作用の抽出ができたことを示されました。また、複合体の結晶構造がないものについては、MOEのドッキング計算により複合体構造を準備し、FMO計算により結合自由エネルギーを推算した結果、活性データと高い相関が得られた($R^2 = 0.79$)ことを示されました。COVID-19関連タンパク質を用いた研究では、複合体は静的構造だけでなく、分子動力学計算を使用した動的構造も考慮して検討されていました。複合体中のリガンドは、静的構造では特定の残基との相互作用が過大に評価されていたが、動的構造を考慮することにより、周辺残基と等しく相互作用を獲得していることを見出されていました。

■「蛋白質配列から創薬に必要な情報を読み取るリテラシーとは＝MOEをより有効に利用するために＝」

アステラス製薬株式会社 白井 宏樹 先生

創薬研究においてタンパク質配列から有用な情報を読み取るリテラシーとは何か、についてご講演されました。ご講演では、タンパク質の分子機能やメカニズム、さ

らには化合物結合能といった潜在能力の理解には、アミノ酸配列から正しく立体構造を予測することが重要であることを強調されていました。その上で、タンパク質の立体構造を活用して潜在能力を理解することの事例として、アミノ酸残基の組成から druggable な化合物が結合しやすいタンパク質のポケットの予測や、特定の抗体に対する抗原のエピトープの予測、さらには結合した抗体の最適化がしやすいエピトープの予測についてご紹介されました。また、変異実験によるタンパク質の結合部位解析を例に挙げながら、結果の考察にタンパク質科学の基礎研究力がいかに重要であるかを話されていました。最後に、クライオ電子顕微鏡などを用いた超分子複合体解析といった分析技術や、タンパク質の天然変性領域が関わっているような相分離生物学の急伸を加味し、これから求められるリテラシーについてもお話されました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ MOEsaic: Guiding Multi-Parameter Optimization in Ligand-Based Design

Chemical Computing Group

Fred Parsons

MOEsaic は SAR 解析のためのウェブアプリケーションです。Matched Molecular Pair (MMP) 解析、R-group 解析、部分構造／類似構造検索、プロパティモデルによる評価などさまざまな解析をウェブブラウザから簡単に行えます。

次バージョンでは MMP 解析と Free-Wilson 解析による新規化合物を提案する機能が搭載される予定です (図 1)。MMP 解析により得られたフラグメントを組み合わせて、データセットにない新規化合物を提案します。新規化合物の活性値や物性値は、Free-Wilson 解析で得られた置換基寄与を加味して予測されます。データセットによっては、膨大な新規化合物が作成されますが、予測された活性値や物性値について対話的に絞り込むため、関心のある新規化合物のみをデータセットに取り入れ、解析を進められます。

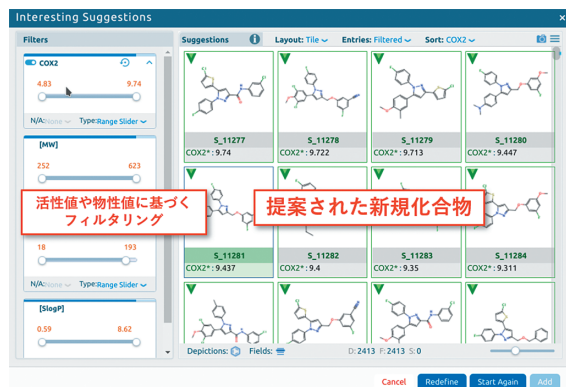


図 1. MMP 解析と Free-Wilson 解析から提案された新規化合物の表示

■ Developability Assessment and Property Prediction by pH-Dependent Conformational Sampling

Chemical Computing Group

David Thompson

Ensemble Protein Properties は、指定の pH や温度などの条件下でタンパク質の配座と水素付加状態のサンプリングを行い、得られた構造からタンパク質記述子を計算する機能です。次バージョンでは、化学修飾部位の予測に利用可能な記述子が新たに追加予定です。これにより、メチオニンの酸化やアスパラギン酸の異性化などといったタンパク質製剤の開発を行う上で問題となり得るアミノ酸残基の評価ができます。酸化されやすいメチオニン残基の評価では、計算で得られるメチオニンの側鎖配座の周囲にメチオニン残基の酸化に関与する水または酸化剤を模した球を配置する水和シェルモデルを考えます (図 2)。配置できる球の数に閾値を設けてメチオニンの酸化されやすさを評価したところ、実験結果と良い相関 ($R^2 = 0.71$) が得られました。異性化などの化学修飾を受けやすいアスパラギン酸とアスパラギン残基の評価では、Ensemble Protein Properties により得られる残基の柔軟性と隣接残基の主鎖に含まれる窒素原子の溶媒接触表面積や pKa を使用して Binary QSAR による予測モデルを構築した結果、9 割以上の精度で化学修飾を受けやすい残基の識別ができました。

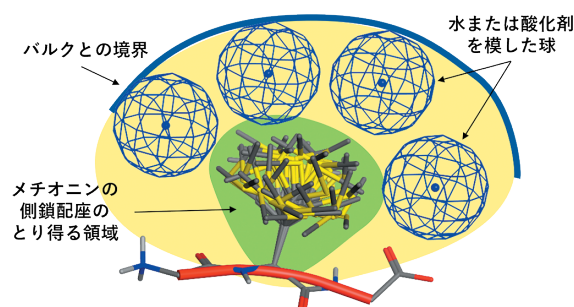


図 2. メチオニンの酸化傾向の予測における水和シェルモデル

■ MOE 2020 Overview

Chemical Computing Group

Matthias Keil

MOE の次バージョンで搭載予定の新機能と PSILO の改良について紹介しました。上記以外の主な新機能／機能強化は以下の通りです。

- ・日本語などの多言語サポート (UTF-8 のサポート)
- ・Gaussian を用いた ONIOM 法による QM/MM 計算
- ・MD 計算のインターフェースの操作性向上
- ・ドッキング計算の高速化
- ・シトクロム P450 などのタンパク質ファミリーデータベースの追加
- ・キューイングシステム (SLURM、SGE など) ヘジョブの送信の操作性向上
- ・PSILO のインターフェースの操作性向上 (Query Builder、Query Filters、Pocket Table など)