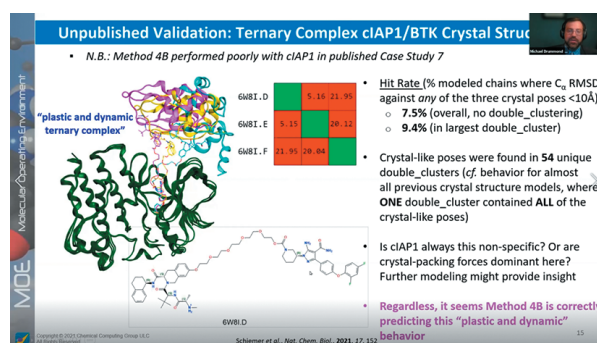
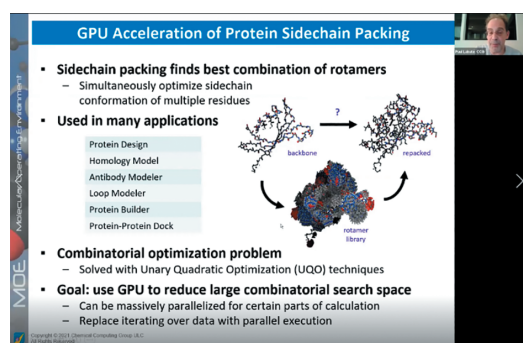


統合計算化学システム

MOE フォーラム 2021 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 9 月 9、10 日に「MOE フォーラム 2021」を日中英同時通訳付きウェビナーとして開催し、国内外から 400 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 7 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、PROTAC モデリングや AutoPH4 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 REINVENT インターフェースを紹介し、MOE や PSILO のデモンストレーションを行いました。中国の二次代理店である CloudScientific 社からは、抗体のヒト化のための構造に基づく手法について発表しました。詳細については 2、3 ページの記事をご覧ください。



CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム MOE	MOE フォーラム 2021 開催報告	 1
高精度分子シミュレーション支援ソフトウェア Direct Force Field	Direct Force Field セミナー	 4

技術情報

次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow	RNA-seq データ解析	 6
熱力学物性推算ソフトウェア BIOVIA COSMOtherm	電解液に対応した COSMO-RS-ES 法	 7

新製品情報

材料設計支援統合システム Medea	Medea 3.3 リリース : Material Intelligence プラットフォーム	 8
BioSolveIT 社製創薬支援ツール	infiniSee Version 3.0 リリース	 10
Scilligence 社製研究情報管理統合プラットフォーム	Scilligence Focus の紹介	 11, 12

統合計算化学システム

MOE フォーラム 2021 開催報告

去る9月9、10日に「MOE フォーラム 2021」を日中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国内外の7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、MOEのカスタムプログラムと、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の内容を紹介します。

■招待講演

■「抗体に対する共有結合ペプチドの設計と抗体医薬品開発への応用」

鹿児島大学 伊東 祐二 先生

CCAP (Chemical Conjugation by Affinity Peptide) 法とその応用例について講演されました。CCAP法は、IgG抗体のFc領域に特異的に結合する親和性ペプチドを介して機能性分子を抗体に部位特異的に付加する手法です。CCAP法で用いるペプチドの設計では、抗体のFc領域とペプチドとの共結晶構造を基に両者がリンカーを介して無理なく結合できる構造をMOEを使用してモデリングし、実際にペプチドが抗体に付加することを実験で確認されました。PETイメージング用の抗体プローブの作製にCCAP法を応用した例では、従来のPETプローブに比べて、がん組織への集積率が約2倍になることを示されました。また、CCAP法により作製したADC (Antibody Drug Conjugate) は、既に上市されているADCと同等の活性があることを示されました。その他の応用例として、二重特異性抗体や、材料表面へ固定化するための抗体についても話されました。

■「創薬研究におけるMOEの活用」

大正製薬株式会社 遠藤 真弓 先生

AIとSBDDを活用したリード最適化、分子シミュレーション計算の前処理と結果解析におけるMOEの活用方法について紹介されました。活性維持、細胞毒性と脂溶性の低減を目指したリード最適化研究では、自社AI予測モデルとMOEのフラグメント付加機能を組み合わせることで、目的の特性を持った化合物を効率的に選抜されていました。さらに、候補化合物の絞り込みと優先順位付けにはMOEのPLIF機能、結合ポーズの維持の確認にはMOEのMDシミュレーションを活用されていました。また、MDシミュレーションを実行するにあたっては、立体構造の準備から計算の実行までの手順をMOEのプログラミング言語SVLにより自動化し、解析を効率化されていました。

■Structural analysis and identification of frequent hitters based on artificial intelligence

Central South University Dongsheng Cao 先生

Frequent Hitter (FH) のメカニズム、実験的な検出方法、予測モデルについて講演されました。FHは複数の無関係なアッセイで検出される偽陽性の化合物です。FHのメカニズムにおいては、凝集、酵素阻害、消光、過酸化水素の発生などのアッセイに干渉する現象について言及されました。FHの実験的な検出手法においては、PAINSルールの精度の低さや適用範囲の狭さを指摘し、改良の必要性を主張されました。FHの予測モデルにおいては、MOEの記述子などを使用して凝集作用のあるFHの予測モデルをXGBoostやランダムフォレストで構築されていました。これらのモデルは、既存のさまざまなモデルよりも高い精度を達成していました。

■「MOE でやってみた様々な共同研究とアイデアの実装」

近畿大学 中村 真也 先生

共同研究でMOEを活用された事例とさまざまな解析手法でMOEを活用するアイデアについて紹介されました。SphK1阻害剤のSAR研究では、MOEのファーマコフォアを利用したドッキング計算を行なうことで、SARを支持する結果が得られました。OsO₄を用いたオレフィンのジヒドロキシ化に関する研究では、なぜR体が選択的に生成されるのかをMOEのMDシミュレーションで調べ、かさ高いOsO₄がS体を生成する方向から近づくのが難しいためと推測されました。EntEの基質特異性の改変研究では、結合ポケットの残基の変異体をMOEで作成した結果、基質特異性が大きく変わった変異体では分子内の水素結合が失われ、ポケットが柔軟になっていることが示唆されました。RAGEアンタゴニストのドラッグリポジショニング研究では、MOEのフィンガープリントを用いることで、候補化合物を絞り込み、有用なアンタゴニストの候補が見出されました。

■「転移学習を用いた活性予測モデルの新規化合物シリーズに対するモデル適用性の改善」

横浜市立大学 佐藤 朋広 先生

hERG阻害剤の予測モデルと新規化合物シリーズのための転移学習について講演されました。hERG阻害剤の予測モデルにおいては、MOEなどでさまざまな記述子を計算して、遺伝的アルゴリズムにより記述子選択をしたサポートベクターマシンに基づくモデルを構築されていました。そのモデルは、テストセットに対して正答率98.4%を記録し、市販の予測モデルを上回る予測精度を達成されていました。新規化合物シリーズのための転移学習においては、EGFRやCOX2などの阻害活性を予測するモデルをディープニューラルネットワークを用いて構築し、検証されていました。その中で、目的化合物以外を加味した化合物シリーズに対して作られた予測モデルを転移学習する方が、全体あるいは目的の化合物シリーズを学習させて構築したモデルより精度が向上することを見出されました。

■「分子モデリング計算MOEを活用した抗がん・抗ウイルス剤の創薬研究」

東京医科歯科大学 玉村 啓和 先生

MOEを利用した抗がん・抗ウイルス剤の創薬研究について講演されました。抗HIV活性を持つジペプチドCD4ミミックの創薬研究においては、活性既知のジペプチドについてMOEのドッキング計算を行ない、その結果をもとにより高活性なジペプチドを作成し、さらにPEG化することで薬物動態に優れたPEG化ジペプチドCD4ミミックを作成されました。抗がん剤を指向した細胞接着阻害活性を持つ環状ペプチド誘導体の研究においては、既知の環状ペプチドのペプチド結合をクロロアルケンに置き換えることでより高活性な阻害剤を設計することに成功されました。高活性の要因をMOEの配座解析で調べたところ、クロロアルケンの導入により環状構造の剛直性が増し、活性配座が安定化されるものと

推測されました。

■「マルチカノニカル MD シミュレーションによる中分子の物性予測に向けて」

田辺三菱製薬株式会社 小野 聡 先生

拡張アンサンブル法の1つであるマルチカノニカル MD シミュレーション (McMD) を使用した環状ペプチドや環状ペプチドの解析事例について講演されました。ペプチドの構築には、MOE の Protein Builder やアドオンプログラムの MPL Builder などを使用していました。互いにジステレオマーの関係にある環状ペプチドについてさまざまな溶媒中で McMD を適用した事例では、1カ所立体配置が異なるだけで異なる膜透過様式をもつことを明らかにされました。また、シクロヘキサン中の平均溶媒接触可能表面積が細胞透過性と良い相関があり、膜中を模倣する溶媒は一般的に使用されているクロロホルムよりもシクロヘキサンの方が適していることを示されました。その他にも McMD による環状ペプチドのカメレオン性の解析事例や、環状ペプチドに適した力場の検討についても話されました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ Modeling PROTAC-mediated targeted protein degradation: case studies and recent developments

Chemical Computing Group Mike Drummond

PROTAC Modeling Tools^{1,2)} に追加された手法とその適用事例について紹介しました。PROTAC Modeling Tools は、標的タンパク質-PROTAC-E3 リガーゼから成る三元複合体構造をモデリングできる機能です。詳細は2020年1月号6、7ページの記事を参照下さい。

新たに追加された手法は、手法 4B、5、Prepackaged PROTAC Modeling です。手法 4B は、以前のプログラムに含まれていたモデリング手法 4 の改良版で、PROTAC の配座解析の改良とクラスタリング機能の追加が行われました。手法 5 と Prepackaged PROTAC Modeling は、時間のかかる PROTAC の配座解析を行わずに三元複合体構造をモデリングできる手法です。手法 4B および 5 は、他のモデリングプログラムと比較して精度よく三元複合体のモデリングができます (図 1)。PROTAC の設計研究に各モデリング手法を適用した事例では、各手法により得られた三元複合体モデルの数をスコアとして用いると、実際の PROTAC の活性の強弱とスコアとの間に良い一致が見られました。

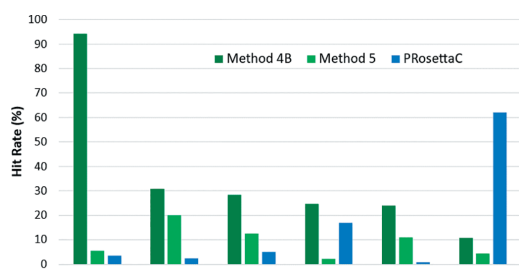


図 1. 手法 4B、5、PRosettaC³⁾ のモデリング精度の比較。ヒット率は (結晶構造に近いモデル数/全モデル数) として算出。

■ Database AutoPH4: pharmacophore analysis of multiple protein structures

Chemical Computing Group Chris Williams

Database AutoPH4 は、データベース上の類縁タンパ

ク質の構造群に対して、ポケット形状やリガンド結合のホットスポットを解析する機能です。ポケット形状の解析では、すべての構造で共通に持つコアポケットや一部の構造だけが持つサブポケットを検出し、可視化できます。リガンド結合部位のホットスポットの解析では、AutoPH4⁴⁾ を使用して得られた水素結合ドナー/アクセプターや芳香環中心などのファーマコフォアの密度を可視化できます。

Abl キナーゼの構造群を対象とした応用事例では、各構造のファーマコフォアの密度やポケット形状を基にしたフィンガープリントを定義してクラスタリングしました。その結果、二種類のリガンドの結合タイプを見出しました。また、ATP 結合ポケット以外にリガンドのない複合体構造を用いたホットスポット解析では、既知の ATP 結合ポケット以外に結合したリガンドと良好な一致が得られました (図 2)。

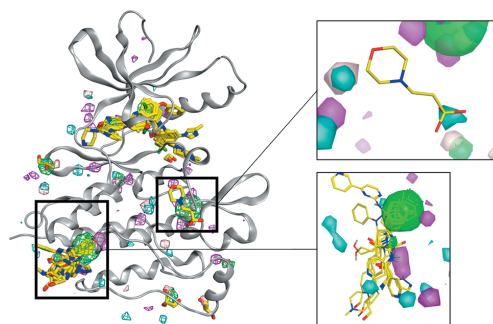


図 2. ファーマコフォアの密度 (水色: 水素結合アクセプター、紫: 水素結合ドナー、緑: 疎水性原子) と ATP 結合ポケット以外に結合したリガンドとの重ね合わせ

■ MOE and PSILO next release overview

Chemical Computing Group Paul Labute

MOE と PSILO の次バージョンで搭載予定の新機能について紹介しました。主な新機能 / 機能強化は以下のとおりです。

- M1 チップ搭載 Mac のサポート
- Hydrogen mass repartitioning による分子動力学シミュレーションや熱力学的積分計算の高速化
- プロット機能の強化、PSILO のデータへのアクセス性の向上、糖鎖関連機能の強化
- タンパク質ドッキングや抗体モデリングなどのタンパク質モデリング計算の GPU による高速化
- ウェブベースのコンビナトリアルライブラリーの発生
- PSILO の機能強化 (連合データベースシステム、構造評価機能、BLAST 関連機能、ファミリー管理機能の強化)

- 1) Drummond, M. L.; Williams, C. I. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59* (4), 1634–1644.
- 2) Drummond, M. L.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (10), 5234–5254.
- 3) Zaidman, D.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (10), 4894–4903.
- 4) Jiang, S.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (9), 4326–4338.