

統合計算化学システム

SVL Exchange: SVL プログラムの紹介

SVL Exchange¹⁾ は、MOE のプログラミング言語である SVL で作成されたアドオンプログラムを共有するためのウェブサイトで、MOE のマニュアルページからアクセスできます。MOE のユーザーや開発元が作成したアドオンプログラムをダウンロードしたり、自身で作成したアドオンプログラムを公開したりできます。本稿では、SVL Exchange で公開されているプログラムの中からいくつかピックアップして紹介します。

■ MOE の開発言語 SVL 概要

MOE に搭載されている多彩なアプリケーションは独自のプログラミング言語 Scientific Vector Language (SVL) で開発されています。ユーザーは MOE に搭載されている SVL プログラムを自由に閲覧して実際の計算内容を具体的に把握でき、また、SVL プログラムの追加やカスタマイズによって MOE の機能をさらに強化できます。世界中のユーザーがさまざまな SVL プログラムを発表しており、それらが SVL Exchange 上で公開されています。ユーザーは、SVL Exchange 上のプログラムを無償で利用することができます。

■ AutoPH4 / Database AutoPH4

AutoPH4²⁾ は、リガンド結合部位の静電ポテンシャルマップや疎水性／親水性原子の存在確率などを基に自動的にファーマコフォアモデルを作成するアドオンプログラムです。AutoPH4 は、既存のリガンド受容体間相互作用を保持するファーマコフォアモデルや分子フラグメントによって部分的に占有されたリガンド結合部位全体のファーマコフォアモデルを作成することができます。さらに、リガンド結合部位にリガンドがない場合やリガンドを無視することが望ましい場合にも対応したファーマコフォアモデルを作成することができます。

Database AutoPH4 は、MOE のデータベース上のタンパク質構造群に対してリガンド結合部位の形状とホットスポットを自動で解析し、要約することができるアドオンプログラムです。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ポケットの密度を基に分類し可視化することでリガンド結合部位の形状を解析できます。また、リガンド結合部位に対して AutoPH4 を使用し、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することでホットスポットを解析できます。

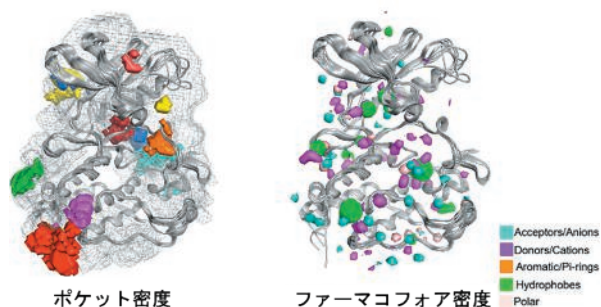


図 1. Database AutoPH4 によるポケットの密度とファーマコフォア密度の計算例

■ AlphaFold による予測構造の色分け

AlphaFold による予測構造を、pLDDT スコアを基に色分けし、AlphaFold の構造データベースと同様のカラーリングにすることができます (図 2)。

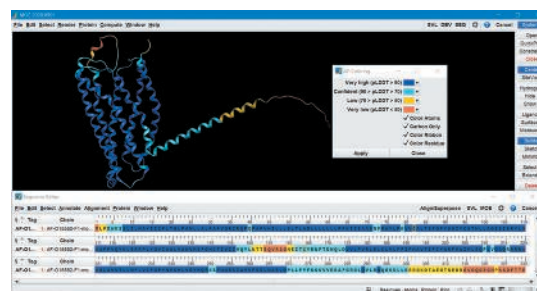


図 2. AlphaFold による予測構造の pLDDT スコアによる色分け。配列表示にも色分けが反映される。

■ Bio-MOE

Bio-MOE は、抗体・ペプチド・タンパク質の設計を支援するバイオ医薬品開発のためのカスタムアプリケーションです。抗体の自動モデリング、化学的修飾部位候補を検出することによる開発可能性の評価、カスタムタンパク質記述子の追加、タンパク質接触表面解析、抗体配列のヒト化など、高度なモデリングと物性評価を簡単な操作で行えます。

■ MOE Clustering

MOE Clustering は、化合物のフィンガープリント、タンパク質配列、立体構造 (分子動力学 (MD) 計算により得られたものなど) を対象に、様々なクラスタリング手法を MOE で実行するためのカスタムアプリケーションです (図 3)。



図 3. 階層的クラスタリングの実行例

以下の手法が利用可能です (括弧内は適用可能な計算対象)。

- Jarvis-Patrick 法 (フィンガープリント、立体構造)
- K-Means 法 (フィンガープリント)
- 階層的クラスタリング (フィンガープリント、タンパク質配列、立体構造)

また、各種評価指標（Silhouette スコア、Dunn 指数、純度、Rand 指数）を利用してクラスタリングのパラメータの最適化を行ったり、既存の化合物を基に作成されたフィンガープリントのクラスターモデルを利用して入力データセットの化合物を各クラスターに割り当てたりすることができます。

■ MD トラジェクトリーに対する主成分分析

MD 計算によって得られる原子座標について主成分分析を行い、主成分に沿った運動を可視化することができます（図 4）。

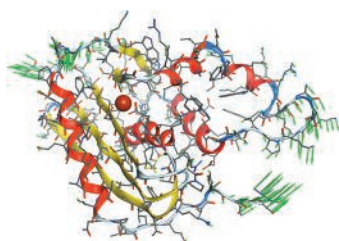


図 4. 主成分に沿った分子運動の可視化

■ BOILED-Egg model

BOILED-Egg³⁾ は、オクタノール／水分配係数の対数値の予測値（WLOGP）とトポロジカル極性表面積（tPSA）の二次元プロット上に、腸管吸収と血液脳関門透過性に優れた領域をそれぞれ白と黄色の楕円として重ね合わせたものです。このプロパティモデルを使用することで、腸管吸収と血液脳関門透過性に関して、リード化合物の最適化を直感的に行えます。開発元は WLOGP の代わりに類似の MOE の記述子 SlogP を利用することで、原著と同様の精度で予測できることを確かめ、MOE のアドオンプログラムとして実装しました（図 5）。MOE/web アプリケーションの MOEsaic 上でこのモデルを使用できます。

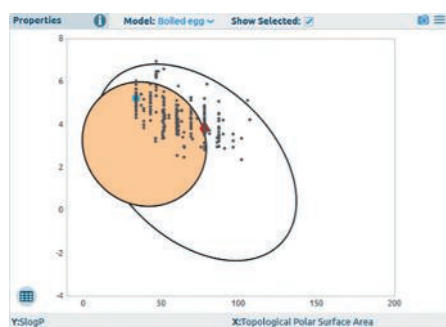


図 5. BOILED-Egg による可視化例

■ カスタム記述子

以下に SVL Exchange 上で公開されているカスタム記述子の一部を紹介します。

■ Brain Exposure Efficiency (BEE)

薬物の脳移行性の予測に有用な $K_{p,uu}$ 値（脳細胞間液中非結合型薬物濃度と血漿中非結合型薬物濃度との比）に関する記述子⁴⁾を計算します。

■ Pan Assay Interference Compounds (PAINS)

創薬スクリーニングにおいて偽陽性リスクが高いとされる PAINS⁵⁾に該当するかどうかを判定します。

■ Central Nervous System Blood-Brain Barrier (CNS BBB)

血液脳関門透過性スコア（CNS BBB⁶⁾）を計算します。

■ CNS Multiparameter Optimization (CNS MPO)

中枢薬に特化した drug-likeness の指標である CNS MPO スコア⁷⁾を計算します。

■ Mogul 記述子

Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) の Mogul⁸⁾を使用して、ケンブリッジ結晶構造データベースを基に、異常な結合長/角度/二面角の数を計算します。

■ カスタムフィンガープリント

ケモインフォマティクスで広く使用される Extended Connectivity Fingerprint⁹⁾ (ECFP) と Functional Connectivity Fingerprint (FCFP) が SVL Exchange 上で公開されており、MOE で計算することができます。

■ MOE フォーラム 2023 開催告知

MOE フォーラム 2023 を 9 月 14 日（木）と 15 日（金）の 2 日間にかけてオンラインで開催いたします。国内外のユーザーに MOE を利用した研究事例を紹介していただきます。また、弊社と開発元の CCG 社のサポートスタッフから MOE の最新情報を提供いたします。皆様のご参加をお待ちしております。

- 1) <https://svl.chemcomp.com/>
- 2) Jiang, S.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (9), 4326–4338.
- 3) Daina, A.; Zoete, V. *ChemMedChem* **2016**, *11* (11), 1117–1121.
- 4) Gupta, M.; et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11* (2), 205–224.
- 5) Baell, J. B.; Holloway, G. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (7), 2719–2740.
- 6) Gupta, M.; et al. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (21), 9824–9836.
- 7) Wager, T. T.; et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1* (6), 435–449.
- 8) <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/software/mogul/>
- 9) Rogers, D.; Hahn, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50* (5), 742–754.