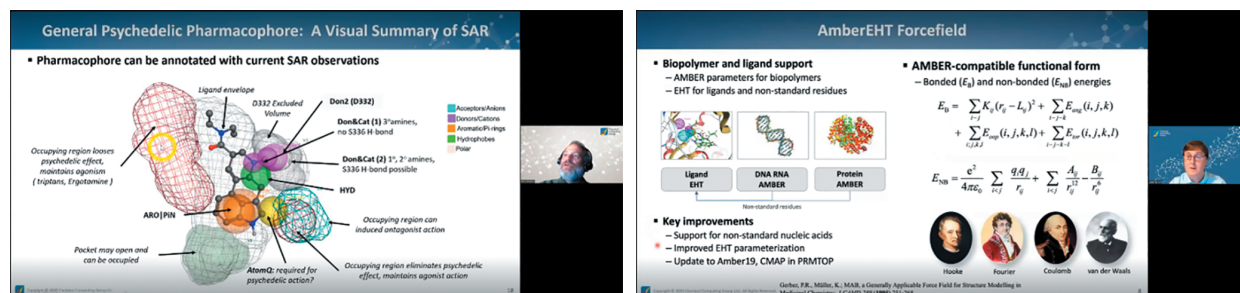


統合計算化学システム

MOE フォーラム 2023 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 14、15 日に「MOE フォーラム 2023」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 8 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 Chemical Computing Group (CCG) 社からは、分子糊を介した三元複合体のモデリング、ファーマコフォアを活用した SAR 解析の事例、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。また、新しく CCG のグループ会社に加わったフランスの Discngine 社および CCG と提携する The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) からアプリケーションの紹介をしました。弊社からは、タンパク質変異体モデルの遺伝的アルゴリズムによる最適化アプリケーションを紹介し、MOE と PSILO のデモンストレーションを行いました。詳細については 2、3 ページの記事をご覧ください。



CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム MOE

MOE フォーラム 2023 開催報告

..... 2

新製品情報

BioSolveIT 社製創薬支援ツール

SeeSAR 13 リリース

..... 4

技術情報

BIOVIA Pipeline Pilot Solvation Chemistry Collection

BIOVIA Pipeline Pilot Solvation Chemistry Collection の紹介

..... 6

材料設計支援統合システム Medea

分子動力学計算による融点の予測

..... 8

疾患関連遺伝子 & 変異データベース DISGENET plus

DISGENET plus: TLR7 標的疾患の探索

..... 10

創薬研究情報共有クラウドシステム CDD Vault

CDD Vault ELN の機能紹介

..... 11

統合計算化学システム

MOE フォーラム 2023 開催報告

去る9月14、15日に「MOE フォーラム 2023」を日中英同時通訳付きウェビナーとして開催し、国内外の8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。本稿では招待講演、ならびに開発元、Discngine社、The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) の講演の内容をご紹介します。

■ 招待講演

■「MOEを用いた抗体の分析、選択および設計」

理化学研究所 白井 宏樹 先生

MOEの熱安定性スコア (dStability) の応用例についてご講演いただきました。dStability を利用し、点変異によるVHH抗体の変性温度 (Tm) の向上を少ない実験数で実現できるかを検討しました。網羅的なアラニンスキャンを実行したところ、dStability と Tm との間に相関はほとんどなかった一方で、全残基を全標準アミノ酸に置換し、dStability が上位の変異体について Tm を測定した場合では、多くの変異体で Tm が向上しました。顕著に Tm が向上した変異部位について、全標準アミノ酸に置換し、Tm を測定したところ、多数の変異体で Tm が向上し、親和性も維持されることが分かりました。

■「システイノミクス創薬 (共有結合型薬剤創製基盤) における MOE の活用」

大鵬薬品工業株式会社 谷口 昌要 先生

同社が独自に進める「システイノミクス創薬」の一例として、MOEの Covalent Docking を活用した事例についてご講演いただきました。同社が開発した futibatinib は、FGFRの強力かつ選択的な共有結合型阻害薬です。同社が保有する共有結合型化合物ライブラリーからヒット化合物を発見し、リード最適化の過程を経て、futibatinib が開発されました。リード最適化の各段階で得られた化合物群について Covalent Docking が行われ、FGFR2 に対する IC₅₀ と、ドッキングスコアが比較されました。特にリガンド部位の最適化では、IC₅₀ とスコアの間に非常に良い相関が示され、リード最適化における Covalent Docking の有用性が示されました。

■ Chemical Genetics in Plant Biology Study

南方科技大学 Kai Jian 先生

化学遺伝学の手法を取り入れた植物の研究についてご講演いただきました。低分子化合物を利用してタンパク質ファミリーの遺伝子を制御することができ、古典的な遺伝学の手法で問題となる遺伝子の冗長性や致死性の変異にも対応できるため、化学遺伝学に基づく手法は近年注目を浴びています。発表では、表現型ベースおよび標的ベースの2つのスクリーニング戦略をとったご研究が紹介されました。ご研究の中で、場面に応じてMOEのドッキング計算やSAR解析の機能などをご活用されました。表現型ベースのご研究では、根の成長を阻害する化合物として nalacin を同定され、植物ホルモンである auxin を分解する酵素 GH3 を阻害することを明らかにされました。

■ Calculated LogP in early discovery

NUTSHELL Therapeutics Inc. Sean Xiao 先生

創薬初期段階におけるオクタノール/水分分配係数の対数値 (logP) の活用事例についてご講演いただきました。Zenodo、OpenChem、Kaggle のデータセット中の logP と MOE や他のプログラムで計算した logP を比較したところ、特に Kaggle の logP と MOE の logP が高い相関を示しました。また、さまざまなプログラムで計算した logP を平均化することで予測精度が上がることを示されました。logP の活用事例として、腸管吸収、溶解度、膜透過性、血漿タンパク質結合、血液脳関門透過性の

予測について紹介されました。その他、多層パーセプトロンや混合型エキスパートモデルなど AI を利用した logP の予測事例を紹介されました。

■「ホモロジーモデリングや分子動力学シミュレーションによるバイオプロセス研究」

富山大学 高岡 裕 先生

MOEのバイオプロセス研究への様々な応用例についてご講演いただきました。COVID-19の事例では、MOEのドッキングにより、Sタンパク質と tryptanthrin との結合を予測し、実際に同リガンドがSタンパク質とヒトACE2との結合を阻害することを明らかにしました。UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1A1 (UGT1A1) の事例では、MOEを介した分子動力学 (MD) 計算、補酵素と基質のドッキングにより、基質の向きと UGT1A1 の抱合能に相関があることを見出しました。色素性乾皮症D群 (R683W) の事例では、MOEのドッキング計算により、既存薬から有効な化合物を見出しました。アルポート症候群の事例では、MD計算により原因タンパク質であるコラーゲンの構造が野生型と変異型では大きく異なることが示されました。

■「構造ベース創薬」

株式会社アグロデザイン・スタジオ 佐藤 匡史 先生

構造ベースの創薬の事例についてご講演いただきました。アセト乳酸合成酵素 (ALS) 阻害剤の事例では、MOEのASEDockを利用したバーチャルスクリーニングにより、市販薬から新しいケモタイプを見出し、これが耐性型ALSにも有効であることを示しました。ヒドロキシルアミン酸化還元酵素 (HAO) 阻害剤の事例では、複数の硝化菌由来の実験構造中の阻害剤を組み合わせたような化合物をMOEのファーマコフォア検索により見出し、この化合物が既存の農薬よりも高活性でかつさまざまな硝化菌のHAOに対しても有効であることを明らかにしました。また、この阻害剤は実際に硝化抑制作用があることも明らかにしました。

■「医薬品副作用データベースに基づく有害反応誘発メカニズムの解析」

明治薬科大学 植沢 芳広 先生

医薬品副作用データベースを活用した有害反応誘発メカニズムの解析として、緑内障と肝がんを題材とした解析例についてご講演いただきました。緑内障の解析では、医薬品有害事象自発報告データベースFAERSに登録されている228種類のステロイド化合物から緑内障と統計的に関連する35種類を特定し、さらに主成分分析と3D-QSARを組み合わせた解析により、発症に寄与するステロイド化合物の化学的特徴が推定されました。3D-QSARにはMOEのAutoGPAの機能を利用されました。肝がんの解析では、発症と関係がありそうな薬物について、原疾患との交絡が調整され、真に誘発のリスクがある薬物が推定されました。さらに独自に開発された予測ツール Toxicity Predictor により、関連する生理活性についても推定されました。

■「Simulation と Protein-Ligand Interaction Fingerprint を活用した創薬支援研究」

筑波大学 広川 貴次 先生

MD計算とMOEのタンパク質-リガンド相互作用

フィンガープリント (PLIF) 解析を利用した創薬支援の事例についてご講演いただきました。COVID-19 の事例では、既存薬を N3-Mpro 複合体構造に対してドッキングし、ドッキングスコアが良好かつ PLIF が N3 と類似するものに絞り込んだ結果、有効性が既知の nelfinavir が含まれていることが分かりました。Thielocin B1 の事例では、ドッキング、MD 計算から得られた PLIF による thielocin B1 の評価と実験での解析を組み合わせることで、阻害メカニズムを明らかにしました。S1P1 受容体の事例では、アンタゴニストである KSI-6666 による阻害メカニズムを、ドッキング計算およびメタダイナミクスから得られた PLIF を基に明らかにしました。トロンビンに結合する G4 アプタマーの事例では、MOE を用いてアプタマーの平行/逆平行の構造をモデリングし、ドッキング計算により親和性の違いを明らかにしました。

■ Discngine 社講演

■ Introduction to Discngine Now Part of Chemical Computing Group

Discngine Eric Le Roux

Discngine 社の 3 つのプロダクト、Connector、3decision、Assay についてご講演いただきました。Connector は、様々な生命科学アプリケーションをシームレスに統合することができます。3decision は、タンパク質とリガンドの構造データの統合、可視化、分析、アノテーションができます。Assay は、プレートベースのアクセシビリティデータの取得、管理、分析を行うことができます。製品の詳細は Discngine 社のホームページ¹⁾をご参照ください。

■ CCDC 講演

■ CSD-GOLD and MOGUL: Application of Knowledge Based Tools in Drug Discovery

CCDC Rupesh Chikhale

CCDC が提供するソフトウェア、MOGUL と GOLD について、最新の利用事例も交えながらご講演いただきました。MOGUL は分子ジオメトリを高速に評価するツールで、Cambridge Structural Database に登録されている百万件以上の構造データから統計的な比較を行います。GOLD は遺伝的アルゴリズムを使用したドッキングツールです。さまざまな分野における GOLD の成功例が紹介されました。製品の詳細は CCDC のホームページ²⁾をご参照ください。

■ CCG 社講演

■ Modeling Ternary Complexes with Molecular Glues: Making Sense of a Sticky Situation

CCG Mike Drummond

分子糊 (MG) を介した三元複合体構造をモデリングするツールとその応用例について紹介しました。本ツールでは、複数の方法で MG と 2 つのタンパク質との三元複合体をモデリングでき、計算時には、オプションとして結合サイト、結合ポーズなどの実験情報を計算条件に加えることができます。これらの方法についてモデリング精度を検証したところ、最良の方法は、MG を単結合で切断した構造を各タンパク質に割り当て、これらについてのドッキング計算の結果と MG の配座解析の結果を組み合わせる方法でした。MG を介した三元複

体の X 線結晶構造を使用して、上記の方法の精度を検証したところ、モデリング計算に含める実験情報が少ない状態でもある程度結晶構造を再現でき、特にセレブロン[®]の複合体に対して有効であることが示されました。また、計算に多くの実験情報を含めることで再現率を向上できることが分かりました (図 1)。

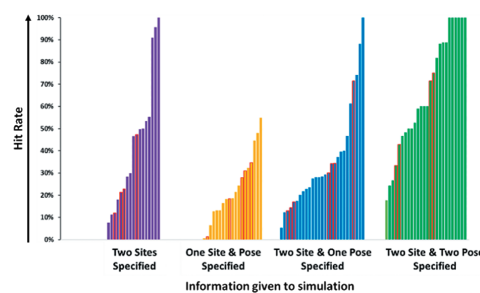


図 1. 計算時に与えた実験情報と結晶構造の再現率との関係。赤枠はセレブロン[®]についての結果。

■ Probing the Psychedelic Structure-Activity Space

CCG Chris Williams

ファーマコフォア (PH4) は、LBDD において化合物の 3 次元的なデザインやスクリーニングに活用できます。発表では、近年、精神疾患などで新たな関心がもたれている幻覚剤が題材として扱われました。幻覚剤である LSD から PH4 の初期モデルが作成され、次に、tryptamine 骨格、または phenylethylamine 骨格をもつ既知の幻覚剤のデータセットを用いて PH4 モデルの改良が行われました。作成された PH4 モデル (図 2) を用いて、CCG 社が保有するリードライク化合物データベースで PH4 検索を行ったところ、tryptamine 骨格や phenylethylamine 骨格をもつ化合物だけでなく、全く新規な骨格をもつ化合物もヒットしました。また、ドッキング計算を使用した既報の大規模なバーチャルスクリーニングとの比較も行われ、PH4 検索がドッキング計算と置き換え可能であることが示されました。

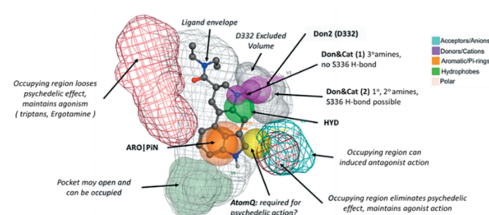


図 2. 幻覚作用を示す化合物のファーマコフォアモデル

■ MOE and PSILO Next Release Overview

CCG Matthias Keil

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/機能強化は以下の通りです。

- ・力場の精度向上
- ・OpenMOPAC の統合
- ・RNA ファミリーのサポート
- ・配列アラインメントの強化
- ・PSILO の機能強化 (インターフェース、登録、認証機能)

1) <https://www.discngine.com/>

2) <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>