

分子構造データベースの創薬への活用例

MOE は、分子モデリングとシミュレーション機能を統合した計算化学プラットフォームです。分子構造データベース機能を備えており、低分子、中分子、タンパク質など分子構造の大きさに関わらず、分子データやそれに関連するさまざまなデータを MOE 独自の分子構造データベースとして統一的に管理し、共有できます。また、適切に前処理された各種分子構造データベースも提供されており、分子データの収集や前処理のための時間を節約でき、すぐにバーチャルスクリーニングなどの解析を始めることができます。本稿では、MOE の分子構造データベース機能を利用した CDK2 阻害剤設計の例を紹介します。

■ MOE の分子構造データベース機能

MOE では、分子構造、数値、文字データを MOE Molecular Database (MDB) という独自のフォーマットで統一的に管理できます。MDB ファイルを専用のビューアー (Database Viewer, DBV) で開くと、図 1 のように分子構造も含めてその内容をスプレッドシート形式で表示できます。

ID	NAME	SMILES	...
1	...	...	...
2	...	...	...
3	...	...	...
4	...	...	...

図 1. MOE の分子構造データベース

DBV は、MDB ファイル内のデータを表示する他に以下に示す機能も備えています。

- データの検索 (構造検索も含む)、演算、並べ替え
- 複数の分子構造に対する連続処理 (標準化、構造最適化計算、記述子計算など)
- データの解析 (クラスターリング、主成分分析など)
- データの可視化 (2D/3D プロット、ヒストグラムなど)

■ 前処理済みの分子構造データベース

MOE は、適切に前処理されたさまざまな分子構造データベースも提供しています。これらを用いることで、分子データの収集や前処理のための時間を節約でき、導入後すぐに MOE による解析を始めることができます。また、MOE/web の仕組みを利用することでこれらのデータベースを複数の PC で共有することができ、クライアントは自身の PC にデータベースをインストールすることなく、必要な時に参照できるようになります (図 2)。

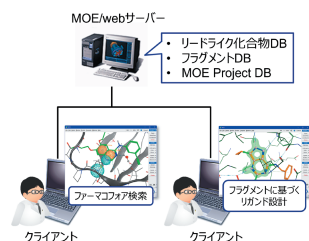


図 2. MOE/web によるデータベースの共有

以下のような前処理済み分子構造データベースが提供されています。

■ リードライク化合物データベース

35 以上の試薬ベンダーのカタログから収集した 65 万件の化合物を収録したデータベースです。時間のかかる

配座解析が行われた状態で提供されています。ファーマコフォア検索やドッキングシミュレーションなどのバーチャルスクリーニングに利用できます。

■ フラグメントデータベース

以下に示す 3 つのフラグメントデータベースが提供されています。いずれもフラグメントに基づくリガンド設計に利用できます。

- 母核置換用リンカーデータベース: カタログや論文から収集した化合物由来の 76 万件のフラグメントを収録したデータベース。
- ChEMBL フラグメントデータベース: ChEMBL に登録されている化合物由来の 78 万件のフラグメントを収録したデータベース。
- ChEMBL 低分子量フラグメントデータベース: ChEMBL フラグメントデータベースから分子量 150 以下の 6.5 万件のフラグメントを収録したデータベース。

■ MOE Project データベース

MOE Project 機能により整理されたタンパク質ファミリーデータベースです。MOE Project データベースは、キナーゼ、GPCR、抗体、核内受容体など 26 種類のタンパク質ファミリーごとに構成されています。各データベースには、立体構造、配列、アライメント情報、構造モチーフ、PLIF、物性値などのデータが収録されています。一般的な創薬・エビゲノム創薬に活用できます。MOE Project 機能については、本誌 8、9 ページでも紹介していますのでご参照ください。

■ CDK2 阻害剤設計への活用例

MOE の分子構造データベース機能、および提供されている前処理済みの分子構造データベースを用いて CDK2 (Cyclin-dependent kinase 2) の阻害剤の設計を行いました。今回実施した、タンパク質-リガンド複合体の PLIF 解析、バーチャルスクリーニング、フラグメントに基づくリガンド設計の順に紹介します。

■ タンパク質-リガンド複合体の PLIF 解析

9,753 件のキナーゼが収録された MOE Project データベースから Oprea のリード化合物の指標¹⁾を満たすリガンドが結合したヒト CDK2 の複合体構造を取得し、PLIF (Protein-Ligand Interaction Fingerprints) 解析を行いました。PLIF は、タンパク質-リガンド間の相互作用情報をフィンガープリントで表現したものです。MOE Project データベースでは、PLIF が既に計算されているため、新たな処理は不要です。ここでは、PLIF に基づく k-means クラスターリングを行い、類似する相互作用パターンでグループ分けをし、10 個のクラスターを得ました。図 3 左では、そのうちの上位 3 つのクラスターの PLIF のバーコード表示を示しています。さらに、PLIF 解

析機能により、最も大きなクラスター1のPLIF情報からこれらの相互作用を満足するファーマコフォアモデルを生成しました(図3右)。

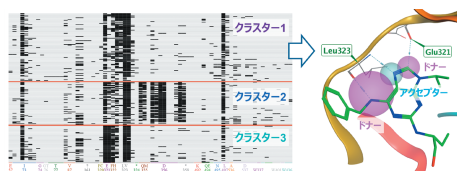


図3. クラスタリング後の上位3つのクラスターのPLIFのバーコード表示(左)とクラスター1のPLIFから生成したファーマコフォアモデル(右)。PLIFのバーコード表示において黒色の箇所はアミノ酸残基とリガンド間で特定の相互作用が検出されていることを示す。

■バーチャルスクリーニング

リードライク化合物データベースに対してファーマコフォアを用いたバーチャルスクリーニングを行いました。ここでは、ファーマコフォア検索により、図3のクラスター1由来のファーマコフォアモデルにマッチする化合物を取得し、さらにドッキングシミュレーションにより絞り込みました。ドッキングシミュレーションでは、入力構造としてクラスター1に含まれる複合体で、既存のCDK2阻害剤のSeliciclibが結合したCDK2(PDB ID: 2A4L)を用いました。MOEでは、計算結果は1つのMDBファイルとして得られるので、データベース機能によりヒット化合物のさらなる解析ができます。ここでは、ヒット化合物をドッキングスコアと入力構造とのPLIF類似性の2つの指標により評価しました。そして、既存のCDK2阻害剤と同じ母核を部分構造として持つリガンドを検索したところ、そのようなリガンドは、ドッキングスコアが良く、PLIF類似性も高いところに分布していることが分かりました(図4)。

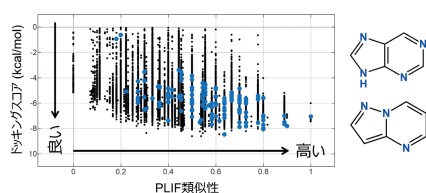


図4. ドッキングスコアとPLIF類似性のプロット。青のデータ点は、既存のCDK2阻害剤の母核構造(右)を部分構造に持つリガンド。

また、その中でドッキングスコアが最良のものとPLIF類似性が最良のもののドッキングポーズは、Seliciclibの結合ポーズと類似したものであることも分かりました(図5)。

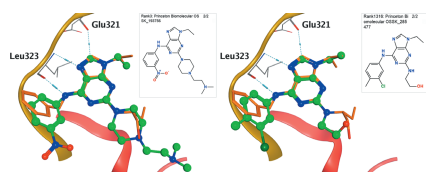


図5. 既存のCDK2阻害剤の母核構造を持つリガンドのうち、ドッキングスコアが最良のリガンド(左)とPLIF類似性が最良のリガンド(右)のドッキングポーズ。緑がリガンドのドッキングポーズ、橙が既存薬(Seliciclib)の結合ポーズを示す。

■フラグメントに基づくリガンド設計

クラスター1の複合体のリガンド(Seliciclib)について、受容体と新たな相互作用を形成し得るフラグメントを持つように設計することでより高活性なリガンドの創製が期待できます。ここで、上記のタンパク質-リガンド複合体のPLIF解析において、クラスター2の複合体のリガンドは、Glu321とLeu323に加えてGln355、Asp356、Lys359と相互作用を形成していることが分かります(図3左、図6右)。

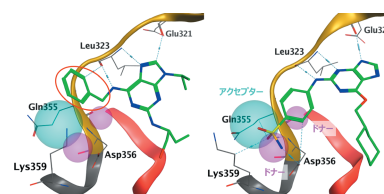


図6. クラスター1の複合体(左、PDB ID: 4A2L)とクラスター2の複合体(右、PDB ID: 1H15)の相互作用の比較。色の付いた球はクラスター2のPLIFから生成したファーマコフォアモデル。赤線で囲んだ構造はSeliciclibのベンジル基。

そこで、クラスター2のPLIFから3つの残基(Gln355、Asp356、Lys359)との相互作用に関わるファーマコフォアモデルを生成し、これにマッチするフラグメント構造をChEMBLフラグメントデータベースから探索して、Seliciclibのベンジル基をそれらのフラグメントで置き換えた構造を生成したところ、4万件以上の構造が得られました。その中から実際に3つの残基と相互作用を形成している構造を抽出し、そのドッキングスコアを確認したところ、元のSeliciclibよりもスコアの良い構造が多数取得できていることが分かりました(図7, 8)。

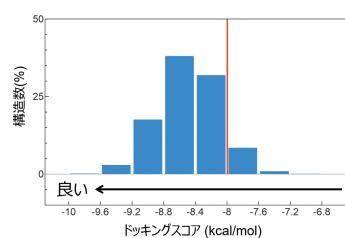


図7. 得られた構造のドッキングスコアヒストグラム。赤線は、Seliciclibのドッキングスコア(-7.99 kcal/mol)。

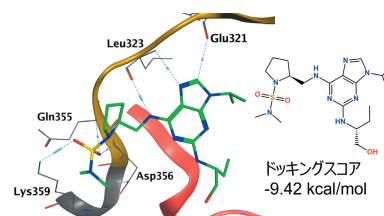


図8. フラグメントに基づくリガンド設計により得られた構造の1つ

- 1) Oprea, T. I. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 251–264.