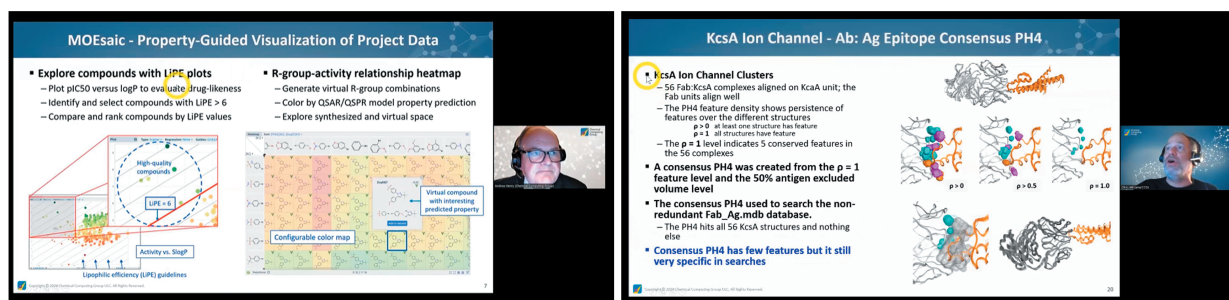


統合計算化学システム MOE

MOE フォーラム 2024 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 12 日に「MOE フォーラム 2024」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 名以上の方々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 6 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、新バージョンで搭載された機能、抗体 - 抗原界面へのファーマコフォア解析の適用事例、Amber:EHT 力場の改良について発表しました。弊社からは、MOE-GENESIS インターフェイスを紹介し、MOE と PSILO のデモンストレーションを行いました。また、バーチャル空間 VoicePing を用いたポスター発表と交流会も実施しました。講演の詳細については 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 2024 開催報告	 2
材料設計支援システム SciMAPS	Scienomics 特別セミナー開催報告	 4
統合計算化学システム MOE	CCG 社北米ユーザー会 2024 報告	 12

新製品情報

次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow	Partek Flow 12.0 リリース	 6
----------------------------------	-----------------------	---------

技術情報

安全性知識ベースプラットフォーム ClaritySuite	ClarityVista アップデート	 7
材料設計支援統合システム MedeA	MedeA バージョン 3.9 リリース	 8
創薬研究情報共有クラウドシステム CDD Vault	2024 年 4 月以降の新機能紹介	 10
BioSolveIT 社製創薬支援ツール	FastGrow によるキナーゼ阻害剤の探索	 11

MOE フォーラム 2024 開催報告

去る9月12日に「MOE フォーラム 2024」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6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、招待講演と開発元のCCG社の講演の内容をご紹介します。

■ 招待講演

■「MOEを活用した構造ベースのペプチドデザイン」

ペプチドリーム株式会社 新美 達也 先生
同社における、structure-based peptide designのワークフローとそれを支えるMOEツールについて講演いただきました。環状ペプチドは、低分子化合物では標的とすることが困難なタンパク質と結合する能力を持ち、分子特性の制御も可能であることから有望なモダリティとして注目されています。本講演では残基単位のデザインにおけるMOEのResidue Scanの使用、およびMOEのSVLによるペプチド骨格全体での配座探索の自動化について発表いただきました。また、タンパク質-環状ペプチド複合体の構造データと社内のSAR情報データを組み合わせたデータベースを作成し、そのデータから得られた環状ペプチドの接触表面積に関する知見についても発表いただきました。

■「ダイズラフィノース合成酵素2の構造予測」

農業・食品産業技術総合研究機構 前田 美紀 先生
ダイズ種子中に含まれるラフィノース関連オリゴ糖(RFO)の生合成に関わるダイズラフィノース合成酵素2(RS2)の機能検証の事例について講演いただきました。

AlphaFold2を用いて予測した野生型のRS2の構造に対してMOEのサイト探索機能で検出したサイトが、既報の情報との照合から妥当な基質結合部位であると判断されました。このサイトに対して基質であるガラクトキノールのドッキング計算を行って得られたドッキングポーズは、後に構造決定された類似タンパク質の立体構造中の基質と近い配置であることが分かりました。また、基質が結合しているサイトが二糖以上の多糖が入り得る大きさであったことから、当初はラフィノースの生合成に関わるとされていたRS2が他のRFOであるスタキオースの生合成にも関わっていることが示唆されました。

■ Building Block-Based Mega-Size Interactive Chemical Space Using AI

PharmaBlock, Inc. Jiaqi Hu 先生
同社が保有しているビルディングブロック・ライブラリーの組み合わせから構築されるケミカルスペースを利用したリガンド探索事例について講演いただきました。

タンパク質分解誘導薬(TPD)へ適用した事例として、TPDで利用するE3リガーゼのCRBNの新規リガンド探索について発表されました。既存リガンドであるサリドマイドの母核構造を同社のビルディングブロックで置

き換えた6,000以上の構造からIC₅₀がnMオーダーの3種のリガンドの取得に成功されました。

CDK2阻害剤へ適用した事例では、化合物の活性やADME特性にAIによる予測モデルも組み合わせたリガンド探索について発表されました。ヒット化合物の最適化により、リガンド効率の向上した化合物の取得に成功された他、MOEによるドッキングポーズが結晶構造に近いポーズであることも示されました。

■「構造情報に基づく PROTAC リンカー設計」

東京工業大学 大上 雅史 先生
PROTACは、ユビキチン-プロテアソーム分解系を利用して標的タンパク質(POI)を分解へと導く低分子化合物です。現在のPROTAC開発の課題として、コンピューターを用いたリンカー設計は手法が確立していないことと、PROTACとPOIとE3リガーゼの三元複合体構造の予測が困難であることの2つが挙げられます。本講演では、新しいリンカー設計手法として、リンカー部分構造ライブラリーを用いてPOI-E3リガーゼの立体構造をつなぐフラグメントリンキング法によりリンカーを設計し、MOEのProtein Degradation Modeling Toolsを用いて三元複合体構造を構築する方法について発表いただきました。また、この手法により生成されるリンカーが良好なエネルギースコアを持つことも説明いただきました。

■「計算化学による抗体医薬分子の物性リスク評価手法の構築と物性改善への活用」

中外製薬株式会社 平山 和徳 先生
抗体医薬品の製剤開発における物性リスクの一つであるタンパク質性可視粒子(VP)形成リスクについて予測・評価する計算化学手法の構築について講演いただきました。これまでに凝集性と粘度を予測する手法は知られていましたが、VP形成リスクを定量的に予測する報告はありませんでした。そこで、6つの全長抗体について、VP数を測定する実験と並行して、MOEの抗体モデリングで作成した構造に対して物性を推算し、VP数と相関する物性を調べました。推算した物性の中で、全電荷パッチの表面積の和が最も高い相関を示しました。さらに、これに加えて面積上位5位までの疎水性パッチの面積の和を加味すると、より高い相関が見られ、VP数を予測するシンプルな予測式を構築することに成功しました。また、VP形成を予測する上では抗体の可変領域だけでなく、全長を考慮することが重要であると述べられました。

■「三次元複合体構造データベースからの化合物デザイン情報の抽出:PSILO/MOE を用いた 3D 相互作用検索機能の活用例」

日本たばこ株式会社 赤木 辰央 先生

PSILO/MOE を活用し、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 2 (PDHK2) に対する新規阻害剤を設計した事例についてご講演いただきました。自社で決定した PDHK2 の結晶構造において、ATP サイトの外側に位置する領域 (ATP-lid) の新たな配座が見出されました。既知の母核構造を出発点として、ATP-lid を保持するように SBDD を進めたところ、4 倍程度高活性な阻害剤を見出しました。次に、この阻害剤を基に ATP-lid をリガンドで置換することを試みました。PSILO/MOE の 3D 相互作用検索を利用し、デザインの参考になる構造を検索したところ、ATP-lid と同様の相互作用が形成できると予測される部分構造を見出しました。この部分構造と最初に見出した阻害剤を組み合わせた化合物を設計したところ、ATP-lid を保持して見出した阻害剤よりもさらに 10 倍程度高い活性を示しました。最終的に、この化合物と同等の活性を示し、リガンド効率がより優れた化合物の設計に成功しました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ MOE and PSILO 2024 Release Overview

Chemical Computing Group ULC. Andrew Henry

以下の MOE と PSILO の最新バージョンの新機能 / 機能強化について紹介しました。

- ・分子力場のアップデート
- ・データベースのフィルター機能
- ・分子設計のアイデアを追跡・共有するためのキャプチャー機能
- ・リガンドの二面角の妥当性の評価
- ・ECD スペクトルと ORD スペクトルの計算
- ・MOEsaic の機能強化 (置換基と活性の関係のヒートマップ表示、QSAR モデルのサポートなど)
- ・生物製剤のためのファーマコフォア検索
- ・タンパク質アラインメント機能の改善
- ・複数のタンパク質表面パッチを考慮した 2D マップ表示
- ・PSILO の機能強化 (インターフェイス、デポジット、認証機能の強化など)

■ AmberEHT Forcefield: Novel Approaches to Small Molecule Parameterization

Chemical Computing Group ULC. Paul Labute

MOE に搭載されている Amber:EHT 力場は、生体高分子に対しては Amber パラメーターを割り当て、低分子や非天然残基に対しては拡張 Hückel 法 (EHT) による量子化学計算の結果を利用して力場パラメーターを自動的に計算して割り当てます。これにより、今までの原子タイプ依存的な力場では共役や共鳴構造の計算で適

切な構造が得られないケースにおいても適切な安定構造を得ることができます。MOE 2024.06 では、EHT による結合長、結合角、二面角のパラメーター化手法が再設計されました。発表では、改良した Amber:EHT 力場で計算されたエネルギープロファイルが量子化学計算のそれと一致しただけでなく、安定構造が CSD (Cambridge Structural Database) の二面角の頻度分布とも良く一致したことを示しました (図 1)。MOE 2024.06 では、この改良された力場パラメーターを用いたシミュレーションができる他、外部の分子動力学計算エンジン (AMBER や NAMD) の入力ファイルとして出力することもできます。

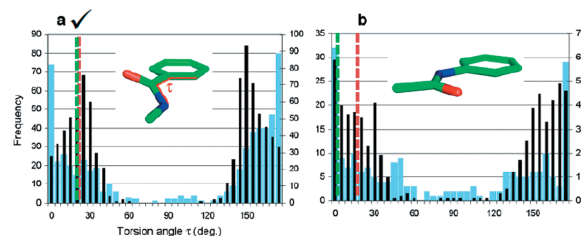


図 1. ベンズアミド類 (左) とアシル化アニリン (右) の二面角の頻度分布。黒と青のバーは、それぞれ CSD と PDB における二面角の頻度。緑と赤の破線は、それぞれ Amber:EHT 力場と量子化学計算の安定構造における二面角。

■ Applying Pharmacophores to PPIs

Chemical Computing Group ULC. Chris Williams

本発表では、分子の 3 次元な構造特徴を抽出したものであるファーマコフォアを用いた抗体 - 抗原複体のスクリーニングへの応用について発表しました。ファーマコフォアの探索領域を CDR 領域に限定し、MOE の Protein Contacts 機能を利用して自動で探索しました。MOE の抗体データベースからいくつかの構造を記述子やクラスタリングで抽出したデータベースを用いて、この手法の調査が行われました。出力されたファーマコフォアクエリーのフィーチャー数は管理可能な数であること、関連性の高い構造を検出できること、実用的な計算コストでの探索を可能としていることを示しました。また、コンセンサスフィーチャーを作成し、それらをフィルターとして KcsA イオンチャネルの vHTS を行った結果、56 個の KcsA 構造がすべてヒットするが、それ以外はヒットしないことも示しました。

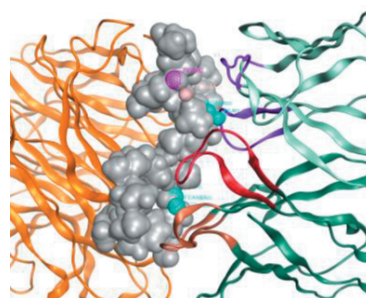


図 2. 抗体 - 抗原間の相互作用から定義されたファーマコフォアクエリーの一例