

MOEフォーラム2007 開催報告

去る7月24日に、MOE発売開始から10周年を記念して、「MOEフォーラム2007～*in silico*創薬のさらなる発展を目指して～」を開催しました。本フォーラムでは、MOEの開発元であるChemical Computing Group (CCG) 社の開発責任者と技術スタッフ、また同社とパートナー関係にあるBioSolveIT社の技術スタッフが、創薬支援ツールの最新のトピックスについて講演しました。また招待講演として、ユーザによるMOEを使った応用研究事例について講演して頂きました。

「Protein Ligand Interaction

Fingerprints (PLIF)」

Elizabeth Sourial, CCG

次バージョンのMOEに搭載予定のPLIF解析機能について解説しました。PLIFは、リガンドが受容体の各残基に対して、相互作用している原子、種類、強さを反映したビット



列です。このフィンガープリントを複数のタンパク質-リガンド複合体について解析することにより、受容体内の結合に重要な役割を果たしている残基を同定する例についてご紹介しました。

PLIF解析は、ドッキングシミュレーション結果から、適切なリガンド配置を選択することに役立ちます。また、PLIF解析で有望な結合部位を同定することにより、より適切なファーマコフォアモデルの作成を支援します。

「【新製品】タンパク質複合体データベース解析システム『PSILO (サイロ)』のご紹介」

Elizabeth Sourial, CCG

CCG社が現在開発中のタンパク質-リガンド複合体データベースシステム「PSILO」をご紹介しました。PSILOは、タンパク質、リガンド構造検索、in-houseデータと公共データを併せたデータの保存、データのバージョン制御など多くの便利な機能を持つデータベースシステムです。

PSILOは、タンパク質立体構造を、キーワードやリガンドの部分構造、類似構造などをクエリとして、様々な条件で検索することができます。また、検索された構造データを、2Dや3Dで表示したり、分子構造ファイルとして保存したりすることができます。また、GO、InterPro、UniProt、PubMedなどのアノテーション情報へのリンクが自動的に張られ、関連情報を即座に参照することができます。

その他、X線結晶構造解析における単位格子の情報や、タンパク質立体構造の妥当性チェックなど多くの便利な機能についてご紹介しました。

招待講演 (1) MOEを用いた解析事例：

「① Fragment QuaSAR法」

「② Kinase-阻害剤水素結合様式の解析」

アステラス製薬株式会社

折田 正弥先生

新美 達也先生

MOEの独自言語SVLでプログラミングを行うことにより、ユーザは独自の解析を行うことができます。本講演では、アステラス製薬様において、SVLで開発された解析手法について発表して頂きました。



「Fragment QuaSAR法」は、コンビケムライブラリにおいて、各置換基の有無を説明変数として、PLSによるフィッティングを行い、QSAR解析を行う手法です。この手法によって、*in silico*スクリーニングヒットを出発化合物として、高活性化合物を見出した例についてご紹介して頂きました。

また、「Kinase-阻害剤水素結合様式の解析」では、異なる2つのKinaseを阻害し、かつそれぞれのKinaseで結合モードの異なる阻害剤について、受容体のヒンジ領域の構造とドッキング構造の関係に関するご研究の成果を発表して頂きました。

「Developments in Pharmacophore Modeling」

Alain Deschenes, CCG

CCG社におけるファーマコフォア関連の開発状況についてご紹介しました。

MOEの次バージョンでは、ファーマコフォア関連機能が大幅に向上します。ファーマコフォア



スキームをユーザが変更できるようにし、より自由なファーマコフォアモデルが構築できるようになります。それに合わせて、ファーマコフォア検索の際には、アノテーションを事前に計算しておかなくても、計算してある場合と同程度のスピードで処理するように改善されます。

また、新しくLinkerフィーチャが追加され、受容体のリガンド結合サイトにおいてフラグメントを相互作用部位に配置し、フラグメントをつなぐリンカを検索することができるようになります。

「Fragment Based De Novo Design」

Marcus Gastreich, BioSolveIT

BioSolveIT社は、多くのSBDD、LBDD分野のツールをリリースしており、その製品は既に全世界で広くご活用頂いております。



本セッションでは、ドッキングシミュレーションツールであるFlexSIS、フェージ類似構造検索を行うFTreesシリーズ、構造依存de novoデザインプログラムであるFlexNovoなど、多くの製品をご紹介しました。なお、MOEの次バージョンでは、FlexSISへのインターフェースが搭載されます。

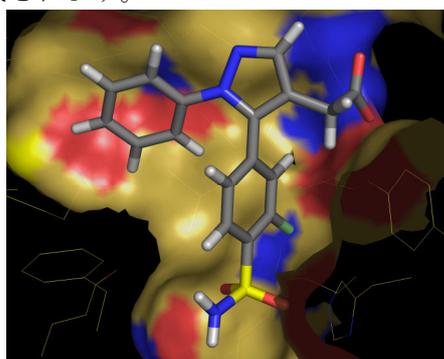


図1 FlexNovoによるCOX2阻害剤のデノボデザイン

招待講演(2) 「A few Tips for Target-Based Drug Discovery」

東海大学医学部
平山 令明先生

本講演では、平山先生が独自に開発されたPLB (Property for Ligand Binding) 指数¹⁾による受容体のリガンド結合部位探索と、結合部位の特徴から活性化化合



物をスクリーニングする手法であるAlpha Site Filter法²⁾について発表して頂きました。

PLBは、多くのdrug-likeな低分子化合物と受容体との複合体構造を精査し、そのデータを元にして、結合部位におけるアミノ酸の特徴から、結合部位を予測する方法です。比較的簡単な方法で、精度良く標的分子中における化合物の結合部位を予測できた例についてご講演されました。

また、Alpha Site Filterでは、受容体構造を反映するアルファサイトの3次元情報と、リガンドの2次元構造情報との相関を詳細に解析することによって、化合物データベースから、標的分子に結合すると予測される化合物を探索した例についてご講演して頂きました。

Reference:

- 1) S. Soga, H. Shirai, M. Kobori and N. Hirayama, *J. Chem. Inf. Model.*, 47, 400-406 (2007)
- 2) H. Muta and N. Hirayama, *J. Chem. Inf. Model.*, submitted

「Assignment of Protonation States and Geometries to Macromolecular Structures Using Unary Quadratic Optimization」

Paul Labute, CCG

Unary Quadratic Optimization (UQO)を使ったタンパク質中のアミノ酸残基への水素付加について解説しました。UQOは、線形多項式などで単純に解けない問題 (NP-hard) に適用されるアルゴリズムです。タンパク質中の水素付加状態などの非常に多くの取り得る状態から、最適な状態を探索することなどに向いています。



本講演では、静電ポテンシャル項とGB/VI溶媒和エネルギー項からなる ΔG_{ele} を最適化することによって、最適な水素付加の状態を探索する機能について解説しました。

なお、この水素付加の機能は次バージョンのMOEに搭載されます。またUQOによる関数最適化エンジンもSVL関数として提供されるので、ユーザはUQOを使った独自のアルゴリズムを開発することができます。