

# MOE 2007.09 新機能紹介

昨年11月にMOEの最新版であるMOE 2007.09がリリースされました。最新版では実験研究者向けツール、立体構造に基づく分子設計、タンパク質立体構造解析、ファーマコフォア検索、化合物データベースの処理、サードパーティ製品インターフェースといったアプリケーションに機能強化が図られています。

ここでは、今回のバージョンアップにおける新機能を紹介します。

## 実験研究者向けツール

### ◆MOE/webの改良

MOE/webを利用すると、MOEのアプリケーションやSVLプログラムを、ウェブブラウザから簡単に実行することができます。今回MOE/webのアーキテクチャが大幅に改良され、より高度な機能が追加されました。また、メニューレイアウトは見やすく改良されました(図1)。

- **Database Browser:** SDまたはMDBファイルの内容をウェブブラウザで表示
- **Small Molecule Properties:** スケッチした化合物の物理化学的特性を計算し、drug-likeness、lead-likenessを予測
- **SD Filter:** サーバにSDファイルをアップロードし、washとフィルタリングを実行

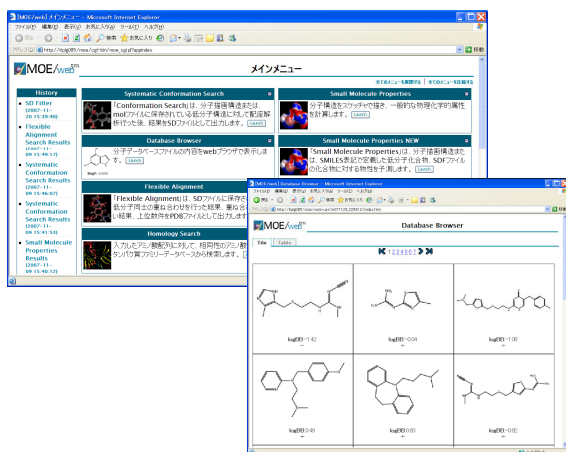


図1 MOE/webメインメニューとDatabase Browser画面

### ◆LigX (対話型ドッキングインターフェース)

LigXは、活性サイト中のリガンドの構造最適化を行うための新しいグラフィカルユーザインターフェースです。ボタンバーの「LigX」ボタンを押すと、関連機能を順に並べた専用のボタンバーに変わります。LigXには以下のような機能があります。

- 水素原子付加、構造最適化計算等の分子構造の前処理

- 分子表面と相互作用部位の観察
- 対話的なりガンドの改変とリガンドを含む結合部位近傍の構造最適化計算
- 分子量、logP、MM/GBVI結合エネルギー、pKi等の分子特性のモニタリング

### ◆リガンドタンパク相互作用2次元解析

複数のリガンド、タンパク質を同一の2次元表示パネルで表示し、相互作用の比較ができるように改良されました。

## 立体構造に基づく分子設計

### ◆Protein Ligand Interaction Fingerprints (PLIF)解析

PLIFの作成と解析のための機能が追加されました。この機能は、複合体のリガンドとタンパク質との相互作用を残基単位のフィンガープリントにコード化し、以下の解析を行います(図2)。

- 出現頻度の高い残基-リガンド間の相互作用のフィンガープリントをバーコード表示
- フィンガープリントの比較により、生物学的な活性と関連する相互作用を容易に特定
- 相互作用のヒストグラムを計算
- 相互作用タイプでコード化されたリガンドダイヤグラムを2D表示

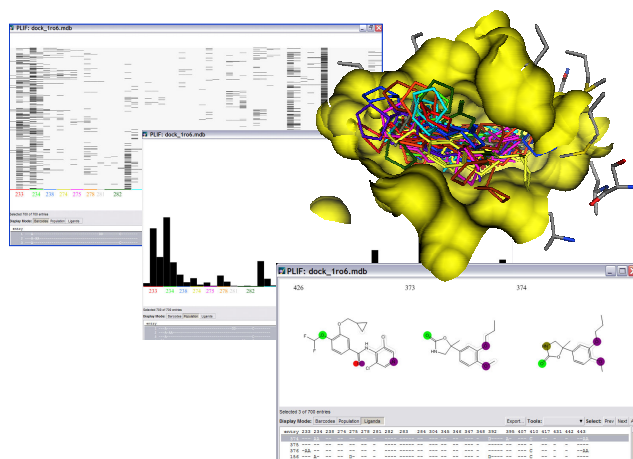


図2 PLIFバーコード表示、ヒストグラム表示、ダイヤグラム表示

## ◆分子動力学計算の改良

温度・圧力の制御方法として、Nosé-Poincaré-Andersen法に加え、Nosé-Hoover-Andersen法、Berendsen法が選択できるようになりました。

## ◆ドッキングシミュレーションの改良

新しい配置法、スコアリング関数の追加が行われました。中でも、Flex\*という新しい配置方法が追加され、MOEからBioSolveIT社のドッキングプログラムFlexSISを実行することが可能になりました（FlexSISについての詳細は4ページをご覧ください）。

また、分子力学計算による配置後の最適化や、MOE/smpの導入による分散処理も可能になりました。

## タンパク質立体構造解析

## ◆ホモロジーモデリング

以下のような改良が行われました。

- ・多量体モデリング

抗体などの多量体のモデリングが可能になりました。

- ・GB/VIスコアリング

中間構造に対してGB/VI仮想溶媒和モデルによりスコアを計算し、その値を出力します。van der Waals、クーロン、GB/VIエネルギーをデータベースに出力します。

- ・ジオメトリーチェック機能の強化

モデル構造構築の際にループ部分のペプチド結合が *cis* 構造を取らないように拘束をかけます。中間構造は、主鎖の結合長、結合角、二面角、( $\phi$ ,  $\psi$ )の組み合わせをチェックし、異常値情報を出力します。また、ラマチャンドラランプロットやProtein Reportを統合し、構造の妥当性の検証が一貫して行えるようになりました。

## ◆水素原子付加状態の最適化

Protonate 3Dという新しい機能は、GB/VI仮想溶媒和モデルを考慮し、タンパク質立体構造のイオン化の状態や水素原子付加した構造を最適化します。

## ファーマコフォア検索

## ◆スキームの改良

従来の複数のスキーム（官能基特性のセット）を一つに統合しました。SMARTSパターンによるフィーチャのカスタマイズが可能となりました。

## ◆母核構造探索機能の追加

分子の置換部位と対応する原子の位置に、新しいLinkフィーチャを配置したクエリを用いることで、母核の探索が可能になりました（図3）。

## ◆フラグメントデータベースの追加

ベンダーカタログや医薬化学の文献から得た約100万件の分子から収集した約21,000件のリンカや母核構造を保存したデータベースが追加されました。

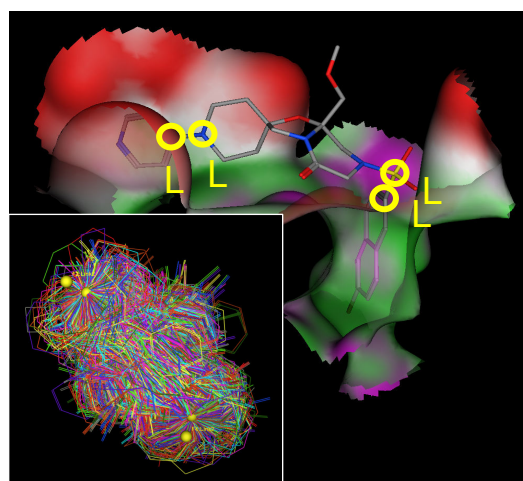


図 3 Linkフィーチャと検索された母核構造

## ◆On the Fly 検索の高速化

ファーマコフォア検索において、On the Fly 検索が高速化され、アノテーションの事前計算が不要となりました。複数の配座を1エントリに圧縮する技術と併せ、大幅なファイルサイズの削減を実現しています。

## 化合物データベース処理

Washに互変異性体を発生させる機能や3次元構造を考慮した2次元化の機能が追加されました。

SDファイルパイプラインコマンドツールでは、sdsortに元のファイルに存在しない新規分子を抽出する機能が追加され、sdwashに元分子の保存、互変異体の列挙等の新しいオプションが追加されました。

## 新規サードパーティ製品インターフェース

BioSolveIT社FlexSIS & FlexSIS-Pharm（ドッキング）、SCC社MOPAC2007（半経験的分子軌道法）、Molecular Networks社CORINA（分子の3次元化）等の他社製品へのインターフェースが追加されました。