

MOEフォーラム2009 開催報告

7月8日に東京大手町サンケイプラザにてMOEフォーラム2009を開催いたしました。フォーラムでは国内外でご活躍されている先生方に最新のMOE活用事例をご紹介いただき、来場されたユーザの方々と活発な議論が交わされました。開発元CCG社からはMOE次期バージョンに搭載予定の新機能が発表され、MOEの活用範囲がさらに広がる適用事例が紹介されました。



招待講演

1. 「MOE SVLを用いた分子設計事例」

東レ株式会社
谷村 隆次 様

MOEのRECAPルールを利用した*de novo*分子設計ツールと、遺伝的アルゴリズムを組み込んだ3D-QSARの重ね合わせ探索ツールの開発およびその高い成果をご紹介いただきました。MOEのプログラミング言語であるSVLの柔軟な言語仕様に加え、MOEの既存機能を組み込むことによって、目的に応じた高度なツール開発が行えることが示されました。



2. 「相互作用記述子を用いた予測システムMUSESの構築とインシリコスクリーニングへの応用」

独立行政法人理化学研究所
本間 光貴 様

ドッキング結果を基に活性判別モデルを作成する予測システムMUSESについて、その構成と検証結果をご紹介いただきました。様々なツールを統合して非常に高い判別精度を実現したシステムのうち、ドッキング結果に含まれる多様な相互作用の抽出を担うプロセスはMOEのSVLプログラムで構成されていました。



3. 「Evaluation of Methods to Calculate pKa

Values of Small Organic Compounds」

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co KG
Dr. Thomas Fox

QSAR解析や医薬分子のフィルタリングに重要な化合物のpKa予測について、様々な手法をアニリン、カルボン酸、フェノールなどの化合物セットに適用し、その特長と精度を発表されました。最も精度の高いツールについて、MOEをフロントエンドとして利用するためのインターフェイスの開発と適用例についてご紹介いただきました。



MOE2009搭載予定の新機能

1. Methods for Structure Based Scaffold

Replacement
Chemical Computing Group Inc.
Elizabeth Sourial

新しい構造ベースの母核置換の機能が追加されます。検索する母核から置換基への結合方向をベクトルで容易に指定でき、ファーマコフォアや受容体形状といった条件を追加して検索を行うことができます。検索結果は自動的に置換基と結合され、得られた候補化合物が受容体構造に適しているかといったスコアに加え、合成に適しているかどうかといった評価も得られます。あわせてフラグメントデータベースの再構築も行われ、430万分子から合成ルールや互変異性体を考慮し抽出された80万フラグメント1650万配座が収録されます。発表ではキナーゼと阻害剤の複合体構造(PDB ID: 1KV2)に対する適用事例が紹介されました(図1)。



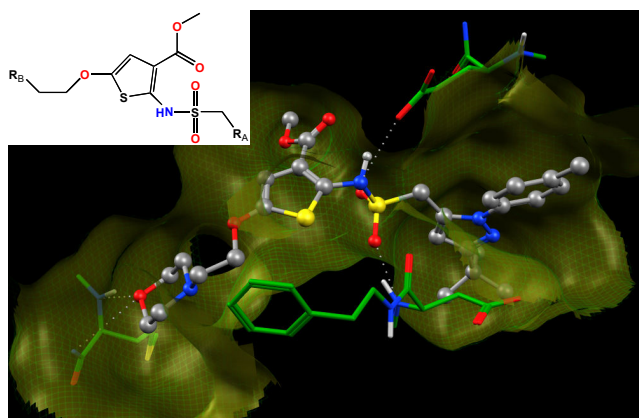


図 1 母核置換機能による検索結果例。検索結果(2D図)によるリガンド候補化合物の構造(Ball & Stick表示)と受容体構造(Stick表示, 表面)

2. LowModeMD: Conformational Search of Small Molecules, Macrocycles and Protein Loops

Chemical Computing Group Inc.

Paul Labute

分子動力学法を応用した新しい配座解析の手法が搭載されます。これまで配座解析に長時間を要した環状分子や、分子全体の形状が安定性に大きく関わる分子について、効率的に安定配座を抽出できるLowModeMD法が紹介されました。この手法は分子内での結合の振動モードを解析し、モードの低い結合パラメータを変動させる初速度を与えた分子動力学計算を行うことで、効率よく多様な安定配座を発生させます。発表ではCyclododecaneや環状ペプチドなど様々な化合物に対する解析事例や、タンパク質のループ構造への適用例などが紹介されました(図2,3)。

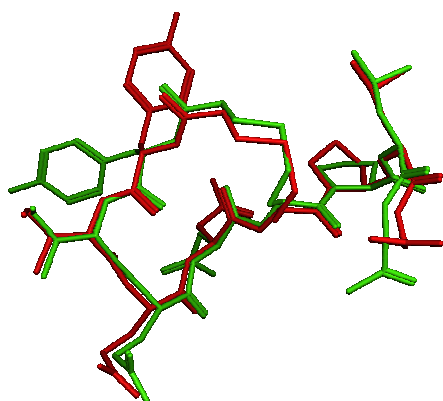


図 2 9残基のポリペプチドβ-mercaptopropionate-oxytoxinのX線結晶構造(赤, PDB ID: 1XY1)とLowModeMD法により得られた最も近い配座(緑, RMSD=0.9Å)

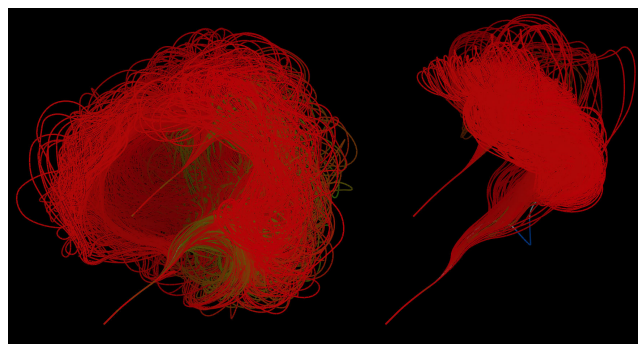


図 3 タンパク質のループ構造(PDB ID: 2RTD, Leu110..Gly126)に対するサンプリング結果の比較。LowModeMD法による1500配座(左)と、通常分子動力学計算による1500配座(右)

このほか、展示デモでは一新されたグラフィックス機能をご紹介しました。原子やリボン構造はより精細かつ高速に描画されるようになり、また様々なレンダリング効果が実装され、より印象的な表現が可能になります(図4)。

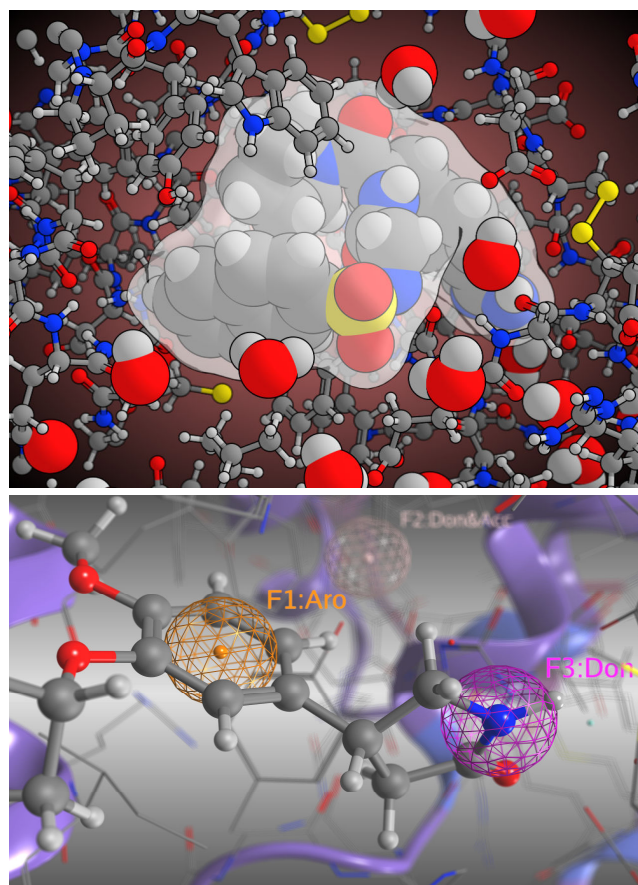


図 4 MOE2009によるレンダリング効果を適用した分子表示の例。複数の効果を同時に適用することも可能。
Schematic効果(上):分子構造や表面形状の輪郭を描画。
Focus効果(下):指定した焦点からずれた位置に存在するものをぼかした描画。