

MOE -3D-QSARモデル自動構築ツールAutoGPA-

CoMFA法[1]に基づいた3D-QSARモデルを自動構築するMOEのアドオンプログラムAutoGPAを開発しました。AutoGPAは複数の活性分子からファーマコフォアに基づく様々な重ね合わせを作成し、それら全ての3D-QSARモデルから最良モデルを選択します。さらに、得られたモデルを利用した大規模化合物ライブラリーのスクリーニングや、リガンドの対話的なデザインが可能です。AutoGPAにリガンド構造と活性値を入力するだけで、良好な3D-QSARモデルを容易に利用することができます。

CoMFA法

Ligand-based drug design(LBDD)手法の一種である3D-QSAR法は、分子の立体的な特性を利用して活性との相関式を構築する方法です。1988年に発表された Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)法[1]は、代表的な3D-QSAR法の1つです。CoMFA法では、空間上に格子点を配置して、各格子点上のプローブ原子(sp³炭素, +1.0クーロン)に対する活性化合物のファンデルワールス(vdW)および静電ポテンシャルを記述子として利用します。受容体構造が存在しない状況でも、結合ポーズ様に重ね合わせられた活性化合物を入力すると、活性に重要な相互作用ポテンシャルとその位置を的確に捉えた精度の良い3D-QSARモデルを得ることができます。

AutoGPAのアルゴリズム

LBDDにおいてCoMFA法は非常に効果的な手法ですが、結合ポーズに関する情報がない状態では、入力する重ね合わせの妥当性の判断が難しいという問題があります。そこで今回開発したAutoGPAでは、多様な結合ポーズの候補となる重ね合わせから最良の3D-QSARモデルを与えるものを選択することで、良好なモデル構築の自動化を実現しました。重ね合わせの構築には、MOEの Pharmacophore Elucidation機能を活用することで、活性分子に共通な特性の立体配置を基準とした多様なファーマコフォアベースの重ね合わせを算出することができます。得られた様々な重ね合わせの全てに対してCoMFA法に基づく Grid Potential Analysis(GPA)法によるモデルを構築し、最良の3D-QSARモデルを選択するとともに、その重ね合わせの基準とする最適のファーマコフォアの情報も得られます。

[1] R.D. Cramer, D.E. Patterson, J.D. Bunce, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5959–5967.

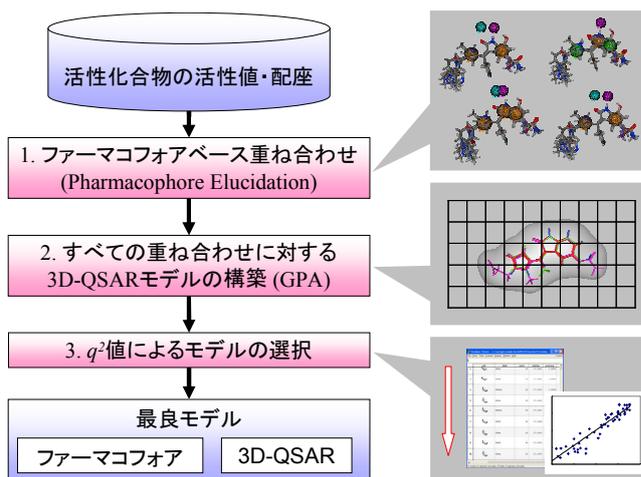


図1 AutoGPAのフローチャート

GPAモデル

得られた3D-QSARモデルから、活性に影響の大きいポテンシャルの位置をグラフィカルに表示することができます。モデルは静電ポテンシャル、vdWポテンシャルの各QSAR式での係数に加え、vdWポテンシャルの許容範囲から算出した重ね合わせ形状からなり、ファーマコフォアモデルや配置された分子をあわせて表示することでモデルを容易に理解できます(図2)。

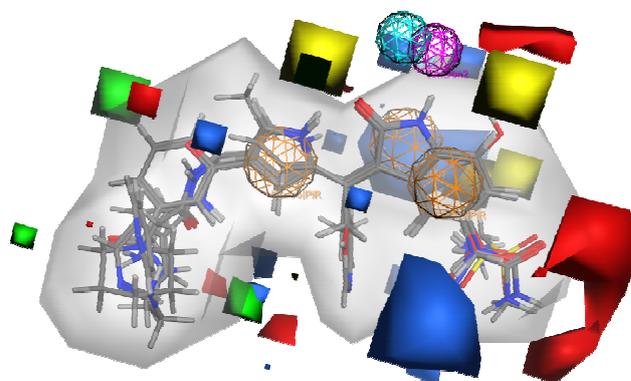


図2 3D-QSARモデルとファーマコフォア表示例

重ね合わせ分子周辺に表示された領域の種類
 青/赤: 静電ポテンシャルに対する係数+/-
 緑/黄: vdWポテンシャルに対する係数+/-
 灰: 重ね合わせ形状

AutoGPA適用例

CoMFA法に基づく3D-QSARモデルと受容体の立体構造が報告されている3-Phosphoinositide dependent kinase-1(PDK1)阻害剤56化合物[2]の配座解析データ(2,543配座)をAutoGPAへ適用した例をご紹介します。10種のファーマコフォアベースの重ね合わせから自動構築された最良のモデルは $q^2 = 0.75$ と、文献で報告された母核構造ベースの重ね合わせから構築されたモデルの $q^2 = 0.74$ や、ドッキングポーズをテンプレートとした重ね合わせから構築されたモデルの $q^2 = 0.73$ に匹敵する良好な予測性を示しました。また、このモデルは実際の複合体の結合サイトのもつ相互作用をよく再現したものでした(図3)。

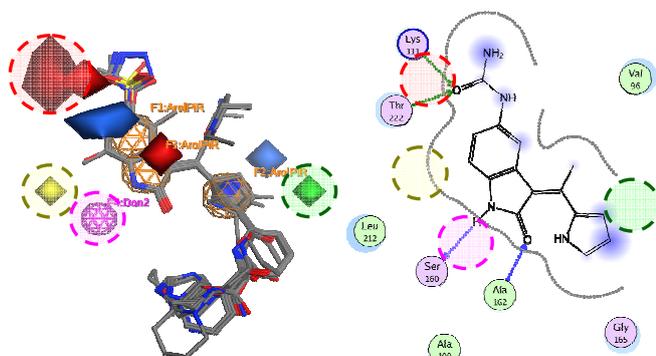


図3 自動構築された3D-QSARモデル(左)と実際の複合体構造(PDB: 2PE1)から描画した相互作用図(右)破線円はモデルの示す領域が複合体の相互作用位置に一致した部分。

大規模ライブラリーに対する3D-QSARモデルの適用

AutoGPAから得られたモデルは、これまで難しかった大規模化合物ライブラリーの3D-QSARによるスクリーニングに適用できます。スクリーニングツールでは、モデル構築時の重ね合わせの基となったファーマコフォアを再利用することで、化合物を高速に分類・配置し、その配置のまま3D-QSARによる評価を行います。テスト活性化合物[2]とDrugBank[3]、DUD Decoys[4]からなる計11万化合物(770万配座)のライブラリーに対して図3のモデルを適用した結果、72分(Intel Core i5 2.66GHz)で98の化合物が抽出されました。14個全てのテスト活性化合物が $r_{pred}^2 = 0.83$ の精度で予測され、また様々な母核構造をもつ84化合物が得られました。

モデル上でのリガンドデザイン

3D-QSARモデルの形状や重要なポテンシャル位置を確認しながらの対話的なリガンドデザインを実現するツールも提供します。専用の分子編集パネルで置換基を付加すると、自動的に二面角を回転させて内部エネルギーと予測活性値のプロファイルが計算され、適した二面角が選択されます(図4)。任意の二面角を同様にプロファイルすることも可能です。編集した分子構造は予測活性値や元の分子構造との内部エネルギー差とともに保存されますので、良好な分子を選抜したり、MOEの豊富な解析機能でさらなるフィルタリングやQSAR解析を行うことができます。

お問い合わせ

MOEの保守契約をされている国内ユーザー様を対象に、無償でAutoGPAプログラムをご提供します。ご希望の方は弊社までお問い合わせ下さい。

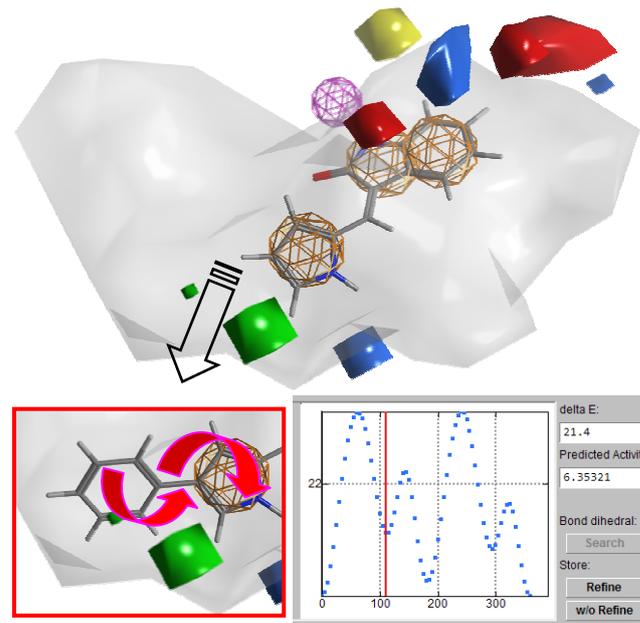


図4 リガンドデザインツールでの置換基付加

付加されたフェニル基との結合二面角(左下図)を回転させ、内部エネルギーの分布を表示(右下図)。エネルギー極小を示す角度のうち最も予測活性値が良好だった二面角が選択され、赤線で表示される。分布グラフをクリックすることで明示的な二面角の指定や、それぞれの角度での予測活性値の確認も可能。

- [2] M.D.M. AbdulHameed, A. Hamza, J. Liu, C.-G. Zhan, *Chem. Inf. Model.*, 2008, 48, 1760–1772.
- [3] D.S. Wishart, C. Knox, A.C. Guo, D. Cheng, S. Shirivastava, D. Tzur, B. Gautam, M. Hassanali, *Nuc. Acids. Res.*, 2008, 36, D901–D906.
- [4] N. Huang, B.K. Shoichet, J.J. Irwin, *J. Med. Chem.*, 2006, 48, 1760–1772.