



CHEMICAL  
COMPUTING  
GROUP INC.

# MOE: LigX マニュアルリガンド設計

MOE 2010.10には、受容体-リガンド複合体の相互作用解析を一連の流れとして直感的に操作できるLigXボタンバーが標準搭載されています。データの読み込みから解析に必要な前処理、相互作用図の表示といった一連の流れは、ボタンを順に押していくことで簡単に操作できます。LigXにはさらに、リガンド設計のための詳細な活性部位解析やリガンド構造編集に応じた対話型の特異・親和性予測機能が搭載されています。

## ■前処理の一括実行

複合体構造の多くはX線結晶構造解析から得られており、ほとんどの場合は水素原子の座標が不足しています。このため、活性部位の詳細な解析には、適切な水素付加を行い、あわせて水素付加によるひずみの緩和や不要な溶媒分子の除去を行う必要があります。また、リガンド設計の準備として活性部位以外の受容体構造の固定やエネルギー極小化計算時の座標拘束などの処理も必要になります。LigXには、これらの前処理を漏れなく一括して実行するためのボタンと設定パネルが搭載されています。

## ■活性部位解析機能

2D相互作用図の描画、活性部位への注目表示、活性部位表面やリガンド表面形状の表示といったMOEの標準的な解析機能もボタンバーに登録されており、簡単に目的の情報を表示できます。また、MOE 2010.10ではCH- $\pi$ や水素結合などの相互作用の強さを表示して、より相互作用に重要な部分構造を推測できます。

さらに、複合体中のリガンド構造に含まれるひずみを評価するための機能として、受容体の存在しない状況での極小化構造を比較表示する機能も追加されています。

## ■リガンド設計支援機能

MOE 2010.10では複合体構造からリガンドの構造展開を行い、自動的に新規リガンドを提案するMedchem Transformation機能に加え、LigXによるマニュアルでのリガンド設計支援機能も充実しています。

### ■Ligand Properties

設計中のリガンドについて各種記述子による特性値と親和性スコアを対話的に表示する機能です。変更と同時に特性値が更新され、設計したリガンドの毒性や合成可能性などをすぐに確認できます。親和性スコアはエネルギー極小化計算の完了時に自動的に表示されます。

### ■Ligand R-Vectors

リガンドの水素原子をメチル基に置換した際の立体障害から空間的余裕を評価し、置換可能な水素位置に薄緑の矢印を表示します。ポケット構造を充填するリガンド改変の際など、置換基付加の候補となる水素を容易に把握できます。

### ■Builderによる付加置換基の二面角チェック

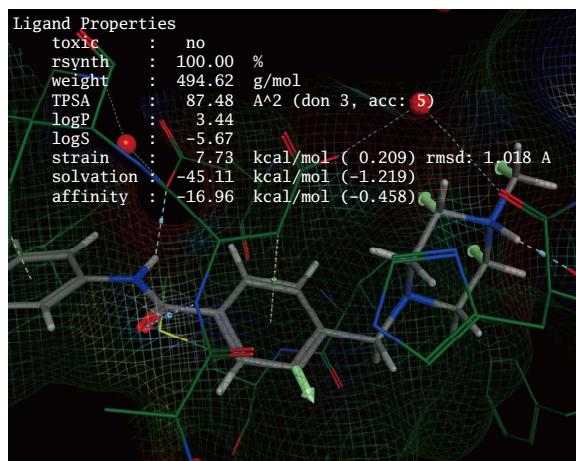
置換基を付加した際の二面角を評価し、より安定な配座となる二面角となるように置換基を付加します。これにより、リガンド改変の際にもポケット構造との衝突が小さい二面角が選択されます。

## LigXの対話的インターフェース

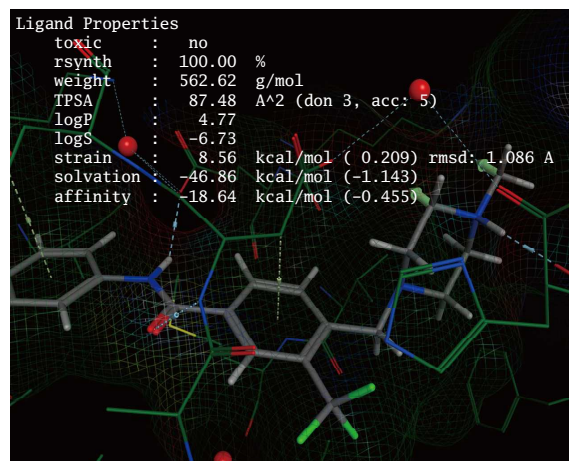
PICK UP!

リガンドの各種特性と毒性・合成可能性スコア(toxic, rsynth)、受容体ポケット構造との親和性スコア(solvation, affinity)はリガンド分子の改変にあわせて自動的に再計算される。置換基を付加可能な空間的余裕のある水素原子には矢印を表示。図はキナーゼ阻害剤の改良例(左図: 改変前の元構造、右図: 実際の阻害能の向上\*<sup>1</sup>も確認されている親和性スコアが改善した改変後の構造)。

\*<sup>1</sup> T. Asaki, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1421-1425.



Bcr-Ablキナーゼ-imatinib複合体 (PDB: 1IEP)



CF<sub>3</sub>付加により阻害能の向上した誘導体\*<sup>1</sup>