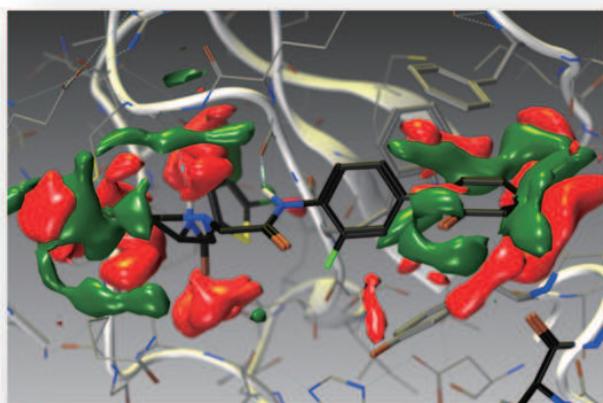


## 統合計算化学システム

## MOE 2011.10 リリース

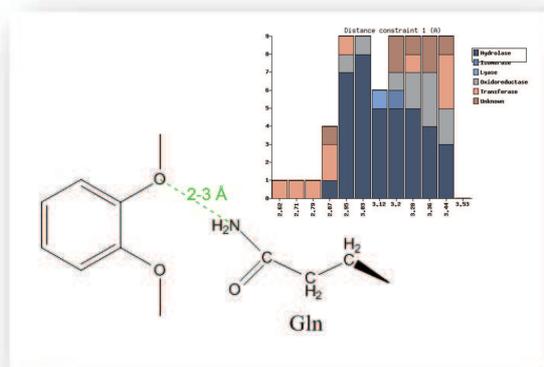
## タンパク質立体構造情報データベース

## PSILO 2011.09 リリース



MOE 2011.10 では、3D-RISM 法による水分子の配置予測や、タンパク質モデリング関連機能の大幅な機能向上など多数の機能追加・向上がなされました。詳細については2ページの記事をご覧ください。

PSILO 2011.09 では、3D 相互作用検索の統計情報表示や任意のタンパク質ポケット構造をクエリーとした類似ポケット検索、ドラッグライクポケットの検索などの新機能が追加されました。詳細については4ページの記事をご覧ください。



## Contents

## 新製品情報

統合計算化学システム	MOE 2011.10 リリース	2
タンパク質立体構造情報データベースシステム	PSILO 2011.09 リリース	4
創薬支援ツール	結合自由エネルギー推算ツール「Hyde」リリース	5
情報化学システム構築ツール	Daylight 製品新バージョンリリース	6

## 技術情報

電子ノートブック	E-WorkBook Suite 新バージョンリリース予定	7
技術計算プログラム開発環境	Mathematica8 による顕微鏡画像処理のご紹介	8
化学データ可視化解析ソフトウェア	CIMPL: ChEMBL データベース検索機能のご紹介	9
詳細化学反応解析支援ソフトウェア	CHEMKIN: アンモニア分解法による水素生成反応	10

## セミナー情報

材料設計支援統合システム	Materials Design 社米国ユーザー会出席報告	12
--------------	-------------------------------	----

統合計算化学システム

# MOE 2011.10 リリース

統合計算化学システムMOEの最新版MOE 2011.10がリリースされました。3D-RISMによる溶媒の配置や効果を考慮した結合サイトの解析機能をはじめ、ハロゲン結合の検出が可能な相互作用モデルや複合体向けの新しい力場の追加など、より詳細な相互作用の評価を可能にする様々な新機能が追加されました。さらに、X線結晶構造データの事前処理ツールの搭載や、アミノ酸配列の表示・操作機能の大幅な拡張により、タンパク質解析の操作性が飛躍的に向上しています。標準搭載されている各種データコンテンツにはGPCRデータベースが追加され、立体構造のブラウジングや配列アラインメントの改善に利用できます。

## ■3D-RISMによる溶媒効果の解析

相互作用における水溶媒の影響をより詳細に解析するため、3D-RISM法に基づく水の密度分布と溶媒効果のエネルギー評価マップを算出する機能が追加されました。3D-RISM法では、溶質に対する溶媒分子の密度分布を統計力学的に算出します。これにより、分子や結合サイト周辺における水和構造(図1左)や水溶媒の結合自由エネルギーを予測できます。これまで詳細な水分子の配置解析には分子動力学法などによる長時間の計算が必要で、また結合自由エネルギーの評価は困難でしたが、3D-RISM法ではポケット構造に対する計算を数分で完了し、さらにその密度分布からアンサンブルとしての水の結合自由エネルギー評価を行えます。

受容体とリガンド、そして複合体構造からそれぞれ算出される水溶媒の結合自由エネルギー分布から導かれる脱溶媒ペナルティマップでは、相互作用形成に対する以下のような溶媒の影響をとらえることができます。(図1右)

- (a) 水分子によるリガンド-受容体間のブリッジ効果
- (b) 疎水性ポケットに対する脱溶媒効果
- (c) 水素結合の形成に必要な脱溶媒効果

3D-RISMによる解析から、水分子の配置予測や結合への寄与、また脱溶媒によるペナルティを考慮した水素結合の評価を行えます。

## ■新しい相互作用モデル

拡張Hückel法に基づく新しい相互作用モデルにより、相互作用エネルギーの精度の向上に加え、これまで検出の難しかったハロゲン結合やCH...O水素結合、S...O間相互作用を認識できるようになりました。相互作用の評価には拡張Hückel法による高速な量子化学計算により軌道や置換基効果を考慮した電荷の割り当てが行われ、分子系の変化にあわせてリアルタイムに更新されます。

## ■複合体向けPFROSST力場

タンパク質-リガンド複合体のエネルギー評価に適した新しい力場PFROSSTが追加されました。PFROSSTは生体高分子向けのAmber10力場に、広範な低分子に対応する力場パラメータparm@frosstを追加して作成された力場です。parm@frosstは現時点ではその精度などについての文献はありませんが、Merck-Frosst社にて20年来に渡って開発され、実際のシミュレーション研究に使用されてきた低分子パラメータです。あらかじめ専門家により調整されたパラメータをもつPFROSST力場を利用することで、ドッキングや分子動力学計算、リガンドを配置したホモロジーモデリングなど、タンパク質と低分子の両方を含む様々な系でより高精度のエネルギー計算が可能になります。

### 結合サイト周辺における水溶媒の3D-RISM解析

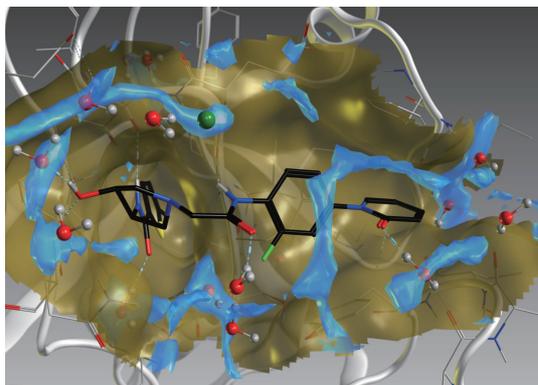
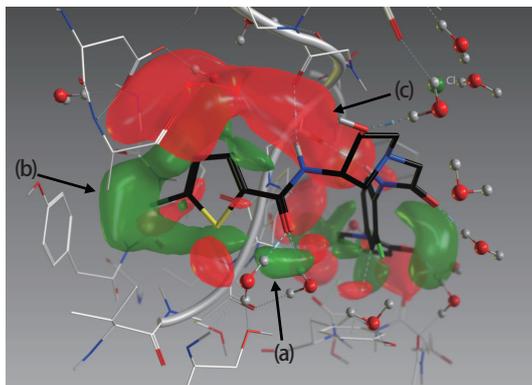


図1: 3D-RISMによるFactor Xa (PDB: 2VWN)結合サイトの解析例  
 左: 水の酸素原子の密度分布 (PDB立体構造より算出)  
 青: バルク水溶媒密度に対する酸素密度比=4の領域

### PICK UP!



右: 脱溶媒ペナルティマップ (Lig XIによる前処理構造より算出)  
 緑: 溶媒効果が相互作用に寄与する領域 (a)ブリッジ効果 (b)疎水性相互作用  
 赤: 溶媒効果が相互作用を妨げる領域 (c)水素結合形成に脱溶媒を要する領域



## ■ Sequence Editorの刷新

新たな機能と多彩な情報表示を実現するため、Sequence Editorが再設計されました。注目すべき変更点として以下のようなものがあります。

1. 配列の拡大・縮小や折り返し表示ができるようになりました。これにより大きなデータの扱いやすさが格段に上がりました。
2. 配列に対しGPCR、キナーゼ、抗体のアノテーションを付けたり拘束をかけられるようになりました。配列に対しアノテーションによる色付けを行うことで、それぞれの領域の位置が一目でわかるようになります。またアノテーションに基づく拘束をかけることによりアラインメントの精度が向上します。
3. 相同性のある配列を並べて配置した際、種々のコンセンサスモデルを表示できるようになりました。二次構造やC $\alpha$ のRMSDのグラフ表示、Clustal-Xのコンセンサスルールが適用できます。これらは配列を動かすとリアルタイムに表示が変更されるため、手動アラインメントを行う際にも役立ちます。
4. 構造またはアラインメントに変更があった場合、即座に対応する動的な配列の着色ができるようになりました。
5. タンパク質間の残基/部分配列の移植がSequence Editorを介し、容易に行えるようになりました。フラグメント配列をコピー&ペーストするだけで、配列を移植した構造モデル構築を行えます。

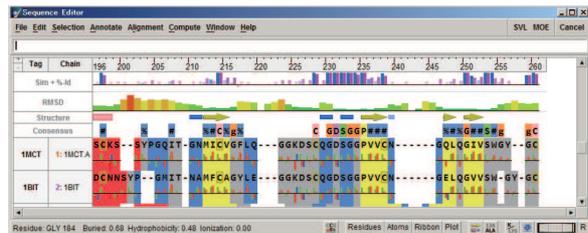


図2: 新しいSequence Editor

## ■ タンパク質立体構造の前処理ツール

X線結晶構造解析等で得られたタンパク質構造に対し、生体高分子シミュレーションの前準備を行う機能が追加されました。原子欠損や末端処理といった問題を検出し、適切な構造を作成するためのツールが搭載されています。このアプリケーションの機能は次の3つからなります。

### ■ 力場計算のためのタンパク質構造の前処理

問題のある構造に対して、修復を行います。例えば欠損原子等構造異常の可能性のある箇所を抽出し、欠損原子を補った構造と置き換えます。リストアップされた異常箇所に対し手動で候補構造を指定し修復することも可能です。

### ■ 原子衝突の確認

ファンデルワールス接触している原子を検出します。

### ■ イオン化・水素付加状態の調整

イオン化状態・互変異性・フリップの設定を行う機能です。MOEのProtonate3D機能はフリップのある残基や荷電残基に対し、最適な状態を算出します。このツールを使用することで、Protonate3D計算に考慮される残基がリストアップされ、系の計算条件としての残基状態を容易に指定することができます。

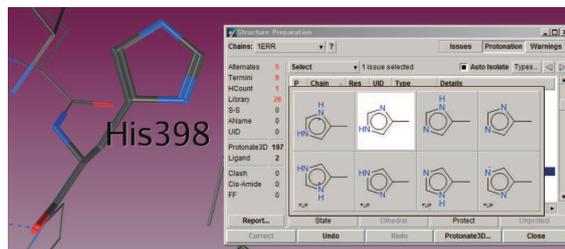


図3: His残基のフリップの選択

## ■ GPCRデータベース

GPCR解析に重要な情報を網羅的に収載したデータベースコンテンツが追加されました。薬剤のターゲットとして重要なClass Aの構造については、膜貫通(TM)ヘリックス領域で重ね合わせ済みの構造が収載されています。そのデータベースに対し専用ブラウジングツールを用いることで構造差を詳細に観察することができます。また、GPCR アノテーション機能により、配列に対しGPCR配列の同定およびアノテーションの付加を行います。さらに、GPCR配列のアノテーションからGPCRのTMヘリックス領域に拘束をかけることによって、GPCRのアラインメント精度の向上に役立ちます。

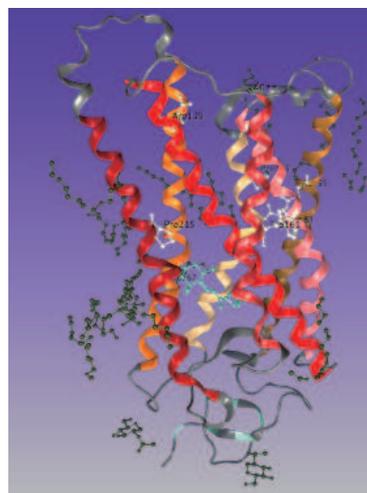


図4: GPCRブラウザーでの表示例