

統合計算化学システム

# MOE 2012.10リリース

統合計算化学システム MOEの最新版 MOE 2012.10がリリースされました。タンパク質工学/ペプチドデザイン機能をはじめとした各種配列・構造解析機能が追加され、タンパク質の解析機能がより一層充実しました。また、新たな力場Amber12:EHTの搭載により、更に幅広い分子に対して解析が可能になりました。反応ルールベースのコンビナトリアル合成機能や、Energy Minimizeの刷新、操作性の向上など、実験研究者の視点に重点を置いた改良がされました。本稿では代表的な新機能や更新内容を紹介します。

## ■タンパク質工学/ペプチドデザイン機能

タンパク質やペプチドを対象とする研究を強力に支援する様々なツールが搭載されました。変異体構築や物性推算、表面解析を行えるツールを利用して、目的の物性を示す変異体やペプチドの設計、また実験結果の考察を行うことができます。

### ■Alanine Scan

タンパク質の残基を網羅的にアラニンに変異させてタンパク質の安定性のホットスポットを検出します。

### ■Disulfide Scan

ジスルフィド結合を形成可能な残基ペアを探索してタンパク質を安定化するCys変異候補部位を予測します。

### ■Resistance Scan

1塩基の変異により発生しうる変異体を網羅的に作製し、1塩基変異の影響を予測します。

### ■Residue Scan

任意の残基種への点変異あるいは複数箇所の変異を導入したタンパク質の変異体を網羅的に作製し、目的の性質をもつ変異体を構築します。

### ■Sequence Design

環境に対して最も安定な候補配列を算出します。主鎖構造と周辺環境分子に対し、膨大な側鎖候補の組み合わせからUQOアルゴリズムを用いた効率的な安定構造の予測を行います。

各種スキャン・デザイン機能からは該当する変異体の安定構造に加え、熱安定性変化、環境分子との親和性が算出されるため、目的とするタンパク質・ペプチド設計の指針や実験結果の解析に役立ちます。

## ■タンパク質の物性推算/表面解析機能

タンパク質の立体構造からその物性を予測する機能が搭載されました。形状に関するパラメーターだけでなく、溶解度や等電点、移動度など実験に関わる様々な物性を容易に算出できます。総電荷や双極子モーメント、ゼータポテンシャルなどについてはpH依存性のシミュレーションも可能です。

さらに、タンパク質間の相互作用解析に重要な表面解析を行うProtein Patch Analyzerが搭載されました。

凝集や多量体形成に影響する疎水性や電荷の集まった表面領域を検出し、グラフィックスとして表示できます。図1は1残基の変異がキナーゼの多量体形成能に影響する実験結果<sup>1)</sup>についてProtein Patch Analyzerの解析を行った例です。該当部位について、六量体を形成するタンパク質の結晶構造では正電荷表面が表れています(図1上)。これに対し、六量体を形成しない1残基変異体モデリングして解析を行うと正電荷表面が失われることが示唆されています(図1下)。

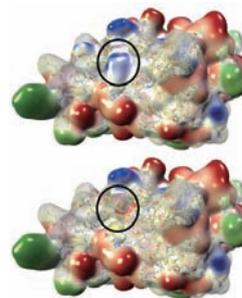


図1 一残基変異によるタンパク質表面パッチの差(黒枠)をProtein Patch Analyzerにより解析した図

## ■ドメインモチーフ検索

アミノ酸配列の類似性に依存しないタンパク質の構造検索機能として新しい手法ドメインモチーフ検索<sup>2)</sup>が利用できるようになりました。標準搭載のタンパク質立体構造データベースや、任意のタンパク質立体構造セットに対して、二次構造要素(SSE)による構造類似性検索を行います。SSEとは、タンパク質の二次構造の位置と方向(ベクトル)で定義される配列非依存的な情報です(図2)。検索では、タンパク質構造はドメインに分割され、それぞれのドメインに対して二次構造要素の抽出とマッチングが行われます。この手法により、既存の検索法では検出されない遠縁のタンパク質も検出できます。

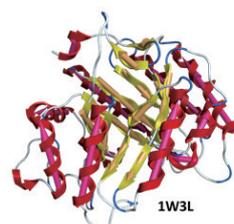


図2 二次構造モチーフ検索に用いられる二次構造要素(SSE)ベクトルの例

## ■新しい力場 Amber12:EHT

拡張ヒュッケル法 (EHT) に基づく原子タイプ非依存的な力場パラメーターの計算法が開発され、Amber12と組み合わせた力場Amber12:EHTが新たに搭載されました。

Amber12:EHT力場では、EHT法に基づいて各原子の  $\sigma$  および  $\pi$  電荷、部分的な  $\pi$  結合を計算し、それらを用いて結合伸縮、結合変角、ねじれ角などのパラメーターを動的に決定します。今までの原子タイプ依存的な力場では、共役や共鳴構造の計算で適切な構造が得られないケースがありましたが、EHTの搭載により、そのようなケースにおいても適切な安定構造が得られるようになりました (図3)。

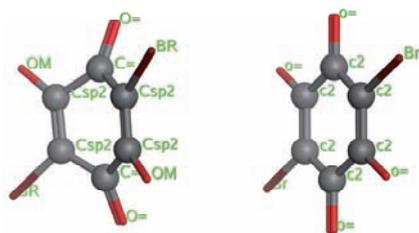


図3 複雑な共鳴構造をもつ分子の安定構造。  
左:既存の力場(MMFF94x)に基づいて算出された安定構造。  
右:Amber12:EHT力場に基づいて算出された安定構造。

MOE 2012.10に搭載されたAmber12:EHTでは、生体高分子に対してはAmber12、低分子についてはEHTに基づく力場パラメーターがそれぞれ適用されます。これまでの力場計算では良好な結果が得られなかった低分子についても、Amber12:EHTを利用することで適切な安定構造が得られ、さらには複合体の系におけるリガンドデザインやドッキングシミュレーションでも統一的に取り扱うことができるようになります。

## ■さらなる操作性の向上

データ読み込みパネルが刷新され、PDBのWebサイトやタンパク質立体構造情報データベースPSILOから直接タンパク質の構造ファイルを取得して読み込む機能が搭載されました。分子設計機能ではサードパーティ製2Dスケッチャーとの連携が追加されました。マウスボタン設定は自由にカスタマイズできるようになり、回転や移動、原子選択などの操作に割り当てるボタンを個別に指定することも可能になりました。その他、キーボードショートカットやUndo/Redo、ドラッグ&ドロップ対応など細部に至る操作性の向上が図られています。

相互作用原子間距離や結合次数レンダリング設定の追加、表面描画の改善など、各種表示オプションについても改良されました (図4)。

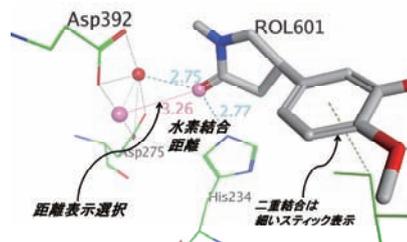


図4 MOE 2012.10の描画オプション改良例

## ■反応ルールベースのコンビナトリアル合成

反応ルールに基づくライブラリー構築機能が搭載され、あわせてMOEのコンビナトリアルライブラリー関連の機能を統合したインターフェースが提供されました。

反応式を登録したファイル (.rxn/.skc/.rdf) とBuilding Block試薬データベースを指定するだけで、反応式に記載された構造に該当する反応物を試薬データベースから抽出し、取り得る生成物を構築できます (図5)。複数の反応物成分をもつ反応式を取り扱うことも可能です。もし生成物を構成する各原子について、由来となる反応物の原子の割り当てが定義されていない場合は、自動的に推測される割り当て候補から選択して容易に補完できます。

生成物の構築前には生成物の候補数と各反応物に該当する分子数が表示されます。必要に応じて反応物に使用する試薬データベースを個別に指定したり、スケッチャーを用いて反応式を編集することも可能です。また、取り得る生成物数が膨大でも、条件式やファーマコフォアフィルターを定義することで、必要な物性や予測活性値、特性配置をもつ生成物を必要数だけ抽出することが可能です。

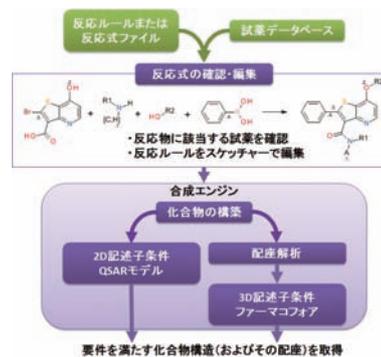


図5 反応ルールベースのコンビナトリアル合成の流れ

本機能にあわせて、MOE 2012.10には開発元CCG社の収集した一般的な反応ルールと試薬データベースも提供されます。試薬データベースにはSigma-Aldrich社、Matrix Scientific社などから収集された3000以上の試薬が登録されています。

- 1) Yamamura. A *et al.*, *Biophys. J.*, 96, 4692-4700 (2009)
- 2) Howard. J. F., *BMC Bioinformatics*, 13, 286 (2012)