

統合計算化学システム

MOE:MOEフォーラム2013開催報告

去る7月10日に大手町サンケイプラザにてMOEフォーラム2013を開催しました。創薬・計算化学分野で活躍されている先生方からMOEの活用事例をご紹介いただきました。また開発元のCCG社からMOE 2013に搭載予定のEHT計算に基づくファーマコフォアスキームや強化される溶媒解析の機能の紹介、弊社からHLAIに関連したプログラム開発事例の紹介が行われました。6月に行われたMOE北米ユーザー会の内容も併せて報告します。

■招待講演

■「サラシノール由来新規 α -グルコシダーゼ阻害剤創出のためのMOEを用いたドラッグデザイン」

近畿大学 中村 真也 先生

糖尿病の治療薬となる α -グルコシダーゼ阻害薬を、天然物由来のサラシノールから計算機を用いて設計した事例をご講演いただきました。サラシノールおよびその類縁体と α -グルコシダーゼの複合体の結合様式をドッキング計算により予測し、構造活性相関を検討されていました。その結果から、受容体の疎水性ポケットとの相互作用を考慮した置換基を導入することで、約40倍もの高活性な分子の設計に成功されていました。



■「医薬品設計を目指したタンパク質の誘導適合部位予測法開発とMOE Kinase DBの使用例」

理化学研究所 高谷 大輔 先生

リガンドと受容体との相互作用に基づく記述子を用いてサポートベクターマシンによる適合誘導の予測モデルを構築した事例をご講演いただきました。MOE Kinase DBから収集されたDFG-in, outのキナーゼを利用してモデルを検証し、疎水性やPSSM、二次構造、三次元情報由来の記述子を用いて誘導適合を起こしている受容体と起こしていない受容体の判定を行うことに成功し、三次元情報を用いた記述子が特に有効であることを見出されていました。



■「Fragment MAP: ADMET最適化の効率化を指向したMatched Molecular Pair検索システムの開発」

アステラス製薬株式会社 森 健一 先生

現在社内でも利用されているADMET最適化を目的としたMatched Molecular Pair (MMP) 検索システムの開発事例をご紹介いただきました。MMP解析の部分のプログラムはMOEの開発言語であるSVLを用いて開発し、Webベースのシステム全体では、分子ペア検索、フラグメントから交換可能な別の



フラグメントの検索、構造変換ルールを用いた分子構造変換を可能とされていました。

■MOE2013搭載予定の新機能

CCG社より、次期バージョンのMOEで搭載予定の新機能や機能強化について発表がありました。

■EHT計算に基づく新しいファーマコフォアスキーム

Application of Extended Hückel Theory to Pharmacophore Discovery.

Chemical Computing Group Inc.

Elizabeth Sourial

拡張ヒュッケル法 (Extended Hückel Theory: EHT) に基づく水素結合エネルギーを評価することで、水素結合ドナー、アクセプター性の原子のアノテーションポイントを定義する新しいファーマコフォアスキームが搭載されます。これにより、従来はファーマコフォア解析で取り入れることができなかったCHドナーや、ハロゲン結合などを考慮することができるようになります (図1)。

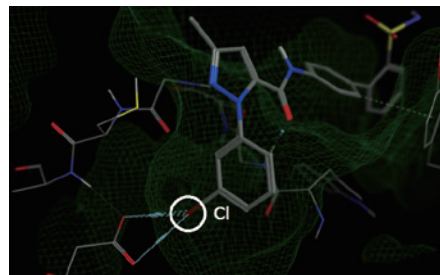


図1 水素結合ドナーとして働く塩素原子

■溶媒解析の機能強化

Water Placement - Application of 3D-RISM to Structure-Based Drug Design.

Chemical Computing Group Inc.

Paul Labute

3D-RISM法は相互作用に関わる水分子の分布を解析する手法です。溶媒分子の平均的な分子座標の分布とポテンシャルを考慮した理論で、分子動力学計算を行わずに短時間で溶質の溶媒和構造が算出できます。

MOE2013では、溶媒解析のための3D-RISMプログラムが64ビット対応になり、タンパク質全体など、より大きな分子系にも適用できるようになります。また、溶媒和自由エネルギーをより精度良く求められるように関数が補正されます。さらに、3D-RISM計算結果である溶媒分



子の確率密度データに対してガウス関数をフィッティングすることにより確率密度の極大点を求め、そこに溶媒分子を配置する機能が搭載されます。

PDBの複合体構造20件を用いて、1.4Å以下のRMSDで結合水の配置が予測できたものを正解として検証したところ、84%の水分子について正しい位置を予測することができました(図2)。

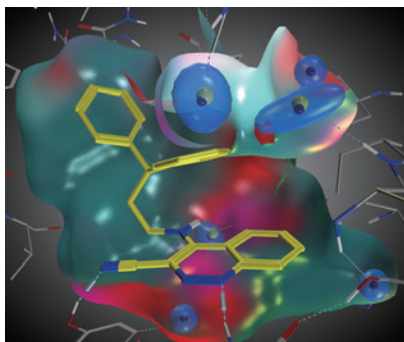


図2 結晶水(黄球)と予測された水分子(青球)位置(PDB ID: 3STD)

■タンパク質ループモデリング

これまでのMOEには、ホモロジーモデリングやループグラフィティングにより、既存の構造を元にタンパク質のループ構造をモデリングする機能がありました。次期バージョンのMOEでは、タンパク質のループ構造の*de novo*モデリング機能が搭載される予定です。

■データベース機能強化

セルの着色、ラベルのフォントサイズの変更ができるようになります。部分構造、記述子、文字列での検索の機能が強化されます。

■菱化システム開発事例

「ヒト白血球抗原(HLA)ーペプチド複合体モデリング及び結合予測システムの開発」

株式会社菱化システム

ヒト白血球抗原(HLA)は共通な立体構造を持ちながら、多様なアミノ酸配列からなるペプチドを認識・提示します。この点に着目し、ペプチドが結合する領域を自動認識して配列アラインメントを行い、信頼性の高いHLAのホモロジーモデリングを可能とする、HLAに特化したホモロジーモデリングシステム(HLA-Modeler)を開発しました(図3)。

また、結合予測システム(HLABAP)は、アミノ酸配列のみに基づくこれまでの予測法と異なり、立体構造に基づき結合可能ペプチドを予測するシステムです。このツールで特定のHLAアレルが関与する免疫反応を惹起するペプチドが選択できました。

これらの開発は東海大学医学部平山令明教授と共同で行われました。

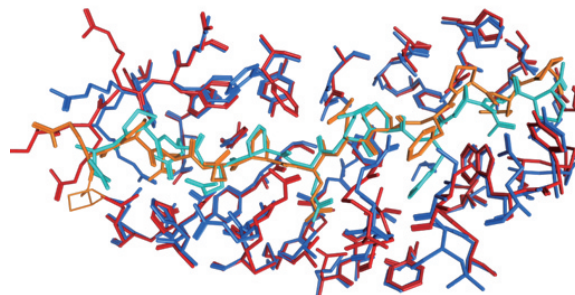


図3 HLA ClassII (PDB ID: 4D8P)の立体構造予測(モデル構造: 青/水色、X線結晶構造: 赤/橙色)

■MOE北米ユーザー会参加報告

MOEの開発元であるCCG社主催の北米ユーザー会が6月25~28日にモンリオールで開催されました。ハンズオントレーニング、開発元・ユーザーからの発表の他、新機能についての紹介などが行われました。

■ハンズオントレーニング

MOEの使用方法が実習形式で以下の各テーマごとに紹介されていました。MOE2012.10で搭載されたタンパク質工学のような新しい機能についても紹介されており、ユーザーの方たちから活発に質問がされていました。

- Overview of MOE in Drug Discovery
- Protein Alignments and Homology Modeling
- SVL programming in MOE
- Structure Based Drug Design and Ligand Modification
- Pharmacophores in Drug Discovery
- Small Molecule Analysis and Virtual Screening
- Protein-Protein Interaction Analysis
- Biologics Modeling and Protein Engineering
- Fragment Based Drug Discovery

■ユーザー会

二日間で17の口頭発表と28のポスター発表が行われました。Rutgers大学のDavid A. Case教授からは、3D-RISMとMDで計算した際の水配置の精度について発表がありました。それらの計算結果と、ある系において実験で得られた水分布の様子に対しても比較し、3D-RISMにより高精度に水分布予測が可能ことが発表されました。

CCG社からは次期リリースで搭載予定の拡張ヒュッケル法(EHT)に基づくファーマコフォアの検出などについての発表がありました。開発の流れやEHTで検出した際の精度について発表され、活発な議論が行われました。

ユーザーからはMOEのメドケム向けの開発などが発表され、MOE導入時のCCG社との連携や、オンサイトトレーニングなどについて発表がされていました。

口頭発表の資料をご希望の際は弊社までお問い合わせください。