

統合計算化学システム

# MOE 2013.08リリース

昨年10月にMOEの最新バージョンMOE 2013.08がリリースされました。MOE 2013.08では生物製剤のデザインに有用なタンパク質のループ/リンカーモデリング機能が追加されました。さらに拡張ヒュッケル法に基づくファーマコフォア解析機能、CCDC提供のMogulとの連携機能が新たに追加され、ドラッグデザインを支援する機能が一層充実しました。タンパク質のアラインメントと重ね合わせ機能、溶媒解析機能も強化されています。本稿ではこれらの代表的な新機能や機能強化の内容をご紹介します。

## ■タンパク質のループ/リンカーモデリング

タンパク質のループ構造を構築するループ/リンカーモデリング機能が新しく搭載されました。ループ構造の主鎖を構築する手法は、経験的探索と*de novo*探索の二種類が提供されています。前者はPDBデータベースを活用した知識ベースの手法で、精度よく高速にサンプリングすることができます。一方、後者はこれまでにない新規のループ構造を探索することができます。

いずれの手法においても、主鎖を構築した後、側鎖構造を最適化して最終的なループ/リンカー構造を得ます。主鎖については、*van der Waals*エネルギー、水素結合エネルギー、主鎖二面角を評価するスコアが用いられます。また、側鎖を構築したモデルについては、力場による評価の他に、電子密度マップとの適合性を評価に加えることができます。

この機能は、CABD (Computer-Aided Biologics Design) 分野における融合タンパク質の構築 (図1)、SBDD分野におけるタンパク質デザインやドッキングシミュレーションの為に配座アンサンブルの生成、結晶解析分野における電子密度に対するスコア計算など、幅広い分野でご活用頂けます。

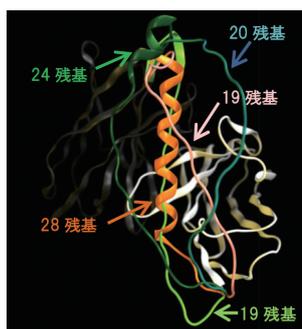


図1 VLとVHと一本鎖抗体の構築例 (PDB ID: 1VFB)。

## ■ファーマコフォア解析

ファーマコフォア解析とは、化合物を水素結合性 (ドナー/アクセプター) や疎水性などの官能基の種類とその3次元的な特徴で解析する手法です。MOE 2013.08では、拡張ヒュッケル法 (EHT; Extended Hückel Theory) による分子間相互作用エネルギー計算を行い、動的に官能基の種類を判定する新しいスキームが導入されました。

EHTとは分子構造式を利用した比較的簡単な量子化学計算です。EHTのポピュレーション解析で算出された

各原子の $\sigma$ 、 $\pi$ 部分電荷と結合次数を利用して、各原子の水素結合ドナー性、アクセプター性の強さを評価して、ファーマコフォアの種類を決定します。この方法を採用することで、従来のSMARTSによるルールベースの方法では表現が難しかったCH $\cdots$ O、CHドナー/アクセプター、ハロゲン結合などの電子的効果が重要な相互作用を検出できるようになりました。

ファーマコフォア検索では、検索対象の化合物に対してEHT計算を行い、各官能基が持つ相互作用を評価します。さらに水素結合、ハロゲン結合に対しては、相互作用の強さにカットオフを設定でき (図2)、弱い水素結合ドナーとアクセプターの組み合わせを排除することができます。また、ファーマコフォアモデルを作成するパネルも改良され、水素結合ドナー/アクセプターとその投影点の拘束や受容体の排除体積の設定が簡単に行えるようになりました。

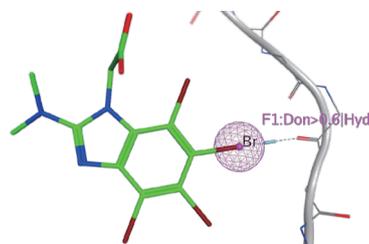


図2 ハロゲン結合のファーマコフォアモデル。  
紫網: Br原子に指定したフィーチャー。

## ■溶媒解析機能

3D-RISM法による溶媒解析機能が強化されました。64ビット対応した溶媒解析機能は、利用できるメモリー空間が増大したことにより、タンパク質全体も取り扱えるようになりました。また、溶媒解析の結果から水分子の配置を予測する機能が追加されました。この機能はMOE 2013.08のアドオンプログラムとして提供されます。

水分子の配置は、水分子を構成している酸素原子の確率密度を3次元のガウス関数でフィッティングし、最尤度推定により予測されます。この手法で得られた水分子の配置は、タンパク質立体構造のポケット部位など埋もれた領域に存在する結晶水を高い精度で予測できます (図3)。配置された各水分子による自由エネルギーは、溶媒-溶質間、溶媒-溶媒間の相互作用エネルギー、水分子の移動度を考慮したエントロピー項の和から求めています。

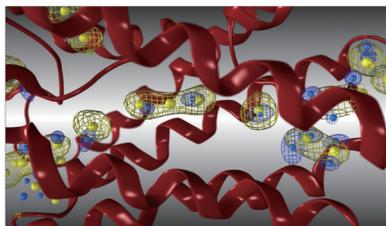


図3 水分子の配置予測例  
黄:2Fo-Fcマップの3 $\sigma$ の等値面と結晶水、  
青:3D-RISM計算の結果から得られる水分子の配置予測結果

## ■ Mogulとの連携機能

CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) が提供するMogulとの連携機能が追加されました。Mogulは、ケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) から化学的性質に基づいて分類された数百万以上の結合長、結合角、二面角の情報を利用して、統計的に妥当な分子配座を提供するアプリケーションです。このアプリケーションとの連携機能を用いることで、MOE上から分子の結合長、結合角、二面角の統計情報をヒストグラムとして参照できます。これにより、統計的に分子配座の妥当性を評価し、修正することができます。

これらの情報は、専用のパネル、もしくは二面角を回転させた場合のエネルギープロファイルパネルから確認することができます(図4)。

Mogulの利用には、ローカルマシンにインストールする方法とMOE/webのSOAPサービスを利用する方法があります。SOAPサービスではローカルマシンにMogulをインストールすることなくURLを指定するだけで利用できます。

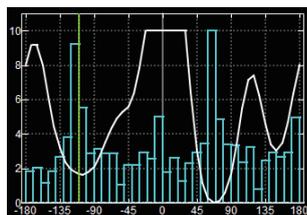


図4 二面角プロファイルとMogulとの連携。  
ホスホジエステラーゼ阻害薬ロリプラム(右)の  
二面角(ピンク色)に適用。

## ■ タンパク質のアラインメント機能

構造ベースの新しいアラインメントスコアとしてSTOVCA<sup>1)</sup>が導入されたことにより、アミノ酸配列アラインメント、タンパク質立体構造アラインメントで、より妥当な結果が得られるようになりました。配列情報からの構造アラインメントに関しては、二次構造のギャップペナルティーが調整されました。これによりCASP10のホモロジーターゲットにおいてアラインメントの改善が確認されています。さらに配列情報に依存しない構造アラ

インメントが可能となりました。タンパク質の二次構造の情報をベクトルの集団として定義し、それらを重ね合わせることで構造の重ね合わせを行います。また、構造のみで重ね合わせを行い、その結果に対して配列アラインメントを行う新たなオプションが追加されました。これにより構造の情報をより反映させた配列アラインメントが可能となりました。

## ■ システム基盤

最新版では、システム基盤が強化されました。64ビット対応により大規模なデータの解析が行えるようになりました。また、MOE内部のデータ構造も改良され、100以上のタンパク質-リガンド複合体の操作、分子モデリング、Undo/Redoをより高速に行えるようになりました。

### ■ システムマネージャー

複数の複合体を管理するシステムマネージャーに、分子鎖やPDB ID単位だけでなく、利用者が自由に定義できるグループという単位が新たに追加されました。これにより、PDB IDにとらわれず、複数の分子鎖の集合を設定できます。また、Atom Managerパネルなどから設定するSetグループ単位でも操作できるようになりました。

### ■ データベースビューアー

大量の分子構造、数値、文字列のデータを扱えるデータベースビューアーが強化されました。目的の分子構造、数値、文字列を簡単に選択できる専用パネルが追加されました。また、フォントサイズが自由に変更できるようになるとともに、値の大きさやキーワードの有無などの条件に従って色づけできるようになりました(図5)、視認性が高められています。

	mol	pIC50	ref	PEOE_VSA...
1		9.2757	J. Med.	59.6328
2		8.6383	J. Med.	59.6757
3		8.5528	J. Med.	61.9432
4		8.0000	J. Med.	84.1418
5		7.7959	J. Med.	82.4211
6		7.7212	J. Med.	28.4514
7		7.5858	J. Med.	64.1518
8		7.5886	J. Med.	40.9124
9		7.3818	J. Med.	194.6185

図5 データベースビューアー

### ■ データコンテンツ

新たなデータコンテンツとしてChEMBLフラグメントデータベースが追加されました。このデータベースはChEMBLの生物活性ドラッグライク低分子データベース(r14)を利用して作成した分子フラグメントデータベースです。約83万件(約1,650万配座)の分子フラグメントが含まれており、MOEのScaffold Replacementやコンビケムツールで利用できます。

1) Slater, A. W. et al., *Bioinformatics* 2013, 29, 47-53.