

統合計算化学システム

MOEフォーラム2014/北米ユーザー会報告

去る7月8日に大手町サンケイプラザにてMOEフォーラム2014を開催しました。MOEフォーラムでは、生命科学、創薬研究の分野の第一線で活躍されている先生方、MOEの開発元(CCG社)、弊社技術スタッフを交えて、MOEに関連する最新のトピックスをご紹介します。今回はその内容と、6月にカナダのモントリオールにて開催しましたMOEの北米ユーザー会の内容を併せて報告します。

■MOEフォーラム2014

■「親和性向上を目指した抗体の可変領域改変とその物理化学的特性」

東京大学 長門石 暁 先生

突然変異を導入した抗体と抗原の結合親和性をMOEで評価し、その結果を基に結合親和性向上に成功した事例をご講演頂きました。



結合親和性を表面プラズモン共鳴法(SPR)を用いて速度論的、熱力学的な観点から詳細に解析されました。その結果、抗体のCDRループの一部を荷電残基に突然変異させることで、結合親和性が向上することを、抗体-抗原間の解離速度定数の低下やエンタルピー寄与の増加から、明らかにされました。

■「Gタンパク質共役型受容体の立体構造モデル構築手法の開発とCXCR7バーチャルスクリーニングへの応用」

株式会社ファルマデザイン 吉川 寧 先生

独自のGPCR-リガンド複合体モデル構築手法とその応用事例についてご講演頂きました。



GPCR立体構造予測のアセスメント(GPCR Dock 2010)でのCXCケモカイン受容体4リガンド結合ポケット予測において最良の結果を得たモデル構築手法を細部に渡りご紹介頂きました。また、この手法を用いて市販化合物からCXCケモカイン受容体7のアンタゴニストをバーチャルスクリーニングした結果、ランダムスクリーニングより100倍高いヒット率を達成されました。

■「病原性RNAウイルス研究と計算科学」

国立感染症研究所 佐藤 裕徳 先生

病原性RNAウイルスの生活環、構造、進化能の研究における、計算科学の応用事例についてご講演頂きました。

ウイルス粒子の最外殻に位置するタンパク質(エンベロープとカプシド)の構造と進化を解析した例として、H5N1型トリインフルエンザウイルスの人への感染性を紹介されました。このウイルスのヘマグ



ルチニンにおける特定の突然変異がヒト型受容体に対する結合親和性向上に寄与することをMOEで評価し、実験値と一致していることを見出されました。

■Organizing 3D Project Data for Structure-Based Drug Design in MOE.

Chemical Computing Group Inc.

Elizabeth Sourial

MOEの次バージョンに搭載予定のMOE Projectについて紹介しました。MOE Projectは、受容体構造に基づく分子設計(SBDD)に関わるデータをデータベースとして整理する機能です。

SBDDでは、X線結晶構造、電子密度マップ、PDB ID、活性値、分子記述子などの多くのデータを利用します。一般に、これらのデータは様々なファイル形式で個々に存在するため、そのままでは研究者間で最新情報の共有が困難です。また、これらのデータを整理したデータベースを構築することは、多くの労力とソフトウェアの知識を必要とします。次バージョンで搭載されるMOE Projectは、SBDDで活用できるデータベースを簡単に構築する機能を提供し、創薬・生命科学研究の効率化を支援します。

また、MOE Projectは、タンパク質のファミリーデータベースを作成することもできます(図1)。このデータベースは、高精度なファミリータンパク質の検出、配列アンテーション、ホモロジーモデリングなどに活用することができます。

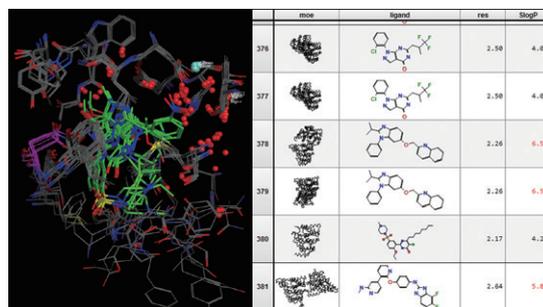


図1 MOE Projectで作成したPDEファミリーデータベース

■Creating Focused Mutant Libraries for Protein Engineering.

Chemical Computing Group Inc.

Paul Labute

MOEの次バージョンに搭載予定のFocused Libraryに



ついて紹介しました。Focused Libraryは、目的の物性値を持つタンパク質のアミノ酸配列を推定する機能です。

現在MOEには、タンパク質の突然変異体モデルを構築し、その熱安定性やリガンドとの結合親和性等の物性値を推定する機能があります。しかしながら、研究の現場では、しばしばその逆のプロセス、つまり目的の物性値を持つ突然変異体を網羅的に探索することが要求されます。突然変異させるアミノ酸残基の数や種類が多くなると、現実的な時間ではすべての突然変異体を試すことはできません。例えば、タンパク質の15個のアミノ酸残基を20種類の天然アミノ酸に突然変異させた場合、組み合わせは約 10^{19} 通りという膨大な数です。次バージョンで搭載されるFocused Libraryは、この膨大な配列の組み合わせを効率よく絞り込むことができます。

GB1, Calculated (2QMT)									
Rank	Experimental Frequency (%)								
	L5	L7	T16	T18	F30	Y33			
1	L	Y	Y	I	Y	Y			
2	I	I	M	P	I	M			
3	Y	M	V	V	V	L			
4	V	P	P	N	M	R			
5	M	L	L	L	M	F	W		
6	A	V	R	L	W	N			
7	W	W	W	Y	H	K			
8	R	F	I	S	L	I			
9	T	N	F	W	P	T			
10	P	H	Q	K	T	Q			
11	N	A	K	F	A	F			
12	Q	T	S	R	N	S			
13	F	E	T	T	S	V			
14	E	R	D	Q	Q	A			
15	S	Q	N	H	K	P			
16	H	K	E	A	R	E			
17	D	S	A	E	E	H			
18	K	D	G	D	G	D			
19	G	G	H	G	D	G			
20	C	C	C	C	C	C			

*Bold indicates cutoff for $\geq 1/20$ calculated probability

図2 GB1 (PDB ID: 2QMT)の熱安定性について実験値と計算値の比較。着色されたアミノ酸は実験で熱安定性の向上が確認できた突然変異体に多く含まれる。

MOE 2014 Overview

MOE ProjectとFocused Libraryという新機能に加えて、下記の機能強化を中心に紹介しました。

- PLIF (Protein-Ligand Interaction Fingerprint) 解析に拡張ヒュッケル法を用いた相互作用評価が追加されます。これにより、新たにハロゲン結合やCH \cdots O相互作用を評価できるようになります。
- D体または非天然アミノ酸を突然変異体の解析機能等で利用できるようになります。
- セリンプロテアーゼや核内受容体など12種類程度のファミリーデータベースが追加されます。
- Gaussianなどのサードパーティ製量子化学計算ソフトウェアとの連携が強化されます。

北米ユーザー会

MOEの開発元であるCCG社主催の北米ユーザー会が6月16～20日にカナダのモント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MOEによる研究成果の発表の他、新機能についての紹介などが行われました。特に今年はCCG社設立二十周年を記念して、ゲストスピーカーとしてSkeptics Society²⁾の創始者であるShermer氏を招き、「Why People Believe Weird Things」というタイトルで疑似科学や迷信についてご講演頂き、好評を博しました。

ハンズオントレーニング

MOEの使用方法が実習形式でテーマごとに紹介されました。MOE 2013.08で搭載されたファーマコフォアモデルのEHTスキームのような新しい機能についても紹介されており、参加者との間で活発な質疑応答がありました。

使用したトレーニング資料は8月末頃にMOEの保守契約の代表の方に送付致しましたサービスパックに収録されています。

[テーマ]

- Basic Scientific Vector Language in MOE
- Designing Inhibitors with MOE SBDD Tools
- Advanced Scientific Vector Language in MOE
- Scaffold Replacement and Fragment Based Drug Design
- Protein Sequence Alignment and Homology Models
- Small Molecule Virtual Screening and Analysis
- Analyzing and Rationalizing Protein-Protein Interaction
- Pharmacophore Modeling for Drug Design
- Computer-Aided Biologics Design and Protein Engineering

ユーザー会

3日間で22件の口頭発表と46件のポスター発表が行われました。特に、Yale大学のWilliam L. Jorgensen教授からは、自由エネルギー摂動法(FEP)を用いたリード最適化について発表があり、ハロゲン基の導入やリンカー構造などの最適化についてHIVの逆転写酵素阻害剤を例にした詳しい説明がありました。また、Novartis社のPolyakov氏からは、グラム陰性細菌の種々の受容体が新薬のターゲットになり得るかをCCG社と共同で開発したフィンガープリントを用いて評価した事例が発表されました。

MOEの保守契約をされており、口頭発表の資料をご希望の方は弊社までお問い合わせください。

1) C. A. Smith *et al.*, *PLoS One*, 6, e20451 (2011).

2) <http://www.skeptic.com>