

統合計算化学システム

MOE 2014.09リリース

昨年12月にMOEの最新版MOE 2014.09がリリースされました。最新版では、受容体構造に基づく分子設計 (SBDD) に関わる多様なデータをデータベースに統合するMOE Project、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Focused Libraryなどが新機能として追加されました。また、タンパク質構築ツール、タンパク質デザイン機能、熱安定性スコアは非天然アミノ酸に対応したものへと刷新され、さらに12種類のタンパク質ファミリーデータベースが新たに追加されました。これらの新機能や機能強化により、MOEの生命科学研究での利便性が飛躍的に向上しました。本稿ではMOE 2014.09の代表的な新機能や機能強化を紹介します。

MOE Project

MOE Projectは複数の異なるファイル形式で保存されたSBDDに関わるデータ (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) を一つのデータベース (プロジェクトデータベース) に統合します。さらに設定に応じて、立体構造の重ね合わせ、配列のアラインメント、構造/配列アノテーション、分子記述子の算出などを自動で行います。また、更新作業も専用のパネルから容易に行えます。プロジェクトデータベースは、最新データの研究チーム内での円滑な共有を可能にします。

プロジェクトデータベースの作成には、MOE/webから容易に作成できるXML形式の設定ファイルとMOE形式のリファレンスファイルを用います。設定ファイルでは、プロジェクトデータベースのフィールドの定義、その値の取得方法を指定します。取得方法には、SDF形式などのファイルからの抽出だけでなく、HTTPやSOAPなどを用いてサードパーティー製ソフトウェアを利用することもできます。一方、リファレンスファイルには、1つ以上の立体構造と10~20のアラインメント済みの配列を保存します。立体構造は座標系や重ね合わせの基準として利用されます。また、関心のある構造・配列にアノテーションを行えば、プロジェクトデータベースにも反映されます。

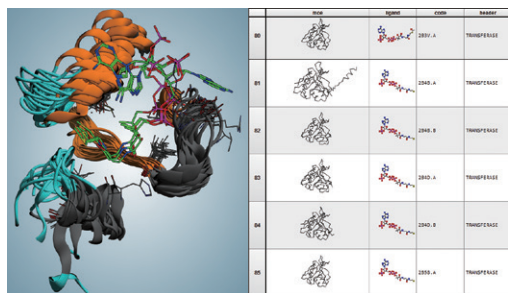


図1 ヒストンアセチル基転移酵素のファミリーデータベース

MOE 2014.09ではMOE Projectで作成された12種類のタンパク質ファミリーデータベースがデータコンテンツとして提供されています (図1)。これらのファミリーデータベースを用いたファミリータンパク質の同定、構造・配列のアノテーション、ホモロジーモデリングがすぐに利用できます。

Focused Library

Focused Libraryはコンピューター上で仮想的に

ファージディスプレイを行い、突然変異体の広大な探索空間から目的の物性値を持つタンパク質のアミノ酸配列を推定します。突然変異体ライブラリーをこの推定されたアミノ酸配列に限定すれば、目的の物性値を持つタンパク質の大部分を効率よく取得できます。

Focused Libraryでは、①無作為に突然変異を導入する部位とアミノ酸の種類を決定して、突然変異体の立体構造モデルを構築します。②このモデルにおける目的の物性値 (熱安定性スコア、親和性スコア、ゼータ電位など) を算出します。③この算出された物性値と事前に準備したトレーニングセットの統計情報から、実際に目的の物性値を持つ確率を算出します。①~③の手続きを繰り返し行い、目的の物性値を持つ確率を突然変異部位のアミノ酸の種類ごとに集計します。その結果として、目的の物性値を得るために重要な突然変異の部位とアミノ酸の種類を推定することができます。

hGH/hGHR, Calculated (1A22)

Experimental Frequency (%)	0	5	10	20	30	40	50	60	70
Rank	M14	Y28	N47	P61	D171	I179			
1	I	I	L	I	Y	Y			
2	M	Y	Y	P	I	W			
3	Y	F	V	Y	L	I			
4	L	L	R	V	V	L			
5	V	M	N	M	S	F			
6	W	W	S	L	N	V			
7	N	V	Q	H	M	M			
8	P	H	W	T	Q	N			
9	E	A	M	F	R	R			
10	R	N	D	R	W	A			
11	F	T	A	A	F	P			
12	S	E	T	S	T	E			
13	T	R	K	N	P	Q			
14	Q	P	E	E	A	D			
15	H	Q	P	W	E	K			
16	D	S	I	Q	K	T			
17	A	K	F	D	D	S			
18	G	D	G	K	G	H			
19	K	G	H	G	H	G			
20	C	C	C	C	C	C			

*Bold indicates cutoff for ≥ 1/20 calculated probability

図2 hGH/hGHR複合体 (PDB ID: 1A22) の親和性の実験値と計算値の比較。着色されたアミノ酸は実験で親和性の向上が確認できた突然変異体に多く含まれる。

Focused Libraryを用いて、hGH/hGHR複合体 (PDB ID: 1A22) の親和性についてファージディスプレイの実験値¹⁾と比較しました (図2)。実験で親和性の向上が確認できた突然変異体の5%以上に含まれるアミノ酸が計算結果の上位10件に約7割含まれています。この計算結果を基にして、突然変異体の作成を親和性の向上が期待できる突然変異のみ限定すれば、目的の物性値を持つタンパク質の大部分を含む突然変異体ライブラリーが構築できます。

非天然アミノ酸のサポート

前バージョンまでのMOEで非天然アミノ酸を含む系のポテンシャルエネルギー計算に必要な分子力場



(Amber10: EHT, Amber12: EHT) や部分電荷の割り当て方法が提供されていました。MOE 2014.09では新たに側鎖配座ライブラリー、タンパク質構築ツール (Protein Builder)、タンパク質デザイン (Protein Design) で非天然アミノ酸を利用できます。また、4文字表記のアミノ酸の表示にも対応しました。

■ Protein Builder

天然アミノ酸と非天然アミノ酸の両方について、下記の操作が同一のパネルから実行できます。

1. 残基単位での ϕ/ψ 二面角を指定した新規構築
2. アミノ酸の置換 (突然変異の導入)
3. 側鎖配座の探索 (図3)
4. 周辺のアミノ酸側鎖の再配置
5. 周辺に拘束をかけたエネルギー極小化計算

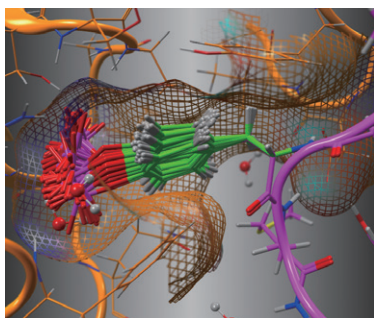


図3 リン酸化チロシン残基の側鎖配座の探索例 (PDB ID: 1EE0)

■ 側鎖配座ライブラリー

側鎖配座ライブラリーには、非天然アミノ酸の側鎖配座が新たに追加されました。側鎖配座の生成には LowModeMD を利用し、前バージョンと同等の精度と側鎖配座空間の網羅性が保証されています。また、目的の非天然アミノ酸が側鎖配座ライブラリーに無ければ、ユーザー自身で簡単に側鎖配座を追加できます。

■ 熱安定性スコア

前バージョンの熱安定性スコアでは、アンフォールディング状態におけるタンパク質の突然変異の寄与には天然アミノ酸ごとに用意した定数を利用しました。MOE 2014.09では、非天然アミノ酸を含むタンパク質も評価できるよう個々のアミノ酸に依存しない関数に置き換えられました。この関数はアンフォールディング状態での突然変異によるタンパク質の溶媒自由エネルギー、グリシンの数、環状アミノ酸 (プロリン) の数、ヒスチジンの数の変化の線形和で表現されます。

■ 低分子の重ね合わせ

低分子同士の重ね合わせには、分子構造全体、部分構造、SMARTS、類似の性質を持つ3原子を基準とした重ね合わせができるようになりました。また、FlexAlign機能の類似性スコアによる評価や構造最適化も行えるようになりました。

■ ISBDD

ドッキングシミュレーションにおける化合物の配置手法として Template Forcing が新たに追加されました。Template Forcing はタンパク質のポケットにあるリガンドの分子構造全体、部分構造、SMARTS、類似の性質を持つ3原子を基準に化合物を配置します (図4)。さらに、タンパク質-リガンド結合状態の電子密度分布との一致度による評価も追加されました。

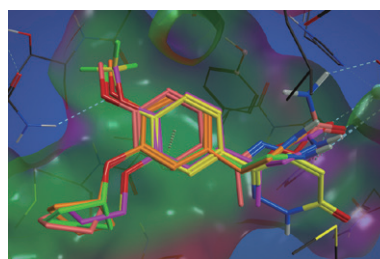


図4 リガンドのベンゼン環を基準に複数の化合物で Template Forcing を実行した結果 (PDB ID: 1R06)

タンパク質-リガンド相互作用フィンガープリント機能は拡張ヒュッケル法に基づく相互作用の定量的な評価を用いるようになり、ハロゲン結合やCH \cdots O相互作用なども新たに評価できるようになりました。

■ 分子シミュレーション

サードパーティー製量子化学 (QM) 計算ソフトウェアとの連携が強化されました。特に Gaussian では Hessian 行列を用いた多段階の構造最適化プロトコルが利用できるようになりました。また、配座解析後に自動で QM を利用した構造最適化計算を行うオプションが追加され、より精密な配座が得られるようになりました。

分子動力学シミュレーション (MD) においては、サードパーティー製 MD ソフトウェアの NAMD との連携が強化され、マルチコア、クラスター、GPU を利用した計算設定がパネルから行えるようになりました。

■ Database Viewer

最新版の Database Viewer では分子の立体構造と分子構造式を合わせて表示することができるようになりました (図5)。さらに、複数の物性値も同時に表示し、関心のある分子に対して目印をつけることができるようになりました。

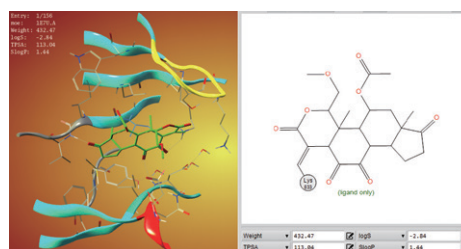


図5 Database Viewer の分子構造表示

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