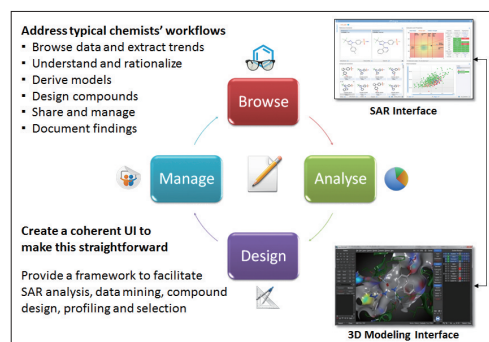


統合計算化学システム

MOEフォーラム2015および
北米ユーザー会開催

去る7月7日に「MOEフォーラム2015」を開催し、生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている先生方にMOEを活用した研究事例についてご講演いただきました。さらに、開発元のCCG社から次バージョンに搭載予定の新機能、弊社から大規模化合物データベース高速検索システム開発事例の紹介を行いました。また、6月にカナダのモントリオールにおいてMOE北米ユーザー会が開催され、NRC・アルバータ大学Kovalenko教授をはじめ欧米の大学・製薬企業の研究者の方が多数発表をされました。今回は、それらの内容を併せて報告します。詳細は2、3ページの記事をご覧ください。



Contents

セミナー情報

統合計算化学システム	MOEフォーラム2015および北米ユーザー会開催	2
------------	--------------------------	---

新製品情報

量子化学計算ソフトウェア・配座解析ソフトウェア・イオン液体データベース	COSMOlogic社製品新バージョンリリース	4
詳細化学反応解析支援ソフトウェア	CHEMKIN-PRO 新バージョンリリース	6

技術情報

反応分子動力学計算ソフトウェア	ReaxFF: Li-S電池の放電プロセスの反動分子動力学シミュレーション	7
遺伝子発現データベース	GENEVESTIGATOR: Similarity Search Tools	8
ゲノムデータ解析ソフトウェア	Partek Genomics Suite: MeDIP-seqデータ解析	9
技術計算プログラム開発環境	Mathematica 10による画像認識	10
創薬研究情報共有クラウドシステム	CDD Vault: NTDs治療薬探索における利用事例	11
研究データ管理製品の紹介	研究業務をサポートする多様なデータ管理製品群	12

統合計算化学システム

MOEフォーラム2015および北米ユーザー会開催

去る7月7日に大手町サンケイプラザにてMOEフォーラム2015を開催しました。MOEフォーラムでは、生命科学、創薬研究の第一線でご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紹介しました。また、6月にカナダのモントリオールにてMOEの北米ユーザー会が開催され、欧米の大学・製薬企業の研究者の方が多数発表をされました。今回は、それらの内容を併せて報告します。

MOEフォーラム2015

「化合物三次元構造データベース構築における課題」 農業生物資源研究所 前田 美紀 先生

天然化合物の正確な立体配置を持つデータベースの構築を目的として分子の三次元化手法を検討した結果をご講演頂きました。

化合物データベースからはMOEを使用して、書籍・論文からはOCRソフトウェアを使用して化合物構造式を抽出した後に、MOEを使用して、分子構造を三次元化されました。三次元化の誤りをcanonical SMILESあるいはInChIで検出し、立体配置の誤り、共役系の構造最適化、OCRの読み込みなど明らかになった問題点を報告されました。



「大規模毒性関連データベースに基づくQSAR予測モデルの構築～米国NIH主催コンペ「Tox21 DATA Challenge 2014」～」

明治薬科大学 植沢 芳広 先生
米国NIH主催コンペ「Tox21 DATA Challenge 2014」が開催され、18ヶ国125グループが参加しました。その中でエストロゲン受容体αリガンド結合部位(ER, LBD)の予測部門においてWinnerになられた成果についてご講演頂きました。



MOEなどのソフトウェアで計算した5000種類の記述子を使用し、機械学習(ランダムフォレスト法)により毒性予測モデルを構築されました。この手法を用いて、AhR、Nrf2、ATAD5など6種類のアッセイ項目で10位以内に入る成果を収め、特にER, LBDの予測ではAUC-ROCスコア0.827のモデルを構築されました。

「新規片頭痛予防薬としての5-HT_{2B}, 5-HT₇ 受容体二重拮抗薬の合成と構造活性相関研究」

アステラス製薬株式会社 森友 紋子 先生

片頭痛予防のための2種のセロトニン(5-HT) 受容体の二重拮抗薬の開発事例についてご講演頂きました。

HTSのヒット化合物から水溶性の向上、経口活性の向上を目指した改変を行い、光学分割によりR/Sの両光学活



性が得られました。両光学活性体が5-HT_{2B}、5-HT₇ 受容体に対して同等の強い親和性、二重拮抗性を示すことを実験およびドッキングスタディから示されました。

Processes and Workflows for SAR Analysis.

Chemical Computing Group Inc.
Jameed Hussain

MOEの次バージョンに搭載予定の新しいSAR解析の機能について紹介しました。

この機能では、Matched Molecular Pair (MMP)解析に基づくSAR解析を行い、分子のフラグメント化、コアとR-基の表の作成、R-基と活性値とのグラフの作成、重要な置換基の検出、キー化合物の発見が行えます。具体例として、COX-2阻害剤であるCelebrexをクエリに用いて、ChEMBLから類似構造の化合物を収集し、解析した事例を紹介しました(図1)。今後、SAR解析の機能に加え、データマイニング、化合物設計、プロファイリングと選択のフレームワークを提供する予定です。



図1 CelebrexをクエリとしたMMP解析結果

Application of Hückel Theory Descriptors to QSPR models.

Chemical Computing Group Inc.
Matthias Keil

拡張ヒュッケル法(EHT)に基づく記述子を使用したQSPRモデル構築の応用事例について紹介しました。

logP、 ΔG_{hyd} (水への溶解自由エネルギー変化)、pKa、logDについて、EHT記述子を使用したQSPRモデルを構築しました。3種類のEHT記述子(水素結合ドナー性、水素結合アクセプター性、結合次数)に2次元の記述子を加え

QSPRモデルを構築したところ、 ΔG_{hyd} は9種の記述子を使用し $r^2 = 0.90$ (図2左)、 $\log P$ は9種の記述子を使用し $r^2 = 0.84$ (図2右)のモデルが作成できました。pKaは局所的なモデルを複数用意し、それらのモデルを使い、平衡化することで、pKaの値を予測します。

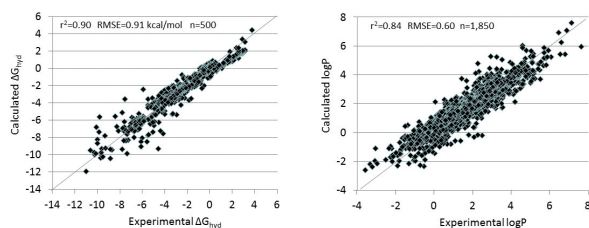


図2 EHT記述子を使用したQSPRモデルの実測値(横軸)と予測値(縦軸)(左図: ΔG_{hyd} 、右図: $\log P$)

Large Scale Antibody Modeling using MOE on the Cloud. Chemical Computing Group Inc. Matthias Keil

クラウドサービスを利用した抗体モデリングを行う大規模計算システムの提案を行いました。一般的な8コアCPUのマシンで可変領域(Fv)のモデル作成に約6分、免疫グロブリン(Ig)のモデル作成に約32分かかります。2000種類のモデルを作成しようとするれば、それぞれ8日、44日の時間がかかる計算になります。この計算をクラウドシステム(StarCluster上の800ノード、3200コア、100台のマシン)を用いて行った結果、それぞれを3時間、12時間で計算し、計算時間が大幅に短縮できました。一方、Amazonのクラウドシステムの使用料はわずか242米ドルでした。精度はMolProbity¹⁾のスコアからX線結晶構造と同等であり、特にFvの99%は妥当な構造が得られました(図3)。このようなシステムを利用することで、より精度の高いモデル構造を高速かつ安価に構築することができました。

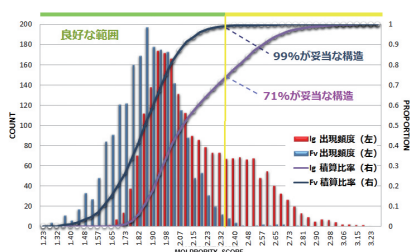


図3 抗体モデルのMolProbityスコアの分布(棒グラフ:出現頻度(左軸、青: Fv、赤: Ig)、曲線: 積算比率(右軸、紺: Fv、紫: Ig))

MOE 2015 Overview

次バージョンのMOEについて、新しいSAR解析、クラウドコンピューティングの機能に加えて、下記の機能強化を中心に紹介しました。

1. タンパク質アラインメント・重ね合わせの改良
2. 共有結合ドッキング

3. タンパク質-タンパク質ドッキング
4. Protein Contact(タンパク質相互作用解析)の改良
5. ドメイン構造に基づくPDB検索
6. ^{13}C NMR予測QM計算インターフェース
7. MOEプログラムの自動更新

■ その他

弊社から「MOE Project: SBDDのためのプロジェクトデータ管理機能」「MOEを用いた化合物高速検索システムの開発」の2件の発表を行いました。特に後者は、弊社がSVLを用いて開発した機能で、5千万件の大規模な化合物データベースに対して、数秒から数十秒程度で部分構造・類似構造検索ができます。この機能は今秋公開予定です。

■ 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23～26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²⁾。

■ 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ていました。MOE 2014.09で搭載されたMOE ProjectやProtein Designのような新しい機能についても紹介されました。

■ ユーザー会

3日間で18件の口頭発表と21件のポスター発表が行われました。大学の研究者の他に、Pfizer、Merck、GlaxoSmithKline、AstraZeneca、Novartisといった欧米の製薬企業の研究者の方から多数の発表がありました。

NRC・アルバータ大のA. Kovalenko教授は、タンパク質間の相互作用における溶媒効果を3D-RISM-KH法を用いて解析した結果についてご講演されました。アミロイドβの会合では、多量体になるほどエントロピー(疎水性)が増大し安定化すると考察されました。

また、Eli Lilly社のQ. Chai氏は、抗体の溶液の粘性とMOEの記述子との相関の解析から、双極子モーメントを小さくすることで粘性が低下することを予測し、それを実証した事例を報告されました。

MOEフォーラム2015あるいは北米ユーザー会の資料をご希望の際は弊社までお問い合わせください。

- 1) Keedy, D. A. et al. *Proteins: Struct Func. Bioinf.* **2009**, 77(Suppl 9), 29-49.
- 2) http://chemcomp.com/UGM-2015-North_America-Presentations.htm