

統合計算化学システム

# MOEのメディシナルケミスト向けアプリケーションの紹介

MOEは、創薬・生命科学研究のための様々なアプリケーションを統合した統合計算化学システムです。MOEは、計算化学者だけでなく、メディシナルケミストやバイオケミスト、構造解析などの様々な実験研究者に利用されており、その利便性の高さから分子モデリングの共通プラットフォームとして位置づける企業や研究機関は年々増えてきています。ここでは、メディシナルケミストを対象にしたMOEのアプリケーションとその解析事例について紹介します。

## ■メディシナルケミストに適した分子モデリング環境「MOE」

MOEは、計算化学者のみならず多くの実験研究者に利用されており、最近では、MOEを分子モデリングの共通プラットフォームとして位置づける企業や研究機関が増えてきています。MOEが実験研究者に多く利用されている理由として以下が挙げられます。

- ・様々な研究分野に対応したアプリケーションを搭載
- ・ノートPCでも軽快な動作
- ・直感的なユーザーインターフェイス
- ・柔軟なカスタマイズ機能
- ・大量データの高速処理機能
- ・トレーニング等の充実したサポート体制

今回は、メディシナルケミストを対象としたMOEのアプリケーションとその解析事例を一部紹介します。

## ■相互作用表示

水素結合やハロゲン結合、CH-O相互作用など様々な相互作用表示をサポートしています。各相互作用エネルギーは拡張ヒュッケル法に基づき予測され、分子の置換基や共鳴構造を考慮して定量的に見積もられます。図1上はリガンドの窒素原子を炭素原子に置換した例です。置換により水素結合エネルギーが変化しています。図1下は同複合体の2次元相互作用図です。2次元と3次元の相互作用は一致しており、2次元表示することでよりわかりやすく表現できます。

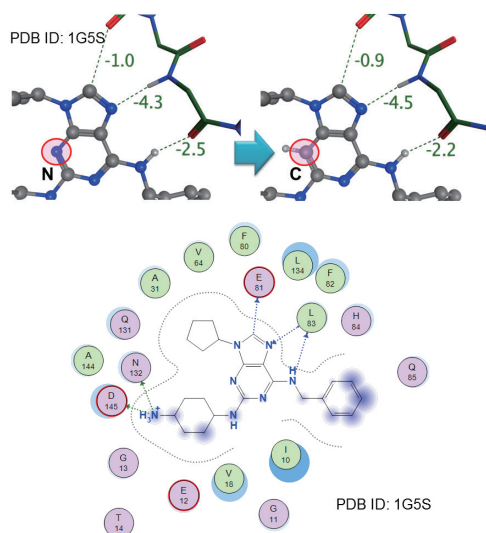


図1 水素結合表示。値は水素結合エネルギー(単位kcal/mol)

## ■化合物の配座解析

阻害剤の配座の自由度を制限するために、回転可能な結合の近傍に置換基を導入するケースがあります。2つのジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤(pKi=8.57と6.89)に対して配座解析を実行し安定配座を求め、環構造を基準に重ね合わせました。高活性の阻害剤においては、メチル基の付加により配座が制限されていると考えられます(図2)。

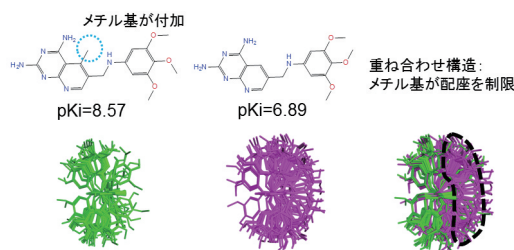


図2 2つの阻害剤の配座解析の結果と重ね合わせ構造

## ■結合部位中でのリガンドデザイン

タンパク質のリガンド結合部位の立体的な特徴を活用してリガンドデザインを行うことが出来ます。静電ポテンシャルや原子の相互作用ポテンシャルを用いて結合部位中に存在することが好ましい原子タイプを予測します。さらに置換基付加可能な位置や、受容体との相互作用エネルギーをモニタリングしながらデザインが可能です。図3では、疎水性原子が好ましい領域にはリガンドの炭素原子が一致し、水素結合アクセプターの好ましい領域に酸素原子や窒素原子が一致しています。置換基付加が可能な領域には、フッ素原子と疎水性原子の存在が好ましく、例えばトリフルオロ基(-CF<sub>3</sub>)の付加が期待できます。

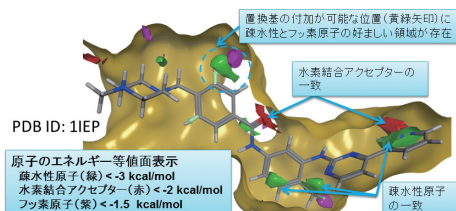


図3 GreevecとC-ABLキナーゼのリガンド結合部位解析

## ■コンビケム合成

化学反応ルールに基づくコンビケム合成が可能です。試薬構造の中から反応物に適合する構造を検索し生成物を自動的に構築します。構築後の構造は、記述子やファーマコフォアモデルによるスクリーニングが可能です。図4は核内受容体FXRのリガンド候補の探索例です。Groebke-

Blackburn-Bienayme反応(図4上)を用いて構築された化合物群について、既存の複合体から作られたファーマコフォアモデルや記述子ルールに満足するリガンド候補を自動的に探索しました(図4下)。

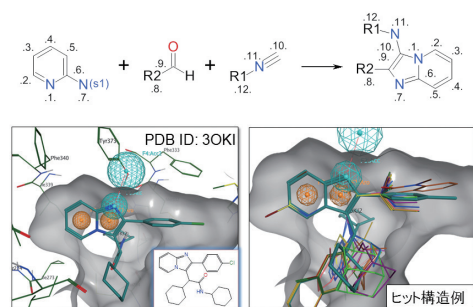


図4 パーチャライブラリー構築。複合体構造とファーマコフォアモデル(左下図)。回転可能な結合数が4未満とファーマコフォアを満足する化合物構築例(右下図)。

### ■水分子の予測とリガンドの構造変換

3D-RISM/KH法は、X線結晶構造解析における水分子の位置の予測だけでなく、リガンドデザインのための構造変換の指針にも利用できます。図5は、PDB ID: 4STDにおいて3D-RISMを計算し、その結果を2つの異なるリガンド(PDB ID: 3STD)と比較した結果です。球は予測した水の位置を示し、その色は水の配置による自由エネルギー寄与を表します。緑は重要な水( $\Delta G < 0$ )、赤は置き換え可能な水( $\Delta G > 0$ )です。この系での赤の水は、疎水性原子や別の原子タイプに置き換え可能であることを意味しています。

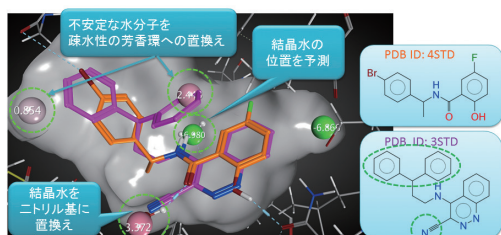


図5 3D-RISM/KH法による水分子位置と自由エネルギー寄与の予測

### ■SAR解析

SAR解析のための自動化アプリケーションとして、記述子から活性予測モデルや活性確率モデルを作成するAutoQSAR<sup>1)</sup>と、3D-QSARモデルを作成するAutoGPA<sup>2)</sup>が用意されています。両ツールではQSAR解析における操作の多くが自動化されており効率的なモデル化を行えます。

AutoGPAは、化合物の構造と活性値を指定するだけで妥当な3D-QSARモデルを得ることができます。化合物の配座解析、ファーマコフォアに基づく重ね合わせ、複数の重ね合わせ候補に対する網羅的な3D-QSARモデルの構築、 $q^2$ の高いモデル式の提案を自動的に行います。3D-QSARモデルは、活性値の予測だけでなく、バーチャルスクリーニン

グやリガンドデザイン、リガンドの結合状態の予測等を行うことができます(図6)。

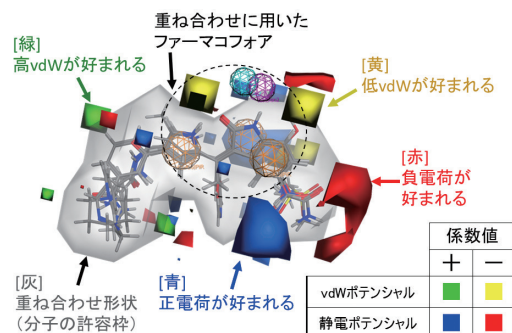


図6 56個のキナーゼ阻害剤に対してAutoGPAで自動構築した3D-QSARモデル

### ■MOE/web

MOE/webは、WebサーバーにインストールされたMOEで計算を行う使用形態です。ユーザーはWebブラウザ経由でMOEを用いた計算が可能です。分子をスケッチして計算ボタンを押すことで、物性推算、分子の3次元化、配座解析、ドッキングシミュレーション等が可能です。直観的な操作でMOEの解析を利用でき、ルーチンワークやMOEの使用頻度の高くないユーザーに適しています(図7)。

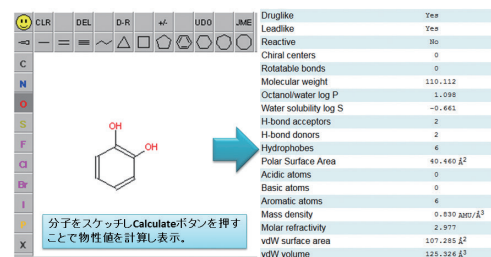


図7 MOE/webでの物性推算の例

### ■まとめ

MOEによる共通のモデリング環境を様々な研究者が利用することで、計算の結果や知識の共有が容易になります。弊社ではメディシナルケミスト向けのメニューのカスタマイズや100人規模のオンサイトトレーニングの実績もあります。MOEについてご相談などありましたらお気軽にお問合せください。

- 1) <http://www.rsi.co.jp/kagaku/cs/ccg/support/svl/2015.10/autoqsar/autoqsar.html>
- 2) N. Asakawa et al., *Int. J. Med. Chem.*, **2012**, 2012 (498931), 1-9.