

統合計算化学システム

MOEフォーラム2016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2016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を招聘し、最新の研究成果をご講演いただきました。MOEの開発元CCG社からは、MOEの次バージョンにおいて搭載予定の新機能、Protein Patchやタンパク質-タンパク質ドッキングの機能強化について紹介しました。日本国内を中心に多くの研究者の方が参加され、ご好評をいただきました。

■ 招待講演

■ 「GPCRモデリングにおけるMOE環境の活用法」

産業技術総合研究所 広川 貴次 先生

GPCRのホモロジーモデリングを改良するため、複数の鋳型を用いたホモロジーモデリング手法を開発した事例を紹介されました。

今回開発された手法は、複数の鋳型構造に基づく拡張型GPCRホモロジーモデリング法であり、①膜貫通ヘリックスを単位とした鋳型組み合わせと構造構築、②活性化化合物と非活性化化合物を用いたスクリーニングテストによる評価、③Protein-Ligand Interaction Fingerprint (PLIF)による活性化化合物結合状態の評価を特徴とします。これらの機能を、「vGPCR Builder」としてMOEのSVL言語を用いて開発されました。弊社によるデモも行い、具体的にその機能を紹介しました。



■ 「分子動力学計算を用いた化合物のCYP3A4代謝部位予測とデザイン」

協和発酵キリン株式会社 佐藤 敦子先生

CYP3A4の代謝部位予測を短時間の分子動力学(MD)計算を用いて効率的に行う手法の開発とその応用事例について発表されました。

Cytochrome P450(CYP)はさまざまな化学構造を持つ化合物を代謝することから、結合ポケットは非常に大きく、柔軟で、化合物との結合様式予測は非常に難しい問題です。この問題を解決するために、ドッキングポーズを、PLIFとRMSDによるクラスタリングを行い絞り込み、さらに、MD計算を行う手法を開発されました。MD計算は短時間の計算を並列に行うことで高速化を図りました。この手法をトルテロジンとCYP3A4複合体に用いて、効率良く結合配座を絞り込み、正確な結合様式の予測ができたことを示されました。



■ 「効率的かつ高精度な低分子-蛋白質結合自由エネルギー計算法開発の試み」

東レ株式会社 谷村 隆次 先生

Energy Representation(ER)法を用いて低分子-タンパク質結合自由エネルギーの予測を試みた結果を発表され

ました。

ER法は、溶媒和自由エネルギーの算出に関して精度が高いと言われるFree Energy Perturbation法と比べ、同等の精度がより短時間で得られます。講演者らは、タンパク質を溶媒の一部として取り扱うことで、ER法を結合自由エネルギーの予測に応用されました。さらに、分子をフラグメント化してER法を用いることでより高速な計算を可能とし、この手法を用いてトリプシンとベンズアミジン誘導体の結合自由エネルギーが精度良く予測できたことを示されました。



■ 「高効率創薬を強力に支援できるMOE」

東海大学 平山 令明 先生

アカデミアにおける*in silico*創薬研究を通じて開発してきた解析手法とその応用事例を紹介されました。

受容体構造がある場合の手法として、ドッキングシミュレーションのASEDock¹⁾を弊社との共同研究によりSVL言語を用いて開発されました。紹介された応用事例では、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)阻害剤の候補分子をASEDockを用いて発見され、その分子を元に、活性で既存薬を上回ると共に副作用を軽減した化合物を見出されました。

受容体構造がない場合の手法としてはドラッグライクネスフィルター DRFF²⁾と3D-QSARのAutoGPA³⁾を開発されました。ALS(筋萎縮性側索硬化症)治療薬の事例では、これらの手法を用いて候補化合物を探索し、最適化を行った化合物がALSモデルマウスの症状を改善しました。



■ Chemical Computing Group社講演

■ Protein Surface Charge and Hydrophobic Patch Analysis.

Chemical Computing Group Inc.

Elizabeth Sourial

次バージョンで機能強化が予定されているタンパク質の表面特性の解析機能を紹介しました。次バージョンでは、疎水性や電荷の特性のパッチの描画範囲に、特性値や領域の大きさに実験で検証された閾値を設けて、タン

パク質同士の会合に重要な部分のみを分かりやすく可視化します(図1)。タンパク質同士の会合は、水溶液中での凝集やイオンチャンネルの多量体の形成に関係し、アルツハイマー病の原因とも考えられており、タンパク質研究における重要なテーマの一つです。この機能は、会合に影響を与える分子表面の特性が解析できます。

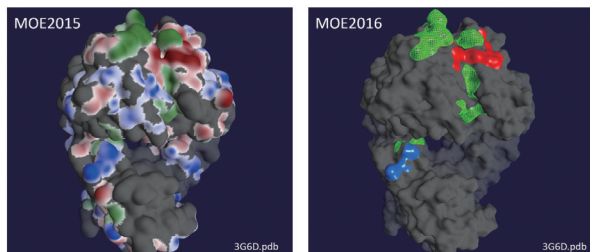


図1 Protein Patch Analysis表面表示の比較(左: MOE2015、右: MOE次バージョン、緑: 疎水性、青: 正電荷、赤: 負電荷)

28種類のタンパク質パッチ記述子および抗体のCDRに限定したパッチ記述子が追加される予定です。疎水性、正電荷、負電荷、イオン性の4種類の各特性に関し、パッチの数、パッチの面積など7種類の記述子があります。これらのパッチ記述子を利用することで、研究対象のタンパク質により特化した、精度の高い物性推算モデルの構築ができます(図2)。

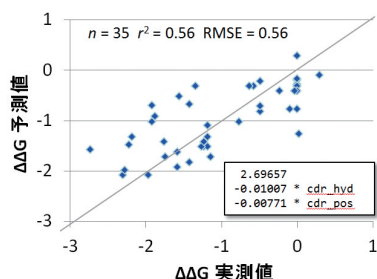


図2 bH1抗体変異体とVEGFとの親和力(ΔΔG)実測値(横軸)と予測値(縦軸)との相関

■ Protein-Protein Docking with Sequential Coarse-Grained Minimization.

Chemical Computing Group Inc.
Paul Labute

次バージョンで機能強化が予定されているタンパク質-タンパク質ドッキングを紹介しました。

タンパク質-タンパク質ドッキングでは、まずタンパク質構造を粗視化ビーズモデルに変換します。次に高速フーリエ変換(FFT)を利用し、受容体に対してリガンドを並進・回転移動させた多くの複合体を高速に評価します。その後、粗視化ビーズモデル、アミノ酸残基単位の溶媒和モデル、全原子モデルでの構造最適化計算を段階的に行います。各ステップごとに評価を行い、良好な複合体だけに絞り込むことで計算を効率的に行います。Murine mAb と

Bet v 1の例では、粗視化モデルの最適化では結晶構造とのRMSDが3.4 Åでしたが、全原子モデルの最適化計算後はRMSD 0.2 Åという結果が得られ、結晶構造により近い構造になりました(図3)。

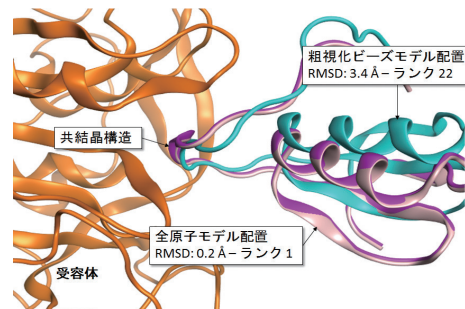


図3 Murine mAb と Bet v 1ドッキング計算結果(紫: 共結晶構造(PDBID: 1R0R)、水色: 粗視化ビーズモデル配置、ピンク: 全原子モデル配置)

■ MOE 2016 Overview

Chemical Computing Group Inc.
Paul Labute

次バージョンのMOEについて、以下の新機能・強化される機能を紹介しました。(新機能: □、機能強化: ■)

- 抗体モデリングの自動化
- MOEsaic (SAR解析アプリケーション): R-Group解析、MMP解析、特性プロット
- タンパク質-タンパク質ドッキング
- タンパク質表面パッチ解析
- NMR、CDスペクトル解析ツール
- MOE/webサーバーのポータル化
- 3Dプリンター対応、VRMLフォーマット出力

■ 菱化システム事例紹介

■ MOE Extensions for KNIMEの紹介

「MOE Extensions for KNIME」は、様々なMOEの解析ノードをKNIMEに追加するアドオンプログラムです。発表では、最新のMOEノードを組み合わせたワークフローの応用例や、MOE-QFSSというデータベース高速検索のノードをSVL言語を用いて新規に開発した事例を紹介しました。

■ PSILO: APIを利用した開発事例のご紹介

PSILOはCCG社のタンパク質立体構造データの共有を支援するシステムです。発表では、類似タンパク質の検索と構造ベースのクラスタリングなど、APIを利用しMOEからPSILOに接続して検索・解析をシームレスに行う機能の開発事例をいくつか紹介しました。

- 1) Goto, J. et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, 48, 583.
- 2) Horio, K. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 980.
- 3) Asakawa, N. et al. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, 2012(9), 1.