

統合計算化学システム

Bio-MOE：バイオ医薬品開発用カスタムアプリケーション

Bio-MOEは、統合計算化学システムMOEのカスタムアプリケーションであり、抗体、タンパク質、ペプチド医薬品開発を支援します。MOEの標準アプリケーションとBio-MOEを組み合わせることで、生物学的製剤の開発における問題や課題を明確にし、合理的な分子設計が可能です。Bio-MOEをインストールすると専用メニューが新規に追加されます。Bio-MOEは保守契約中であれば無償で入手でき、Bio-MOEを使用するためにトークンを追加する必要はありません。ここではBio-MOEの特徴を紹介します。

■ Bio-MOE 概要

近年、抗体医薬品を始めとするさまざまなバイオ医薬品の開発は大幅に増加しており、低分子創薬と同様に立体構造を用いた分子間相互作用や物理化学的な性質を開発の早い段階で検討することは、今後より重要になると推測されます。Bio-MOEは、抗体・ペプチド・タンパク質の設計を支援するためのカスタムアプリケーションです。抗体の自動モデリング、バイスペシフィック抗体の構築、pHや構造の動的変化によるタンパク質の物性値の計算、配列と構造に基づいた化学的修飾部位の検出など、より高度なモデリングと物性評価を簡単な操作で行えます。MOEは低分子医薬品の他に、抗体・ペプチド・核酸などのバイオ医薬品の設計にも広く活用されており、Bio-MOEを組み合わせることで、モダリティ研究を強力に推進できます。

■ 抗体/タンパク質モデリング

多数のアミノ酸配列または変異体配列を入力として、自動的かつ連続的に抗体モデリングを行えます。抗体構造が持つ、アミノ酸の変異の少ないフレームワーク領域 (FR) と抗原認識する相補性決定領域 (CDR) を領域ごとに分割し別々のテンプレート候補を探索します。配列の相同性と類似性、各CDRループの接触から妥当なテンプレート候補を高速に割り当てホモロジーモデリングにより抗体の立体構造を構築します。Bio-MOEでは以下の流れでモデリングが可能です。

- ① 多数のアミノ酸配列が収録された配列ファイルから、指定したChain数ごと (例: 重鎖と軽鎖の2本ずつ) に分けてMDBファイルに収録します。
- ② MDBファイル中の配列データに対して、連続的に抗体モデリングを行います。Fv, Fab, F(ab')₂, rIg, Igの領域を指定したモデリングに対応しています。バイスペシフィック抗体のモデリングも可能です。抗原を考慮した抗体モデリングや、抗体以外のタンパク質やペプチドの自動モデリングにも対応しています。
- ③ モデリングした構造を記述子により評価します。原子接触、主鎖ジオメトリー、接触エネルギー、GB/VI相互作用エネルギー等の一般的な立体構造評価の指標の他に、重鎖-軽鎖のFR間の相互作用エネルギーなどの抗体に特化した記述子も追加されています。

以下のようなモデリングにも対応しています。

- ・ヒト化抗体の構築: GermlineからFRに類似しているヒトの配列候補を検索し構築します。
- ・抗体薬物複合体 (ADC) の構築と糖鎖修飾部位の検討: 抗体と薬物、抗体と糖鎖の修飾を行います。図1は、それぞれ2本の重鎖・軽鎖からIgのモデリングを行い、薬物と糖鎖の修飾を行い構築したADCの例です。
- ・単ドメイン抗体 (VHH, VLL) とバイスペシフィック抗体の構築: 重鎖・軽鎖のそれぞれの配列を入力するだけで目的のモデルが構築できます。
- ・一本鎖抗体 (scFv) の構築: 重鎖-軽鎖間に結合しうるリンカーを探索します。

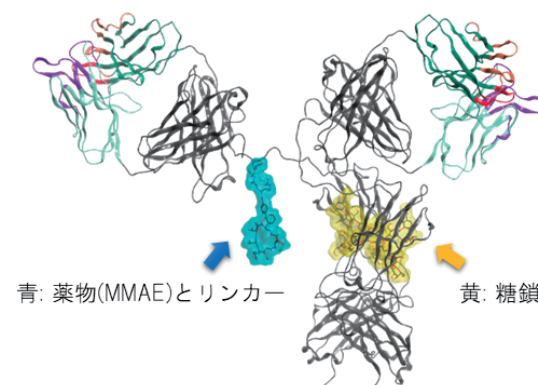


図1. モノクローナル抗体cAC10のADCであるBrentuximab vedotinのモデリング例

■ Developabilityの評価

抗体を医薬品として用いるためには、凝集、溶解性、粘性などの物理化学的性質をコントロールすることが重要な課題となります。Bio-MOEは、凝集や溶解度と密接に関連するタンパク質-タンパク質間相互作用部位を疎水性と電荷性の分子表面パッチとして特定し、そのpH依存性を評価できます (図2)。またタンパク質の動的な構造変化を考慮した物性とその平均値を算出できます。これらは分子設計の初期段階においてDevelopability (開発可能性) による絞り込みに活用できます。次のような計算が可能です。

- ・さまざまなpH条件下での表面パッチ解析や物性推算
- ・タンパク質全体/抗体のCDRにおける表面パッチの強さと表面積計算
- ・Hydrophobic Imbalance、DRT、接触表面積の出力
- ・原子接触、パッキングスコア、側鎖のアウトライヤー数の出力
- ・抗体の粘度、クリアランス率、安定性の予測
- ・構造変化を考慮した物性のアンサンブル平均の算出

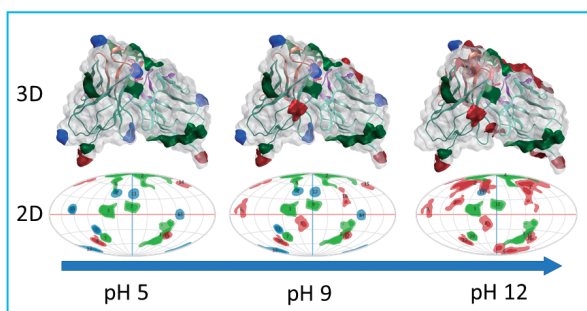


図2. 各pH条件下での3D/2D表面パッチ解析(緑: 疎水性、青: 正電荷、赤: 負電荷)

■ 化学的修飾部位の検出

品質の高い抗体の開発を行う上で、どのような翻訳後修飾・分解・異性化を、どこの部位で受ける可能性があるかを理解しておくことは重要です。Bio-MOEでは配列モチーフと立体構造の溶媒露出度からタンパク質における化学的修飾部位(表1、図3)を検出できます。

表1. Bio-MOEで検出可能な化学的修飾部位

Met, Cys, Trpの酸化	Gluのピロロール化	Aspの異性化
Asnの脱アミド化	Lysのグリコシル化	Cysのジスルフィド結合
N結合型糖鎖修飾	細胞接着活性モチーフ	抗体の凝集性モチーフ
ペプチド結合切断モチーフ	(35種のタンパク質分解モチーフ、PeptideCutter ¹⁾)	

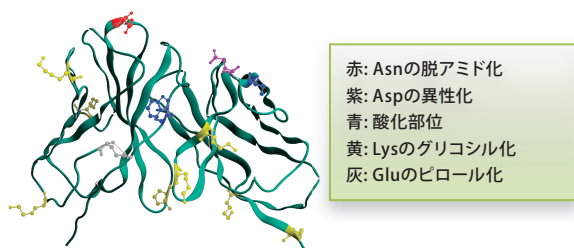


図3. 抗体における化学修飾部位の検出例

■ その他解析機能

■ 接触表面解析

タンパク質-タンパク質間相互作用における接触表面積を出力します。相互作用の界面における分子表面の形状的な相補性(凹凸)と静電的な相補性(正負)を色分けできます(図4)。残基ごとの接触表面の解析も可能です。

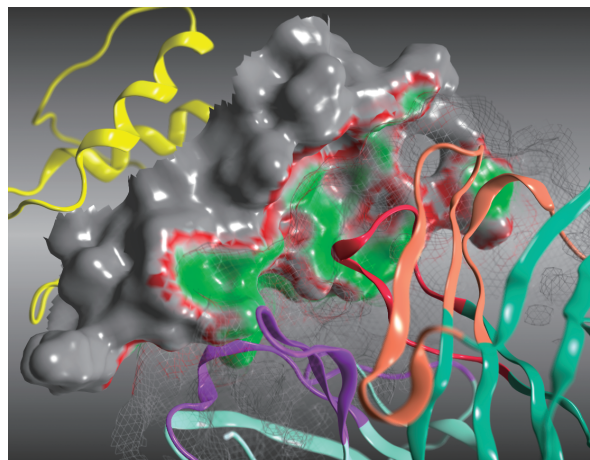


図4. 抗体-抗原複合体における接触表面解析。接触表面の中で形状の相補性が良い領域(緑)と悪い領域(赤)を可視化。

■ アミノ酸突然変異部位の可視化

複数のタンパク質の突然変異部位を可視化し、興味深いサイトを検出します。図5は、マウス抗体とそのヒト化抗体を比較して、突然変異部位を青、赤、黄で可視化しています。黄の突然変異は、CDR近辺または重鎖-軽鎖のFRの界面に存在し、電荷の変化や強い水素結合を持つ領域を示しています。

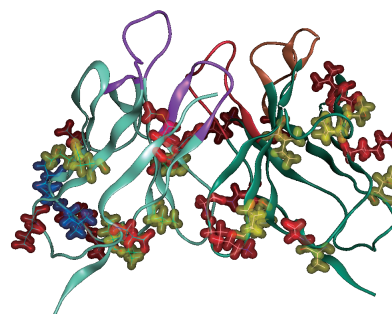


図5. マウス抗体とヒト化抗体の変異部位の可視化

■ アプリケーションの入手方法

MOEの保守ユーザーの方は、無償でBio-MOEアプリケーションを入手できます。SVL Exchange²⁾からBio-MOEのマニュアルをダウンロードできます。SVL ExchangeにはBio-MOE以外にもMOEのカスタムアプリケーションが多数登録されています。Bio-MOEは、契約中のMOEのトークン内で使用することができ、追加トークンは必要ありません。Bio-MOEのダウンロード方法の詳細は弊社のサポート窓口までご連絡ください。

1) https://web.expasy.org/peptide_cutter/peptidecutter_enzymes.html

2) <https://svl.chemcomp.com/>