

## 統合計算化学システム

# MOE 2019.01 リリース

2019年3月に統合計算化学システムMOEの最新バージョン MOE 2019.01をリリースしました。MOE 2019.01では、リガンド-受容体間の結合自由エネルギー計算、タンパク質物性推算、SAR解析、実験情報に基づく立体配座予測の機能の向上に加えて、タンパク質立体構造データベースシステムPSILOとの連携が強化されます。これらの機能向上により低分子からバイオ医薬品までの多様なモダリティ研究を強力に支援します。またHTMLに対応した柔軟な原子ラベル設定や、原子選択、バブルヘルプなどインターフェース面も改良され、より使いやすくなります。詳細については2、3ページの記事をご覧ください。

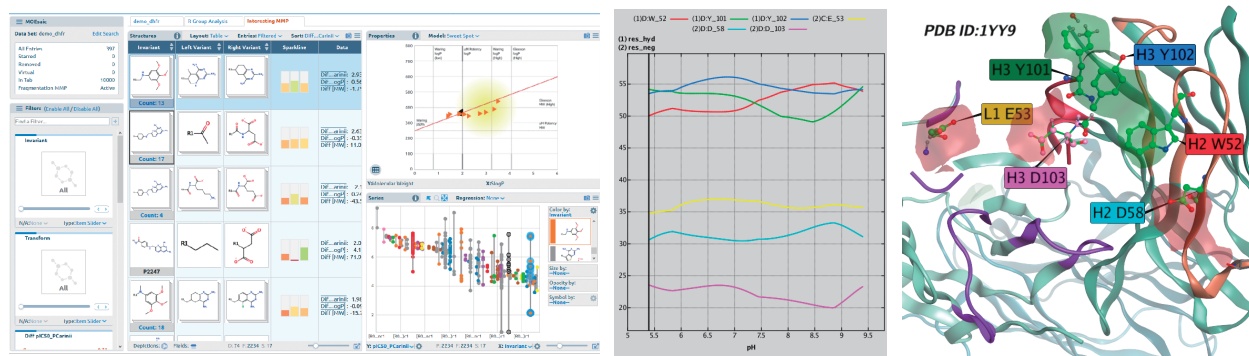


図1. MOEsaic(左)、タンパク質物性推算(中)、改良されたラベル表示(右)

## CONTENTS

### 新製品情報

統合計算化学システム	MOE 2019.01 リリース	2
創薬研究情報共有クラウドシステム	CDD Vault新機能紹介	4
配座発生/プロファイリング/データセット管理	CORINA Symphony 1.1 機能紹介	5

### 技術情報

創薬支援ツール	KNIMEによるドッキング計算解析事例	6
医薬品安全性情報サービス	OFF-X: 副次的薬理スクリーニングの支援	7
次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア	Flow: Single Cell RNA-seqデータ解析	8
材料設計支援統合システム	ハイブリッド汎関数による高精度なバンド構造評価	10

### セミナー情報

学会・展示会出展およびセミナー開催予定		12
---------------------	--	----

## 統合計算化学システム

## MOE 2019.01 リリース

MOEは、さまざまな分子のモデリングとシミュレーションに対応する統合計算化学システムです。3月に最新バージョン MOE 2019.01 をリリースしました。MOE 2019.01 では、リガンドと受容体間の結合自由エネルギー計算、pH や構造変化を考慮したタンパク質物性推算、実験情報に基づく立体配座予測、柔軟な原子ラベル設定が新機能として追加されます。また、MOEsaic (SAR アプリケーション)、抗体/タンパク質モデリング、エピトープマッピング、PSILO との連携を中心に機能強化されます。プロジェクトデータベースも更新され、操作面においてもより便利に使いやすく改良されます。ここでは、MOE 2019.01 の代表的な新機能や機能強化を紹介します。

### ■ リガンドと受容体間の結合自由エネルギー計算

分子動力学 (MD) シミュレーションソフトウェアである Amber には、Thermodynamic Integration (TI) により結合自由エネルギー ( $\Delta G$ ) を推算する機能があります。新バージョンの MOE では、TI を使用して、受容体と異なるリガンド間の相対的な結合自由エネルギー差 ( $\Delta\Delta G$ ) を簡単に評価するためのグラフィカルユーザーインターフェース (GUI) を提供します。

GUI において、受容体とそれに結合した複数のリガンド構造、計算条件 (圧力、温度、塩の種類と濃度)、MD シミュレーション時間を指定すれば、TI に必要なリガンドペアの決定、溶媒ボックスへの複合体の埋め込み、構造最適化計算、入力ファイルやスクリプトファイルの作成などを MOE が自動的にを行います。

計算結果の解析パネルでは、サンプリングされた TI の微分値やその平均/自己相関などを可視化できます。特に自己相関のプロット (図1) では、TI の微分値の安定性や収束の程度など、計算結果の質について評価できます。

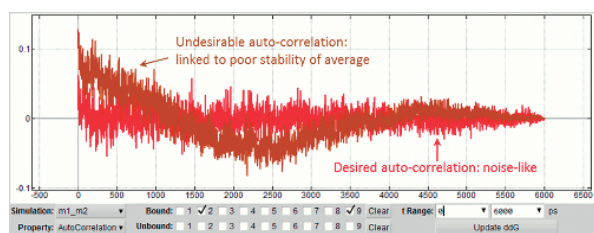


図1. TIの微分値の自己相関のプロット

### ■ MOEsaic アップデート

MOEsaic は化合物の構造データと活性データを整理し直感的な SAR 解析を可能にする実験研究者向けの MOE/web アプリケーションです。容易に MMP/R-group 解析が可能です。以下のような機能拡張が行われます (図2)。

#### ■ 新規構造と活性データの追加

解析済みのデータセットに新規データを追加して、解析をはじめからやり直すことなく、MOEsaic の解析を続行できます。

#### ■ 解析結果の共有

解析した結果の URL をメールで送ることにより、研究者間での MOEsaic の結果を共有できます。

#### ■ カスタムプロパティモデルの追加

薬剤の評価基準として、Oral Drug、Sweet Spot、Golden Triangle の他に、ユーザー定義のモデルを追加できます。

#### ■ バーチャル化合物の設計

スケッチャーで構築したバーチャル化合物をデータに追加して、MOEsaic の解析を続行できます。

#### ■ インターフェースの改良

構造や各種プロットがより見やすくなります。プロットの拡大縮小に対応します。

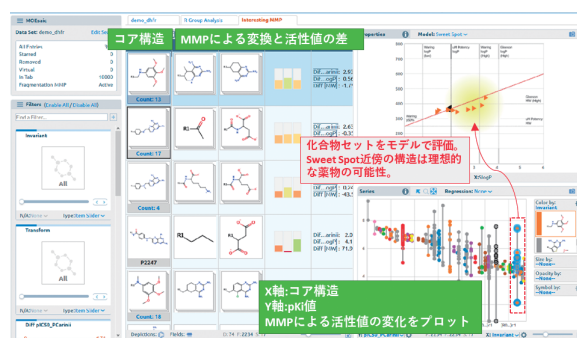


図2. 新しいMOEsaicのインターフェース。 Interesting MMP による網羅的な活性クリフの探索と化合物セットにおけるプロパティ評価をシームレスに実行。

### ■ 柔軟な原子ラベル表示

原子ラベルは以下のような機能追加が行われます。フォントの大きさ、スタイル、色、位置などを GUI から簡単に設定できるようになります。

#### ■ HTML 対応

原子ラベルの文字について、太字、イタリック、上付き、下付き、フォントの種類、色の変更ができます。

#### ■ 位置の調節

原子ラベルをマウスのドラッグ操作で任意の位置に移動できます。

#### ■ テキストと背景の色

原子ラベルのテキストは、全体または指定された部分について任意の色を指定できます。背景の色を設定した場合、吹き出しが表示されます (図3)。

#### ■ 特性値の挿入

GUI 上の分子に連動した原子、残基、分子鎖の特性

値を原子ラベルの文字列に挿入できます。特性値には、残基名、残基番号、元素名、原子名、部分電荷、キラリティー、温度因子、占有率などがあります。

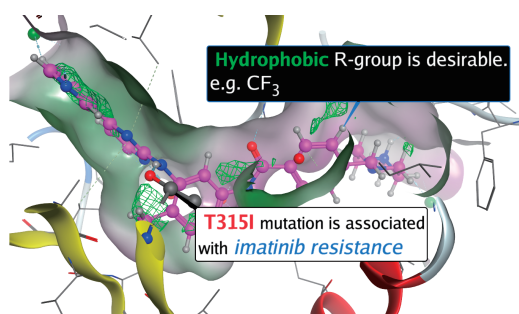


図3. 新しい原子ラベルの例

## ■ pHや構造変化を考慮したタンパク質物性推算

タンパク質の物性推算機能が強化され、タンパク質用の記述子において、そのpH依存性とLowModeMDによるアンサンブル平均の値を出力できます。残基ごとのプロパティの分布も計算でき、ある特定の残基におけるパッチ表面積の寄与なども出力できます(図4)。

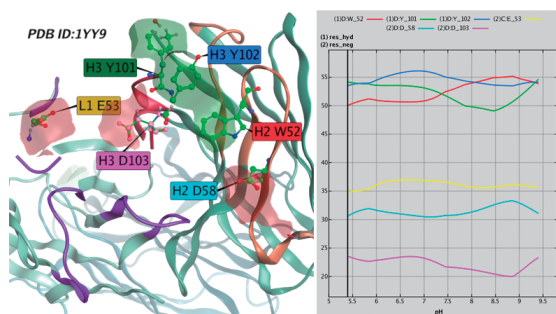


図4. 抗原との相互作用に関するアミノ酸残基と分子表面パッチ(左図、緑: 疎水性パッチ、赤: 負電荷パッチ)と、残基ごとのパッチ表面積のpH依存性(右図のプロット色は左図のラベル色と関連)

## ■ MOE/web Database Browser

MOE/webにMDB、SDF、CSVを表示するためのアプリケーションが追加されます。低分子やタンパク質の三次元表示もサポートされ簡易的なビューアーとして使用できます(図5)。

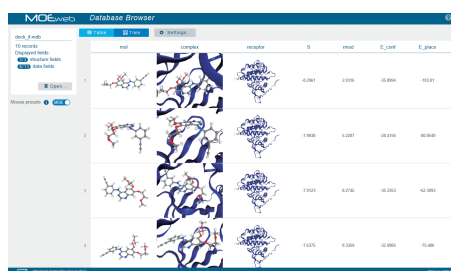


図5. NGLビューアーでの分子の回転が可能

## ■ NMRスペクトルからの配座予測

配座解析で得られた化合物の複数配座と、NMRにより得られた核オーバーハウザー効果(NOE)の結果を参照し、実験値に近い配座を予測できます(図6)。

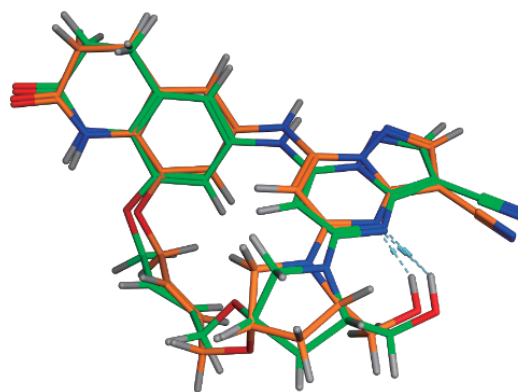


図6. 環状リガンドの配座予測。 橙: 溶液中のNOEの実験結果に近い配座、緑: 結晶構造。

## ■ PSILOとの連携

MOE 2019.01では、PSILOに登録されているタンパク質の立体構造に対して、類似ポケットや3D相互作用などのさまざまな検索をGUIから実行できます。ヒットした構造は、タンパク質の構造、リガンド、リガンド結合部位、3D相互作用検索のクエリーなどで重ね合わせてMOEに読み込めます。

## ■ その他の機能強化

### ■ タンパク質/抗体モデリング

MDB形式の複数のアミノ酸配列から、単一のテンプレートを用いた連続ホモロジーモデリングが可能です。バイスペシフィック抗体の構築がサポートされます。

### ■ エピトープマッピング

実験(例: 水素-重水素交換質量分析)から得られたエピトープ情報を用いて、エピトープマッピング機能のスコア計算に重み付けを行えます。

### ■ イオンチャンネルデータベースの追加

プロジェクトデータベースとして、イオンチャンネル( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )が追加されます。

### ■ 原子選択とバブルヘルプ

マウスを用いて任意の距離の周辺原子を選択できます(図7)。原子の詳細情報をバブルヘルプで表示できます。

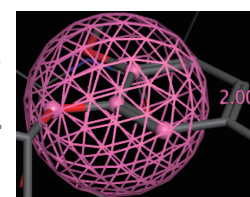


図7. 周辺原子の選択

## ■ まとめ

MOE 2019.01で強化される機能を用いて、より多彩なアプローチでの柔軟な分子設計が可能になります。この他にも多数の機能強化が行われます。