

統合計算化学システム MOE

SVL Exchange: AutoPH4 の紹介

MOE は創薬・生命科学研究に役立つ多彩なアプリケーション、豊富なデータコンテンツ、アプリケーション開発環境を備えた統合計算化学システムです。高度な機能とユーザーフレンドリーなインターフェースを兼ね備えており、計算化学者から実験研究者の方まで幅広くご利用いただいています。

SVL Exchange は、MOE のプログラミング言語である SVL によるアドオンプログラムを共有するためのウェブサイトで、MOE のマニュアルページからアクセスできます。MOE のユーザーや開発元が作成したアドオンプログラムをダウンロードしたり、自身で作成したアドオンプログラムを公開したりできます。2、3 ページでは、SVL Exchange で公開されている AutoPH4 や弊社開発のアドオンプログラムを紹介します。

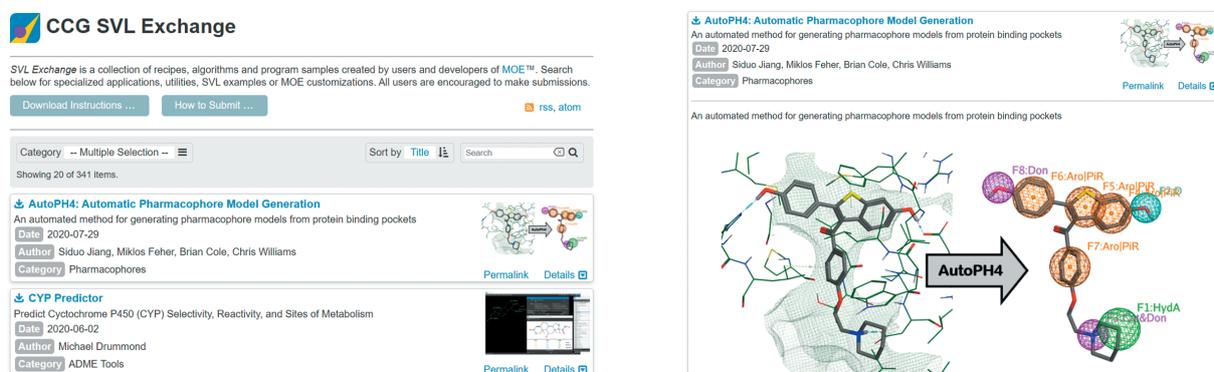


図 1. SVL Exchange のウェブページ

CONTENTS

技術情報

統合計算化学システム MOE	SVL Exchange: AutoPH4 の紹介 2
創薬支援ツール infiniSee	膨大なケミカルスペースに対する超高速類似構造探索 4
次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow	空間的遺伝子発現データ解析 6
材料設計支援統合システム MedeA	MedeA-VASP: 生成エネルギー自動計算機能 7

製品紹介

Sciligence 社製 研究情報管理統合プラットフォーム	Version 6.5 および 6.6 の新機能紹介 8
研究情報共有システム CBIS	電子実験ノート モジュールの紹介 9

新製品情報

計算化学統合パッケージ AMS	AMS 2020 リリース 10
材料設計支援プラットフォーム SciMAPS	SciMAPS 4.4 リリース 11
量子化学計算ソフトウェア Molpro	Molpro 用 GUI gmolpro リリース 12

統合計算化学システム MOE

SVL Exchange: AutoPH4 の紹介

SVL Exchange は、統合計算化学システム MOE のアドオンプログラムを共有するためのウェブサイトで、MOE のマニュアルページからアクセスできます。MOE のユーザーや開発元が作成したアドオンプログラムをダウンロードしたり、自身で作成したアドオンプログラムを公開したりできます。SVL Exchange には、300 以上のアドオンプログラムが公開されており、それらは簡単に MOE にインストールして使用できます。本稿では、SVL Exchange で公開されている AutoPH4 や弊社開発のアドオンプログラムを紹介します。

■ MOE の開発言語 SVL

MOE の多くの機能は Scientific Vector Language (SVL) という独自のプログラミング言語で実装されています。SVL で作成された機能のソースコードは閲覧／編集できるため、処理内容をより詳しく理解したり、既存機能をカスタマイズしたりできます。SVL によるプログラムの多くは、所定のフォルダーにソースファイルを配置して、MOE を再起動するだけですぐに使用できます。SVL では科学計算に有用な多数の関数が提供されており、それらをスクリプトや関数の一部として利用できるため、新しいアイデアを効率的に試せます。また、原子や残基などの分子オブジェクトを操作したり、2D/3D グラフィックス、GUI、ウェブアプリケーションなどを作成したりできます。SVL に関する詳細なマニュアルや分かりやすいチュートリアルが提供されており、ソースコードの一部をコマンドライン上で挙動を確認しながら実行することもできるため、プログラミングがはじめての方でも、バッチ処理スクリプトの作成や新機能の開発に取り組めます。弊社では、SVL 習得のためのトレーニングコースを定期的に開催しています。

■ AutoPH4

AutoPH4¹⁾ は、リガンド結合部位から自動的にファーマコフォアモデルを作成するアドオンプログラムです。ファーマコフォアモデルは、リガンド-受容体間相互作用にかかわる官能基（水素結合ドナー/アクセプター、芳香環など）の三次元的配置をモデル化したもので、それらの官能基の存在すべき領域を球で表現したもの（特性球）の集合で表現されます。MOE においてファーマコフォアモデルは、化合物ライブラリーにおける検索クエリー、ドッキングシミュレーションにおけるリガンド配置のフィルタリング、母核置換による新規リガンド設計における拘束条件など、幅広い用途で使用されます。ファーマコフォアモデルを、リガンドと受容体との複合体構造に基づいて作成する場合、リガンド-受容体間相互作用やリガンド結合部位の特徴を解析して、特性球の種類や位置を決定していく必要があります。この作業は、計算化学的な知見が必要であり、さらに操作に慣れていないと手間がかかります。AutoPH4 を使用すれば、そのような作業を効率化できます。

AutoPH4 では、最初にリガンド結合部位において静電ポテンシャルマップや疎水性/親水性原子の存在確率

マップなどの様々な特性マップを計算し、それらのマップにおいて各官能基の好ましい領域を決定し、特性球を生成します。これらの特性マップや各官能基の好ましい領域は、SVL Exchange にある Property Field Consensus Hot-Spot Analysis を使用して可視化できます（図 1）。

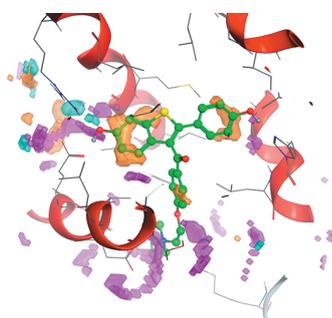


図 1. Property Field Consensus Hot-Spot Analysis による水素結合ドナー（紫）/アクセプター（水色）、芳香族原子（橙）の好ましい領域の表示（PDB ID: 1ERR）。

その後、低分子プローブを使用して好ましくない特性球を削除したり、リガンドがある場合にはリガンド-受容体間相互作用を保持する特性球を補うことでファーマコフォアモデルを作成します（図 2～図 4）。さらにリガンド結合部位の受容体構造から、リガンド原子が存在できない領域である排除体積という拘束条件も追加できます。

AutoPH4 には、以下の Apo、Holo、Fragment の三つのモードがあります。

■ Apo モード

Apo モードは、リガンド結合部位にリガンドがない場合や、リガンドを無視することが望ましい場合に使用されます（図 2）。Apo モードでは、リガンド結合部位に配置されているダミー原子またはリガンド原子に基づいて、特性球が配置される領域を定義します。ダミー原子は、MOE の低分子構築ツール (Builder) を使用して手動で作成したり、リガンド結合部位探索ツール (Site Finder) を使用して生成したりできます。

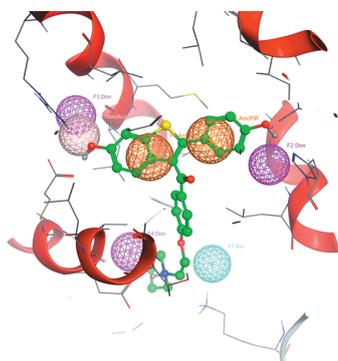


図2. AutoPH4のApoモードによるファーマコフォアモデルの構築 (PDB ID: 1ERR)。水素結合ドナー(紫)／アクセプター(淡青)／ドナーかつアクセプター(ピンク)、芳香環中心(橙)の特性球で構成されている。

■ Holo モード

Holo モードは、既存のリガンド-受容体間相互作用を保持するファーマコフォアモデルを作成するために使用されます(図3)。そのため、適切なリガンドがリガンド結合部位に存在する必要があります。このモードは共結晶構造、またはドッキングシミュレーションによって得られた複合体に対して使用されます。

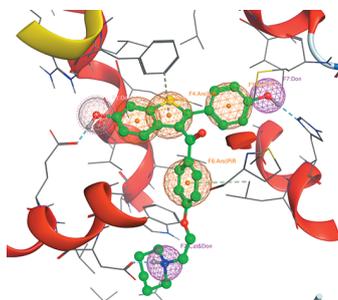


図3. AutoPH4のHoloモードによるファーマコフォアモデル (PDB ID: 1ERR) の構築。水素結合ドナー(紫)／ドナーかつアクセプター(ピンク)、芳香環中心(橙)の特性球で構成されており、これらは既存の水素結合(淡青点線)や π -H相互作用(黄点線)を満たすように作成されている。

■ Fragment モード

Fragment モードは、分子フラグメントによって部分的にしか占有されていないリガンド結合部位全体のファーマコフォアモデルを作成するために使用されます(図4)。結果として得られるファーマコフォアモデルは、既存の分子フラグメント-受容体間相互作用を保持する特性球に加えて、リガンド結合部位の未占有領域に追加の特性球を含みます。このモードでは、分子フラグメント周辺の特性球はHoloモードを使用して計算され、分子フラグメントが占有していない領域の特性球はApoモードを使用して計算されます。

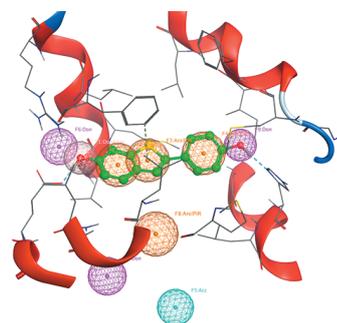


図4. AutoPH4のFragmentモードによるファーマコフォアモデル (PDB ID: 1ERR) の構築。水素結合ドナー(紫)／アクセプター(水色)／ドナーかつアクセプター(ピンク)、芳香環中心(橙)の特性球で構成されており、Holoモードのように分子フラグメントの持つ水素結合(淡青点線)や π -H相互作用(黄点線)を満たすように作成されている。

■ 弊社開発のアドオンプログラム

弊社では、MOEの技術サポートの一環として、20年以上にわたり、SVLによるさまざまなアドオンプログラムを開発して、ユーザーの研究活動を支援してきました。それらのアドオンプログラムの中で有用性の高いものは、広くユーザーに使用されるようにSVL Exchangeに公開しています。例えば以下のようなアドオンプログラムがあります。

■ Quick Federated Structure Search (QFSS)

低スペックのPCでも、複数のファイルにわたる数千万件以上の低分子データベースに対して高速に部分構造・類似構造検索ができます。

■ AutoQSAR & QSAR-Evolution

化合物群とその活性/物性の実験値から、活性/物性予測モデルを簡単に構築、最適化できます。

■ Principal Component Analysis for MD trajectory

分子動力学計算によって得られる原子座標について主成分分析を行い、主成分に沿った運動を可視化します。

■ View PIEDA

Fragment Molecular Orbital法で計算される様々なエネルギー成分を可視化します。

- 1) Jiang, S.; Feher, M.; Williams, C.; Cole, B.; Shaw, D. E. AutoPH4: An Automated Method for Generating Pharmacophore Models from Protein Binding Pockets. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (9), 4326–4338.