

CBI学会2022年大会 ランチョンセミナー LS-06
2022年10月26日(水) 12:00-13:30 会場: 平安

シュレーディンガー株式会社

創薬研究ワークフローのデジタル化を主導する 高精度自由エネルギー計算法 FEP+ の最新情報

【ランチョンセミナー概要】

創薬研究が複雑化し続ける近年、今までよりも一層計算化学手法の重要性が見直されています。Schrödinger では、2015 年に報告した結合自由エネルギー計算法 FEP+¹⁾ を、創薬研究のデジタル化の一翼を担う重要技術の一つと考え、その適用範囲の拡大に努めてきました。CBI学会2019年大会ランチョンセミナーでは、その基本技術である Relative Binding FEP+ (RB-FEP+) の有用性をご紹介しました。

FEP+ 開発当初より、Schrödinger では実際の創薬研究への適用範囲を拡大すべく、様々な技術開発を進めてきました。リガンド構造変化に基づく RB-FEP+ では、例えば Scaffold Hopping の様な大きな構造変化を含むリガンドの活性予測²⁾ も可能とし、実際の創薬研究に用いられる広いケミカルスペースへの適用を進めてきました。一方、構造変化に基づくシミュレーションは低分子リガンドに留まらず、タンパク質のアミノ酸構造変化へ応用した Protein FEP+ を開発し、リガンドの選択性予測にも成功しています。さらに、単独リガンドのタンパク質への結合自由エネルギーを計算する新しい FEP+ として Absolute Binding FEP+ (AB-FEP+) の開発に成功しました。バーチャル・スクリーニングのヒット化合物選択手法として活用され、ヒット化合物探索成功確率の大幅な改善を実現しています。また、AB-FEP+ は、フラグメント・スクリーニングへの応用においても有効性が示されており、今後その活用が期待されています。以上の様に、FEP+ は、より幅広い創薬研究ニーズに対して高精度の予測計算を実現することを可能とし創薬研究のデジタル化の基礎を築きつつあると言えます。

また、FEP+ はタンパク質 - リガンド間の相互作用予測に留まらず、タンパク質安定構造探索を目的とした Protein Reorganization、Protein pKa 予測を目的とした Constant pH、さらには化合物の溶解度予測を目的とした Solubility FEP+ とその応用としての結晶多形予測と、創薬研究における活用の場を拡大し続けています。

本ランチョンセミナーでは、上記 FEP+ の拡張性を紹介し、その創薬研究プロジェクトへの適用状況も紹介する予定です。

1) *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2695-2703.

2) *J. Chem Theory Comput.* **2017**, *13*, 42-54.

お問い合わせ
03-4520-7090
info-japan@schrodinger.com
www.schrodinger.com



Schrödinger

FEP+

Physics-base の高精度シミュレーションは、最先端分子力場 OPLS4¹⁾ との組み合わせで実現されます。FEP+ は、使いやすい GUI を通して、計算条件の設定、計算結果の解析を提供し、これら複雑な Physics-base シミュレーションを、可能な限り効率的に実現するように設計されています。また、大規模計算機施設に依存せず、GPGPU を搭載したワークステーションレベルで計算環境を構築することが可能です。FEP+ では様々な計算方法が提供されていますが、これら計算がひとつのライセンス下で実現可能であることから、創薬研究ニーズに幅広くかつ効率的に対応することができます。

1) *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, *17*, 4291.

WaterMap

リガンドデザインでは、リガンドとタンパク質の直接的な相互作用だけでなく、分子の結合に伴う分子表面の脱溶媒和など溶媒水のネットワークの再構成の効果を含め、総合的に解釈する必要があります。この溶媒和の影響は一般に非常に大きく、測定データを正しく解釈するためには分子の溶媒（水）和状態の理解が不可欠です。WaterMap^{1), 2)} は分子動力学シミュレーションに基づいて分子表面に局在化した水分子の自由エネルギーとそのコンポーネント（エンタルピーとエントロピー）を推定するシミュレーションツールです。WaterMap を用いることにより従来の経験的方法では困難であった疎水性相互作用の正確な見積もりが可能となります。

1) *Pro. Nat. Aca. Sci.* **2011**, *108*, 17889.

2) *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2708.

Structure Enablement

高精度予測計算を実現するためには、その計算に耐えうるタンパク質の立体構造が必須です。一方で、実際の創薬研究において、高解像度 X 線結晶構造がすべての創薬ニーズに対応できていないのも現実です。IFD-MD (Induced-Fit Docking-Molecular Dynamics)¹⁾ は、リガンド結合構造が未知の場合にも、その構造を既知情報から高精度で予測し、FEP+ 等による高精度予測計算の可能性を大幅に拡大します。

近年、cryoEM の急速な発展により、これまで立体構造が得られにくかった研究対象の立体構造が解明される例が増えています。一方、その解像度は、FEP+ 等で求められる精度には足りないことが多いのも実情です。ドッキング・プログラム Glide を応用した GlideEM と高精度分子力場 OPLS4 の組み合わせによる、この問題解決に向けたソリューションを用意しています。

1) *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, *17*, 2630.

お問い合わせ
03-4520-7090
info-japan@schrodinger.com
www.schrodinger.com



Schrödinger