

MOE トレーニングコース説明 (2021 年 3 月以降)

MOE の基本操作	1
分子シミュレーション基礎	1
タンパク質の基本操作	2
タンパク質設計	2
ファーマコフォア	3
FBDD	3
SBDD とリガンド設計	3
アドバンスド SBDD	4
ケモインフォマティクスと QSAR	4
LBDD と SAR 解析	4
抗体設計	5
ペプチド設計	5
低分子のバーチャルスクリーニング	5
タンパク質シミュレーションの前処理と溶媒解析	6
SVL 基礎	6
(参考) トレーニングコース受講の流れ	7

MOE の基本操作

1. MOE の概要説明
2. 分子の並進／回転操作
3. 原子／タンパク質の二次構造／相互作用の表示変更
4. 分子構築
5. データベースの基本操作

MOE をこれからご使用される方を対象に、分子の表示や構築、データベースの基本操作を説明します。その他コースの参加をご希望で、これまで MOE を使用されたことのない方は、あらかじめ本コースを受講することを推奨します。

分子シミュレーション基礎

1. 基礎知識 (分子力場)
2. エネルギー極小化計算
3. 配座解析
4. 分子アライメント

5. 複合体の前処理
6. 相互作用解析
7. ドッキングシミュレーション

分子力学法や分子動力学法で使用される分子力場の基礎的な知識や、低分子や複合体における分子シミュレーションの基本的な操作方法を習得するコースです。分子シミュレーションを初めてされる方は、あらかじめ本コースを受講することを推奨します。

タンパク質の基本操作

1. ホモロジーモデリング
2. ループモデリング
3. ループコンフォメーション検索
4. 配列アライメント
5. 構造重ね合わせ
6. 多量体アライメントと重ね合わせ

MOE におけるタンパク質のアライメントとホモロジーモデリングについて説明します。ホモロジーモデリングのセクションでは、テンプレート検索、配列アライメント、配列とテンプレート間のアライメントの調整、ホモロジーモデルの構築と改良、モデル評価のアプリケーションなど、ワークフローを構成するための完全な手順をカバーしています。Loop Modeler と LowModeMD コンフォメーション検索を用いたタンパク質ループの構造検索とループ配座の精密化について説明します。タンパク質の多量体をアライメントさせて重ね合わせた後、タンパク質間の接触を評価します。構造モチーフに基づく厳密なタンパク質の重ね合について説明します。

タンパク質設計

1. タンパク質アラインメント／重ね合わせ
2. ループ／リンカーモデリング
3. ホモロジーモデリング
4. タンパク質-タンパク質ドッキング
5. タンパク質の溶解度解析
6. 2D ホットスポット解析
7. PLIF
8. タンパク質 QSAR 解析

タンパク質のアミノ酸配列のアライメント、構造の重ね合わせ、融合タンパク質のホモロジーモデリング、タンパク質-タンパク質ドッキングの手法を説明します。タンパク質の機能改変に向けたタンパク質のアラインメントや重ね合わせと、構造や表面特性の比較の手法を紹介します。抗体の CDR ループの構築と構造最適化や、scFv 構築用の知識ベースのリンカーモデル構築手法も紹介します。マウス抗原のホモロジーモデリングと、抗体-抗原のタンパク質-タンパク質ドッキングも行います。タンパク質／生物製剤の溶解度予測のための QSAR 解析も説明します。

ファーマコフォア

1. ファーマコフォア・モデルの作成
2. 複数のリガンド構造をもとにしたファーマコフォア抽出
3. リガンドのフレキシブルアラインメントによる重ね合わせ
4. ファーマコフォアを用いたリガンド構造検索
5. PLIF によるタンパク質-リガンド相互作用解析

リード化合物探索段階におけるファーマコフォアの応用について説明し、ファーマコフォア・クエリーの生成からファーマコフォアの改良およびリガンド配座データベースに対する検索までの幅広いトピックを取り上げます。リガンドベースおよび構造ベースで一定の相互作用エネルギーを有するファーマコフォア・モデルを構築するための拡張 Hückel 理論 (EHT) に基づくアプローチについて説明します。タンパク質-リガンド相互作用フィンガープリント (PLIF) の生成および解析について、ファーマコフォア・クエリーを作成するための PLIF の応用とともに例示します。ファーマコフォア・クエリーを、線形およびバイナリー-QSAR モデルおよびフィンガープリント・モデルと組み合わせるコンセンサスモデルについても解説します。

FBDD

1. 母核置換
2. フラグメント連結および付加
3. コンビナトリアル合成
4. Medicinal Chemistry Transformations
5. BREED
6. フラグメントデータベース

フラグメントに基づく医薬分子設計ツールに注目します。受容体活性部位におけるコンビナトリアルフラグメント設計および母核置換、フラグメント連結および付加のさまざまなアプローチを説明します。Medicinal Chemistry Transformations および反応ベースのコンビナトリアル・ビルダーを使用して、活性分子に類似した誘導体を生成する方法を学習します。出力結果に対する医薬分子を目的とした絞り込みに、ファーマコフォア・クエリーおよび 2D/3D 記述子を使用する方法についても説明します。

SBDD とリガンド設計

1. 分子表面及びマップ描画
2. リガンド相互作用解析
3. リガンドの配座解析
4. リード化合物の最適化
5. リガンド選択性の解析
6. タンパク質の配列及び構造アラインメント

対話的に SBDD を行うための MOE アプリケーションについて習得します。受容体ポケットにおける活性部位の可視化、タンパク質-リガンド間相互作用解析およびリガンド改変/最適化を例として取り上げます。リガンドのフレキシビリティを評

価するためにリガンド配座の探索および解析について議論します。タンパク質選択性を考慮したタンパク質複合体のアライメント・重ね合わせを行う手順について学びます。

アドバンスト SBDD

1. ファーマコフォア・モデル
2. ドッキング
3. FBDD
4. 母核構造置換
5. 置換基のスクリーニング
6. プロジェクト・データベース検索
7. PLIF (タンパク質-リガンド相互作用フィンガープリント)

ファーマコフォア・クエリー生成からタンパク質リガンド相互作用フィンガープリントまでの幅広いトピックを取り上げ、ドラッグ・ディスカバリーにおける高度な SBDD ワークフローについて説明します。具体的には、タンパク質-リガンドドッキングや母核構造置換および置換基スクリーニングにおけるファーマコフォアの活用例について実習します。3D プロジェクト・データベースの使い方や、タンパク質-リガンド相互作用フィンガープリント (PLIF) データの生成および解析についても説明します。

ケモインフォマティクスと QSAR

1. 分子の前処理
2. 記述子の計算
3. 主成分分析
4. QSAR
5. 類似検索

ケモインフォマティクスのアプリケーションを説明します。MOE のデータベースの標準化、SD ファイルのインポート、データ解析や可視化、活性/物性予測モデルの構築、フィンガープリントベースの類似検索、クラスタリング、分散抽出、コンセンサス・モデリングなどのトピックを扱います。

LBDD と SAR 解析

1. MOEsaic
2. 記述子計算
3. R-Group プロファイリング
4. MMP 解析
5. 低分子配座解析
6. 低分子アラインメント
7. ファーマコフォア・クエリー作成と検索

タンパク質構造が存在しない場合に、医薬分子の設計の指針となる *in silico* 手法を取り上げます。化合物系列間の関係を決定する手法として、MOEsaic を用いた R-Group プロファイリングおよび Matched Molecular Pair (MMP) 解析による SAR 解析を学習します。記述子を計算し、物理化学的特性/活性との相関を解析するアプリケーションを説明します。リガンドの置換基効果を評価するために、同じ系列の分子のアライメントおよび配座解析を検討します。ファーマコフォア・クエリーを作成するためのアプローチについて説明します。MOE データベースの管理と操作についても説明します。

抗体設計

1. タンパク質工学
2. タンパク質物性/最適化
3. ホットスポット解析
4. 抗体モデリング
5. 分子表面特性

構造に基づく抗体設計のアプローチを説明します。タンパク質-タンパク質間相互作用解析、*in silico* タンパク質工学、親和性改変、抗体のホモロジーモデリングなどが含まれます。X 線結晶構造解析で解かれた抗体-抗原複合体の構造から、それらの相互作用を、分子表面解析や 3D と 2D の相互作用表示をもとに解析します。抗体の物性をタンパク質記述子とタンパク質パッチ解析により評価します。抗体最適化のためのタンパク質工学ツールやホモロジーモデリングも紹介します。抗体最適化の例ではグリコシル化サイトの検出や抗体データベースを利用した保存残基の解析を行います。さらにヒト化抗体モデリングの手法も紹介します。抗体のホモロジーモデルの構築から評価に必要な全ての作業を本コースで説明します。

ペプチド設計

1. Protein Builder を用いたペプチド設計
2. 非天然アミノ酸の配座ライブラリー構築
3. ペプチドの配座探索
4. ペプチド-タンパク質ドッキングシミュレーション
5. ペプチドとタンパク質との相互作用解析(PLIF)

リガンド結合部位中でのペプチド-タンパク質間相互作用解析とペプチド構造の最適化の方法について説明します。ペプチド-タンパク質複合体構造の前処理、天然アミノ酸と非天然アミノ酸を用いたペプチド配列の最適化、ペプチドの配座解析について議論します。ペプチド-タンパク質のドッキングシミュレーションにおけるリガンドと受容体の相互作用解析について説明します。

低分子のバーチャルスクリーニング

1. データベースの前処理
2. 部分構造/記述子フィルタリング
3. QSAR モデル
4. フィンガープリント・モデル
5. ファーマコフォア・モデル
6. ドッキング

低分子のバーチャルスクリーニング関連したアプリケーションについて説明します。低分子データベースの前処理、部分構造検索や物性値によるフィルタリング、QSAR/QSPR モデルやフィンガープリント・モデルの構築と適用、ファーマコフォア・クエリーの構築と検索、低分子のドッキングシミュレーションを扱います。これらを組み合わせることで、目的に合わせた低分子のバーチャルスクリーニングのワークフローを構築できます。

タンパク質シミュレーションの前処理と溶媒解析

1. 構造準備
2. 側鎖ロータマー検索
3. 3D-RISM による電子密度マップ
4. 溶媒解析

分子シミュレーションの前処理、X線結晶構造解析から得られたタンパク質構造の評価、分析、構造最適化について説明します。タンパク質構造の準備と側鎖コンフォメーション分析と配置に関連するトピックスについて議論します。タンパク質モデルを評価するための電子密度マップの可視化および解釈について説明します。タンパク質モデルにおける水分子の配置を予測し、3D-RISM 法による溶媒解析について学習します。

SVL 基礎

1. ベクトル操作関数
2. 分子操作関数
3. MOE データベース操作関数
4. コマンドモード (MOE/batch)
5. SVL スクリプト／関数
6. メニュー・カスタマイズ

MOE のプログラミング言語である SVL の基本的な内容について説明します。CUI の使用方法から始まり、ベクトル／分子／データベース操作関数の使用方法、制御フローを含めたスクリプトや関数の作成など SVL に関する幅広いトピックを取り扱います。MOE のアプリケーション開発やカスタマイズをされたい方を対象としたコースです。

(参考) トレーニングコース受講の流れ

