MolDesk Screening ver.1.1

インシリコ創薬のためのドラッグデザイン パッケージ ソフトウェア　www.moldesk.com

普通の8コアCPU搭載PCを使って 0.5 ～ 2 日で 200万 化合物をバーチャルスクリーニング
（MolDesk Basicのすべての機能が使えます）

バーチャル スクリーニング（並列計算）

構造に基づくVirtual Screening(VS)のリランキング法として、*myPresto*※1 が提供するMultiple Target Screening(MTS)法および機械学習MTS法、リガンドに基づくVSのリランキング法として、同じく機械学習Docking Score Index(DSI)法が利用できます。

LigandBox※2より創薬向けに抽出した200万化合物ライブラリに対して、スレッド並列で高速にスクリーニングを行います。

ユーザが用意したインハウス化合物ライブラリ（2次元SDF形式、数百～数百万分子）をスクリーニング対象とすることができます。

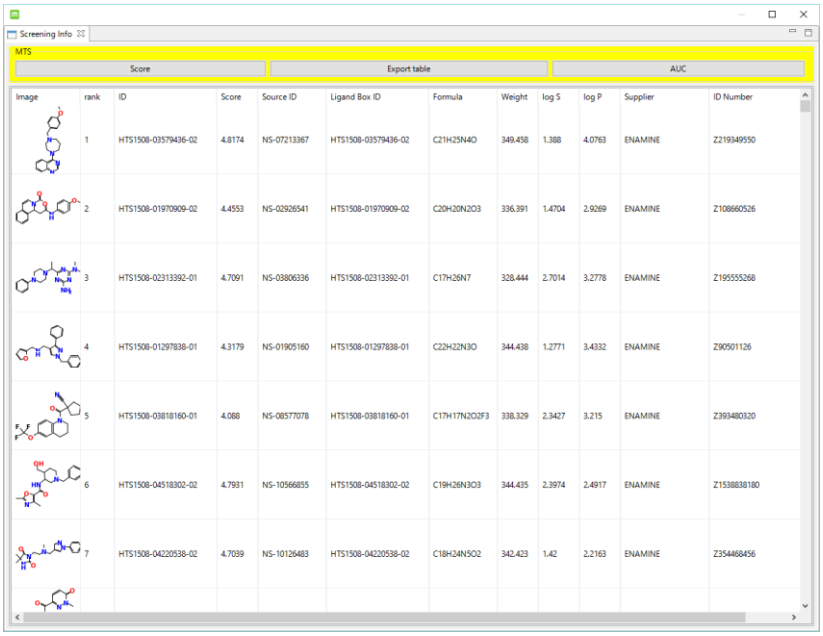

図1. MTSスクリーニング結果リスト

スクリーニング結果は指定リランキング順にリストされ、選択した化合物のドッキングポーズも確認できます。

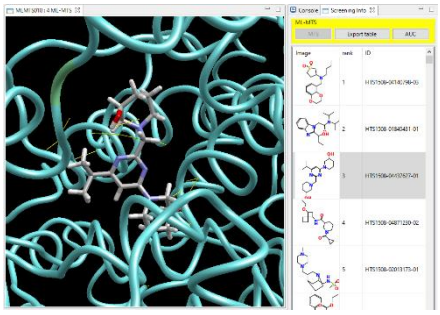

図2. ドッキングポーズ表示

リストには化合物の2次元構造式、ランク、ID、スコア、化学式、分子量、LogS、LogP、電荷、ドナー数、アクセプター数、HOMO、LUMO、Chiral原子数、Source、Source IDが表示されます。各項目についてソート可能です。

リストをCSVまたはHTML形式でファイル出力し、これらをMicrosoft Excelに取り込んで化合物の発注に利用できます。

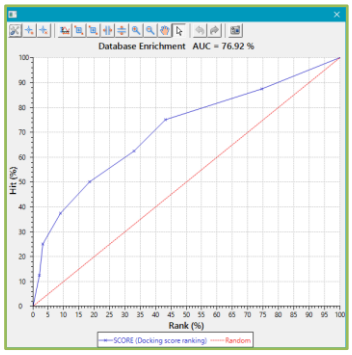

図3. Database enrichment 曲線

既知活性リガンドをスクリーニング対象に加えて、計算精度の検証ができます。計算精度は、Database enrichment曲線を表示してAUC（Area Under the Curve)によって確認します。

インハウスの化合物ライブラリ（2次元SDF形式）を対象としてスクリーニングを行う場合、その前に各分子の立体構造を構築します。各分子の立体構造構築では、キラリティーを考慮した分子配座が生成されると共に、指定範囲外の分子量を持つ分子および不適当な構造（例えば反応性の高い構造）を持つ分子のフィルタリングが行われます。

※1 *myPresto*は、AMED・ 経済産業省・NEDOの支援によって産業技術総合研究所・JBIC・大阪大学蛋白質研究所等によって開発された一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）のソフトウェアです。

※2 *LigandBox*は、AMED・ 経済産業省・NEDOの支援によって産業技術総合研究所・JBIC・大阪大学蛋白質研究所等によってmyPrestoの一部として開発された一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）のデータベースです。

MVO Screening（並列計算）

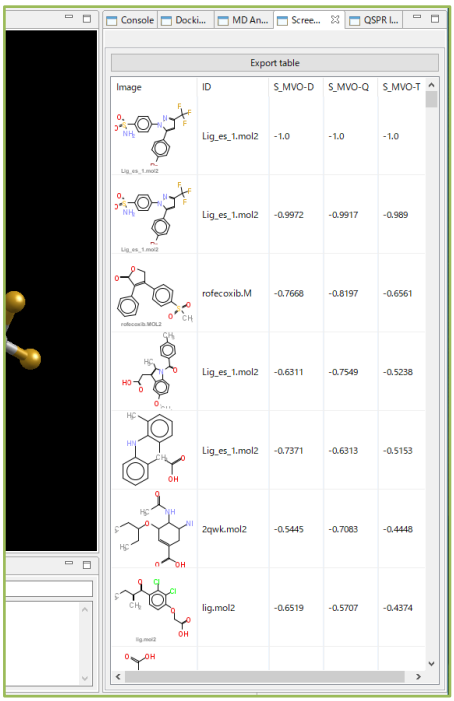

図4. MVO-screening result 結果

MVO(Maximum Volume Overlap)-screening法は、myPrestoのリガンドに基づくスクリーニング法の一種です。

MVO-screening法は、クエリ分子とDB分子の重ね合わせを行い、体積の重なり度合い(%)を計算すると共に、併せて分子配座を計算します。

計算されるMVO-screening法のスコアには、クエリ分子とDB分子の重ね合わせた体積が、クエリ分子の体積に占める比率S_{MVO-Q}・DB分子の体積に占める比率S_{MVO-D}・谷本インデックスに相当する比率S_{MVO-T}の三種類があります。各スコアの定義は、下表の通りです。

Score Type	Definition	Notes
S_{MVO-D}	**Q∩D/D∩D**	For smaller-size molecules selection.
S_{MVO-Q}	**Q∩D/Q∩Q**	For larger-size molecules selection.
S_{MVO-T}	-1.0 * **Q∩D/Q∪D**	For near-query-molecule-size molecules selection.

表1. MVO-screening スコア

Q = Query molecule's volume
D = Database molecule's volume

Docking-score QSAR（並列計算）

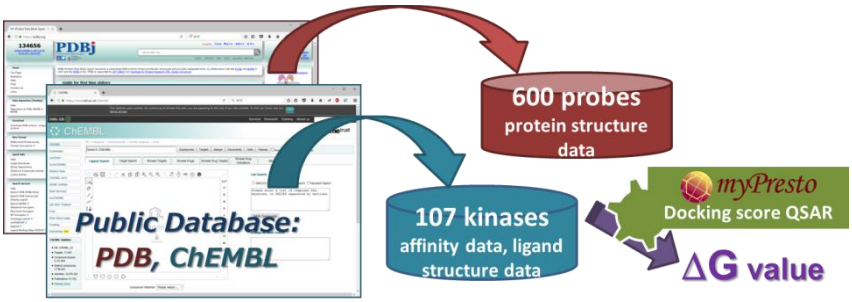

図5. Docking-score QSAR法

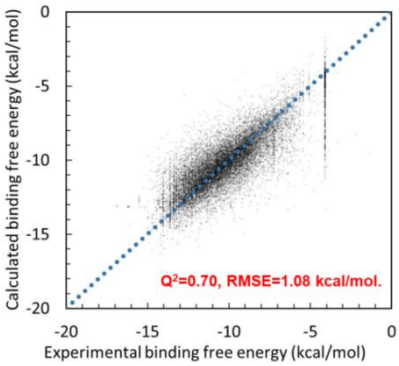

図6. 107キナーゼ予測結果

myPrestoのdocking-score QSAR法を利用して、化合物の結合自由エネルギーΔGを予測します。Docking-score QSAR法は、600プローブ蛋白質に対するドッキングスコアを記述子として回帰分析を行い、化合物のΔGを推算する手法です。

回帰に必要なΔGおよびプローブ蛋白質構造は、公的データベース（ChEMBLおよびPDB）より取得します。なお、ΔGはChEMBLから得た親和性データ（IC_{50}値, %阻害値, 活性値）から換算したものです。回帰モデルは、正規化項を伴った記述子ベースの重み付きPCRで構築しており、同時にロバスト推定（M推定）とL2正規化を使用して、外れ値の影響を抑制しています。

例えば、107キナーゼに対する適用においては、Q^2 = 0.70（RMSE = 1.08kcal/mol）の予測精度が得られています（図6.）。

MolDesk Basic / MolDesk Screening 機能一覧

機能		MolDesk Basic	MolDesk Screening
入力ファイル	mmCIF・PDB・MOL2・MOL/SDF・SMILES形式 MOL2・SMILES形式は（複数の構造式を含む）multi-fileに対応	○	○
蛋白質の編集	MD計算等の準備として、H原子付加・不要な部分の削除・末端処理	○	○
	エピゲノム修飾に使える 40種類のアミノ酸変換	○	○
化合物の編集	化合物の編集・AM1-BCC / RESP電荷割当	○	○
	2Dエディタ(JChemPaint)、2D構造式と合成容易性のリスト表示	○	○
	SMILESおよび2D構造式（MOL/SDF形式）からの立体構造構築 （ MOL2形式で出力、並列計算)	○	○
構造最適化、MD計算	蛋白質/化合物の構造最適化、MD計算、水溶媒/中和イオンの付加、 各種脂質分子による脂質2重膜系の自動作成、トラジェクトリ動画、 各種エネルギー・温度などの時系列グラフ、GROMACS使用可能	○	○
	構造最適化、MD計算のMPI/GPU (NVIDIA CUDA) による並列計算		○(macは動作せず)
蛋白質－化合物ドッキング	蛋白質/核酸のポケット指定・ドッキング計算・溶液NMR実験シグナル （DIRECTION法）によるドッキングポーズ補正	○	○
	手動ドッキング　（リガンド位置をユーザが微調整した後、構造最適化・結合自由エネルギーΔG計算)	○	○
ポケット探索	簡易版（幾何学的な手法による探索）	○	○
	高精度版（MolSite法による探索、並列計算)	○	○
バーチャルスクリーニング	SBDS（ターゲット蛋白質が必要）：MTS法、機械学習MTS法 LBDS（ターゲット蛋白質が不要）：機械学習DSI法（全て並列計算）		○
	リランキング順にリスト表示（2D構造式および特性値）、ドッキングポーズ表示、CSV/HTMLファイル(2D構造式画像を含む）出力		○
	Database enrichment curve による精度解析		○
	インハウス化合物ライブラリ（2D構造式、MOL/SDF形式）取り込み機能（立体構造構築、並列計算)		○
化合物の各種特性値計算	合成容易性	○	○
	Docking-score QSAR 法による活性予測 (ChEMBL利用、並列計算)		○
	回帰分析による LogP/LogS/LogD/Papp(膜透過係数)/pKa予測		○
類似・部分構造探索	MVO-screening法による類似構造探索（並列計算）		○
	Topology Graph Similarityによる類似構造探索、部分構造検索		○

ライセンス

[製品名]　機能	価格（税別）
[MolDesk Screening] MolDesk Basicのすべての機能 ＋ バーチャルスクリーニング・高精度ポケット探索・ 部分構造検索・類似構造計算・活性予測	[お問い合わせください]　1年　1ノード
	1年経過後の使用は更新が必要です。

※ 動作OSは、Windows 11 / 10 (64bit)，Linux (64bit)，macOS 10.11 以上
ただし、スクリーニング計算は、８並列で16GB、48並列で32GBメモリが必要。

IMSBIO
株式会社 情報数理バイオ
○お問合せ先　(株)情報数理バイオ　営業部
〒170-0013 東京都豊島区東池袋4-21-1 アウルタワー6F
TEL 03-6907-0315　FAX 03-6907-0316
EMAIL: info@imsbio.co.jp　URL: http://www.imsbio.co.jp

2024.8.6