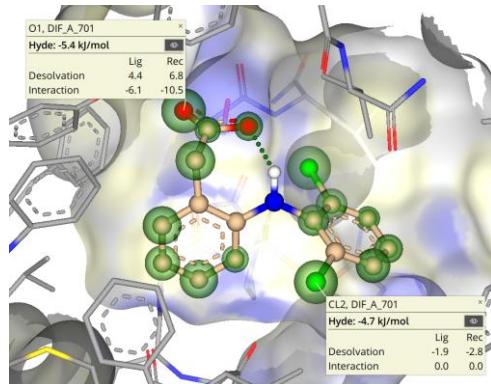




結合様式を理解し、改善点を見つけよう。HYDE は、視覚的かつ直感的な結合親和性の情報を提供し、創薬プロセスにおける次のステップを計画する上で気づきを与えてくれます。

HYDE の仕組み

リード化合物がまだ完璧に結合しない場合、なぜそうなるのかを知りたいはずです。この課題の核心は"スコアリング"、すなわち結合ポケット内でのリガンドの親和性評価です。HYDE は、リガンドの結合親和性予測を行うための手法で、現実的な結合自由エネルギーを計算し、結合したリガンドにおける親和性の問題点を特定します。視覚的に処理された情報は、インタラクティブな仮説生成と検証を可能にし、最適な次のステップを考察する手助けとなります。



HYDE は特許で保護されており、特定のデータでトレーニング、キャリブレーション、あるいはフィッティングがされていない点で、世界的にユニークな手法です。結合親和性の予測は、タンパク質-リガンド複合体、タンパク質-タンパク質相互作用、DNA や RNA 結合分子に対しても一般的に可能です。本手法は、脱溶媒と相互作用という 2 つの主要な駆動力を科学的に整合性のある方法で結び付けるという、物理的な原理に基づいています。HYDE は常に改良が重ねられており、バイエル社、ハンブルク大学、BioSolveIT 社との共同研究により開発されました。

利点

- ◆ インタラクティブかつ反復的なリード化合物の最適化が可能
- ◆ 化合物の分類: 結合分子、弱い結合分子、結合しない分子
- ◆ 学習型スコアリング関数とは異なる革新的なアプローチ
- ◆ 解釈しやすい視覚的なフィードバック
- ◆ 暗黙的な水素結合および脱水和を考慮

インタラクティブで脱溶媒和を考慮した視覚的なΔG の推定

HYDE は、結合状態と非結合状態の差に基づき、原子ごとの logP に基づく数理カーネルにより ΔG 値を推定します。このシステムは特定のターゲットに対して学習されておらず、水素結合の寄与と脱水和（脱溶媒和）のバランスが、他の力場で見られるような重み付けパラメーターを用いることなく内在的に調整されています。設計上、HYDE では ΔG を原子レベルで可視化できるため、ユーザーはその計算的背景について即座にフィードバックを得ることができます。

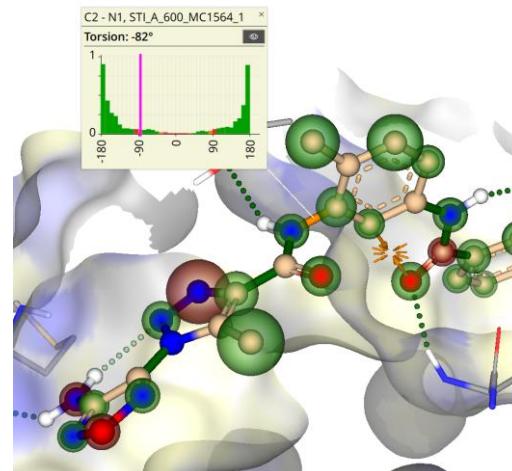
HYDE は、どの点を改善できるかを示してくれます。たとえば、次のようなシナリオが考えられます:

- ◆ 埋もれた親水性原子による脱溶媒和ペナルティ
- ◆ 弱い、または疑わしい水素結合
- ◆ ΔG に寄与していないスキヤフォールドやリンカ-

HYDE の素晴らしい点は、データを見たその瞬間に、何が問題なのかが明らかになる点です。HYDE はデータを偏りなく提示します。あとはあなたの専門知識を活かしてください。これをどのように活用し、何をすべきかを最もよく知っているのはあなたです。複合体をインタラクティブに解析することも可能です: 不利なドナーを疎水性基やアクセプターに置き換える、リガンド効率を高めるために化合物のサイズを小さくする、最適な置換パターンを見つける、といった操作を、すべて高速かつ視覚的に確認しながら行えます。

複合体の総合的な評価

親和性計算に加えて、HYDE はターゲットリガンド複合体における分子間および分子内の衝突の可能性をチェックし、分子の結合二面角の品質も評価します。



これらの評価は、リガンドの最適なポーズをフィルタリングする上で非常に貴重な助けとなります。これらのパラメーターは、改善が必要な潜在的な領域を改めて示してくれます。

参考文献

Schneider, N.; Lange, G.; Hindle, S.; Klein, R.; Rarey, M. A Consistent Description of Hydrogen Bond and Dehydration Energies in Protein-Ligand Complexes: Methods behind the HYDE Scoring Function. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 2013, 27(1), 15–29.

<https://doi.org/10.1007/s10822-012-9626-2>

Reulecke, I.; Lange, G.; Albrecht, J.; Klein, R.; Rarey, M. Towards an Integrated Description of Hydrogen Bonding and Dehydration: Decreasing False Positives in Virtual Screening with the HYDE Scoring Function. *ChemMedChem* 2008, 3 (6), 885–897.

<https://doi.org/10.1002/cmdc.200700319>



BioSolveIT 社日本総代理店

株式会社 モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀三丁目 19 番 9 号 ジオ八丁堀

Phone: 03-3553-8030

URL: <https://www.molsis.co.jp/>

FAX: 03-3553-8031

E-mail: sales@molsis.co.jp