ドッキングー母核構造置換 共通インターフェース LeadIT リリース

BioSolveIT 社から SBDD（Structure-Based Drug Design）と FBDD（Fragment-Based Drug Design）を効率的かつ容易に行うためのGUIとして「LeadIT」がリリースされました。今まで別々のGUI上で操作する必要のあったドッキングシミュレーションと母核構造置換・フラグメント付加を共通のLeadIT上から行うことができます。研究者はLeadITにより化合物のスクリーニングと構造置換による最適化を一連の流れとしてシンプルな操作で行うことができます。

概要

BioSolveIT社からSBDDを行うツールとしてFlexSIS、FBDDを行うツールとしてReCoreが提供されています。LeadITはこれらの独立ツールを一つのパネルから操作可能にした共通インターフェースです。直感的に操作できるように設計されており、メニューの順番に設定していくことで容易かつ即座に分子設計を行うことができます。

機能1：ドッキングシミュレーション

Single Interaction Scanアルゴリズムを利用して、化合物のドッキング候補構造を予測します。相互作用対を多く持たない分子系にも対応しており、また配位結合や結晶水を厳密に考慮したドッキングも可能です。

分子系の設定はウィザード形式で行うことができ、受容体構造の取り込み、側鎖構造のチェック、配位結合や結晶水の取り扱い方法を表示された順番に設定していくので設定漏れを防ぐことができます（図1）。メニューからKNIME™やPipeline Pilot™のノードへの入力ファイルを作成できます。

機能2：母核構造置換、フラグメントの付加、フラグメントのマージ

機能1により得られたドッキング構造、または、既存のリガンド構造を使って母核構造置換を行います。必要な操作は、分子の読み込み、マウスによる結合の選択、実行だけです（図2）。検索対象のフラグメントデータにはインデックスが付加されており、25万件のフラグメントから最適な構造を数秒で出力します。

同様の操作で付加可能なフラグメントや、複数のフラグメントを繋ぐリンカーを探索することができます。いずれの計算も、ファーマコフォアや部分構造との適合、受容体構造による立体障害領域や既存のリガンドを外形とした領域を設定できます。望ましくない部分構造、異常な結合距離や二面角をルールファイルに記述することでヒットから除外することができます。置換後の構造を用いて、即座にドッキングシミュレーション計算に移ることができます。ドッキング結果は、得られた候補構造の妥当性の評価にも利用できます。

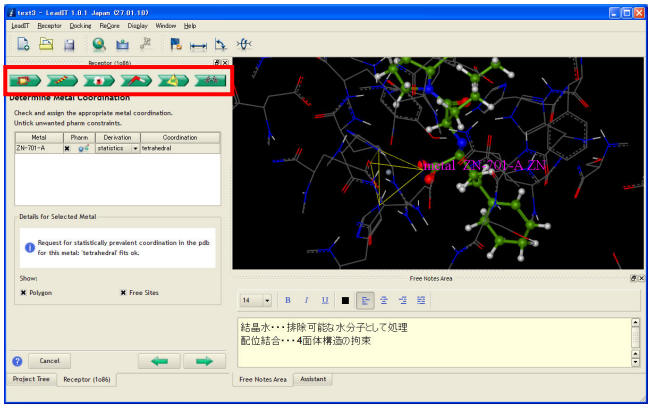

図 1　系はウィザード形式で順に設定（赤枠）。パネル配置はカスタマイズでき、日本語でのメモにも対応。

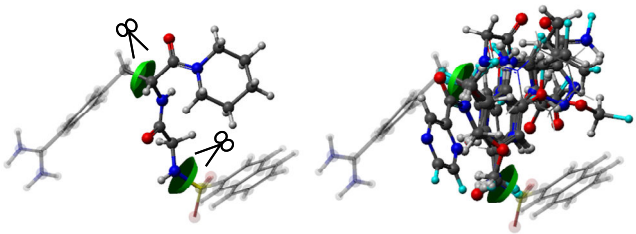

図 2　切断する結合を指定して、ReCoreボタンを押すだけで適合フラグメントと置換構造が出力される。

今後の展開

LeadIT は今後、Structure-Based *De Novo* Designツール「FlexSISnovo」に対応する予定です。これによって受容体構造に基づく様々な分子設計手法を共通のGUIから利用することが可能になります。LeadITは、FlexSISやReCoreのライセンスをお持ちの方は無償でお使いいただけます。ご利用またはFlexSIS・ReCoreを含めたトライアルについては弊社までお問い合わせください。