



SeeSARリリース

独BioSolveIT社からメディシナルケミストのための対話型SBDDツール「SeeSAR」がリリースされました。SeeSARは、バイエル社、ハンブルグ大学、そしてBioSolveIT社で共同で開発された“Hydeテクノロジー”^{1,2)}を搭載しており、原子単位での結合自由エネルギーを即座に算出します。SeeSARを使えば、受容体ポケットにリガンドが結合する際に生じる脱水和を考慮したリード最適化ができます。SeeSARに搭載されたエディターを用いて、簡単なマウス操作だけで、対話的に分子設計を行うことができます。

SeeSARの代表的な機能

SeeSARは、メディシナルケミストがSBDDを行うために必要な情報を可視化し、マウス操作だけで極めて直感的に分子設計が可能でリード最適化ツールです。SeeSARには以下のような機能が搭載されています。

1. 原子レベルで結合自由エネルギーを評価

各原子におけるリガンド-受容体間の脱水和自由エネルギー (Desolvation) と水素結合エネルギー (Interaction) の合算値として ΔG を評価し、その寄与の大きさを原子ごとに視覚的に表現します (Visual ΔG : 球の色と大きさで表現 (図1))。Visual ΔG を評価に用いることで、例えば、疎水性相互作用を視覚的かつ定量的に把握することができます。また、リガンド原子ごとの ΔG を可視化することで、リガンド結合の安定性の根拠を知ることができます。

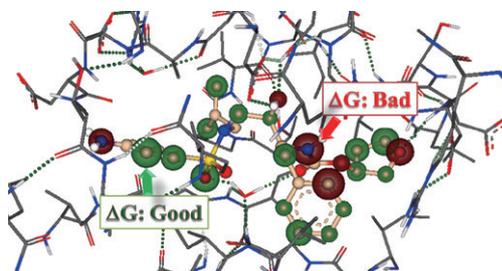


図1 Visual ΔG の表示 (PDB ID: 1HPV)
(赤は ΔG が正の値、緑は ΔG が負の値を示す)

2. ねじれ角の妥当性評価³⁾

CSDデータベースの結晶構造から得た化合物のジオメトリデータと比較してねじれ角の出現頻度を提示し、ねじれ角の妥当性を解析します (図2)。結晶構造における不自然な部分をチェックできます。

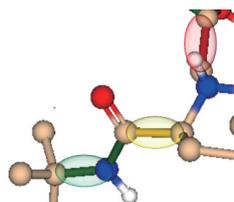


図2 ねじれ角の妥当性評価
(出現頻度は低(赤)、中(黄)、高(緑)で表現)

3. さまざまなプロパティに基づく解析

リガンド候補構造のランキングリストはほんの数秒で得られます。これにより迅速で合理的なSAR解析を可能にし、次に行うべきことを即座に見つけることができます。リストはSeeSARによって算出した親和力、logP、TPSA、

LE (Ligand Efficiency、Affinityを重原子数で割ったもの)、LLE (Lipophilic LE)、またはSDファイル内に保存された他のプロパティを用いて、並べ替えることができます。

4. 置換基付加可能な空間を自動検出

SeeSARはポケット内の空間を自動的に検出します (図3)。この隙間を利用してリガンドを改変することで、より受容体と適合するリガンド候補構造を設計することが可能です。



図3 置換基付加が可能な領域を自動探索 (PDB ID: 3D7Z)

5. 水素原子付加状態の最適化

ProToss⁴⁾によるプロトン化/脱プロトン化、OH、NHの回転、互変異性体の選択、側鎖アミドのフリップを考慮した精度の高い水素原子付加を高速に実行します。

SeeSARによるリード最適化

リガンドの親和力を向上させるためには図4のような操作を行います。この例では、 ΔG の値が正 (赤) の窒素原子を硫黄原子に変更することで ΔG が負 (緑) に変わり、分子全体の親和性であるEstimated Affinityが改善されています。またLEも改善されています。

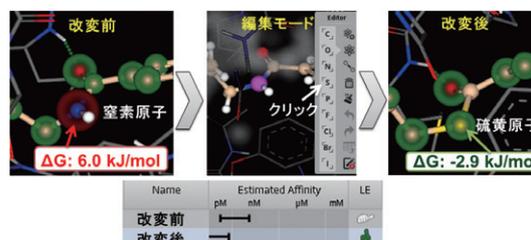


図4 SeeSARによる分子改変 (PDB ID: 3D7Z)

- 1) Reulecke, I. et al., *ChemMedChem*, 2008, 3, 885-897.
- 2) Schneider, N. et al., *J Comput Aided Mol Des*, 2013, 27 (1), 15-29.
- 3) Schärfer, C. et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (5), 2016-2028.
- 4) Bietz, S. et al., *J. Cheminform.*, 2014, 6:12.