

創薬支援ツール

SeeSAR 4.0リリース



独BioSolveIT社のSeeSARは、メディシナルケミストのための受容体構造を用いたリード化合物最適化ツールです。SeeSARは、リガンドの K_i 値の推算、結合自由エネルギー寄与による原子の色付け、原子の存在しない空間の検出、ねじれ角の妥当性の検証、リガンド編集機能により、分子設計を強力にサポートします。SeeSAR 4.0で追加された主な機能について紹介します。

■リガンドの結合ポーズ予測

受容体のリガンド結合部位に対して、化合物の配置が可能になりました。化合物構造データが2次元やSMILESであっても、ドッキングプログラムを介さずSeeSAR上で多くの結合ポーズを発生し、それらの K_i 値を評価することができます。また、内蔵の分子エディターを使用して改変したリガンド構造をポケット内で再配置し結合ポーズの妥当性を評価できます。

図1はヒト炭酸脱水酵素II型とそのリガンドとの複合体 (PDB ID: 5CAL) において、リガンドの一部を改変し、結合部位への再配置を行った結果です。図1Aは受容体とリガンドの複合体構造、図1Bは図1Aのリガンドを改変した同複合体構造、図1Cは改変したリガンドの結合ポーズを複数発生させ、 K_i 値が良好なポーズです。図1Cの結合ポーズは図1Bのおよそ300分の1の K_i 値が推算され、原子ごとの結合自由エネルギー(ΔG)寄与でも図1Cの方がより妥当な結合ポーズであることがわかります。

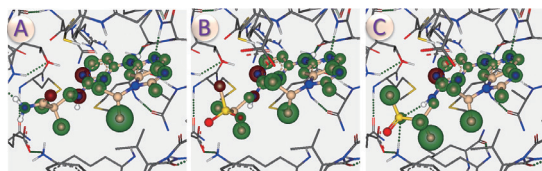


図1 リガンドの再配置。原子毎の ΔG が正の値を赤、 ΔG が負の値を緑で表現。AはPDBの構造、Bはリガンドの一部改変した構造、Cは改変したリガンドを再配置し、 K_i 値が良好なポーズ。

■水分子の影響の評価

SeeSARでは、Hydeスコアによって受容体-リガンド間の原子毎の結合自由エネルギーや水分子の影響を見積もることができます。各原子における ΔG (ΔG_{bind}^i)は、リガンド原子-受容体原子間の脱水和エネルギー ($\Delta G_{desolvation}^i$) と水素結合エネルギー ($\Delta G_{interaction}^i$) の合算値として評価されます。

分子系における水分子の存在は、結合自由エネルギーに影響を与えます。SeeSAR 4.0には、水分子の存在を考慮する/しないを切り替えられる機能が追加されました。図2では、リガンド周辺の水分子が存在する場合 (図2A) としない場合 (図2B) の結合自由エネルギーを比較しました。水分子が存在する場合は、近傍のリガンドの酸素原子と受容体との結合自由エネルギーは4.5 kJ/molで、水分子が存在しない場合は、6.1 kJ/molとなり、水分子が結合自由エネルギーの安定化に寄与していることがわかります。エネルギーの内訳は、水分子が存在することで、受容体における脱水和エネルギーが0.9 kJ/molから-0.7 kJ/molに安定化することがわかります。

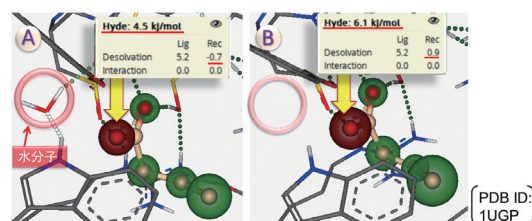


図2 水分子が結合自由エネルギーに与える影響の評価 (PDB ID: 1UGP)

■受容体に共有結合したリガンドの評価

受容体に共有結合したリガンドについても原子毎の結合自由エネルギーの計算が可能になりました。赤い球は結合自由エネルギーが正の値であることを示すため、他の原子に置き換えることで、結合親和性の改善が期待できます。図3はSrc キナーゼドメインと共有結合した阻害剤との結晶構造をSeeSARで解析した結果です。図3Aは点線で囲ったリガンド上の窒素原子を赤い球が覆っており、 ΔG が正の値であることを示しています。これは、脱水和エネルギーが大きな正の値(4.9 kJ/mol)になっていることに起因しています。この結果から、脱水和エネルギーの値を下げてエネルギー的に安定化させるためには、この窒素原子をより疎水的な原子に置き換えるのがよいと考えられます。そこで、この窒素原子を硫黄原子 (図3B) または炭素原子 (図3C) に置き換えると ΔG が負の値に変わり、安定なリガンド構造に改変できたことがわかります。

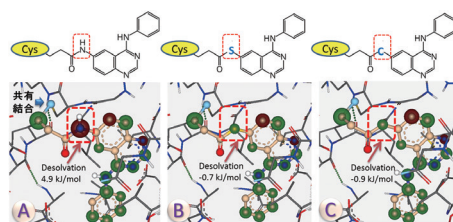


図3 Src キナーゼドメインと共有結合した阻害剤の改変に伴う結合自由エネルギー変化 (PDB ID: 2HW0)

■まとめ

従来の機能に加え、これらの3つの新機能を利用することでより柔軟なリガンド構造の最適化を行うことができます。製品のデモを開発元ホームページで公開しておりますので、あわせてご覧ください。また、SeeSAR 4.0では新たにOptibrium™/StarDropによるADMEプロパティが計算できるようになりました。詳細につきましては、弊社までお問い合わせください。

<http://www.biosolveit.de/videos/>