

SeeSARを用いたリード最適化



独BioSolveIT社のSeeSARは、メディシナルケミストのためのリード化合物最適化ツールです。SeeSARは、リガンド原子の結合自由エネルギー寄与や結合二面角の妥当性、物性値等を同時に評価しながら受容体の結合部位内での分子設計が可能です。ここでは実験で化合物を合成したプロセスと同様に受容体上のリード化合物の置換基を改変して、結合自由エネルギーの寄与を可視化しながら新規化合物を設計する例について紹介します。

■チロシンキナーゼ阻害剤のリード最適化

C. R. Smithらは、Caliper mobility shift アッセイによって、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤のリード化合物として化合物1を得ました¹⁾。さらにこの分子を最適化することで最終的にIC₅₀が4 nMの化合物5を得ました。ここではSeeSARを用いて、化合物1から化合物5への分子設計過程をシミュレートします。

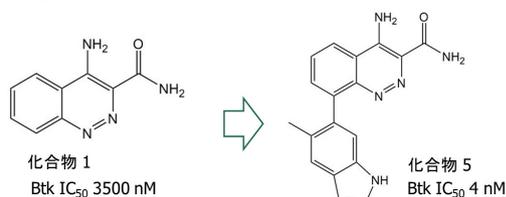


図1 リード最適化

■SeeSARを用いたリード最適化

化合物1とBtkとの複合体のX線結晶構造PDB ID: 4ZLYをSeeSARで表示すると、P-Loop と Floor pocket の方向にフラグメントが伸ばせる空間の存在を確認できます(図2左)。

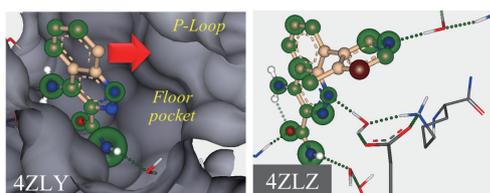


図2 Btkとリガンドとの複合体のX線結晶構造

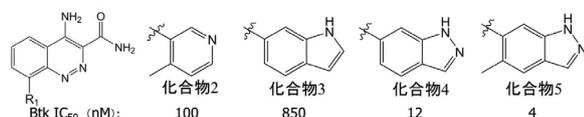
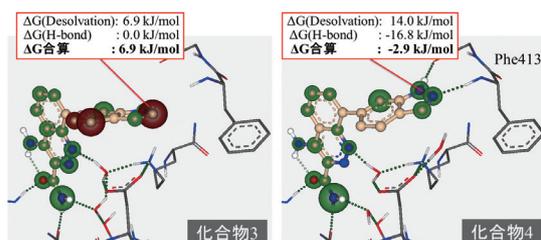


図3 検討したBtk阻害剤

メチルピリジンを付加した構造(化合物2)はX線結晶構造(PDB ID: 4ZLY、図2右)として公開されており、化合物1と比べ親和性の予測値は10倍以上向上しました。さらに、このメチルピリジンをインドールに置き換えると親和性が著しく低下することが予測されました。インドールの3つの炭素原子が正の値の結合自由エネルギー(ΔG)を持っていることがわかります。このエネルギー的に不安定な炭素原子を窒素原子に置き換えることで、Phe413との水素結合を形成し、これらの原子の ΔG は負の値となることが確認されました(図4)。

図4 置換基改変による親和性の向上
原子ごとの ΔG の合算値が負なら緑、正なら赤で色付け

化合物4に対して、メチル基を導入した化合物5においてさらに親和性が向上することが確認できました。SeeSARでは予測値をリストとして表示します(図5)。親和性は実験値(図3)と同様の傾向を示していることが確認できました。

#	Fav	Name	Src	Estimated Affinity	LLE	Tor	LogP	
				pM	nM	μM	mM	
2	★	化合物2	<input checked="" type="checkbox"/>					1.68
3	★	化合物3	<input checked="" type="checkbox"/>					2.46
5	★	化合物4	<input checked="" type="checkbox"/>					1.85
7	★	化合物5	<input checked="" type="checkbox"/>					2.16

図5 SeeSARによる解析結果

1) C. R. Smith et al. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 5437-5444.

- ・弊社ウェブサイトには、取り扱い製品、最新のニュース、お客様向けサポート情報、他のサイトへのリンクなどを掲載しております。
- ・電子媒体でのニュースレターおよびバックナンバーは下記URLをご利用ください。
<http://www.rsi.co.jp/kagaku/cs/news/newsletter.html>
- ・本ニュースレターは、弊社取り扱い製品をご購入いただきましたサイトのご担当者様にお送りしています。その他に発送をご希望がございましたら弊社までご連絡ください。
- ・記載されている会社名及び商品名は、各社の商標または登録商標です。

RSI ニュースレター

Vol. 23, No. 4, 2016

2016年10月1日発行

発行人 後藤 純一

発行所 株式会社菱化システム

Copyright © 2016 Ryoka Systems Inc.

Ryoka
Systems
Inc.

株式会社 菱化システム
科学技術システム事業部

URL: <http://www.rsi.co.jp/>

TEL: 03-6830-9724 FAX: 03-5610-1161 E-mail: support@rsi.co.jp