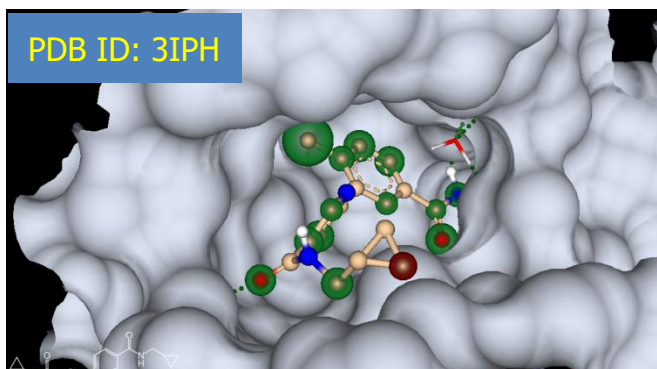


SeeSAR

- メディシナルケミストのためのエントロピーを考慮したリード最適化ツール
- 視覚的かつ即座にリガンド候補の優先順位を決定でき ΔG や物性値の改善を支援
- 高速な計算、容易な操作、理解しやすい可視化機能

SeeSAR は、滑らかで美しい 3D モデルにより分子間の親和力とリガンドの物性値を分かりやすく可視化し、対話的に新規リガンドを設計できるソフトウェアです。SeeSAR は、バイエル社、ハンブルグ大学、そして BioSolveIT 社で共同開発された“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。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、結晶構造の不自然な部分のチェックなどを行えます。SeeSAR は、メディシナルケミストの日々の研究に適する新しいリード最適化ツールです。

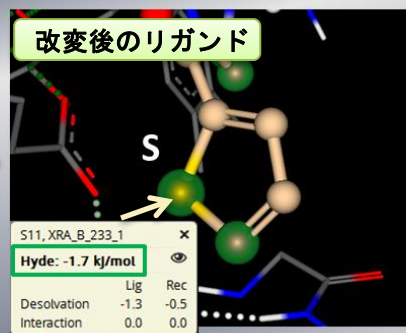
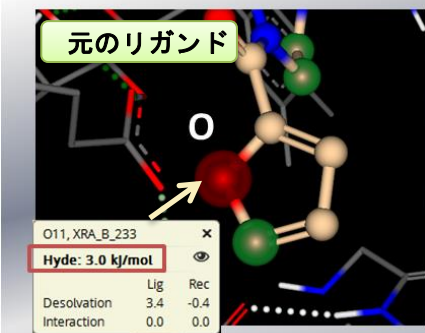
速くて、わかり易く、美しい これまでに類の無いリード最適化ツール



理想的な Structure-Based Drug Design(SBDD)は、リガンドと受容体との親和性だけでなく、それ以外の様々なパラメータを最適化させることが重要です。SeeSAR はリガンドと受容体との親和性を分かりやすく可視化し、物性値、ねじれ角の妥当性、非占有空間を同時に評価することで新規リガンド設計を強力に支援します。

リガンド-受容体複合体構造を SeeSAR に読み込むと、リガンド各原子において結合自由エネルギー ($\Delta G_{\text{binding}}$, Hyde スコア) が即座に算出され、 ΔG 値に負に寄与している原子 (安定) は緑色に着色され、正に寄与している原子 (不安定) は赤色に着色されます (Visual ΔG)。 ΔG は、各原子におけるリガンド-受容体間の脱水和エネルギー (Desolvation) と水素結合エネルギー (Interaction) の合算値として評価されます。Visual ΔG を評価に用いることで、疎水性相互作用も視覚的かつ定量的に把握することができます。また ΔG の算出に関与する原子を知ることで、 ΔG の安定性の根拠を推測できます。

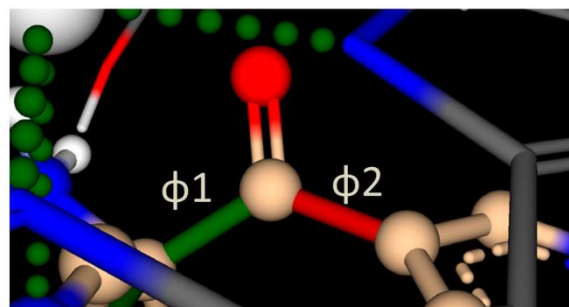
リガンド候補構造のランキングリストは数秒で得られます。これは迅速で合理的な SAR 解析を可能にし、次に行うべきことを即座に見つけることができます。リストは SeeSAR によって算出した親和力、logP、TPSA、LE (Ligand Efficiency)、LLE (Lipophilic LE)、ADME 物性または他のプロパティを用いて、並べ替えをすることができます。



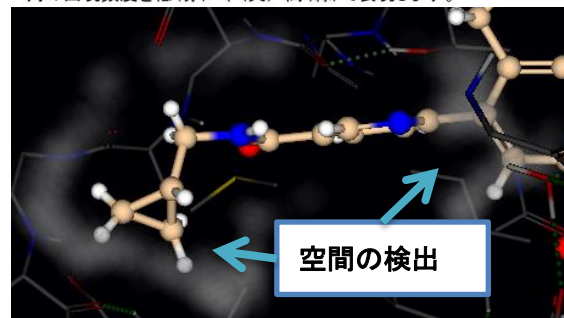
SeeSAR を支える周辺技術

- ✓ ProToss³によるプロトン/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世界最高水準のスピードで実行。
- ✓ Hyde スコアによる ΔG の推算。原子ごとの ΔG の表示だけでなく、リガンド-受容体間の K_i 値も推算。
- ✓ Hyde スコア計算は、マルチコア CPU による自動並列化に対応。
- ✓ 原子間ねじれ角の妥当性の解析。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。
- ✓ ポケット内の空間を自動的に検出。この隙間を利用してリガンドの改変を行うことで、受容体と適合する候補構造を設計可能。
- ✓ リガンド構造を受容体ポケット内で再配置し結合ポーズの妥当性を評価。
- ✓ 受容体に共有結合したリガンドの結合自由エネルギーの評価。
- ✓ 個々の水分子の存在を切り替えて、結合自由エネルギーの評価が可能。
- ✓ 母核置換。高速な母核置換により Scaffold Hopping が可能。
- ✓ ポケット探索機能により発見したポケット部位へのリガンド配置やデザインが可能。

ねじれ角の妥当性検討



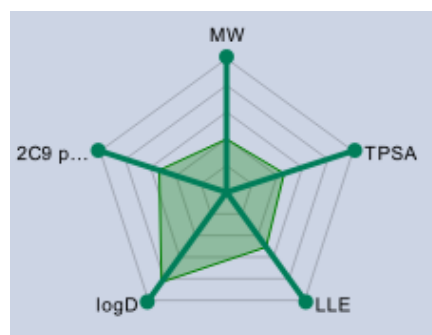
ねじれ角の統計情報をもとに、同様のジオメトリで形成されるねじれ角の出現頻度を低(赤)・中(黄)・高(緑)で表現します。



ADME プロパティ計算 (オプション)

ADME/Tox 分野で定評のある optibriumTM の ADME プロパティ計算を SeeSAR 上で高速に計算できます。リガンド候補を受容体との親和力だけでなく、ADME プロパティも同時に評価したデザインが可能です。

- logP
- logD @ pH7.4
- logS (thermodynamic, intrinsic aqueous solubility)
- logS @ pH7.4 (in phosphate buffered solution)
- Blood-brain barrier penetration (log([blood]:[brain]))
- hERG inhibition (pIC50)
- CYP2C9 affinity (pKi)
- Human intestinal absorption (HIA) classification
- Blood-brain barrier penetration classification
- CYP2D6 affinity (pKi) classification
- Plasma-protein binding classification
- P-gp transport classification



様々なプロパティをリガンド毎にパイチャートで確認できます。複数のプロパティの同時評価が可能です。

対応プラットフォーム

推奨 OS: Windows 7 / 8 / 10、Mac OSX 10.11 以降、Linux x86 32bit / 64bit

サポート対象グラフィックス: Open GL2.1 以降対応のグラフィックスカード

- 詳細につきましては、お問い合わせください。
- 記載の商品名は各社の商標または登録商標です。
- 本カタログの記載内容は予告なく変更される場合があります。

¹ 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*, 885 – 897.

² <http://www.biosolveit.de/SeeSAR/science.html>

³ Bietz, S.; Urbaczek, S.; Schulz, B.; Rarey, M.; Protoss: a holistic approach to predict tautomers and protonation states in protein-ligand complexes, *J. Cheminform.*, **2014**, *6*:12.



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

FAX: 03-3553-8031

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

E-mail: sales@molsis.co.jp