

創薬支援ツール

リード化合物最適化ツール SeeSAR 9.0 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への寄与や結合二面角の妥当性、物性値等を総合的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。SeeSAR は 2019 年 4 月にバージョン 9.0 に更新されました。ここではバージョン 9.0 での更新点である GUI の刷新とテンプレートドッキングを中心に紹介します。

■ GUI の刷新

SeeSAR の持つ機能を大きく 6 つのモードに分け、ボタンのクリックによりモードの切り替えが可能になり、より直観的な操作が可能になりました。

モードは次のように分類されます。

1. Proteins … タンパク質構造を読み込み、共結晶リガンド分子の指定
2. Binding Site … リガンド結合部位の設定
3. Analyzer … ドッキングに基づき得られたリガンド配座をファーマコフォア、プロパティによりフィルタリング
4. Molecular Editor … リガンド分子の編集
5. Inspirator … フラグメントベースの自動的な分子デザイン(母核置換、フラグメント付加)
6. Docking … リガンド分子のタンパク質ポケットへのドッキングシミュレーション

それぞれのモードは連携して動作します。例えば Binding Site でリガンド結合部位を設定し、Molecular Editor で設計したリガンドを Docking で結合予測するという一連の操作で段階を追って実行できます。これまでは操作が煩雑になりがちな 1 つ前の段階に戻して検討しなおすことが容易にできます。

■ テンプレートドッキング

ドッキング計算において、類似する化合物が同様の母核を持っている場合、参照リガンドをテンプレートとして、受容体ポケットに対してリガンド配置を行う手法が有効です。バージョン 9.0 ではテンプレートベースのドッキングアルゴリズムを使用できるようになりました。テンプレートを設定しない従来のドッキング手法に比べて、ユーザーが意図した 3 次元配置の構造を高速に得られやすくなります。テンプレートは Molecular Editor モードから指定します。母核のみの分子フラグメントを作成し、Docking モードに切り替え、テンプレートドッキングを

行います。例として EGFR (PDB ID: 1M17) を受容体とし、この複合体に含まれる Erlotinib のキナゾリン骨格をテンプレートとして EGFR に結合するいくつかのリガンドをドッキングしました(図 1)。ヒットした化合物の中で Dacomitinib の結合親和性は 10-1000 nM と推算されました。Dacomitinib を含む EGFR 複合体は PDB ID: 4I23 で登録されており、得られたリガンド配座と重ね合わせた結果、RMSD は 0.563 Å と結晶構造をよく再現していることがわかりました。

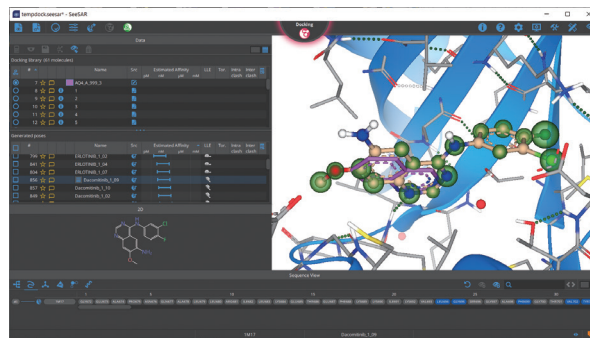


図1. テンプレートドッキング例。紫色のキナゾリン骨格をテンプレートとし、Dacomitinib をドッキング。

■ そのほかの更新機能

Binding Site モードでは、リガンドが存在しない受容体に対して DoGSite¹⁾ のアルゴリズムを用いて結合サイトの定義が行えます。また、クラスターもしくはクラウドで並列計算が可能な Docking 専用ソフトウェアである FlexX 4.0 用の入力データの生成ができるようになりました。

1) Volkamer, A.; Kuhn, D.; Rippmann, F.; Rarey, M. DoGSiteScorer: A Web Server for Automatic Binding Site Prediction, Analysis and Druggability Assessment. *Bioinformatics* **2012**, *28* (15), 2074–2075.

- ・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 (RSI ニュースレターを含む) は、弊社ウェブサイトをご覧ください。
- ・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。

MOLSIS ニュースレター

No. 10, 2019

2019年7月1日発行

発行所 株式会社モルシス

Copyright© 2019 MOLSIS Inc.



株式会社モルシス

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

TEL: 03-3553-8030 FAX: 03-3553-8031 E-mail: sales@molsis.co.jp