



対話型SBDDツール

SeeSAR 5.5リリース

独BioSolveIT社のSeeSARは、メディシナルケミストのために設計されたリード化合物最適化ツールです。SeeSARは、既知のリガンド結合部位内における原子や母核の置換によるリガンド修飾や、リガンドの物性とADME特性の計算、受容体との結合親和性の評価等を組み合わせることでシームレスな分子設計を可能にします。今回のバージョンアップでは、リガンドが結合する可能性のあるサイトの予測ができるようになりました。この新機能により、ユーザーが指定したサイトにリガンドの配置予測をして、受容体-リガンドの相互作用解析が行えます。更にリガンド構造とそのプロパティを総合的に評価するために、一覧表示が追加されより迅速な解析が可能になりました。

■リガンドの結合サイト予測機能

SeeSARの新機能として、タンパク質におけるリガンドが結合する可能性のあるくぼみ(サイト)を予測する機能が加わりました。既にリガンドがタンパク質に結合している場合は、その存在を考慮して別のサイト候補を探索します。探索アルゴリズムとして、ハンブルク大学のRareyらによって考案されたDoGSiteを使用しています。PDB BindとscPDBによる検証計算により、DoGSiteは92%以上の確率で正しくサイトを検出することが実証されています。SeeSARで採用されているDoGSiteScorer¹⁾は2010年に発表された比較的新しい手法で、薬剤結合サイトらしさを物理化学的分子記述子やサイト形状をパラメータとして、サポートベクターマシンにより効率よく予測します。SeeSARでは、DoGSiteScorerの自動リガンド結合サイトの予測をきわめて簡単なボタン操作のみで実行できるようにしました。本機能の追加により、サイトの予測から結合コンフォメーションの予測、結合親和性の評価まで一連の解析が可能になりました。

ここで、アンドロゲン受容体に対するヒドロキシフルタミドの配置予測シミュレーションを例に解析の流れを示します。

- ①アンドロゲン受容体(PDB ID: 1E3G)を読み込み、リガンドを除いて、リガンド結合サイトの予測を行います(図1A)。5つの結合サイトが予測されました。その中から黄色のサイトをリガンド結合サイトとして定義しました。
- ②ヒドロキシフルタミドを読み込み、サイトへの結合配座予測を行います(図1B)。
- ③リガンド原子ごとの受容体との結合自由エネルギーを算出します(図1C、緑色は $dG < 0$ 、赤色は $dG > 0$)。

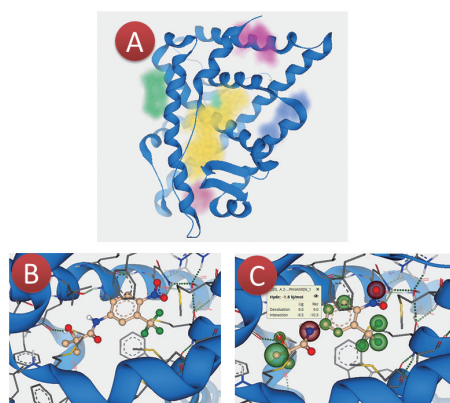


図1. SeeSARを用いたリガンド結合シミュレーション。A: リガンドサイトの予測。B: リガンドの配置予測。C: Hyde解析。

アンドロゲン受容体にヒドロキシフルタミドが結合している結晶構造がPDBに登録されており(PDB ID: 2AX6)、予測したリガンド配座とのRMSDは1.33 Åでした。つまり、リガンド結合サイトとリガンド配座の予測が適切であることが確認できました。

■リガンドのタイル表示とプロパティのレーダーチャートのサポート

リガンドの構造とプロパティの値の一覧表示状態が追加されました。新バージョンでは、分子の2D構造をタイル表示でき、プロパティ値をレーダーチャートで確認できます。プロパティは、従来からSeeSARで計算できる分子記述子(分子量、TPSA、logPなど)のほか、OptibriumによるADME特性計算(logS、Blood Brain Barrier、CYP阻害など)や、LE(Ligand Efficiency)、結合親和性、ねじれ角の妥当性を数値化してプロットすることが可能です。

例えばジヒドロ葉酸レダクターゼ(PDB ID: 4DFR)を読み込み、既存リガンドに対して、母核置換を行い10構造得ました。LEと結合親和性、logSの高い分子構造を簡単に確認することができます(図2)。

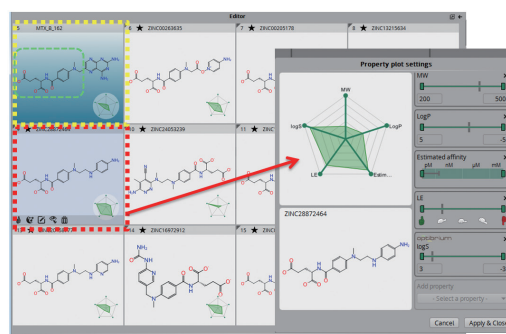


図2. 分子のタイル表示例。黄色破線は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(PDB ID: 4DFR)のリガンド、その他は母核置換によって得られた構造。その中でも、赤色破線の分子は期待するプロパティが高い数値を示した。緑色破線は母核構造を示す。

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、合わせてご覧ください。また、SeeSARは1週間の無償評価が可能です。以下のウェブページからダウンロードしてください。

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

1) Volkamer, A. et al.; *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *12*, 360–372,