

創薬支援ツール

SeeSAR 8.0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。受容体の結合部位内において、リガンド原子の結合自由エネルギーへの寄与、結合二面角の妥当性、リガンド物性などを評価できます。ここでは、バージョンアップによるFragment Based Ligand DesignのためのInspirator機能の強化およびタンパク質の構造アラインメント機能の強化と、配列表示機能の改良について紹介します。

■ FBLDのためのInspirator機能の強化

SeeSARは、Inspiratorという母核置換¹⁾、フラグメント伸長、リンカー探索の機能を備えています。今回のバージョンアップでは、Inspiratorの機能強化として共有結合リガンドへの適用とファーマコフォア拘束の対応がなされました。従来版ではファーマコフォアはポストフィルタとして機能しましたが、新バージョンではファーマコフォアがフラグメント伸長過程における分子フラグメント配置の拘束に利用され、より効率的な分子設計が可能になりました。

ここでは、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) と共有結合性リガンドとの共結晶構造 (PDB ID: 3W2P) を基にして、新たに水素結合を形成するリガンドの設計例を示します。初めに、既存のリガンドの疎水性領域を維持するための疎水性ファーマコフォアと、Lys745の側鎖と水素結合を作るためのドナー性ファーマコフォアを配置します (図1(A))。次に、改変対象となる部分構造を削除した後に、フラグメント伸長を行いました。その結果、ファーマコフォアを満足する新たなリガンドのモデル構造が作成されました (図1(B))。作成された構造はHyde²⁾の機能により、周辺原子との親和性を可視化して確認することができます。

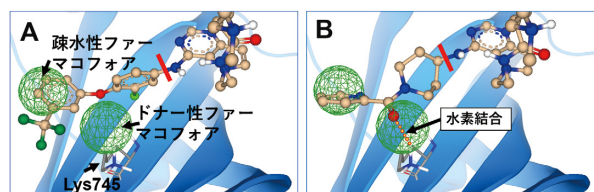


図1. ファーマコフォアを用いたフラグメント伸長の例。赤線部分で部分構造を削除。A:初期構造(PDB ID: 3W2P)、B:新規構造。

■ タンパク質構造のアラインメント機能の強化

SeeSARでは、リガンド結合部位に着目した構造重ね合わせができます。しかしながら従来版では、配列相同性が低い構造の重ね合わせはできませんでした。新バージョンでは、アラインメントのアルゴリズムを改良して、相同性が低くてもリガンド結合部位の立体構造の類似性が高いタンパク質同士を重ね合わせができるようになりました。例として、配列の相同性が12%のトロンピンとLysobacter sp. L1プロテアーゼの重ね合わせを行いました (図2)。

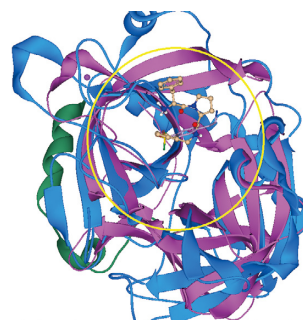


図2. 構造アラインメントの例。青：トロンピン(PDB ID: 2ZC9)、紫：Lysobacter sp. L1プロテアーゼ(PDB ID: 5MRS)。リガンド結合部位を黄色の円で示した。

■ 配列表示機能の改良

従来版ではアミノ酸配列はリガンド結合ポケットに限られた表示でしたが、バージョンアップにより全長配列の表示、および受容体を構成するアミノ酸ごとの原子、リガンド原子、水分子、金属原子の表示/非表示の制御が可能になりました。また、注目する残基やオブジェクトの操作性が向上しました。

- 1) P. Maass *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.*, 47(2), 390-399 (2007).
- 2) I. Reulecke *et al.*, *ChemMedChem*, 3(6), 885-897 (2008).

- ・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. 7, 2018

2018年10月1日発行

発行所 株式会社モルシス

Copyright© 2018 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