

創薬支援ツール SeeSAR

SeeSAR 10 リリース

BioSolveIT
expect actives!

独 BioSolveIT 社から、SBDD 統合ツールの最新版 SeeSAR 10 がリリースされました。SeeSAR 10 では、従来の操作性はそのまま、より直感的に使用できるように GUI が再設計されました。その他の新機能として、タンパク質の構造改変を行う Protein Editor モード、結合部位の形状や深さの視覚化を支援する分子表面のクリッピング機能、SMARTS 表現を用いたファーマコフォア拘束、フラグメント伸長のためのフラグメントライブラリーの選択機能が追加されました。本稿では SeeSAR 10 の概要を紹介します。

SeeSAR 10 の概要

SeeSAR は、Fast、Visual、Easy を指針として開発された SBDD 統合ツールです。実験研究者に使用頻度の高い SBDD 機能が統合されており、簡単な操作でリガンド設計を行えます。結合自由エネルギー寄与によるリガンド原子の色付け、結合部位内でのリガンドの修飾、ドッキングシミュレーション、フラグメントの交換/伸長/結合、結合二面角の妥当性チェック、分子表面解析、サイト探索、リガンド特性/ADME 特性推算等が可能です。

SeeSAR 10 では、GUI の刷新の他に、新機能として、Protein Editor モード、分子表面のクリッピング機能、SMARTS 表現を用いたファーマコフォア拘束、フラグメントライブラリーの選択機能が追加されました。

GUI の刷新

SeeSAR 10 では、従来の使いやすさを維持したまま、より直感的に操作できるように全てのモードとメニューが再設計されました。新しい GUI イメージを図 1 に示しました。目的別に分かれた 7 つのモードを切り替えてリガンド設計を柔軟に行えます (図 2)。

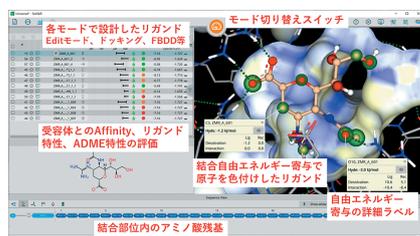


図 1. SeeSAR 10 のインターフェース



図 2. SeeSAR 10 に搭載された 7 つのモード

Protein Editor モード

Protein Editor モードは、タンパク質の構造を改変する時に使用できます。原子種、結合の種類、結合二面角などアミノ酸の側鎖構造をマニュアルで簡単に改変できます。変異体の構築、修飾アミノ酸の導入、原子欠損の修正等に应用できます。変異導入事例として、Protein Editor を用いて阻害剤耐性を持つインフルエンザのノイラミニダーゼ (NA) と阻害剤との親和性の変化を解析しました (図 3)。NA の I223R の変異はザナミビルとの親和性を低下させることが知られています¹⁾。Protein Editor を用いて、変異体 (PDB ID: 4B7N) の結合部位から野生体の結合部位を構築しザナミビルとの親和性を比較した結果、実験同様 I223R の変異により親和

性の低下が見られました。

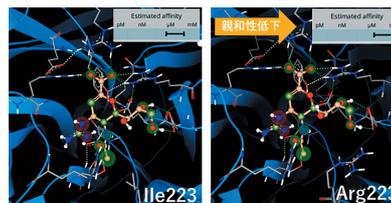


図 3. Protein Editor によるアミノ酸残基の修飾。図の Estimated Affinity は阻害剤との親和性。

分子表面のクリッピング機能

クリッピング平面を定義し、結合部位における分子表面を様々な位置や角度から切り取ることができます (図 4)。リガンド結合部位がタンパク質内部に埋もれた状態であっても観察しやすくなります。

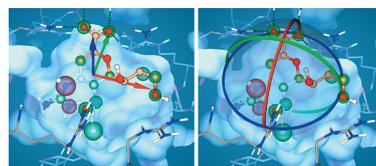


図 4. クリッピング平面による分子表面の切り取り。左図はマウスを用いたクリッピング平面の平行移動操作、右図は回転操作を表す。

SMARTS 表現を用いたファーマコフォア拘束

ドッキングシミュレーションやフラグメント創薬において、SMARTS 表現をファーマコフォア拘束として設定できるようになりました。

フラグメント伸長のためのフラグメントライブラリーの選択

フラグメント伸長に使用するフラグメントライブラリーを自由に選択できるようになりました。フラグメントライブラリーは無償で利用できるものの他に KNIME を用いてユーザーが独自に作成できます。

まとめ

SeeSAR 10 は実験研究者がより直感的かつ柔軟なリガンド設計ができるように改良されました。弊社では SeeSAR 10 の紹介動画を公開しています²⁾。また BioSolveIT 社は SeeSAR 10 のリリースとあわせて会社ロゴ (本記事上段) も変更しました。

1) van der Vries, E.; *et al. PLoS Pathog.* **2012**, *8*, e1002914.
2) <https://www.molsis.co.jp/seesar10/>