

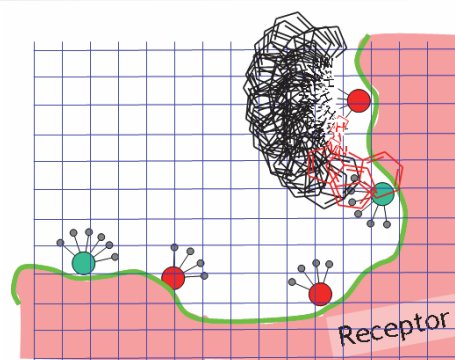
FlexSIS

医薬化合物が作用する対象のタンパク質の構造が判っている場合、そのリガンドが結合する部位に適合するようなりガンド構造を探索し、さらにより良く適合するように化学構造を最適化する Structure-Based Drug Design (SBDD) が適用できます。FlexSIS は、SBDD のために重要な手法である、リガンド-受容体間相互作用モデルの解析や Induced-fit、受容体構造に基づくコンビケム設計、バーチャルスクリーニングなどを可能にします。

FlexSIS

FlexSIS は、リガンドの受容体座標系への配置を Single Interaction Scan (単一相互作用探索) アルゴリズムで行うドッキングツールです。

リガンド分子をフラグメント単位で受容体のリガンド結合部位上に順次配置し、そのフラグメントを結合することで分子の結合構造を構築します。受容体上で水素結合、疎水相互作用、静電相互作用などを形成する1個の原子と相互作用可能な位置にリガンドの対応する1個の原子を置き、それらの原子を結ぶ相互作用軸の周りに回転させてフラグメントを配置していきます。それらの中から受容体の原子と衝突せず、受容体との親水・疎水相互作用のスコアの良いドッキング構造を高速に求めます。

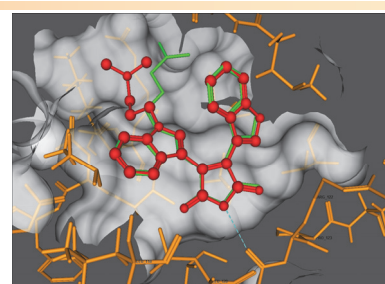


特徴

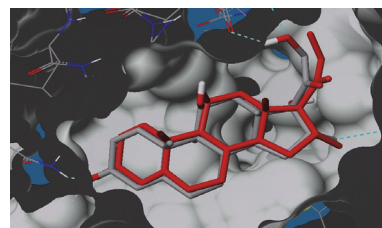
- 計算対象: リガンドと受容体間の相互作用点が少ない系や、配位結合を考慮する系、水素結合が少なく主に疎水相互作用で結合するステロイドなどを含む系にも適用できます。
- 計算速度: リガンド分子の受容体へのドッキングを1分子あたり約1分で行います。
- 配座解析: リガンドのフラグメントの配座解析は、二面角の自由度と、環構造の配座の柔軟性の両方を考慮して行います。
- スコアリング: 独自の経験的スコア関数に加えて ChemScore, PLP, ScreenScore も計算できます。
- オプションモジュール: Induced Fit、ファーマコフォア拘束、コンビナトリアルドッキング、大規模データからバーチャルスクリーニングを行うためのモジュールが用意されています。

解析例

[1] キナーゼはリガンド結合部位が比較的広くかつ浅いのでドッキングシミュレーションで結合構造を再現するのは困難な場合があります。Serine/Threonine-Protein Kinase Pim1-BI1 (2BIK) の系では、強い相互作用対の数が少なく、リガンド-受容体間の相互作用は Glu_121 との水素結合が1対のみ存在します。FlexSISはこのような系にも対応し、RMSD \cong 1.1 Å の構造が得られます。



[2] ステロイド dexamethasone は多環系で、Glucocorticoid Receptor との複合体 (1M2Z) では水素結合は弱く、主に疎水相互作用で受容体と結合しています。この系に FlexSIS を適用した結果、RMSD \approx 0.9 Å の構造を得ることができました。



CORINA_F

CORINA_F は、低分子中の環構造に対して、配座解析を行うためのオプションモジュールです。X線結晶構造を再現できるようにルール化された手法により、高速に妥当な配座を出力します。

統合GUI LeadIT

LeadIT は、ドッキング計算を行うための専用 GUI です。受容体の読み込み、アミノ酸側鎖構造、水素原子付加状態、ファーマコフォア拘束、配位結合、結晶水の定義、などのドッキング条件をウィザードの順に設定します。受容体の水素原子付加状態は、水素結合ネットワークが最適化されるように高速に予測されます*。ドッキング結果の解析も LeadIT 上で可能です。また LeadIT から Fragment Based Design ツールの ReCore を実行することも可能です。

* Lippert, T.; Rarey, M. Fast automated placement of polar hydrogen atoms in protein-ligand complexes, *J. Cheminform.*, **2009**, *1*:13.

解析機能

● 受容体との相互作用の 2 次元図

ドッキングの結果に対して、低分子と受容体との相互作用の 2 次元図を表示できます。2 次元図を見ることで、相互作用の種類(水素結合または疎水性相互作用)やリガンド認識残基を容易に把握することが可能です。

● 分子データのツリー表示

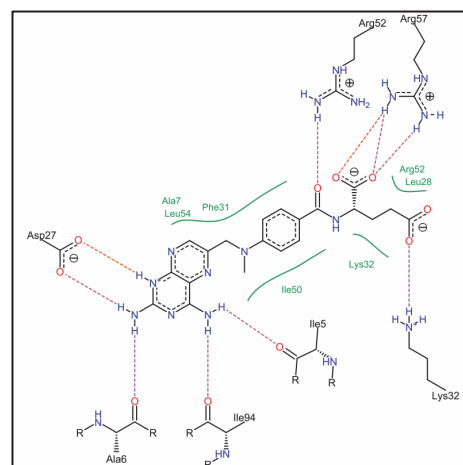
分子データはツリー形式で管理され、原子、残基、分子鎖のそれぞれのレベルで、原子の表示/非表示を簡単に切り替えできます。

● 分子表面

リガンド周辺の分子表面を様々な定義(原子色、部分電荷、logP など)で色分け可能です。分子表面の透明度を前面、後面で独立して変更できます。

● ドラッグ&ドロップ対応

受容体ファイルの読み込みや、画像ファイルの出力をドラッグ&ドロップで行うことが可能です。初めて触る方でも直感的に操作可能です。



対応プラットフォーム

Windows XP / Vista / 7、Linux x86 32bit

- 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。

Ryoka
Systems
Inc.

BioSolveIT 社日本総代理店

株式会社 菱化システム 科学技術システム事業部 計算科学部
〒104-0033 東京都中央区新川 1-28-38 東京ダイヤビル 3 号館 3 階
Phone: 03-3553-9206(直) FAX: 03-3553-9207(直)
URL: <http://www.rsi.co.jp/> E-mail: support@rsi.co.jp