

FlexSISnovo

フラグメントを組み合わせて受容体にドッキング可能なリガンドを設計する場合、一般的にはコンビケム合成により網羅的にリガンド候補構造を構築させた後ドッキングシミュレーションを行う手法がとられますが、膨大な計算時間が必要であり、また、コンビケム合成で指定した組み合わせ以外の構造は提案してくれない、という難点があります。

FlexSISnovo は、既存もしくは社内の化合物データから得たフラグメントスペースを使用し、膨大なフラグメントの組み合わせの中から自動的に受容体ポケット中でリガンドの *Structure Based De Novo* デザインを行います。コンビケム合成とドッキングを併用した方法よりも高速にリガンド候補を探索でき、また、合成しやすさを考慮した全く新しい候補構造を提案してくれます。

製品概要

FlexSISnovo は、予め作成しておいたフラグメントスペース(フラグメント構造とその結合ルールを組み合わせたもの)内のフラグメントを組み合わせてドッキングスコアの高い新規リガンド構造を構築します。フラグメント間の結合は、結合ルール(合成反応ルールや社内コンビケムルールなど)に基づいて行われますので、実際の合成しやすさを加味した構造を提案してくれます。また計算の各ステップに対してフィルタリング機能を利用することで、膨大なフラグメントの組み合わせに対して妥当な構造のみに絞ることが可能です。

アルゴリズム

FlexSISnovo は大きく分けて3つのステージを経てリガンド構造を構築します。

1. ベースフラグメント (BF) の配置

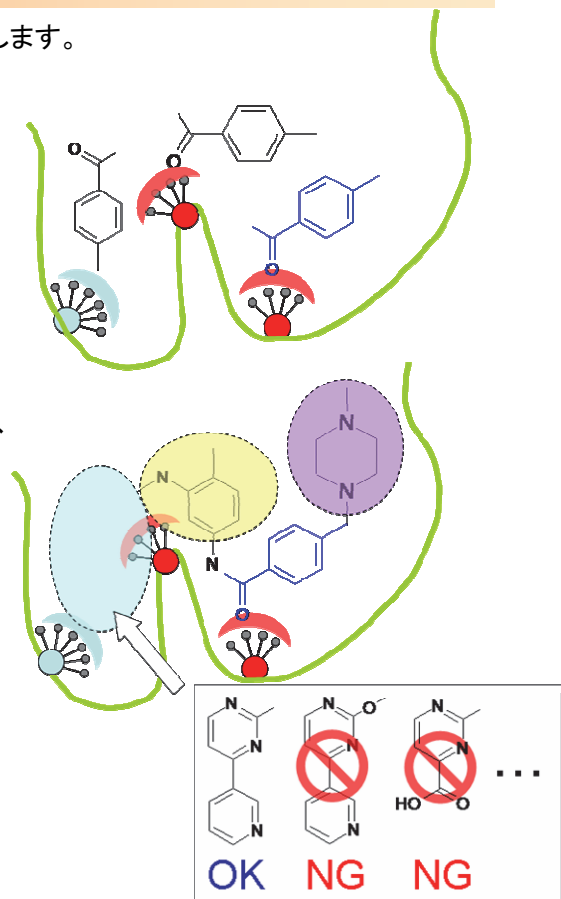
フラグメントスペース内の全フラグメント、または、任意のフラグメントを BF としてポケット中に配置します。この時、FlexSIS で使用されている Single Interaction Scan 法を使って配置されます。

2. エクステンションループ

置かれた BF に対して結合ルールに適合するフラグメントを順次結合させながら、自動的にリガンド候補構造を構築します。ドッキングスコア、分子量や logP、分子屈折などの物性値、構造のダイバーシティによるフィルタリングや、望ましくない相互作用(疎水性ポケットに置かれた親水性フラグメントなど)を持つ構造を除くことが可能です。

3. 結果の出力

ドッキングスコアの高い順にリガンド候補を出力します。再度、物性値、ダイバーシティによるフィルタリングを行うことができます。



フラグメントスペース

82 個の合成反応ルール、1 万件以上の分子フラグメントが登録された KnowledgeSpace を BioSolveIT 社ウェブページ (<http://www.biosolveit.de/datasets/#knowledgespace>) から無償でダウンロードし、デノボデザインに使用することができます。自社の化合物セットから別途フラグメントスペースを作成するためには、「バーチャルライブラリ作成ツール CoLibri」が必要となります。

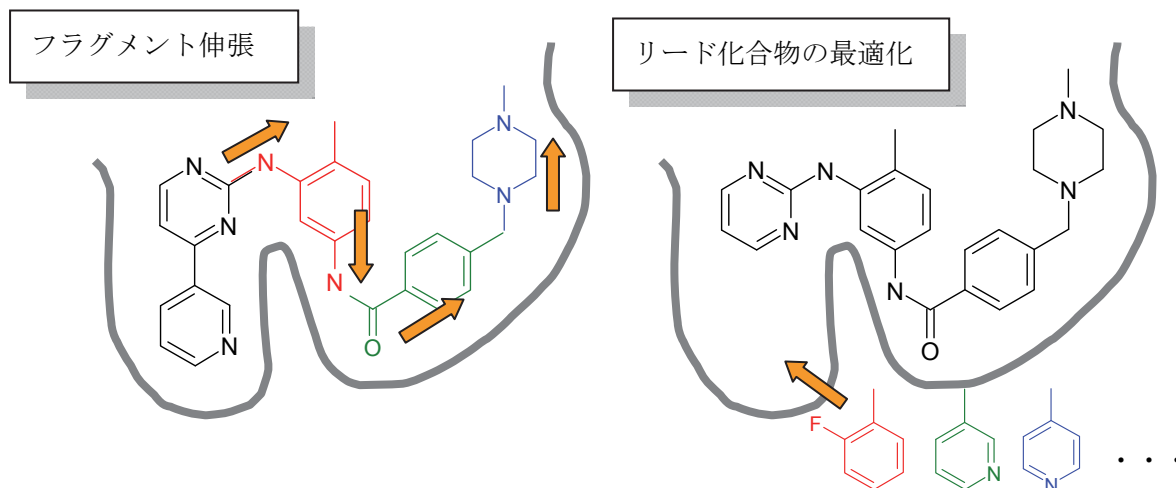
オプションモジュール

FlexSISnovo-Pharm

ファーマコフォアを利用してベースフラグメントの配置の位置拘束を行うことができます。重要な相互作用の保存や計算時間の短縮につながります。

フラグメント伸張とリード化合物の最適化

タンパク質ポケット内の既存のフラグメント構造から、結合ルールに適合するフラグメントを順次付加することで分子の全構造の構築を自動的に行うことができます。小フラグメントからのリード化合物への展開や、リード化合物の最適化に利用できます。



対応プラットフォーム

Windows XP / Vista / 7、Linux x86 32bit、Linux x86 64bit

- 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