

# DISCOVERY STUDIOを使った ファーマコフォアモデリング

ファーマコフォアモデリングの威力ファーマコフォアモデリングは、新薬候補を迅速に同定する強力な手法です。活性サイトの構造は判明していないが治療効果があると見られる多数の新薬候補に対してファーマコフォアモデリングを使用すると、仮想スクリーニングを効果的に行うことができます。有効性が実証されているファーマコフォア手法を使用することにより、研究者たちは限られたデータから驚くほどの結果を得ることができます。最も頻繁に引用されている、ファーマコフォアモデリングツールのCatalystは、Discovery Studio®の有用性を高めるために再設計されています。従来のツールに加え、フラグメントベース設計、活性プロファイリング、および構造ベース設計のための、強力な新しいファーマコフォアツールが統合されました。

## アクセルリスのサイエンス

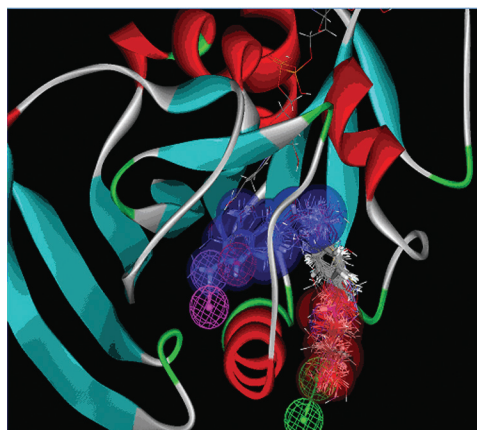
### 正確な実験を可能にする ファーマコフォアモデル

- ・ **DS Catalyst Hypothesis** を使用した、最適なりガンドに基づくファーマコフォアモデルの作成
- ・ 共通特性に基づく重ね合わせの手法は、化合物群の結合相互作用が不明な場合に特に有効
- ・ 結合活性と特定の特性を相関させ、既知のデータに基づいてモデルを最適化する、活性に基づくファーマコフォアモデル
- ・ **DS Catalyst SBP**を使用した、タンパク質構造に基づくファーマコフォアモデルの自動生成

### 機能:

- ・ 独自のファーマコフォア特性を作成および編集するための、直感的なグラフィックインターフェース

- ・ タンパク質構造またはリガンドデータから導き出された排除体積を用いて、作成されたファーマコフォアモデルがターゲットの立体障害とより高度な相関を持つように改善
- ・ 特性の選択を容易にする、インタラクティブなデンドログラムとクラス特性との自動関連付け



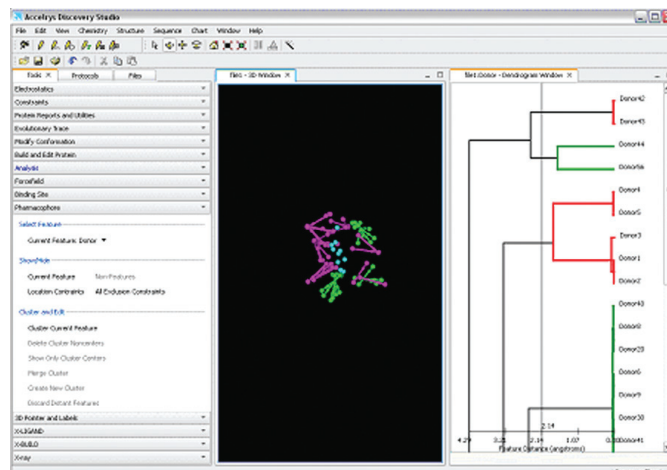
構造に基づくファーマコフォアにより、タンパク質の既知、あるいは仮定の活性サイトから結合性相互作用を示すのに必須の特徴の解析が可能になります。形状とファーマコフォアの特徴を組み合わせ、より選択性の高い条件を設定することが簡単にできます。

## 高速で信頼性の高いデータベースの構築と検索

- **DS Catalyst Conformation** — 用途に応じて最適化された、最高レベルの3つのコンフォメーション発生アルゴリズムから1つを選択することにより、生体低分子のコンフォメーションの最適なサンプリングを行うことができます。このモジュールには、非常に正確かつ迅速にコンフォメーションを作成する、新しいCEASARアルゴリズムが組み込まれています。
- **DS Catalyst Score** — 各化合物の適性や活性値を予測計算することにより、化合物の高速な優先順位付けと、重要なフィーチャーに対する研究者独自の仮説をファーマコフォアモデルの要件に当てはめ、複数のリガンドマッピングを実行することができます。
- **DS Catalyst Shape** — さまざまな情報を持つ幾何学記述子を統合して、ファーマコフォアクエリーの高速化および化学的多様性の向上を実現することができます。
- **DS Catalyst DB Build** — 広範囲にわたる化合物コレクションをインポートし、エネルギー的に許容されるコンフォメーションの三次元データベースを高速かつ簡単に作成することができます。
- **DS Catalyst DB Search** — あらかじめ設計または高度にカスタマイズされているクエリーを使用して、何十万もの新薬候補のリード化合物を高速にスクリーニングすることができます。

## 最新のファーマコフォア アプリケーション

- 活用度の高いリガンド設計の新しい手法であるフラグメントベース設計によって、新たなリード構造を作成することができます。De Novo Ligand Builder では、ファーマコフォアの機能に適合する多次元的な特性とユーザ指定の試薬リストを組み合わせ、新しい化合物を同定することができます。
- DS SBP の Ligand Profiler を共同開発で使用すると、さまざまなソースの構造ベースファーマコフォアとリガンドを比較して、毒性の可能性や創薬ターゲットに対する知見を迅速に得ることができます。内部ソースの作成済みのファーマコフォアを活用したり、PDBで一般公開されているデータが登録されているHypoDBから、高品質のファーマコフォアモデルを検索したりすることができます。



ファーマコフォアポイントの選択とクラスタ化を容易にする、インタラクティブな dendrogram

## 業界標準の技術

**包括的な環境** – Catalystのツールセットにより、リガンドベースと構造ベースのファーマコフォア手法を組み合わせ使用し、仮説を作成することができます。同一の統合環境では、これらの仮説を、単一のツールセットを使用して大幅にカスタマイズし、複数のデータベース検索で使用することができます。

**実証された実績** – コアの技術は、12年以上に渡って革新が続けられ、ユーザ主導での改善が行われています。また、100を超える出版物で、製薬業界で深く信頼されているパフォーマンスが紹介されています。

**最先端の技術** – アクセルリスは、現在の製薬業界のニーズに応えるために、新しい科学ツールを取り入れています。また、将来に向けた技術革新をお客様と共に常に計画しています。

**使いやすいインターフェース** – DSでは、強力な直感的なユーザインターフェースが提供されています。DSは、個人のモデリング技術者の完全に独立したソリューションで使用することも、企業のクライアント・サーバ・システムの一部として、大規模なモデリンググループにおける、より簡単なプロトコル共有や管理のために使用することもできます。

**総合ソリューション-Pipeline Pilot**上に構築されたDS環境では、タンパク質モデリング、ファーマコフォア解析、仮想スクリーニング、および他社製のアプリケーションが統合され、無限に拡張可能な仮想創薬環境が実現されています。十分に評価され

ているCHARMm、MODELER、Catalyst、およびその他のアプリケーションには、グラフィカルなDS、環境からはもちろん、Pipeline Pilot のスクリプトやプロトコル開発環境から、もしくはコマンドラインプロンプトからもアクセスすることができます。

並列処理 - DSプラットフォームは、マルチコアプロセッサだけでなく、グリッドコンピューティングおよびクラスターコンピューティングも活用できるように最適化されています。これにより、大規模なタスクを高速処理することができます。

## 研究パートナーとしてのアクセリス

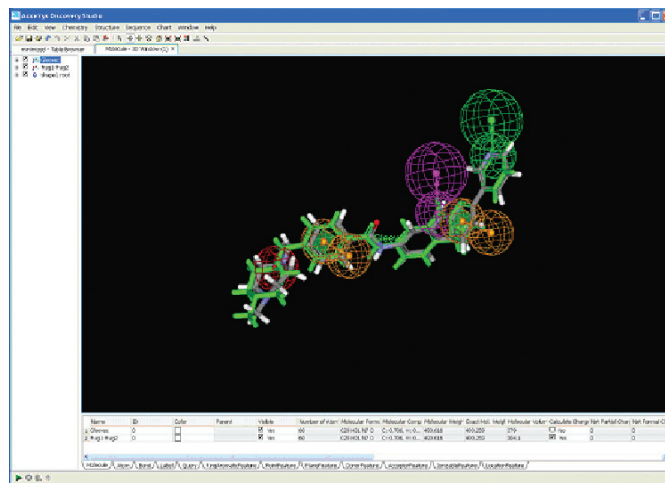
ユーザコミュニティ-毎年ユーザ・グループ・ミーティングが開催され、100名を超える参加者が新しい研究や現在の結果に関する情報を共有しています。

科学コンサルティング-アクセリスには、創薬のための科学ソリューションの実装を専門とする、経験豊富な博士号取得者が数多くいます。彼らと短期・長期の契約をして、独自ソリューションを作成したり、モデリング実験をすることができます。

カスタマーサポート -アクセリスのお客様の 98% は、弊社のサポートチームに満足していると報告しています。

革新に対する使命-産業およびアカデミアの現場において、100名以上の博士号取得者が研究者とともに活動しているアクセリスは、最新の技術をお客様に提供することに尽力しています。

世界をリードする科学アドバイザー -ライセンス契約、パートナーシップ、科学アドバイザーを通し、計算創薬分野で世界をリードしている専門家のほとんどが、アクセリスのアドバイスを受けています。



既知の結晶構造のリガンドの配向に対するde-novoフラグメントスクリーニングに基づいたファーマコフォアから導き出された、チロシンキナーゼ阻害剤、メシル酸イマチニブのマッピング

## 生物学的検証および比較

2007 - 25万件の化合物をスクリーニングした結果、17件の化合物が検査対象として検出されました。そのうち6件の化合物は「実験的に確認」され、「ヒト前立腺がんLNCaPに対する有意な増殖抑制活動が確認」されています。<sup>1</sup>

2007 - NCIデータベースをスクリーニングした結果、5件の化合物が検査対象として検出されました。この5件の化合物すべての「h-PTP 1Bに対する抑制性のIC<sub>50</sub>値が、ナノモルから数マイクロモルである」とされています。<sup>2</sup>

2007 - J&Jによって、内部および商用で利用可能なコンフォメーション作成アルゴリズムがテストされました。Catalystの手法は、あらゆる測定基準で他のすべての手法より高い性能を発揮しています。<sup>3</sup>

Discovery Studioの詳細については、次のURLを参照して下さい。<http://accelrys.co.jp/products/discovery-studio>

## 参考文献:

1. Purushottamachar P, et al., "First pharmacophore-based identification of androgen receptor down-regulating agents: discovery of potent anti-prostate cancer agents," *Bioorg Med Chem.*, **2007**, 15, 3413-21.
2. Taha MO, et al., "Discovery of new potent human protein tyrosine phosphatase inhibitors via pharmacophore and QSAR analysis followed by in silico screening," *J Mol Graph Model.*, **2007**, 25, 870-84.
3. Agrafiotis, DK, et al., "Conformational Sampling of Bioactive Molecules: A Comparative Study," *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, 47(3), 1067-86