

# DISCOVERY STUDIO における STRUCTURE BASED DESIGN

Structure Based Design の威力。 Structure Based Design は、受容体構造が明白な場合に新しいリード化合物を迅速に同定する、強力な手法です。創薬プロセスの初めの段階では、仮想ハイ・スループット・スクリーニング (vHTS) によって、ライブラリ内の化合物の優先順位を付け、ライブラリのサイズを縮小することにより、効率を上げることができます。リード化合物の最適化の段階では、正確なドッキング手法、有効な de novo 設計手法、および正確な力場ベーススコアリングによって、生体内でより活性が高いと思われる、信頼性の高い化合物を生み出すことができます。

Discovery Studio® では、有効性が実証されている多数のツールを使用し、低分子のドッキングやスコアリングを行って、リード化合物の de novo 設計を実行することにより、創薬プロセス全体を合理化することができます。また、これらのツールと、業界標準のタンパク質モデリングとファーマコフォアツールが単一の環境に統合されています。

## アクセルリスのサイエンス

### フレキシブルドッキングへの 合理的なアプローチ

- 有効性が実証されている CHARMM と、さまざまな受容体標的であれば素晴らしい結果を実現している新しい DS Flexible Docking による効率的な特性ベースドッキング<sup>1</sup>
- 活性サイト内の、側鎖の既存の低エネルギーコンフォメーションの影響を受けるような低分子のドッキングといった、現実的なアプローチでのフレキシブルドッキング

### 高速かつ正確なタンパク質の イオン化と解離指数の推定

- DS CHARMM により、高速な GBORN ベース解離指数推定アルゴリズムを使用することで、ドッキングの正確性およびタンパク質-リガンドの結合エネルギー推定能力の向上

### vHTS 向けに最適化されたドッキングツール

- vHTS 実験で 2 つのドッキング手法を使用することにより、活性の同定率を最大にすることができます。調査では、単一の vHTS ドッキングプログラムでは、タンパク質ファミリーによっては、正確な結果が得られないことがわかっています。<sup>2</sup> アクセルリスは、Discovery Studio 環境内に、有効性が広く認められている 2 種類の vHTS アプリケーションである形状ベース・ドッキング・プログラムの DS LigandFit と、特性ベースの DS LibDock を提供しています。これらの 2 つの手法はお互いに補い合うため、タンパク質ファミリーの適用範囲が最大になります。<sup>3</sup>
- ドッキングポーズを非常に正確に作成する CHARMM ベースドッキング手法の CDOCKER を使用して、ドッキングの結果を最適化することができます。<sup>4</sup>

## 評価の高い De Novo リガンド設計と最適化

- DS Ludi : de novo 創薬アプリケーションで、新薬になりうる scaffold を迅速に同定し、受容体の結合ポケット内の相互作用部位を使用して、フラグメントライブラリからフラグメントの配置やスコアリングを実行
- DS De Novo Evolution : 一元的、進化的、またはそれらを組み合わせた手法で、scaffold 上のフラグメントを連結させたり構築したりすることにより、完全な新規分子を作成。これにより、リード化合物の発見にかかる時間を短縮。<sup>5</sup>

## 包括的なスコアリングツール群

- DS LigandScore : 十分に評価されたスコアセットを使用して、何千ものドッキングポーズに対する高速ハイスループット・スコアリングを実行し、ヒット化合物を優先順位付け
- CHARMm : カ場ベーススコアリング機能 (MMPBSA、MM-GBSA、および LIE) により、ドッキングポーズの正確性がさらに向上

## 業界標準の技術

**包括的な環境** – 現実的で高速なフレキシブルドッキングから、業界で高く評価されている de novo、リガンド設計や最適化まで、Discovery Studio(DS) では、Structure Based Design の完全なツール群が提供されています。

**長期にわたる実績** – アクセルリスは、革新、改善を続け、信頼性の高いシミュレーション、ドッキング、およびスコアリングに対する最新のソリューションを25年以上にわたり製薬業界に提供し続けています。

**使いやすいインターフェース** – DS では、強力な直観的なユーザー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ビシステムのの一部として、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。

**統合ソリューション** – オープンなオペレーティングプラットフォームである 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を統合でき、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 と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

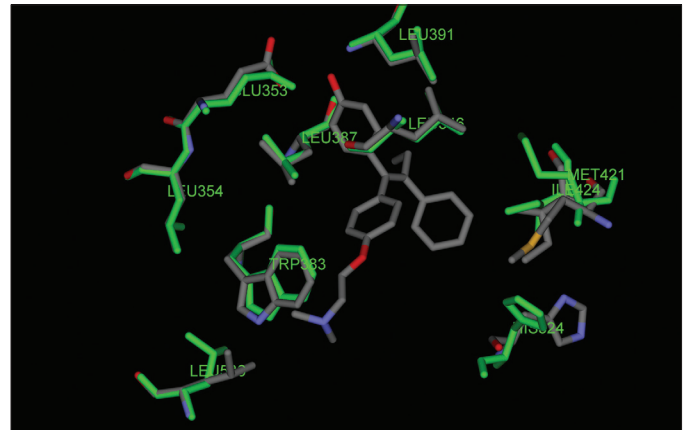


図 1: 合理的な DS Flexible Docking を使用した、クロスドッキング実験のトプスコアリングのポーズ (PDB ID 3ert のリガンドの 1err 受容体へのドッキング)。このリガンドには、1err 結合ポケットに側鎖の 3ert 立体配座が含まれています。

クリプトやプロトコル開発環境から、また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 で実行可能なすべてのドッキングおよびスコアリング実験が、マルチコアプロセッサだけでなく、クラスタ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に処理することができます。新しい HP-MPI ライブラリを使用すると、CHARMm ベース実験できめ細かな並列処理を行うことができます。

## 研究パートナーとしてのアクセラリス

**ユーザコミュニティ** – 1,000 人以上の登録ユーザを持つアカデミックな CHARMm コミュニティでは、Accelrys SBD ソリューションのコアである CHARMm エンジンの開発や利用が続けられています。

**科学コンサルティング** – アクセルリスには、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。彼らと短期間または長期間の契約をして、独自ソリューションを作成したり、モデリング実験を行ったりすることができます。

**カスタマーサポート** – アクセルリスのユーザの 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ラリスは、最新の技術をお客様に提供することに尽力しています。

## 検証

2007年 – 新しい受容体フレキシブルドッキング手法である DS Flexible Docking を使用した、さまざまなタンパク質ファミリーの 21 の受容体に対するクロスドッキング実験では、2 Å RMSD 以内で X 線ポーズにドッキングされたリガンドすべてにおいて、一貫して正確な結果が得られています。<sup>1</sup>

2007年 – 新しい AstexDiverse データセットに対するドッキングの検証において、CDOCKER では X 線ポーズの 2 Å 以内のリガンドのドッキング率が 94% であり、LibDock では、2 Å 以内のドッキング率は 91% であるという結果が得られています。<sup>6</sup>

2006年 – GSK による大規模なドッキング検証において、LigandFit では、いくつかの受容体標的に対し、他のすべてのドッキングプログラム (Glide、FlexX、GOLD、その他) より質の高い結果がもたらされることが確認されています。<sup>7</sup>

2007年 – この調査では、KDR キナーゼ構造と阻害剤から Catalyst Shape と仮説クエリーを組み合わせたものが構築されました。Catalyst ファーマコフォアモデルに基づいたデータベース検索では、LigandFit を使用して受容体にドッキングされた化合物が 39 件同定されています。このドッキング実験で最後に見つかった化合物は、試験管内の細胞アッセイで KDR キナーゼのリン酸化を阻害しました。<sup>8</sup>

2007年 – LigandFit、GOLD、および FlexX を使用した、CDK2 阻害薬のドッキング検証では、次のような結果が得られています。「…スコアリングプログラムによる活性の予測では、LigandFit/plp のドッキングと LIGSCORE1\_CFF のスコアリングの組み合わせによって、各化合物の  $pIC_{50}$  の実験値と 30 ポーズ中での最高の再スコアリング値に対する、最良の相関係数 ( $r=0.60$ ) が得られました。<sup>9</sup>

Discovery Studioに関する詳細については、下記URLを参照してください。

<http://accelrys.co.jp/products/discovery-studio/>

## リファレンス

1. Koska, J. et al. "A Fully Automated Molecular Mechanics Based Induced Fit Protein-Ligand Docking Method," (submitted)
2. Warren G.L., et al. "A critical assessment of docking programs and scoring functions", J. Med. Chem., 2006, 49, 5912.
3. Rao et al, "Validation studies of the Site-directed docking program LibDock," J. Chem. Inf. Model (accepted)
4. Erickson et al., Lessons in Molecular Recognition: The Effects of Ligand and Protein Flexibility on Molecular Docking Accuracy," J Med Chem. 2004, 47(1), 45-55.
5. For an Application Note covering De Novo Design and CHARMM-based MM-GBSA scoring, visit [http://www.accelrys.com/reference/cases/studies/de\\_novo\\_workflow\\_app\\_note.pdf](http://www.accelrys.com/reference/cases/studies/de_novo_workflow_app_note.pdf)
6. Risal, D. et al. "Docking validation against the AstexDiverse Dataset: CDOCKER and LibDock are optimized for virtual High Throughput Screening applications". (in preparation)
7. Warren, GL et al. "A critical assessment of docking programs and scoring functions", J. Med. Chem. 2006, 49(20), 5912-31.
8. Yu, H. et al. "The discovery of novel vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases inhibitors: pharmacophore modeling, virtual screening and docking studies" Chem Biol Drug Des., 2007, 69(3), 204-11
9. Sato, H. Et al. "Prediction of multiple binding modes of the CDK2 inhibitors, anilinopyrazoles, using the automated docking programs GOLD, FlexX, and LigandFit: an evaluation of performance", J Chem Inf Model., 2006, 46(6), 2552-62.