

# BIOVIA DISCOVERY STUDIO® を用いたファーマコフォアおよび リガンドベースの設計

データシート

ファーマコフォア モデルの生成やバーチャルスクリーニングをはじめとするリガンドベースの設計は、今や低分子創薬を合理的に進めるための確立された戦略となっています。BIOVIA Discovery Studio®は、化学ライブラリの多彩なソースの視覚化、プロファイリング、分析を可能にし、化合物選択におけるデザインと最適化を実現します。さらに、BIOVIA Discovery Studioが備える拡張性の高い包括的なツールによって、バーチャルスクリーニング、ヒット化合物やリード化合物の同定、およびリード化合物の最適化も可能になります。これら多くの機能は、論文での引用が最も多い、評価の高いファーマコフォア モデリング ツール群であるCatalyst®を基盤にしています。Catalystは、de novoデザイン、マルチターゲットのドラッグ デザイン、活性プロファイリングを実現するソリューションであり、ドラッグ デザインおよび創薬プロセスを支援する包括的な一連のツールを提供します。

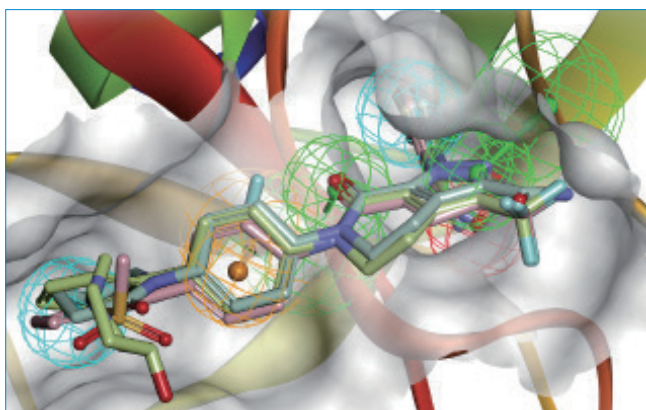


図 1. Factor Xa [PDB: 3M36] の活性サイトにおけるタンパク質-リガンド相互作用から導出したファーマコフォアおよびそれに沿って配置されたフェニルピラゾール阻害剤

## リガンド設計とライブラリ設計

- 化学反応または骨格に基づいたライブラリの生成
- イオン化状態、tautomer、isomerの列挙
- 多様な物理化学プロパティおよびフィンガープリントの計算
- 不適切な官能基やLipinskiルールおよびVeberルールによる望ましくない候補化合物のフィルタリング
- 高速かつ網羅的な複数の配座解析および分析手法
- 高速検索を可能にするマルチコンフォメーション対応のインデックス付きデータベース

## 選択ツールと分析ツール

- 主成分分析を用いたライブラリの3D表示
- 多様な、あるいは特定の性質にフォーカスした、および類似化合物から成るサブセットの選択
- クラスタリング ツール
- 多目的パレート最適化による選択とソート
- ライブラリの比較と拡張

## 特性認識

- Shapeや排除体積を含む、Catalyst®においてデフォルトで設定されている強力なファーマコフォアの特性定義
- ファーマコフォアの特性を作成、編集してカスタマイズすることで、個々のニーズに対応

## CATALYSTによるファーマコフォアの生成

- 共通の特性を抽出する事による定性的ファーマコフォアの生成 (HipHop)
- ファーマコフォアの特性と結合活性を関連付ける定量的SARファーマコフォアの生成 (HypoGen)
- 非活性化化合物を用いたりガンドベースのファーマコフォアの精密化 (HipHopRefine/HypoGenRefine)
- タンパク質-リガンド複合体およびタンパク質活性サイトからのファーマコフォアの生成
- フラグメントベースのファーマコフォアの生成
- 生成された仮設の自動検証

## CATALYSTによるバーチャルスクリーニング

- 数百万ものリガンドを高速でスクリーニングし、リード化合物となる可能性の高い候補を同定
- 高度なファーマコフォア マッチング (最小、最大、部分マッピング、必須の特性、特性群や満たすべきでない特性の利用)
- 従来のドッキングに代わる高速かつ包括的な手法
- タンパク質活性サイトの特徴付けおよび主要な残基と特性の同定

## リード化合物の同定と最適化

- 代替骨格の探索
- 定性的ファーマコフォアによる活性化化合物の予測
- ファーマコフォアへより良く適合させるために、リガンドの官能基を変換
- 様々なマッピングとアラインメントに関する考察を行い、SARを把握
- フラグメントのスクリーニングによる骨格の最適化

## リガンドのプロファイリング

- PharmaDBを用いたオフターゲット活性および既存薬の再

利用の可能性の探索。PharmaDBは、7,000を超えるタンパク質-リガンドX線複合体から生成された、構造ベースのファーマコフォア データベースです\*

- アノテーション（注釈）付きのファーマコフォアから成る独自のデータベースを作成
- インタラクティブなヒートマップとリガンド アライメントによるプロファイリング結果の分析

## 後処理と解析

- 同定されたリガンドのFitValueまたは活性予測によるランク付け
- 特定の特性によるバーチャルスクリーニングにおけるポーズのフィルタリング
- ファーマコフォアのクラスタリング、統合、および比較
- 検索結果リストの管理および比較
- ROC曲線、ヒット率プロット、およびヒートマップの生成

\* ストラスブール大学のDidier Rognan博士と、scPDBデータベースを利用して共同開発したものです (bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/scPDB/)

ダッソー・システムズの**3D**エクスペリエンス・プラットフォームでは、**11**の業界を対象に各ブランド製品を強力に統合し、各業界で必要とされるさまざまなインダストリー・ソリューション・エクスペリエンスを提供しています。

ダッソー・システムズは、**3D**エクスペリエンス企業として、企業や個人にバーチャル・ユニバースを提供することで、持続可能なイノベーションを提唱します。世界をリードするダッソー・システムズのソリューション群は製品設計、生産、保守に変革をもたらしています。ダッソー・システムズのコラボレーティブ・ソリューションはソーシャル・イノベーションを促進し、現実世界をより良いものとするためにバーチャル世界の可能性を押し広げています。ダッソー・システムズ・グループは140カ国以上、あらゆる規模、業種の約19万社のお客様に価値を提供しています。より詳細な情報は、[www.3ds.com](http://www.3ds.com)（英語）、[www.3ds.com/ja](http://www.3ds.com/ja)（日本語）をご参照ください。

