

为药物创新领航

时代楷模



KMS

KMS Technologies, Inc.

时代楷模科技有限公司

网址: www.kmsys-inc.com

电话: +86 (10) 6235-1899

传真: +86 (10) 8207-4085

E-mail: gaojun@kmsys-inc.com

info@biochemomes.com

地址: 北京市海淀区学院路甲38号长城电脑大厦B409室

邮编: 100191

KMS Technologies, Inc.



时代楷模科技有限公司

时代楷模科技有限公司 (KMS Technologies, Inc.) 于2006年创立。公司成立的目的是建立我国自主知识产权的药物设计高科技服务产业, 提升我国药物工业的研发设计能力。

公司的经营范围是:

(1) 用于药物设计的生物-化学数据库、知识库、和软件工具;

(2) 承接药物设计领域中的各种信息学和设计服务, 包括: 化学信息学、生物信息学、医药化学信息管理、新药设计。

时代楷模已经与国内外著名研究机构和药物研发企业建立了合作伙伴关系, 如中国科学院上海药物所、上海有机所、武汉物理所、北京化工大学、广州卫生与健康研究院、合肥工业大学、美国辉瑞制药、美国Mol-Net公司、美国Eidogen-Sertanty公司、加州大学三藩市分校、马塞诸塞大学阿姆赫斯特分校等。

公司的市场涉及全球制药、石油、化学化工企业和相关的教学研究机构。正在销售的数据库产品有: 靶分子信息学平台(TIP)、深度注释的中药化学结构数据库(ATCMD)、生物化学通路数据库(BioPath)。正在销售的化学信息学软件产品有: CORINA、SONNIA、SYLVIA、isoCYP、ADRIANA.Code。

目录

1.TIP™ 靶标信息学平台	...01
2.EVE™ 生物分子结构可视化环境	...03
3. SONNIA 基于神经网络的数据分析软件	...05
4. SYLVIA 化合物合成难易度评估软件	...07
5. CORINA 高质量3D分子模型生成软件	...09
6.isoCYP P450同工酶对底物的专一性预测软件	...10
7.ADRIANA.Code 分子描述符计算软件	...11
8.BioPath. Explore 生化代谢途径数据库及检索系统	...12
9.ATCMD 深度标注的中药化学结构数据库	...13
10.MNPD 海洋天然产物数据库	...13
11.WTMPD 世界传统药物专利数据库	...14
12.ChemXJ Online 基于网络的生物和化学信息学知识管理工具	...15
13.Markush Pro 化学结构信息、专利信息管理和数据获取系统	...17

时代楷模科技有限公司 **KMS Technologies, Inc.**

网址: www.kmsys-inc.com

电话: +86 (10) 6235-1899

传真: +86 (10) 8207-4085

E-mail: gaojun@kmsys-inc.com

info@biochemomes.com

地址: 北京市海淀区学院路甲38号长城电脑大厦B409室

邮编: 100191

TIP™: 靶标信息学平台

靶标信息学平台: TIP, 是用来研究生物大分子之间相互关系、受体与配体之间相互关系、以及活性区与结合模式的生物信息学系统。TIP实际上是一个集蛋白质序列、三维结构、活性区、受体-配体结合模式为一体的独特的知识库。

它的独特性在于: (1) 它关注生物大分子之间的结构相似性和特异性; (2) 它关注生物大分子之内的活性区结构及其相似性和特异性; (3) 它关注生物大分子之内的活性区受体与配体的结合模式, 以及这些结合模式的相似性和特异性。这些重要特点是在任何其他公开的或商业的生物信息学系统中所不具备的。

TIP的这些特点对生命科学研究, 尤其是药物创新特别重要。

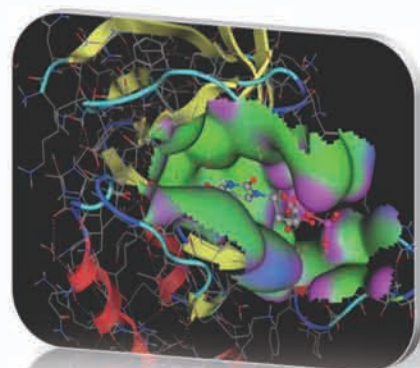
主要应用简述为如下几个方面:

1、 靶标可药性分析

通过比较生物大分子之间的结构相似性和特异性在整个基因组范围内对靶标进行评价, 确定指定的靶标是否与其他靶标冲突, 评价指定的靶标功能的调控是否会对其他信号体系、代谢体系产生不良作用。

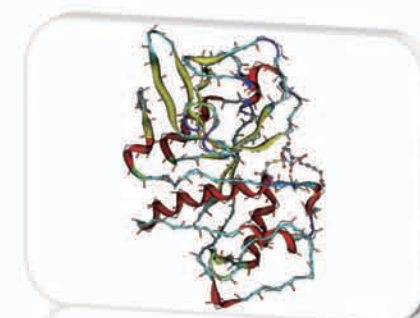
2、 活性区识别与确认

对于无配体复合物结构的靶标, 活性区识别与确认是药物设计的首要问题。TIP储存了大量结构-活性区的知识, 通过比较结构与活性区之间的关系, 和同源酶的活性区, 可以解决活性区识别与确认的重大问题。



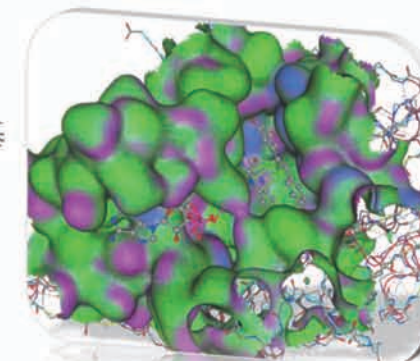
3、 结合位点寻查与鉴别

知道正确活性区, 还要找出配体-受体的结合位点。TIP还存储了大量位点知识, 通过比较结合位点相似度, 确定靶分子的相似度, 实现对靶标的可药性评价, 也为受体-配体的结合模式提供建模的基础。



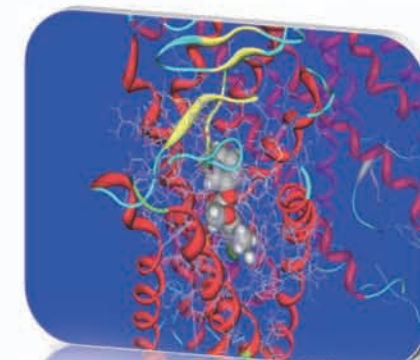
4、 结合模式的鉴定

配体-受体的结合模式是预测小分子药物有效性的基础。TIP还存储了大量的配体-受体的结合模式知识, 通过比较结合模式相似度, 可以实现受体与新颖配体的合理对接, 以求对小分子药物的有效性有正确的预测, 指导先导化合物的优化工作。



5、 新颖配体的推导与设计

通过在同一个结合位点上各种结合模式的叠合, 可以把不同结合模式的结构特征组合起来, 推导和设计出新颖的配体骨架结构, 此为药物创新的核心。用于药物筛选设计、先导化合物的鉴定、先导化合物的优化。



EVE™: 受体-配体相互作用图示分析软件

EVE是专门用来研究受体-配体相互作用的图示和分析工具，它与TIP知识库系统配合使用。TIP所产生的各种数据、知识，可以打包成eve格式的文件，由EVE读取，完成各种图示、分析后得到的结果以各种通用的数据格式输出，如PDB, SDF等。这些结果又能够被其他分子建模程序、化学信息学、生物信息学研究工具所利用，或者作进一步处理。

EVE的主要功能简述如下:

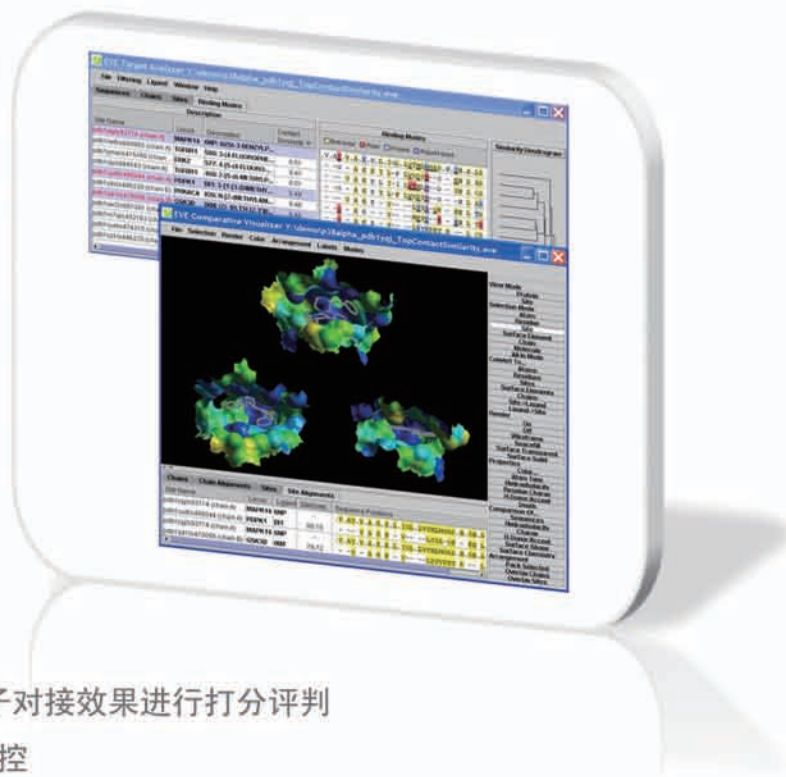
1、 图示和分析蛋白质的序列相似度。按序列相似度对序列排序，列出聚类树，列明各个蛋白质的聚类亲缘关系，将在活性区的残基标出，以便研究配体结合位点。

2、 位点-配体互相作用的图示。用来分析、比较配体结合模式。主要功能有:

- 位点-配体相互作用指纹图。
- 多靶标结构差异性比较。
- 复合位点-配体相互作用指纹图。
- 根据位点-配体相互作用指纹图对分子对接效果进行打分评判
- 用户可对分子对接的得分函数进行调控

3、 辅助导出新颖配体化学结构骨架。

- 通过配体叠合“杂交”配体导出新颖配体化学结构骨架。
- 通过复合晶体结构中配体的结构片段结合导出新颖配体化学结构骨架。



4、 研究配体特异性和催化反应原理

- 复制配体到多个结合位点上
- 检查配体特异性的结构原理

5、 蛋白质三维叠合

- 整体叠合
- 侧链比较
- 序列比对
- 结合位点比对

6、 结合位点性质标注与图示

- 疏水性
- 电荷
- 氢键结合力
- 活性口袋深度

7、 靶标特异性分析

8、 整个项目文件可视化管理、标注、与团队共享

9、 批处理、自定义的宏语言、大规模数据分析



基于自组织神经网络技术，SONNIA提供了一种交互式的、可视化的方法对化学结构和反应信息进行分析。该软件可用于化合物的物理、化学和生物学性质的预测以及化学反应信息的分析。

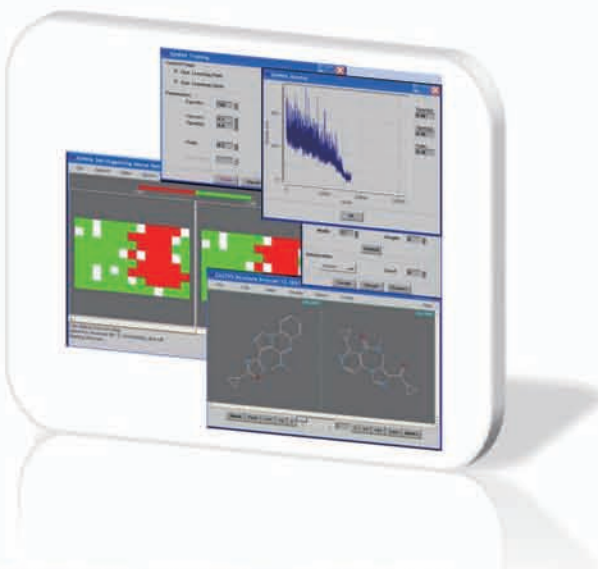
SONNIA使计算化学家和化学信息学家能够对复杂的关系进行建模，进而更好的了解他们的数据。使用它能够发现和优化具有特定化学或生物性质的新化学结构。

SONNIA能够提供高度交互式、可视化的方法，以此帮助科学家更快地获得来自数据中的知识。简单点击就能连接到后台数据，如化学结构、化学反应和相关信息，迅速确定化合物与被测量或计算属性之间的关系，帮助用户为下一步的研究和发展作出正确的决策。

SONNIA的数据分析引擎同时包含有指导和无指导的学习方法，可同时用于化学数据的分类和聚类研究。

以化学描述符标识的化学数据集可以通过无指导的非线性作图技术映射到二维图中。映射以互动的二维图(Kohonen maps)的形式实现可视化，按照被研究的属性填色，完全链接到后台化学信息。化学对象由此分配到正确的属性类中。

此外，有指导的反传神经网络技术也用于对一些属性进行定量预测。

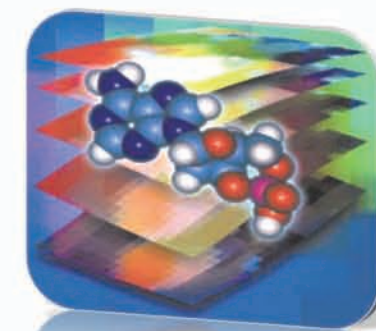


主要特点:

- 针对海量多元化学数据集(包括化学结构、反应与相关信息)的分析与可视化
- 对复杂的线性或非线性的化学与生物关系的分类、预测和模拟
- 高互动、直观的图形用户界面
- 支持数据、结构、反应的标准文件格式输入(如TSV、MOLSD/RO file、SMILES)
- 为描述符计算软件包ADRIANA.Code 预留接口

适用范围:

- 定量结构与活性/性质的关系研究(QSAR/QSPR)
- ADME/Tox性质建模
- 高通量筛选(HTS)数据与结果的分析
- 靶点确定与先导化合物优化
- 对组合库和化合物集合的分子相似性和多样性分析
- 化学描述符的选择
- 化学反应性与反应类别的预测
- 红外谱图的模拟

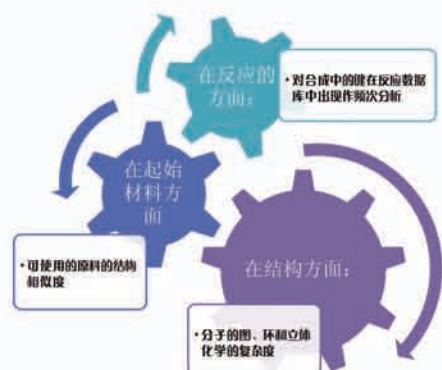


SYLVIA

化合物合成难易度评估软件 (Fast Estimation of Synthetic Accessibility)

SYLVIA快速评估有机化合物合成难易度，并据此区分数以千计的化学结构的合成优先次序，这些化合物来自从头设计实验或大的虚拟化合物库。因此SYLVIA将计算机辅助分子设计、化学信息学与化学合成联接在一起。

SYLVIA根据一个结构是能够直接被合成，还是一个复杂的有挑战性的合成目标，把化合物进行了等级分类。根据以下条件进行打分：



SYLVIA以合成化学家的视角对有机化合物结构进行分析，帮助科学家决定在研发过程中哪些化合物应当优先被合成。

在计算过程中，SYLVIA使用了目标分子的结构和化学特征，这些特征是化学家在评价一系列化合物的可合成性时常会考虑的。对可合成性的打分与化学家提出的值非常接近，接近的程度可以与不同化学家彼此提出的值之间的接近程度媲美。

由于计算速度极高，SYLVIA可以有效的整合进虚拟筛选工具或者从头设计系统中，将为数众多的化学结构按照合成复杂性进行排序。

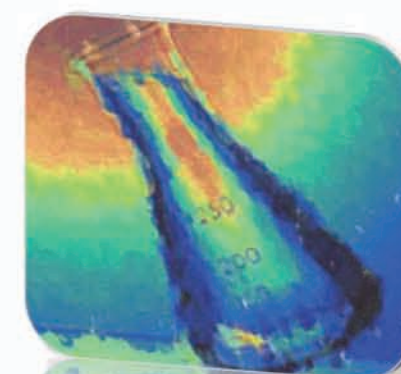


主要特点：

- 化学结构的可视化、合成难易度打分、读入信息
- 对高、中、低三档合成难易度作自定义的颜色标识
- 起始材料数据库的扩展与替换
- 起始材料数据库的扩展与替换
- 适用于绝大多数有机化合物

适用范围：

- 对从头设计或虚拟筛选实验所得结果的筛选
- 对化合物库和集合的排序和筛选
- 先导化合物确定与优选，如由QSAR/QSPR方法得到的结构
- 对内部化合物数据库或者化学品供应商数据库中的化合物的调查
- 合成设计与规划



CORINA: 高质量3D分子模型生成软件

CORINA专为高效、可靠地处理大规模化学结构而设计，其高度的兼容性、鲁棒性、高速度和高性能等特点使之成为转换化学结构数据集和数据库的首选软件。

CORINA能生成高质量的分子3D结构。在所有商业化的模型构建工具中，CORINA所产生的分子模型较X衍射实验得到的分子结构具有最低RMS偏差。

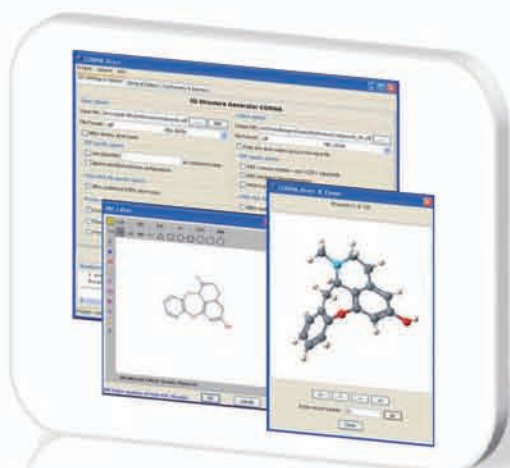
CORINA运行速度极快（对于中小体积的分子，处理每个分子的时间少于50ms），并有超过99.5%的高成功转化率。

主要特点:

- 适用于绝大部分的有机化合物和数多的有机金属化合物
- 对于分子的大小或环的多少无限制
- 可产生分子的一系列低能量构象
- 能处理立体化学信息
- 可生成立体异构体（包括手性异构和双键顺反异构）
- 多环构象的产生
- 多种影响分子3D结构生成的参数

适用范围:

生成3D结构数据库
药物先导化合物的发现和优化，如药效团搜索，分子对接和相似性检索
定量结构与活性/性质关系（QSAR和QSPR）研究
光谱预测与结构解析
化学反应性的预测
为量子力学和力场计算作数据准备



isoCYP: P450同工酶对底物的专一性预测软件

由细胞色素P450催化的氧化反应在人体对外源化合物的第一阶段代谢中起到关键作用。isoCYP提供了一种强大的方法预测一种特定的化合物在人体代谢的第一阶段可能被哪种细胞色素P450的同工酶所代谢。

使用了包括细胞色素P450的三种同工酶：3A4，2D6，2C9的底物专一性模型，并且特别针对类药性分子进行了设计。

isoCYP适用于药物研发中早期的ADME/Tox评估，帮助药物学家分析全新先导化合物的药理学性质，进行药代动力学优化。

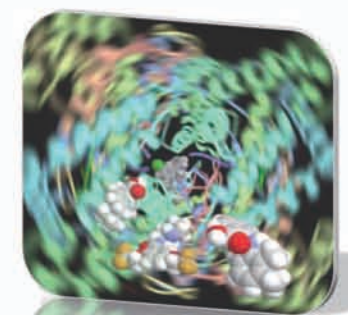
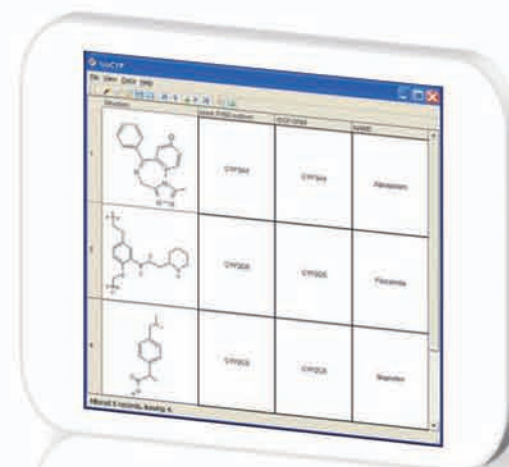
稳健可靠的模型通过一个外部的验证数据集能够完成交叉验证试验中84-89%的预测。

主要特点:

- 化学结构可视化，预测细胞色素450同工酶的专一性和读取信息
- 高互动、可视化、有向导帮助的图形用户界面
- 化合物的排序与过滤
- 通过文件或分子编辑其进行结构录入
- 适用于绝大部分有机化合物（特别是类药性分子）

适用范围:

药物研发与设计
先导化合物优化
药代动力学，如生物体的ADME/Tox研究
风险评估



ADRIANA.Code: 分子描述符计算软件

ADRIANA.Code能够计算一系列分子描述符，广泛应用于新药的计算机研发和优化。ADRIANA.Code使用了一些特别的算法，既反映分子的物化性质，也能反映清晰几何特征。由ADRIANA.Code产生的分子描述符可以通过数据分析软件用于对化学分子的物理、化学和生物学性质进行建模和预测。

ADRIANA.Code能够计算不同级别复杂度的分子描述符，描述从3D结构到分子表面的各方面性质。在每个级别上，都有大量物化性质可供选择。

ADRIANA.Code提供了对各类分子骨架和原子的统一描述，因此可以直接用于统计、模式识别或者神经网络等数据分析方法。

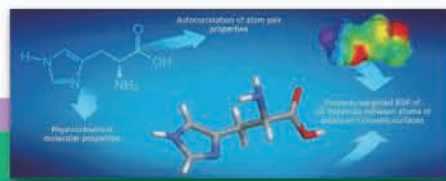
ADRIANA.Code中的所有算法都作了速度和精度的优化，以保证即使处理百万数量级的化合物集合也能得到令人满意的速度。

主要特点:

- 快速可靠的将化合物集合转换成具有统一格式的结构和物化性质描述符
- 可通过内置CORINA为分子产生3D结构
- 采用独特的经验化方法计算原子属性，例如，使用Gasteiger-Marsili方法计算局部原子电荷
- 适用于绝大部分有机化合物

适用范围:

药物设计，如先导化合物的发现及优化
性质预测，如ADME/Tox属性预测及QSAR/QSPR 研究
根据特定的属性进行分类和聚类研究
对高通量筛选结果和数据进行分析
模拟红外光谱和核磁谱



BioPath. Explore: 生化代谢途径数据库及检索系统



BioPath是一个生化代谢途径数据库

- 世界上唯一的可检索结构和反应的生物代谢途径数据库
- 数据从罗氏应用科学部出版的“生物化学代谢途径图”导出
- 提供各种生物物质变换和调控途径。这些数据用来预测新药可能的代谢途径、毒性及机制
- 检索结果可以生成多种格式，如MOL的MOL和MIF格式
- 数据也可以由基于因特网的数据包系统CeReM (BioPathExplore) 来管理

BioPath. Explore提供了一个便利的电子化接口，以此可以通过一系列的结构和反应的查询方法以及检索技术对存储在BioPath数据库中的全部数据进行访问。计算出的物化性质和分子3D模型补充信息拓展了BioPath的使用范围。

主要特点:

- 快速可靠的将化合物集合转换成具有统一格式的结构和物化性质描述符
- 可通过内置CORINA为分子产生3D结构
- 采用独特的经验化方法计算原子属性，例如，使用Gasteiger-Marsili方法计算局部原子电荷
- 适用于绝大部分有机化合物



ATCMD——深度标注的中药化学结构数据库（网络英文版）



- 经过深度标注的中药化学结构数据库
- 内容包括中药药理、植物来源、参考文献、生物活性数据等
- 还包括当代分子生物学、动物、和临床测试数据
- 可检索的二维、三维化学结构数据
- 每年更新

MNPD——海洋天然产物数据库



- 收集大部分海洋天然产物及其相关的科学数据
- 可检索的二维、三维化学结构数据
- 每年更新
- 只向外包委托者提供

WTMPD——世界传统药物专利数据库



- 世界上最大的、也是唯一的传统药物专利数据库
- 涵盖世界20多个国家
- 收录20多万世界传统药专利
- 可检索的二维化学结构数据
- 对药物的传统和现代用法都作了深度标注和索引，包括：用法、性质、专利状态、摘要、权利要求、全文本(PDF格式)等
- 多种辅助数据库，如：方剂数据库、化合物数据库、天然医药数据库、天然医药唯一登记代码数据库等
- 每年更新

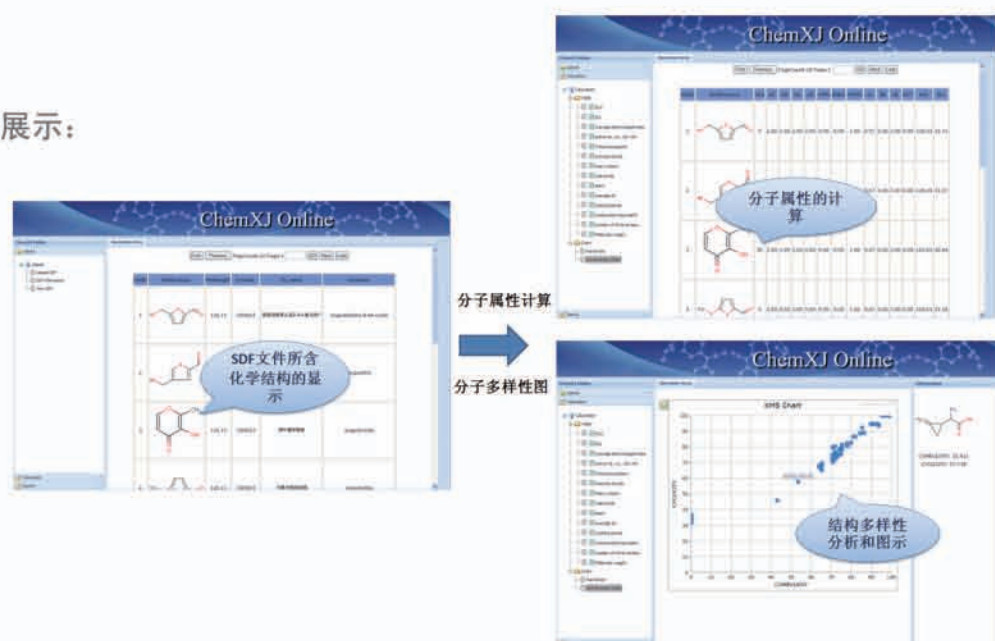


ChemXJ Online: 基于网络的生物和化学信息学知识管理工具

在网络时代的今天，网络知识管理成为各界的共识。为了满足辉瑞、阿斯利康等全球知名制药公司给时代楷模提出网络知识管理需求，时代楷模开发ChemXJ Online作为基于网络的生物和化学信息学知识管理工具，让药物创制过程所产生的所有数据、信息、知识都能在网络上存储、变换、图示、分析和检索。已经实现的功能简述于下：

1. 化合物结构库的网上浏览
2. 化合物的生物、化学参数的网上联机计算
3. 分子多样性的网上联机分析、图示、采样
4. 化学结构数据的联机存储
5. 化学结构数据的联机检索，检索功能有：
 - (1) 结构检索
 - (2) 子结构检索
 - (3) Markush结构检索
 - (4) 相似结构检索
6. 组合化学库的枚举和结构的多样性分析

界面展示：



Markush Pro:化学结构信息、专利信息管理和数据获取系统

化学结构知识，尤其是化学、生物学专利文献中的化学结构知识，主要由族性化学结构(又称Markush结构)承载。它们是化学研究、尤其是药物研究所必备的知识。族性化学结构知识的获取、管理技术，一直没有能够普及。

Markush Pro就是为处理这类知识而设计的软件工具。除了能够处理确定化学结构(绘图、录入、检索)及其相关的知识之外，Markush Pro还可以处理化学专利信息，包括标引、数据录入、化学专利数据库检索。尤其擅长对化学专利中族性化学结构的处理。该软件包包含三大模块：

1. Markush Indexer化学专利文献标引工具。

主要功能是：标引族性化学结构，检查结构中的逻辑关系、图示复杂的层次结构、和大量的成员子结构。

2. Markush Webviewer化学结构可视化插件。

通过该插件可以让用户在浏览器中浏览化学结构。

3. Markush Base化学专利文献数据库管理工具。

Markush Base是个Markush结构数据管理系统，可以实现Markush化学结构的存储、检索、专利数据的管理与共享。

