

Combinatorial Library Enumeration の紹介

MOE 2022.02 には新規アプリケーションとして Combinatorial Library Enumeration (以下、CLE) が追加されました。CLE は、化学反応に基づいてコンビナトリアルライブラリーを生成するとともに化合物の合成に必要な反応試薬の検索を行うことのできるウェブアプリケーションです。分子記述子や化学基、保護基などの様々な特性に基づいて試薬と生成物を対話的にフィルタリングでき、列挙された試薬や生成物の内容を動的に調整することができます。本稿では、CLE の機能の詳細を紹介します。

■ CLE 概要

構造活性相関解析に基づき新規構造をデザインした後、合成研究者が実際にその化合物を合成する際に、合成に必要な試薬を試薬カタログもしくはインハウスの試薬ライブラリーから検索する必要があります。

CLE は、化学反応をクエリーとして試薬を検索し、潜在的な生成物のすべての組み合わせを試薬とともに列挙します。試薬と生成物は、分子記述子や、化学基などの様々な特性に基づいて対話的にフィルタリングでき、フィルタリングされた試薬や生成物は、サプライヤーの試薬 ID とともに出力することができます。CLE は、ライブラリーの生成と利用可能な試薬データの検索を合理化します。

■ CLE のメイン画面

ブラウザ上で MOE/web から CLE を起動すると図 1 に示すようなメイン画面が表示されます。画面の上部にはライブラリー生成に使用する試薬データを指定する Reagent Catalogs ペインと化学反応を定義する Reaction ペインがあります。下部には試薬カタログからヒットした試薬とその生成物の列挙とフィルタリングを行う Reagent タブと Products タブがあります。

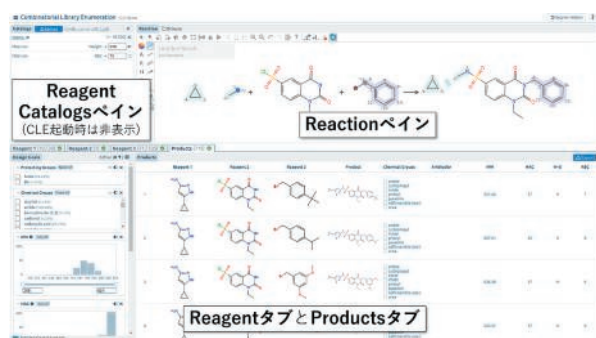


図 1. CLE のメイン画面

■ Reagent Catalogs ペイン

Reagent Catalogs ペインにはライブラリーの生成に使用する試薬カタログの設定とその予備スクリーニングのための分子記述子フィルターの設定ができます (図 2)。

標準で約 19,000 種の試薬を含む Sigma-Aldrich 社の試薬カタログが利用できますが、ここから社内や他のサプライヤーの試薬データをアップロードしてライブラリーの生成に使用することもできます。Reagent Catalogs ペインは、CLE 起動時には非表示となっているため、メニューボタンから表示する必要があります。



図 2. Reagent Catalogs ペイン。Sigma は標準で利用できる試薬カタログ。In-house と Supplier1 はアップロードして追加した試薬データ。

■ Reaction ペイン

Reaction ペインでは、CLE に内蔵されているスケッチャーで化学反応を定義して試薬と生成されるライブラリーを指定します。標準で 50 種類以上の化学反応が提供されており、それをそのまま使用したり、スケッチャーで編集したり、あるいは、化学反応をゼロから定義したりすることができます。スケッチャーで化学反応を編集すると、Reagent タブと Products タブに列挙される内容が即座に更新されるので、内容を確認しながら対話的に化学反応の定義ができます。また、以下に示すような便利な機能があります。

■ 原子マッピング

適切なライブラリーを生成するためには、試薬と生成物の原子を対応付ける原子のマッピングを適切に行うことが重要です。原子マッピングは、手動または自動で行うことができます。

■ Query Annotation

Query Annotation は、原子または結合にワイルドカードを設定する機能です。これにより、目的の試薬が絞り込まれるような化学反応を作成することができます。反応物に原子のワイルドカードを設定した例を図 3 に示します。Reagent 1 では、1 級アミンのワイルドカードを青丸で表しており、Reagent 3 では、メチレン炭素とハロゲン (Cl, Br, I) をそれぞれ灰丸と 3 つの色の付いた丸で表しています。

■ 部分構造の追加

反応試薬に部分構造を追加してその部分構造を持つ試薬のみに限定することができます。例えば、図 3 の Reagent 1 では、シクロプロパン構造を追加することで、シクロプロパン構造を持つメチルアミンのみに絞り込むことができます。



図 3. 原子のワイルドカードと部分構造を追加した反応物の例。図 1 の Reaction ペインの 1 番目と 3 番目の反応物を拡大したもの。

■ Reagent タブ

Reagent タブには、Reaction ペイン中の試薬（Reagent #）が列挙されます。反応物は化学反応の位置に応じて自動的に識別され、反応物ごとに異なるタブで列挙されます。Reagent タブは、試薬のフィルタリングを行う Filters ペインと試薬を列挙する Reagents ペインに分かれています（図 4）。

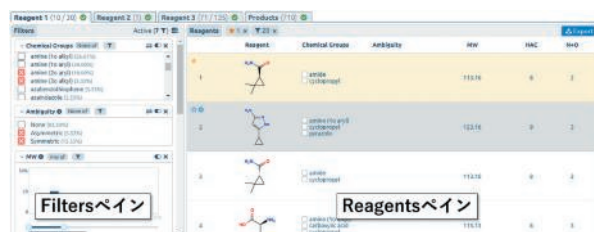


図 4. Reagent タブ

■ Filters ペイン

Filters ペインでは、以下のフィルターを使用して列挙する試薬のフィルタリングができます（図 5）。フィルターの変更は、列挙される内容に即座に反映されるので、対話的な試薬のフィルタリングができます。

▶ 記述子フィルター

以下の 4 つの分子記述子が利用できます。

- MW: 分子量
- HAC: 重原子数
- N+O: N 原子と O 原子の総数
- RBC: 回転可能な結合数

これらの記述子は自動的に計算され、その分布をヒストグラムとして確認できます。ヒストグラムの下にあるスライダーを動かす、または、値を直接入力して試薬のフィルタリングができます。

▶ 保護基、化学基のフィルター

列挙された試薬について自動的に保護基と化学基が検出され、リストに出現率とともに表示されます。チェックボックスを使用して特定の保護基 / 化学基を持つ試薬を除外することができます。

▶ 曖昧さ（Ambiguity）のフィルター

曖昧さのフィルターは、定義した化学反応の反応物のクエリーが複数回マッチする試薬を除外するために使用されます。例えば、図 3 の Reagent 1 では、アミノ基が反応点になりますが、複数のアミノ基を持つ試薬の場合、反応するアミノ基の位置によって望まない生成物が生じることが考えられます。このフィルターにより、マッチが曖昧な試薬を除外することができます。

▶ サプライヤーのフィルター

列挙する試薬のデータソースを指定するフィルターです。例えば、Reagent 1 はサプライヤーの試薬、Reagent 2 はインハウスの試薬を使用する、というように試薬ごとにデータソースを分けることができます。

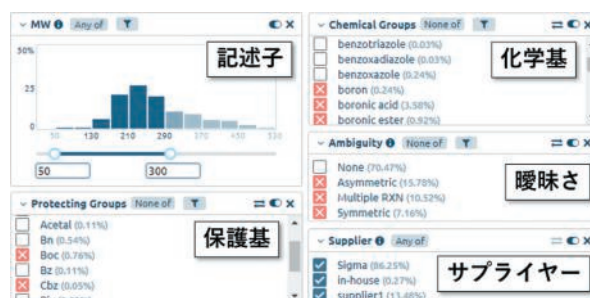


図 5. Filters ペインで利用できるフィルター

■ Reagents ペイン

Reagents ペインでは、ヒットした試薬の構造を化学基、記述子、サプライヤー等の関連する情報とともに表形式で列挙します。ここから特定の試薬をお気に入りに登録したり、明示的に除外したり、同じ化学基を持つ試薬を除外したりすることができます。

■ Products タブ

Products タブは、Reaction ペインで定義した化学反応で生成される生成物が列挙されます。生成物は、ライブラリー全体の特性分布を最大限保持するように最適な方法で生成され、また、ライブラリーが完全に列挙されることを待つことなく、その内容を確認することができます。Products タブの構成は Reagent タブに類似しており、生成物のフィルタリングを行う Design Goals ペインと生成物を列挙する Products ペインに分かれています（図 6）。

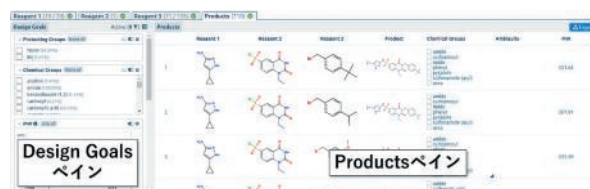


図 6. Products タブ

■ Design Goals ペイン

Design Goals ペインは、Reagent タブの Filters ペインと同様に、生成物に対して自動的に計算された記述子や検出された化学基等を使用してフィルタリングを行うことができます。ライブラリーにフォーカスすることが目的であることを強調するために Design Goals と名付けられています。

■ Products ペイン

Products ペインは、生成物とその構築に使用する試薬の構造が列挙されます。ここから各生成物に対して試薬の選択と除外を行うことができます。

■ データの出力

列挙された試薬や生成物は、Reagent タブあるいは Products タブから CSV ファイルまたは SD ファイルとして出力することができます。ファイルには構造データに加えてサプライヤーの試薬 ID も含まれるので、すぐに試薬の購入あるいは CRO への合成依頼ができます。