



Chemical Space Docking® (C-S-D) は、コンビナトリアルな超大規模ケミカルスペースから、有望な創薬候補化合物を探索する次世代の構造ベースのバーチャルスクリーニング技術です。

数十億、あるいは数兆もの分子をドッキングすることは、極めて大きな計算負荷を伴う課題です。多くの結合ポーズが生成されるため、結果として得られるファイルサイズは膨大になり、取り扱いが困難になります。さらに、生成された化合物のポーズの多くは、標的の結合部位との相補性が低いため、ドッキングスコアも低くなる傾向があり、結果として膨大な計算資源が無駄に消費されてしまいます。

このような問題を解決するために開発されたのが C-S-D です。C-S-D は、膨大な化合物クラスターの中から関連性の高い化学構造を効率的に抽出し、実際に入手または合成可能な化合物をコンビナトリアルに構築する手法です。

C-S-D の仕組み

C-S-D はシントンの戦略 (synthon strategy) に基づいて動作します：まず、選択したケミカルスペースに含まれる、前処理されたビルディングブロックのドッキングから開始します (アンカリングステップ)。これらは伸長ベクトルを含む最小単位であり、標的タンパク質の結合部位における相互作用ポテンシャルエネルギーが評価されます。このアンカリングステップの後、ユーザーは、伸長させるための興味深い候補を選択します。この際、SeeSAR の高度な評価ツール (LLE、分子の結合二面角、立体衝突などの解析機能) や、シントンの伸長ベクトルの位置情報が意思決定をサポートします。

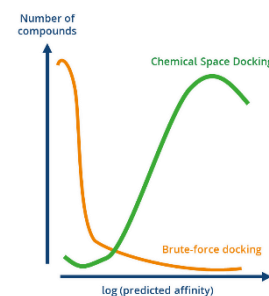
続く伸長ステップでは、選択した候補に対して、ケミカルスペース内で定義された化学反応を適用して分子を“成長”させ、実際に入手可能な創薬候補化合物へと導出します。このステップでは、選択されたシントンから生成可能なすべての化合物を生成し、結合部位に再度ドッキングして、標的構造との相互作用のポテンシャルエネルギーを評価します。最終的な伸長により得られた化合物は、BioSolveIT 社のパートナー会社 (ケミカルスペースの提供元) へ合成を依頼することで、実際に入手することができます。

初期の開始フラグメントを選択することで、ケミカルスペース内の化合物全体の中から小さなサブセットに絞りつつ、調査対象全体を効率的にカバーすることができます。このアプローチにより、従来のブルートフォース (総当たり) 方式に比べて計算時間を大幅に短縮できます。

ドッキング以上の価値

このアプローチは、いくつかの明確な優位性を提供します。その中で最も重要なのは、ブルートフォース方式のドッキング手法を凌駕するスピードと効率です。その結果、C-S-D は、サーバークラスターや高コストなクラウドコンピューティングを必要とせずに、高スコアの候補化合物を効率的に抽出することができます。

例えば、2 件の論文^{1,2}により、C-S-D が多様な化学構造や分子骨格を効果的に見つけ出すことが実証されています。また、BioSolveIT 社と複数の化合物サプライヤーとの連携により、独自のビルディングブロックや化学反応を持つ幅広いケミカルスペースへのアクセスを提供しています。この多様性により、商用ケミカルスペース間の重複は少なく、化学領域をより広くカバーできます。



SeeSAR と HPSee の相乗効果

C-S-D は、費用対効果が高く、安全な社内運用を目的として開発されました。ワークフロー全体を効率的に扱うため、ユーザーは、SeeSAR 内でドッキングの設定や結果の視覚的評価を行います。アンカリングや伸長ステップの計算は、外部ハードウェア上の HPSee によって処理されます。これら 2 つのプラットフォームはスムーズに連携します。これにより、創薬プロセス全体を通じて、生産性と使いやすさを高める、洗練された合理的なユーザーエクスペリエンスを提供します。

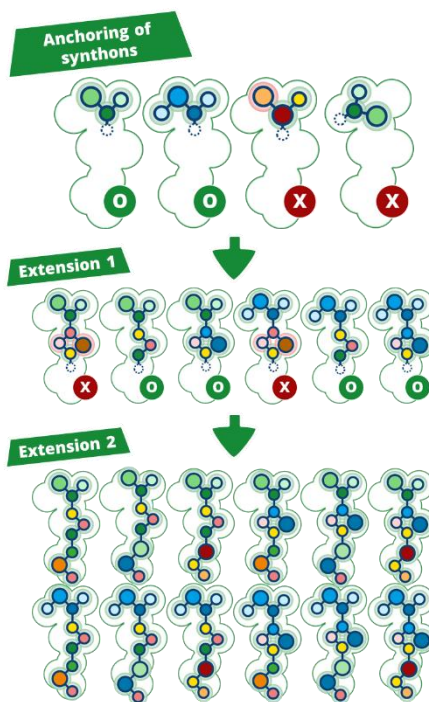
C-S-D が活用された論文

1) Müller, J.; Klein, R.; Tarkhanova, O.; Gryniukova, A.; Borysko, P.; Merkl, S.; Ruf, M.; Neumann, A.; Gastreich, M.; Moroz, Y.S.; Klebe, G.; Glinca, S. Magnet for the Needle in Haystack: “Crystal Structure First” Fragment Hits Unlock Active Chemical Matter Using Targeted Exploration of Vast Chemical Spaces. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (23), 15663-15678.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00813>

2) Beroza, P.; Crawford, J.J.; Ganichkin, O.; Gendele, L.; Harris, S.F.; Klein, R.; Miu, A.; Steinbacher, S.; Klingler, F.; Lemmen, C. Chemical space docking enables large-scale structure-based virtual screening to discover ROCK1 kinase inhibitors. *Nature Communications*, **2022**, *13* (1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33981-8>



BioSolveIT 社日本総代理店

株式会社 モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀三丁目 19 番 9 号

Phone: 03-3553-8030

URL: <https://www.molsis.co.jp/>

ジオ八丁堀

FAX: 03-3553-8031

E-mail: sales@molsis.co.jp