

SpaceLight は、コンビナトリアルな超巨大ケミカルスペースを探索するツールです。
分子フィンガープリントに基づいてクエリー化合物に類似したアナログ化合物を
スクリーニングします。

SpaceLight の仕組み

SpaceLight は、BioSolveIT 社とハンブルク大学 (ZBH) との共同研究により開発されました。分子の類似性評価には、よく知られた Extended-Connectivity Fingerprints (ECFPs) や Connected Subgraph Fingerprint (CSFP) などのトポロジカルフィンガープリントが利用されます。

分子フィンガープリントとは？

分子フィンガープリントは、化合物の構造的特徴を符号化、記述、比較するために不可欠なケモインフォマティクスツールです。下記で説明するさまざまなフィンガープリントのサブタイプに加え、SpaceLight のユーザーはそれぞれの複数のバリエーション ("イテレーション"とも呼ばれる) を選択することで、検索結果をより精密に調整することができます。



バリエーションとは、分子内の原子の特徴を符号化する隣接シェル (neighbor shells) の階層のことです。バリエーション番号は、類似性検索に使用される生成された部分構造のシェルサイズを示しています。部分構造が大きくなれば、分子のより多くの特徴や原子配列を網羅できます。しかし、その一方で、わずかな構造の違いでも類似性スコアでペナルティが付くため、結果のランキングに影響を与える可能性があります。したがって、フィンガープリントのサブタイプに対して異なるバリエーションを適用することによってスクリーニングを精密に調整することが必要になる場合があります。

例えば、ECFP のバリエーションは、各イテレーションで扱われる最大特徴の有効直径を定義します。上記の例は、構造のどの領域がその ECFP バリエーションに対応するかを示しています。

SpaceLight で検索可能なフィンガープリントのサブタイプ

SpaceLight では、よく知られた ECFP4 に加えて新しい"CSFP"手法も利用可能です。これにより、各創薬プロジェクトの課題やシナリオに応じて、膨大なケミカルスペースから目的の化合物を効率的に抽出できます。

ECFP (Extended-connectivity fingerprint): ECFP のバリエーションである ECFP4 は、低分子のバーチャルスクリーニングやターゲット予測のベンチマークで高い性能を示します。類似性評価では円形特徴 (circular features) のみを考慮します。

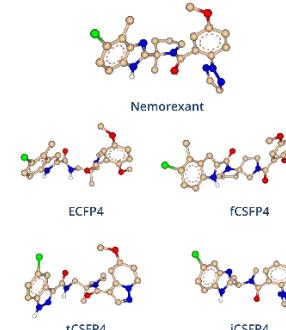
さらに、SpaceLight は、様々な CSFP (Connected Substructure/Subgraph Fingerprints) とそのバリエーションもサポートしています:

- ◆ **fCSFP**: 詳細な類似性評価に適したフィンガープリント
- ◆ **tCSFP**: トポロジカルフィンガープリント手法であり、官能基の配置が類似したアナログを発見可能
- ◆ **iCSFP**: 最大共通部分構造 (MCS) を類似性記述子として使用する独立型のフィンガープリント手法であり、数十億もの分子をわずか 5 分で検索可能

	ECFP	fCSFP	iCSFP	tCSFP
chemical substructures	circular all	•	•	•
atom properties	element connectivity connectivity in substructure valence valence in substructure aromaticity formal charge weight ring membership	• • • • • • • • •	• • • • • • • •	• • • • • • • •

入手可能な化合物のソース

専用のケミカルスペースから SpaceLight によって取得される分子は合成可能な化合物です。これらは複雑な合成を必要とする架空の分子ではなく、化合物メーカーに直接注文できるか、社内で 1~2 ステップで合成できる化合物です。この実現可能なワークフローのために、BioSolveIT 社は、Enamine、WuXi LabNetwork、OTAVA、Chemscape、eMolecules 等の化合物メーカーと協力し、実用的なオンデマンド合成型 (make-on-demand) のケミカルスペースを構築しています。



これらの化合物は、機械学習手法や構造ベースの計算 (例: ドッキング計算) を利用することで、後続の候補選定において最適な化合物に絞り込むことができます。

参考文献

Bellmann, L.; Penner, P.; Rarey, M. Connected Subgraph Fingerprints: Representing Molecules Using Exhaustive Subgraph Enumeration. *J. Chem. Inf. Model.* 2019, 59(11), 4625–4635.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00571>.

Bellmann, L.; Penner, P.; Rarey, M. Topological Similarity Search in Large Combinatorial Fragment Spaces. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, 61(1), 238–251.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00850>.



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 ジオ八丁堀

Phone: 03-3553-8030

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