

FTrees:化合物スクリーニング事例



FTreesは、化合物を物理化学的な特徴を持つ木構造に変換し、類似の木構造を検索する類似構造検索ツールです。従来のフィンガープリント(FP)による類似構造検索では難しかった分子のトポロジーを保存した構造を検索することができます。ここでは、FTreesを利用した化合物スクリーニング事例と、FPを用いた類似構造検索機能との比較結果を紹介します。

■概要

5-HT₃受容体は膜タンパク質であることから、そのアンタゴニストの設計にはLBDD的な手法が期待されています。2008年10月の時点で、DrugBank*¹とPubchem*²には、計14種の5-HT₃アンタゴニストが登録されています。ここでは、これらのアンタゴニストをサンプルとしてFTreesを利用してデコイセットの中から、どの程度高濃度に検出できるかを検証しました。

検索対象の化合物セットとして、DrugBankとDUD*³に登録されているデコイセットと14種のアンタゴニストを混ぜた全109,642個の化合物データ(2008年10月現在、構造の重複除去済み)を使用しました。

■使用したアンタゴニスト

Granisetron、Itasetron、Tropisetron、Bemesetron、Palonosetron、Zatosetron、Dolasetron、Mirtazapine、Zacopride、Azasetron、Alosetron、Ondansetron、Ramosetron、Tubocurarine

■化合物スクリーニング事例

クエリーとしてGranisetronを使用しFTreesを実行した結果を図1に示しました。類似度の順でランク付けした結果、上位10%以内に11個のアンタゴニストがヒットしました。35%付近にヒットしているTubocurarineはFTreesでは一つの環構造として処理されるため類似度は他のアンタゴニストと比べ低くなっています(類似度は0.64)。Tubocurarineを除く13個のアンタゴニストは化合物セットの上位20,000個以内に含まれており、その濃縮率は5.5でした。

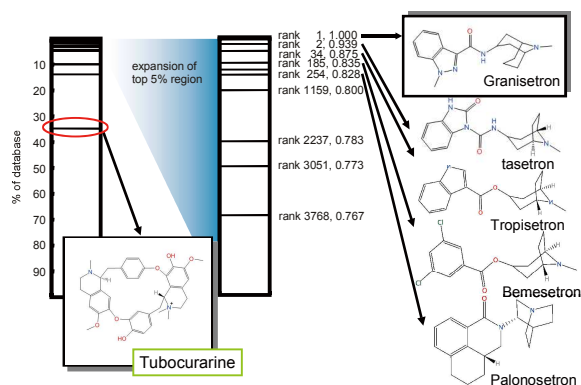


図1: FTreesを用いた類似構造検索結果

またこの後、Tubocurarineを除く13個のアンタゴニストと、デコイセットから得た多様性のある100個の化合物セットからMOEを使用してBinary QSARモデルを作成しました。このモデルを適用することにより、20,000個の化合物は実験可能な1,500個まで濃縮され、濃縮率は13に向上しました(本データは未掲載)。

■FPを用いた類似構造検索機能との比較

FPを用いた例として、MOEに搭載されているMACCSキーとTGTを使用して類似構造検索を行い、FTreesの結果とあわせて図2に示しました。クエリーは、上記と同じGranisetronを用いました。14種の全ての5-HT₃アンタゴニストにおいて、FTreesの結果がより高濃度に濃縮できたことがわかります。

また、FTreesとMACCSキーでの結果は、グラフでは同様の傾向を示していますが、類似度で比較すると、Itasetronの場合で0.94と0.65、Palonosetronの場合で0.83、0.51と大きな差が見られています。この結果より、FTreesは同アンタゴニストを高類似度で認識することができ、また濃縮率も優れていることから汎用的な類似構造検索ツールとして利用できることがわかります。

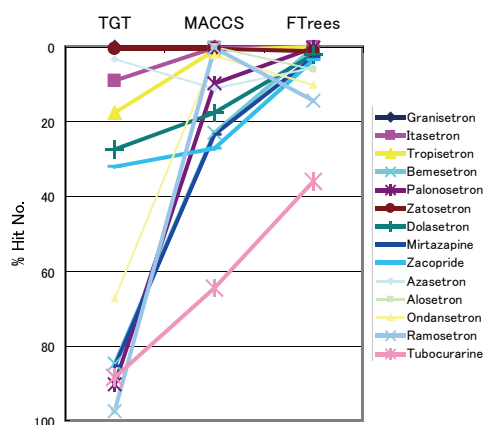


図2: FTreesとMACCSキー、TGTによる類似構造検索の比較

MACCSキーは部分構造の有無からなるFP、TGTは3点ファーマコフォアグラフ距離を示すFP。

*1 DrugBank <http://www.drugbank.ca/>

*2 Pubchem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

*3 DUD <http://dud.docking.org/r2/>