



# FTreesとKNIMEを組み合わせたワークフロー例の紹介

FTreesは、分子を化学的特徴が繋がる木構造 (Feature Tree) に変換し、類似のFeature Treeを持つ分子を検索または構築するツールです。FTreesはコマンドラインからの操作以外に、統合計算化学システムMOEやワークフロー作成ツールKNIMEをGUIに用いた利用が可能です。ここではKNIMEを用いて、FTreesによる類似度計算と既知のリガンド構造を用いた結合モードの予測、Scaffold Hoppingに適用した例を紹介します。

## FTreesによる類似度計算とリガンドの結合モードの予測

FTreesは、従来のフィンガープリントを用いた方法とは異なり、官能基の特徴とその繋がりが類似した分子構造の検索が可能です。検索には3次元構造を使用しないため活性配座が不明な分子にも適用できます。また母核が異なる分子構造の類似性の評価にも利用できます。

BioSolveIT社は、FTreesを含む創薬支援ツールをKNIME上で実行するためのノード群BioSolveIT KNIME Nodesを提供しています<sup>1)</sup>。KNIMEとこれらのノードを用いてFTreesによる類似度計算を行うワークフローを作成しました (図1)。クエリーとしてIndomethacinを用い、既知のCOX2阻害剤の類似度を計算しました。FTreesによる類似度と、MOEに搭載されているTGDフィンガープリントによる類似度を比較すると、FTreesはいずれのCOX2阻害剤についても高い類似度を示しました (図2左)。また直感的には判断しにくい構造の類似性もFTreesの2Dマップを出力することで、官能基毎の類似度を確認できます (図2右)。FTreesの2Dマップは分子の合成展開の指針にも利用することができます。

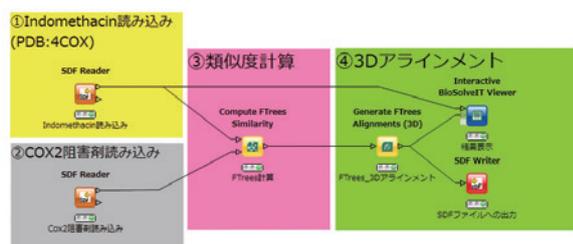


図1 FTreesによる類似度計算と3Dアラインメントを行うワークフロー

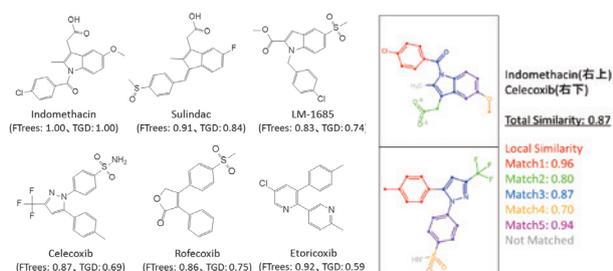


図2 6種のCOX2阻害剤の構造と、Indomethacinをクエリーとした時のFTreesとMOEのTGD FPを用いた類似度 (左)。IndomethacinとCelecoxibの官能基毎の類似度 (右)。

FTreesは、別モジュールFlexSと組み合わせることで2Dマップ上で示された類似の官能基を基準に3次元構造を重ね合わせることが可能です。Indomethacinの

COX2との結合構造 (PDB: 4COX) をテンプレートとして、Celecoxibの3Dアラインメントを行いました (図3)。予測した結合構造は、Celecoxibの結晶構造 (PDB: 3LN1) と良く一致し、そのRMSD値は1.25Åでした。

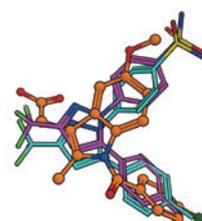


図3 Indomethacin (PDB: 4COX、橙) をテンプレートとしたCelecoxibの3Dアラインメントの結果 (淡青)。Celecoxibの結晶構造 (PDB: 3LN1、紫) と良く一致。

## Scaffold Hoppingによるリガンド設計

オプションモジュールであるFTrees-FSは、分子フラグメントを結合させることでクエリーのFeature Treeに類似した構造を構築することが可能です。図4のワークフローを作成し、IndomethacinをクエリーとしてFTrees-FSによる分子構築を行いました。フラグメントデータは、BioSolveIT社から提供されているKnowledgeSpaceを用いました<sup>2)</sup>。図5は、Indomethacinに対して類似度0.9で構築された類似分子の一例です。Celecoxibと類似の骨格を持つ構造を得ることができました。このことから、FTrees-FSを利用することで新しい母核を持つ構造の予測 (Scaffold Hopping) が可能であることが示唆されます。

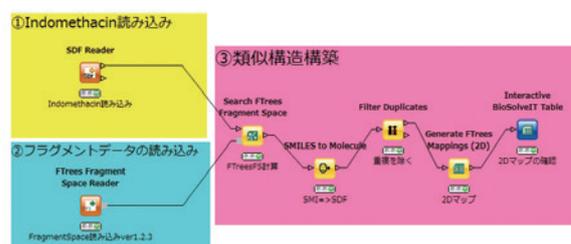


図4 分子フラグメントから類似分子を構築するためのワークフロー



図5 IndomethacinからのScaffold Hopping例

- 1) <http://www.biosolveit.de/KNIME/>
- 2) <http://www.biosolveit.de/datasets/>