

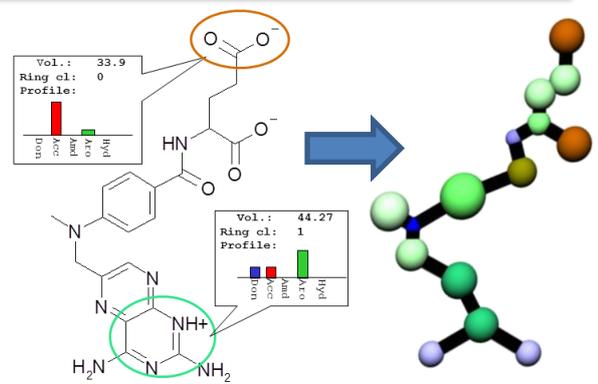
FTrees

FTrees¹は、既知の活性化合物と類似した構造を化合物データベースの中から検索するツールです。ヒットした構造は官能基の物理化学的な特徴とその位置が保存されており、化学者が直感的に類似していると考えられる構造を高速に見出すことができます。オプションモジュールの FTrees-FS を利用することで、膨大なフラグメント構造を組み合わせて類似構造を構築することも可能です。FTrees は、従来のフィンガープリントを利用した方法では難しかった分子のトポロジーが保存された構造を探索することができ、Scaffold Hopping への適用(新規母核構造の発見)も可能です。

FTrees検索アルゴリズム

1) Feature Tree への変換

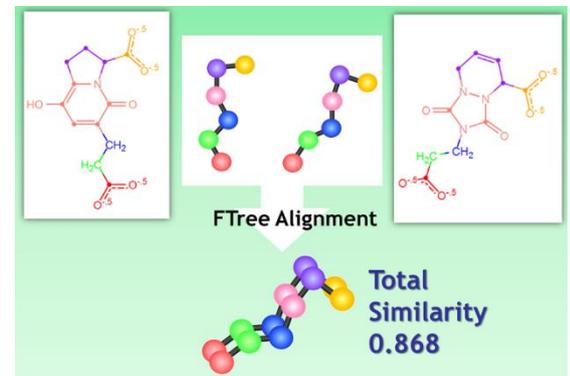
化合物中の官能基を物理化学的な特徴を持つノードに変換し、化合物をそれらのノードを繋げた木構造(Feature Tree)に変換します。各ノードは、水素結合のドナー/アクセプター、疎水性、芳香族性などの物理化学的な特徴や、体積、環構造の個数のプロパティを持ちます。FTrees による検索は、化合物の 2次元構造情報のみを使用しますので、3次元配座の影響を受けません。



2) Feature Tree の比較

変換した Feature Tree を比較し、クエリ分子とデータベース分子の類似度を算出します。Feature Tree は類似のノードを重ね合わせながらアラインメントします。各ノード間の類似度を算出し、その総和として化合物全体の類似度を算出します。

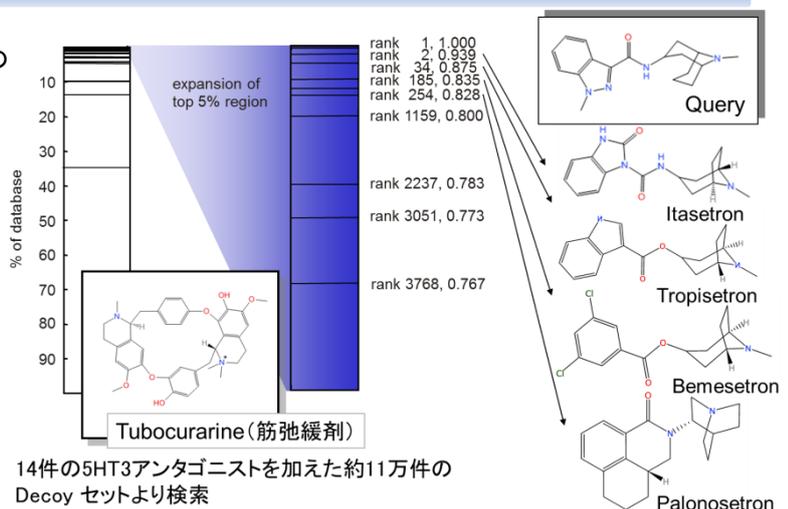
アラインメント手法として、局所的な一致を考慮したローカルアラインメントが可能です。また類似度による化合物のクラスタリングも可能です。



FTrees 解析例

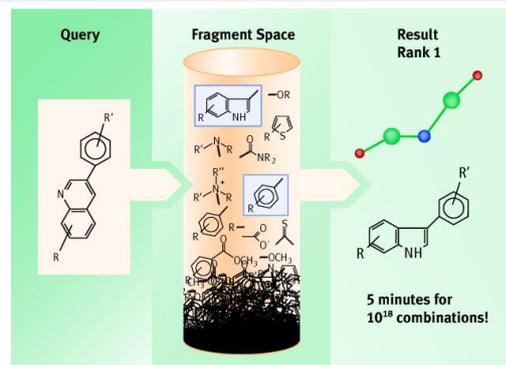
14 個の 5HT₃ アンタゴニストを DUD² から得た約 11 万件的 Decoy セットと混ぜて、各アンタゴニストの抽出を行いました。クエリとして Granisetron を使用し(右上図)、上位 5%中に 9 個のアンタゴニストを、上位 15%に Tubocurarine を除く全てのアンタゴニストを抽出することができました。

使用したアンタゴニストの一般名
 Granisetron, Itasetron, Tropisetron, Bemisetron, Palonosetron,
 Zatosetron, Dolasetron, Mirtazapine, Zacopride, Azasetron,
 Alosetron, Ondansetron, Ramosetron, Tubocurarine



FTrees-FS (オプションモジュール)

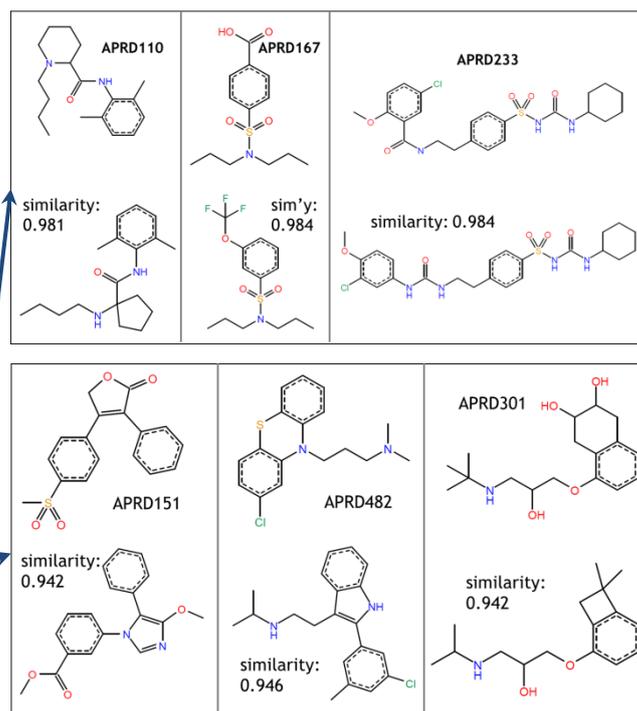
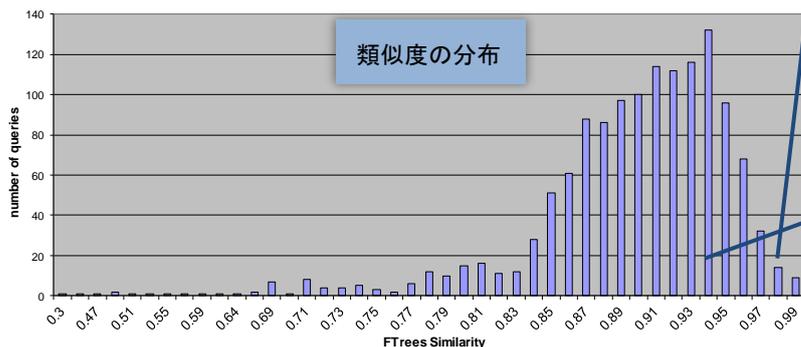
FTrees-FS³は、膨大なフラグメントスペースの中から適するフラグメント構造を選択して、クエリの Feature Trees に類似した構造を構築するオプションモジュールです。フラグメントスペースには、フラグメント構造と結合ルールが収録されており、ルールを参照することで合成反応を考慮した構造データのみを出力することが可能です。10¹⁸個に相当するバーチャル化合物群を5分以内で処理し、高速な Ligand-Based De Novo Design を可能にします。製薬企業による成功例も報告されています^{4,5}。



FTrees-FS 解析例

無償のフラグメントスペースである KnowledgeSpace⁶ から Drug Bank(<http://www.drugbank.ca/>)に登録された1367個の承認済みの医薬品の類似構造を構築した例です。KnowledgeSpaceからは高い類似度を持つ構造を効率的(類似度0.85以上の構造が全体の86%)に構築することができます。

(右上が0.98付近の類似構造、右下が0.94付近の類似構造。)



(1) Rarey, M. *et al.* Feature trees: A new molecular similarity measure based on tree matching. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 471-490.

(2) <http://dud.docking.org/r2/>

(3) Rarey, M. *et al.* Similarity searching in large combinatorial chemistry spaces. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2001**, *15*, 497-520.

(4) Boehm, M. *et al.* Similarity Searching and Scaffold Hopping in Synthetically Accessible Combinatorial Chemistry Spaces. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2468-2480.

(5) Lessel, U. *et al.* Searching Fragment Spaces with Feature Trees. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 270-279.

(6) 82個 of 合成反応、1万件以上のフラグメントデータが登録されたフラグメントスペース <http://www.biosolveit.de/datasets/#knowledgespace>

対応プラットフォーム

Windows、Linux x86 32bit / 64bit、MacOS

- 詳細につきましては、お問い合わせください。
- 記載の商品名は各社の商標または登録商標です。
- 本カタログの記載内容は予告なく変更される場合があります。



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

FAX: 03-3553-8031

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

E-mail: sales@molsis.co.jp