

ファジー類似構造検索/ケミカルスペース超高速探索

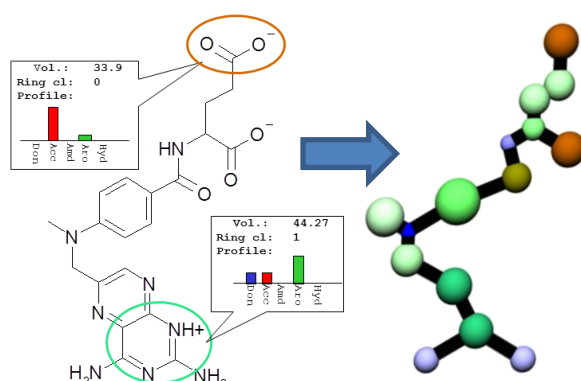
FTrees

FTrees¹は、Feature Treeに基づいて2分子間の類似度を評価するプログラムです。分子データベースの中から官能基の物理化学的な特徴とその位置が保存された構造を発見でき、化学者が直感的に類似していると考えられる構造を見出せます。FTreesは、化学反応ルールに基づくビルディングブロックの組み合わせからなる巨大ケミカルスペースからの類似構造検索にも対応しています。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にも適用(新規母核構造の発見)できます。

FTrees検索アルゴリズム

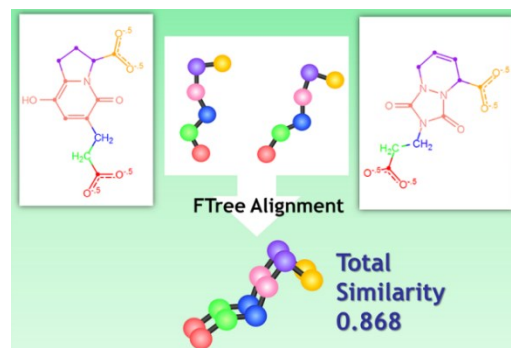
1) Feature Tree への変換

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)としてモデル化します。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、環構造の個数といった特徴を持ちます。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。



infiniSee:

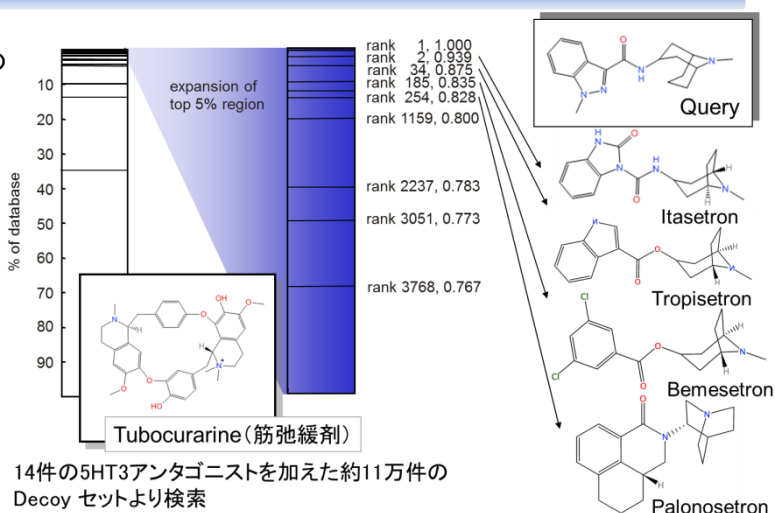
Feature Tree による検索は、infiniSee プラットフォームから簡単な操作で計算を実行できます。

化合物ライブラリーからの類似構造検索

14 個の 5HT3 アンタゴニストを DUD² から得た約 11 万件の 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。

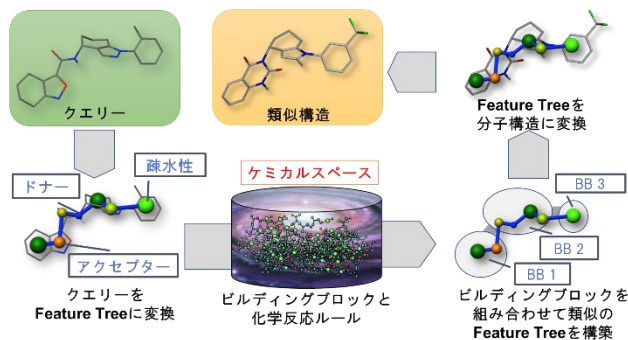
使用したアンタゴニストの一般名

Granisetron, Itasetron, Tropisetron, Bemisetron, Palonosetron, Zatosetron, Dolasetron, Mirtazapine, Zacopride, Azasetron, Alosetron, Ondansetron, Ramosetron, Tubocurarine



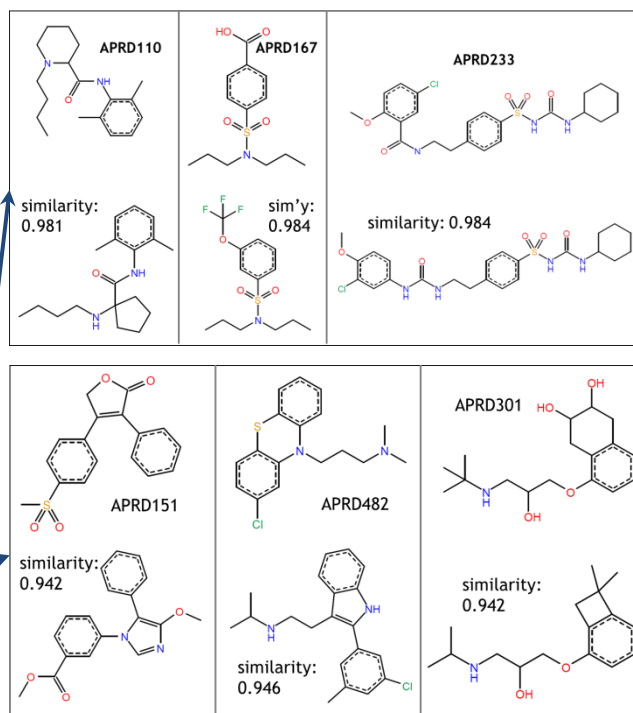
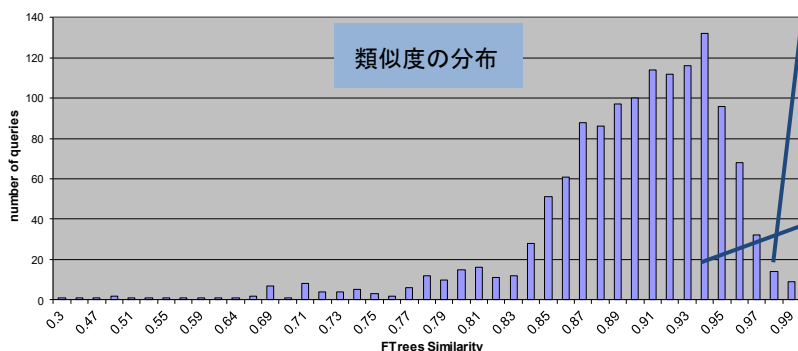
ケミカルスペースからの超高速探索

FTrees は、数百億分子を超える巨大なケミカルスペースからの超高速探索も可能にします³。ケミカルスペースは、実績のある化学反応と在庫のあるビルディングブロックから成り立ち、実際に購入可能あるいは合成可能な分子を発見できます。Enamine 社や eMolecules 社などの様々な試薬サプライヤーの協力による作られたケミカルスペースから探索可能です⁴。



巨大なケミカルスペースからの類似構造検索

290 兆の合成可能なバーチャル分子で構成されたケミカルスペース KnowledgeSpace⁴ 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) https://www.biosolveit.de/infiniSee/#chemical_spaces

対応プラットフォーム

Windows 64bit, Linux x86 64bit, MacOS 64bit

- 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