MOLSISニュースレター

株式会社モルシス　第 10 号 2019.7

創薬支援ツール
バーチャルライブラリー高速探索ツール infiniSee

独 BioSolveIT 社から、膨大なバーチャル化合物群の中より類似構造を高速に探索するソフトウェア infiniSee がリリースされました。infiniSee はフラグメント構造と反応ルールの膨大な組み合わせから考えられる数十億を超えるバーチャル化合物群の中から、クエリー構造が持つ化学的な特徴とその結合トポロジーが類似した構造を高速に構築し提案します。GUI を用いて誰でも簡単に構造探索ができ、ヒット構造は合成の容易性も考慮されているため創薬研究の高速化とコスト削減が図れます。詳細は 6 ページをご覧ください。

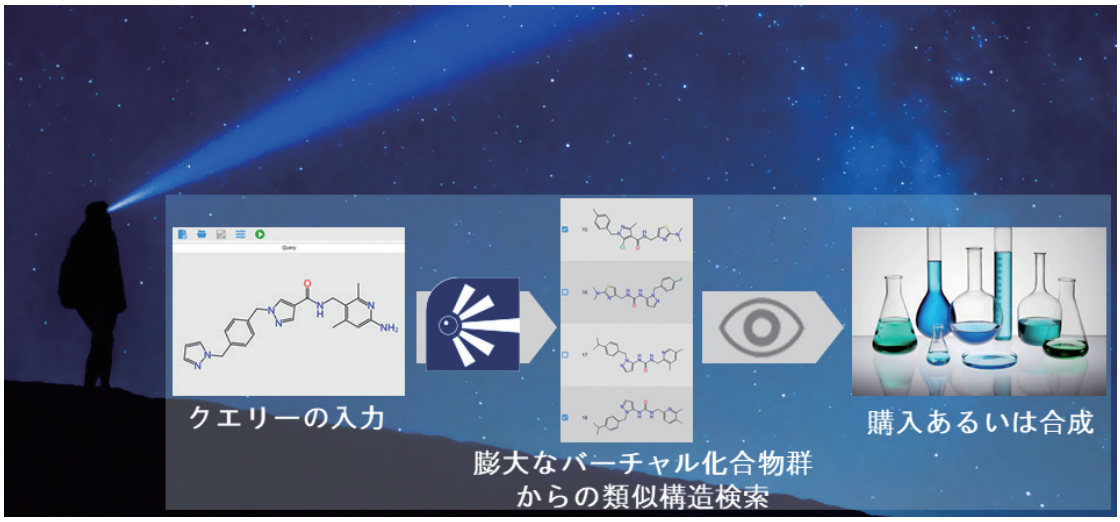

図1. infiniSee: 大規模なバーチャルライブラリーから類似構造を高速検索

CONTENTS

新製品情報

熱力学物性推算ソフトウェア　COSMO*therm* バージョン19リリース …… 2
自己組織化構造予測ソフトウェア・分子膜透過性推算ソフトウェア　新製品 COSMO*plex*・COSMO*perm* リリース …… 4
創薬支援ツール　バーチャルライブラリー高速探索ツール infiniSee …… 6

技術情報

医薬品安全性情報サービス　OFF-X: 臨床研究における遡及的情報の重要性 …… 7
ライフサイエンス向けインフォマティクス・ソフトウエア　Scilligence Inventory 製品紹介 …… 8
遺伝子発現データベース　解析事例：がん免疫療法の新規標的遺伝子の探索 …… 9
統合計算化学システム　MOE による環状ペプチドの配座解析と相互作用解析 …… 10
創薬支援ツール　リード化合物最適化ツール SeeSAR 9.0 リリース …… 12

創薬支援ツール

バーチャルライブラリー高速探索ツール infiniSee

独 BioSolveIT 社から、膨大なバーチャル化合物群の中よりクエリーと類似する構造を高速に探索するソフトウェア infiniSee がリリースされました。infiniSee は、フラグメント構造と反応ルールにより定義されたフラグメントスペースを用いて、膨大な組み合わせより得られるバーチャル化合物群の中より、薬物候補化合物となる類似構造を高速に構築します。フラグメントスペースは、BioSolveIT 社から提供されるもの以外にも、自社で用意したフラグメントスペースを使用できます。infiniSee を用いて、通常では閲覧が難しい数十億を超えるバーチャル化合物群の中より、合成可能性の高い新規構造を数分という短い時間で提案できます。

infiniSee の概要

化合物ベンダーが在庫として持つ実化合物以外にも、合成可能なバーチャル化合物は膨大に存在します。無限に近いバーチャル化合物群から研究者が興味のある構造を高速に検索することは従来の方法では困難です。infiniSee は、クエリーに類似している構造を、フラグメントと工業的によく利用される化学反応ルールから高速に構築するソフトウェアです。以下の特徴があります。

- 膨大なケミカルスペースから超高速探索
- 母核置換された興味深い化合物群を探索
- 遠縁の類似構造の発見
- 合成可能な構造を提案

合成研究者が使いやすいように GUI が設計されており、infiniSee を用いることで、合成展開、SAR 探索、母核置換、バーチャルスクリーニングなど創薬研究プロセスの効率化を支援します。

探索アルゴリズム

infiniSee の探索アルゴリズムは、同社の FTrees-FS アルゴリズムを採用しています (図 1)。FTrees-FS の特徴は、事前に用意されているバーチャル化合物の中から探索するのではなく、その都度類似構造を高速に構築することです。FTrees-FS は、まずクエリー化合物をドナー性 / アクセプター性 / 疎水性等の化学的特徴とそのトポロジーを持つ Feature Tree に変換します。計算に使用されるフラグメントスペースには、フラグメント構造とそれに対応する Feature Tree、フラグメントの結合の組み合わせを定義した反応ルールが収録されています。クエリーの Feature Tree を再現するように、フラグメントスペースの中より類似したフラグメントを選出し、結合させ類似構造を出力します。化学反応ルールには、実際に良く使用されるルールが用いられており、高い合成可能性を持つ構造がヒットします。

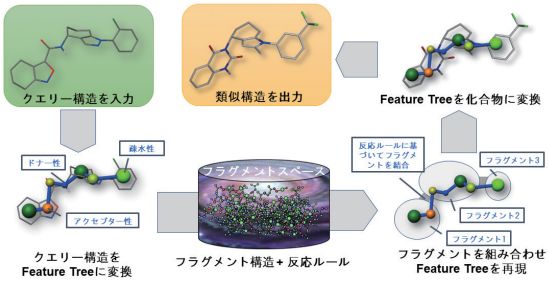

図1. infiniSeeの探索アルゴリズム

操作の流れ

infiniSee の GUI 上に、クエリー構造を読み込みフラグメントスペースを選択します（図 2）。類似度、出力数、多様性、拘束する官能基を指定できます。数分でヒットした類似構造とともにその類似度がスプレッドシートとして可視化されます。得られた結果はクエリー構造とともに SDF あるいは CSV 形式でファイルに保存できます。

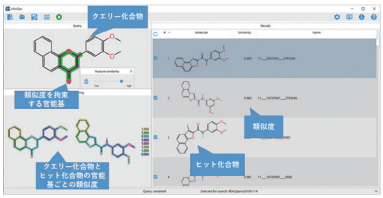

図2. infiniSeeのメインパネル

infiniSee と REAL Space Navigator

類似製品として、REAL Space Navigator（RSN）が同社よりリリースされています。RSN は、検索対象のフラグメントスペースが Enamine REAL Space に特化しており、Enamine 社が 80% 以上の確率で合成可能な、51 億個のバーチャル化合物の中から類似構造を探索します。

infiniSee では、Enamine REAL Space や、6×10^{15} 個のバーチャル化合物群に対応する KnowledgeSpace[1] や、自社のフラグメントスペースからの検索に対応しています。

解析事例

ヒトの ABC トランスポーターである ABCC や ABCB1、ABCG2 は、がんの薬剤耐性に起因する膜タンパク質です。Silbermann らは、既知の ABC トランスポーター阻害剤をもとに、ZINC データベースから類似構造検索と 3D ファーマコフォア検索等を組み合わせて新しい骨格を持つ阻害剤を発見しました[2]。ここでは既知の阻害剤（図 3 左）をクエリーに設定し、フラグメントスペースとして Enamine REAL Space を用いて 51 億構造の中から infiniSee による類似構造探索を行いました。クエリーとの類似度が 0.84 の構造を得ました（図 3 中）。この構造は、Silbermann らがバーチャルスクリーニングにより得た 4 種の活性化合物のうち 2 種に類似（図 3 右）しており、Enamine 社に合成依頼が可能な構造です。infiniSee は、より少ないステップと短い時間で Silbermann らが提案した構造に類似する分子を得ることができました。

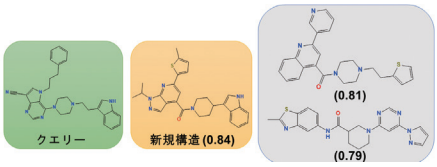

図3. 既知の阻害剤（左）をクエリーとしてinfiniSeeにより構築した新規構造（中、数字はクエリーとの類似度）。バーチャルスクリーニング[2]により得られた活性化合物（右、数字は新規構造との類似度）。

まとめ

infiniSee は、膨大なバーチャル化合物群の中よりクエリー構造に類似する化合物候補を高速に提案します。合成化学的に妥当な構造が得られるため、infiniSee は、創薬の高速化と低コスト化を実現する上で強力なツールとなります。

1) https://www.biosolveit.de/CoLibri/spaces.html
2) Silbermann, K.; *et al. J. Med. Chem.* **2019,** *62* (9), 4383–4400.