



創薬支援ツール

CoLibri 3.0リリース

独BioSolveIT社のCoLibriは、反応式をもとにフラグメントライブラリーを作成するツールです。ライブラリーは化学反応式をもとに作成されるため、より現実的なバーチャル化合物を得ることができます。バージョン3.0では、新たに対応OSとしてWindowsが加わりました。反応式の定義、フラグメントライブラリーの出力、生成物のバーチャルライブラリーの出力の処理がWindows上のワークフローツールKNIMEでもできるようになり、利便性が向上しました。ここでは、KNIME上でのワークフロー例についても紹介します。

■CoLibri 3.0の機能

CoLibriは、化学反応に基づき試薬構造の一部を反応点で置き換えたフラグメントライブラリーとフラグメント同士をつなげるルールの情報を出力します。反応に使用する化合物は、試薬ベンダーから提供される試薬データベースを用いることができます。今回のバージョンアップでは、フラグメントと試薬名との関連付けやメモリ使用効率が改善されました。さらに、Windowsが対応OSに追加され、KNIMEとの連携がしやすくなりました。

BioSolveIT社ではCoLibriを用いてあらかじめ文献から得た120の化学反応ルールと、信頼できる試薬ベンダーの化合物データを元に作成された31万種のフラグメント構造(Knowledge Space)を提供しています。このKnowledge Spaceから 6×10^{15} 分子のバーチャル化合物の合成が可能です。さらにCoLibriを活用してユーザーの化学合成の知見に基づく独自の化学反応ルールと試薬構造データを追加することで、より豊富なフラグメントライブラリーを作成することが可能になります。それは、より知的財産性の高い化合物の構築に繋がります。



図1. フラグメントライブラリーと知的財産価値(IP value)

反応ルールは、RXN形式またはSMIRKS形式を用いて定義することができます。例えば図2のような閉環反応をRXN形式で定義します。

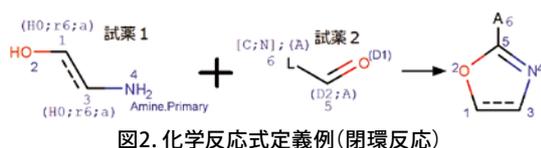


図2. 化学反応式定義例(閉環反応)

入力に用いるそれぞれの試薬データベースは、SDF形式で指定します。反応に適合する試薬構造をSDF中から自動で選択します。図2の反応ルールに適合する試薬構造の一例を図3に示します。

フラグメントライブラリーは、試薬構造の一部を反応点に置き換えた構造(図3の矢印の左)として得ることができます。CoLibriは、生成物(図3の矢印の右)であるバーチャル化合物を得ることもできます。

CoLibriで得たフラグメントライブラリーを、別モジュールであるFTrees-FSの入力として用いることで、膨大なフラグメントの組み合わせの中からも活性化化合物に類似する構造を高速に探索することができます。

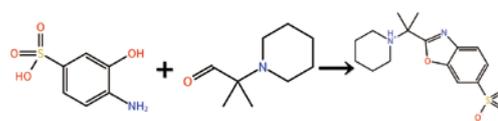


図3. 閉環反応の例

■KNIMEとの連携

KNIME用のCoLibriノードが無償で提供されています。KNIME上で利用することで、化学反応の定義、フラグメントライブラリーの構築、生成物のバーチャルライブラリーの構築を行うことができます。またFTrees-FSのノードとあわせて類似構造構築を行うこともできます。ここでワークフロー例を示します(図4)。本例では、まず、試薬データを入力しCoLibriノードを用いて、化学反応式(RXN形式)と試薬データベース(SDF形式)からフラグメントライブラリーを構築し出力します。次に、既知の活性化化合物(CHEMBL4)をクエリーとして設定し、フラグメントライブラリーからFTrees-FSを用いて類似構造構築を行いました(図4下)。得られた化合物の中にはクエリーの持つ縮合環構造を持たず(緑色で示す縮合環)、別の既知の化合物(CHEMBL498871)が持つ縮合環構造を持つものがありました。

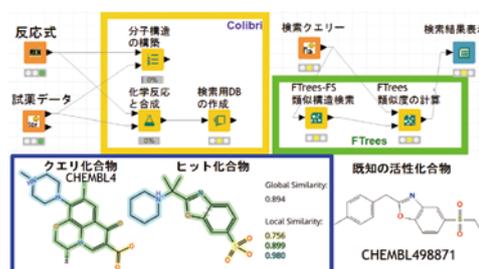


図4. CoLibriのKNIMEワークフロー例

■まとめ

CoLibriは反応式をもとにユーザー独自のフラグメントライブラリーを構築するソフトウェアです。Ver. 3.0でWindowsに対応しKNIMEと連携することでライトユーザーの方にもご利用いただけます。またFTrees-FSとあわせて利用することで、膨大な組み合わせのバーチャル化合物空間の中から、活性化化合物に類似した構造を探索することができます。