



KNIME はデータ分析やレポート作成を行うためのオープンソースの統合プラットフォームです。BioSolveIT 社は、創薬支援ツールを KNIME 上で実行するためのノード群を無償で提供しています。本稿では、それらのノードを用いて作成されたリガンド設計に関する 4 種類の KNIME 用ワークフローを紹介いたします。

■ KNIME インターフェース

BioSolveIT 社では創薬支援ツールを KNIME 上で実行するためのノード群を提供しています¹⁾。これらのノードを用いて、ドッキングシミュレーション、類似構造検索、デノボデザイン、化合物の重ね合わせ、化合物の 3 次元化、分子フィルター、Protomer の生成等の計算が KNIME 上で可能になります²⁾。これらのノードを組み合わせて作成されたワークフローも提供しており、KNIME の利用経験に関わらず高度なリガンド設計を即座に行えます。BioSolveIT 社が提供している 4 種類のワークフローを紹介いたします。

■ BioSphere ワークフロー (Building & searching chemical spaces)

化学反応を定義して独自のケミカルスペースを構築するためのワークフロー(図 1 ①)と、そのケミカルスペースからクエリーの類似分子を検索し、受容体とのドッキングシミュレーションを行うワークフロー(図 1 ②)から成り立ちます。②のワークフローは、独自のケミカルスペースだけでなく、Enamine 社や WuXi LabNetwork 社の 10 億構造以上からなるケミカルスペースにも対応しています。

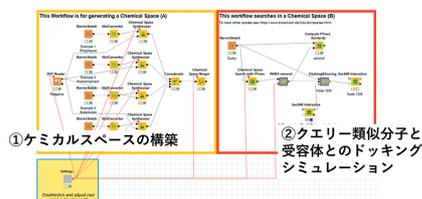


図 1. BioSphere ワークフロー

■ MedChemWizard ワークフロー (Exploring the SAR around a compound hit)

化合物に対して一般的な官能基変換とメディシナル

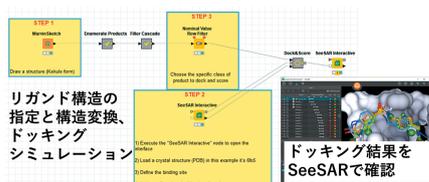


図 2. MedChemWizard ワークフロー

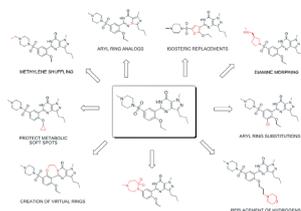


図 3. MedChemWizard による構造変換例

ケミストの経験則に基づいた変換を行い、リガンド設計とリガンド最適化を支援するワークフローです(図 2)。化合物の構造変換(図 3)、ドッキングシミュレーション、ドッキングスコア計算を KNIME 上で実行し、新規リガンド構造と有望なドッキングポーズを得ることができます。

■ FragXplorer ワークフロー (Small molecule library builder & pocket explorer)

リガンドから得たアンカー分子と Building Block を化学反応に基づいて結合させリガンド結合部位に適合する新規構造を提案します(図 4)。71 種の化学反応が用意されています。アンカー分子を用いたテンプレートドッキングにより、構築したリガンド候補のバーチャルスクリーニングが可能です。図 4 のワークフローでは Buchwald-Hartwig アミノ化反応により、新規リガンド候補を設計しています。

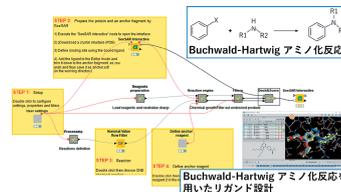


図 4. FragXplorer ワークフロー

■ REALizer ワークフロー (Finding hits in chemical spaces)

Enamine 社や WuXi LabNetwork 社の 10 億構造以上実際に購入可能なバーチャル化合物から類似構造検索を行い、化合物間の類似度計算や重ね合わせ、ドッキングシミュレーションを行うためのワークフローです(図 5)。

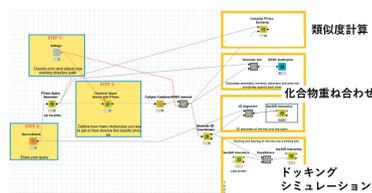


図 5. REALizer ワークフロー

■ まとめ

紹介した KNIME インターフェースとワークフローは無償で提供しています^{1) 2)}。KNIME では、他のソフトウェア(MOE など)の解析ノードを組み合わせることが容易で、より多様なワークフローを作成できます。

1) <https://www.biosolveit.de/KNIME/>

2) ノードを実行するためには各創薬支援ツールのライセンスが必要です。