

Pharmacophore を考慮した Ligand-Based Virtual Screening

○奥野 達矢¹、千見寺 浄慈²¹名古屋大学大学院 工学研究科 マテリアル理工学専攻 (〒464-8603 名古屋市千種区不老町)²名古屋大学大学院 工学研究科 計算理工学専攻 (〒464-8603 名古屋市千種区不老町)

【緒言】

Virtual Screening は、創薬初期段階の薬物候補化合物探索において重要な役割を担う手法である。標的タンパク質の構造が解けている場合には、それを用いた Structure-Based の方法が主に利用されるが、標的タンパク質の構造が未知の場合には、既知の活性化合物の情報を用いて候補化合物を検索する Ligand-Based の方法が有用である。

Ligand-Based の方法に関しては、類似性質原理[1]に基づき、化合物の構造を比較することによるスクリーニング手法が多数開発されている。しかし現在のところ、この方法の性能は十分とは言えない[2]。また、この方法は既知の構造に類似した構造を探す手法であるために、原理的に scaffold hopping には不向きであるという欠点もあり、更なる改良が望まれている。

【方法】

以上を踏まえ、我々は新しい Ligand-Based Virtual Screening 法の開発を行っている。具体的には、OMEGA[3, 4]を用いて分子の揺らぎを考慮することで構造にフレキシビリティを持たせ、また分子構造だけでなく空間的な相互作用パターンをも含めて Geometric Hashing 法による構造比較を行うことによって、Virtual Screening 法としての高性能化と、scaffold hopping を目指している。

【結果】

当日は、DUD[5]を用いたベンチマークテストの結果について報告をする。

参考文献

- [1]A.M.Johnson and G.M.Maggiora, **1990**, *New York: John Willey & Sons.*
- [2]H.Geppert et al., **2010**, *J. Chem. Inf. Model.*, Vol.50, pp.205-216
- [3]OMEGA, ver.2.2.1; **2007**, Openeye Scientific Software, Inc.: Santa Fe, NM.
- [4]Boström J. et al., **2003**, *J. Mol. Graph. Model.*, Vol.21, pp.449-62
- [5]Huang, N. et al., **2006**, *J. Med. Chem.*, Vol.49, pp.6789-801