

100 万件の結晶構造がどのように創薬に貢献できるか？

日時: 2019 年 10 月 24 日(木) 12:00-13:30

会場: タワーホール船堀 4 階 研修室

司会: 大田 雅照 (理化学研究所)

近年の創薬研究では、標的蛋白質、候補薬物分子、そしてそれら複合体の構造データが広範囲にわたって利用されるようになってきている。蛋白質やリガンドの構造情報の価値は十分に認められており、分子構造と分子間相互作用からの知見は、医薬品開発において重要な影響を及ぼすといえよう。

CCDC では、データを集めるだけでなく、その構造情報を活用したソフトウェア開発も行っている。本ランチョンセミナーでは、基本機能である IsoStar や Mogul から最新の CSD-Conformer Generator や CSD-CrossMiner まで、医薬品開発の効率化に寄与するツールの説明と応用例について紹介する。

CSD からの
Sub ライブラリー

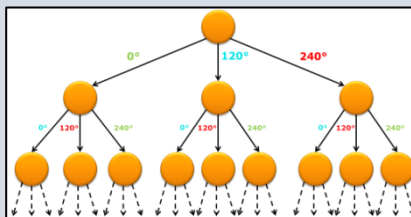
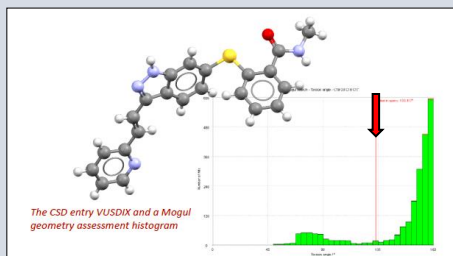


CSD (データベース)

CSD-Discovery
付属ツール

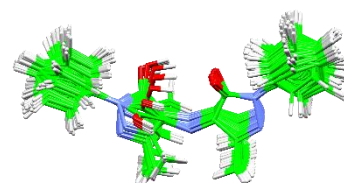


Mogul: 分子ジオメトリー
のライブラリー

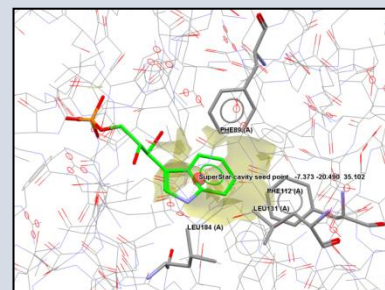
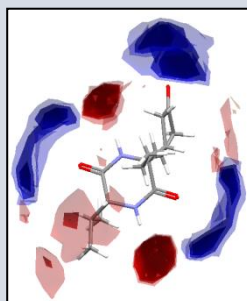
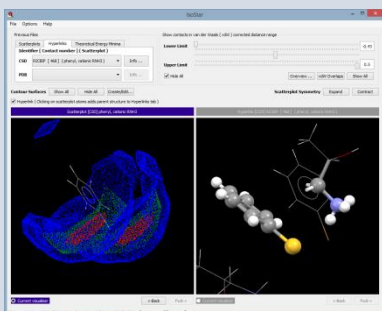


Mogul を基に
配座の組み合わせをスコア化

Conformer Generator
配座発生



IsoStar: 分子間相互作用
のライブラリー



Full Interaction Map は分子全体に、SuperStar は、蛋白質表面に IsoStar の相互作用マップを表示。

How can 1 Million Crystal Structures Aid in Drug Design?

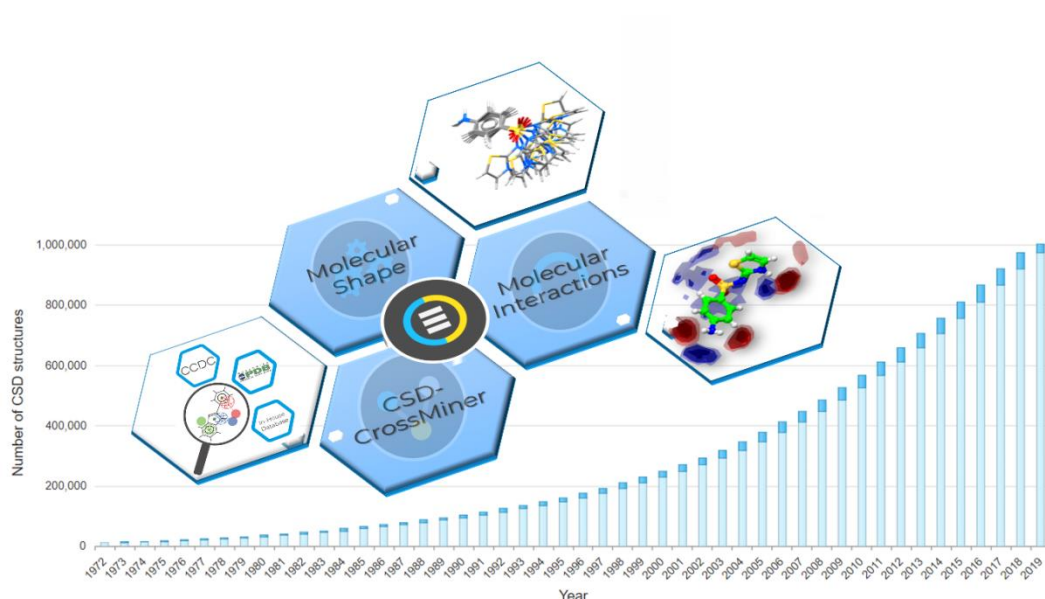
Francesca Stanzione and Ilenia Giangreco

The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

Successful modern drug discovery research makes extensive use of structural data from target proteins, candidate drug molecules, and complexes of the two. The value of protein-ligand structural information is well accepted, however, knowledge of molecular conformations and interactions derived from small molecule structures alone can have a significant impact in drug discovery.

This year commemorates a milestone for structural chemistry as the Cambridge Structural Database (CSD) reaches the addition of its millionth structure to its extensive repository of fully curated organic and metal-organic structures. We reflect on the value that can be obtained from this rapidly expanding fully curated set of data, and consider the intelligent software required to extract powerful insights that can inform the design, development and identification of new and better pharmaceutical products.

CSD-CrossMiner is an example of such intelligent software that can be used to mine the CSD and other structural databases in terms of pharmacophore queries. Knowledge-based methods, such as Mogul and IsoStar, apply what we already know about small molecules to design even better ones, and represent the base of more advanced functionality to generate highly probable (low energy) conformations for drug-like molecules (CSD-Conformer Generator) and assess the interaction preferences of compounds in protein binding sites (SuperStar).



References:

CSD-CrossMiner: Korb *et al.*, (2016), *J. Med.Chem.*, **59**, 4257-4266.

Mogul: Bruno *et al.*, (2004), *J.Chem. Comput. Sci.*, **44**, 2133-2144.

Conformer Generator: Nils-Ole *et al.*, (2017), *J. Chem. Inf. Model.*, **57**, 2719–2728.
Cole *et al.*, (2018), *J. Chem. Inf. Model.*, **58**, 615–629.

IsoStar: Bruno *et al.*, (1997), *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **11**, 525-537.

SuperStar: Verdonk *et al.*, (1999), *J. Mol. Biol.*, **289**, 1093-1108.

Full Interaction Maps: Wood, *et al.*, (2013), *CrystEngComm*, **15**, 65-72.

CCDC