

1. TGR5活性評価系の改善

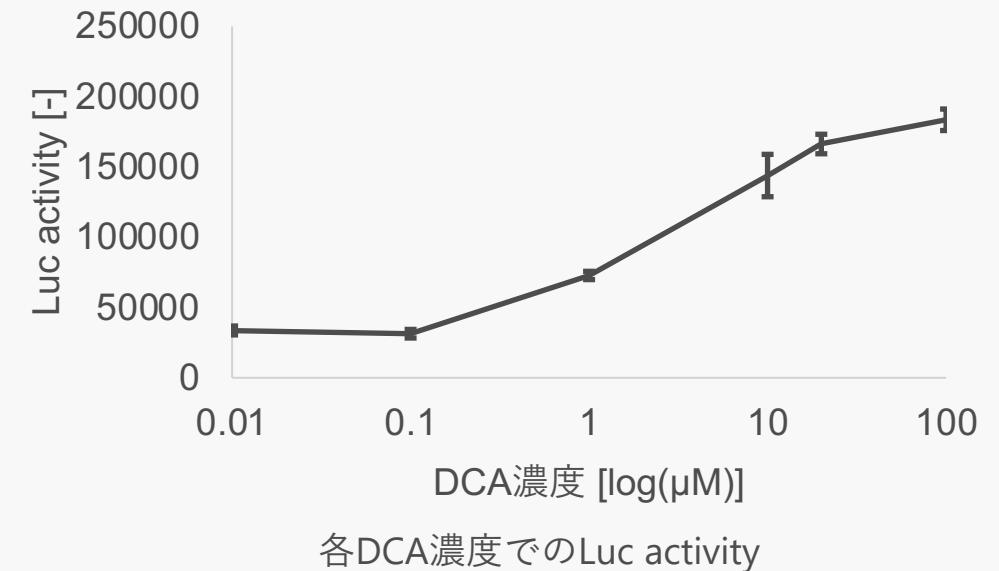
2. TGR5アゴニスト類似ペプチドの探索

目的と方法

- 添加するDCAの適切な濃度を検討する
 - 報告されているEC50は $1.01\mu\text{M}$ に対して $20\mu\text{M}$ と高い濃度で行っていた
- $0.01, 0.1, 1, 10, 20, 100\mu\text{M}$ でDCAを添加して結果を比較

結果

- 図からEC50は $2\mu\text{M}$ 程度と読み取れ、文献値と近い結果が得られた
- $20\mu\text{M}$ は上限に近い濃度であった
- 1mM に分注したDCAを薄めて使用した
 - $2\mu\text{M}$ に分注して、今後はそれを使うようにしたい

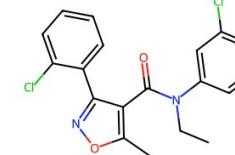


DCAの濃度は $2\mu\text{M}$ に決定

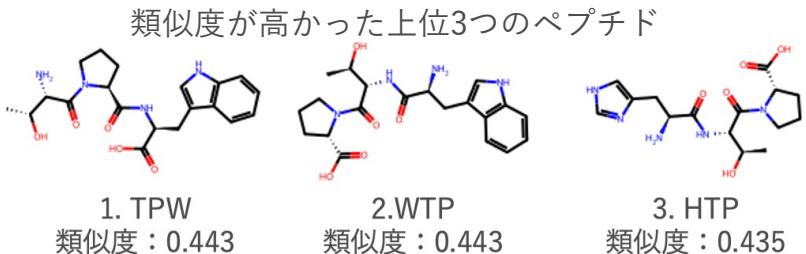
1. TGR5活性評価系の改善
2. TGR5アゴニスト類似ペプチドの探索

背景

- フィンガープリントの手法の一つであるMACCS Keysを用いた類似度評価で、類似していなそうな化合物が得られた
- MACCS Keysは166個の部分構造しか見ておらず、精度は低め
 - 部分構造の有無のみを表し、部分構造の数は考慮されない
 - 官能基を識別することができず、反応性の違いなどの観点を判別できない
 - 166個以外の構造は評価できない



ターゲット：
3-アリール-4-イソオキサゾールカルボキサミド



方針

1. 化合物の特徴をより多く表現できる手法(KCF-S)を用いる
2. 化学的性質を表現することができる手法(ドナーアクセプターペアフィンガープリント)を用いる

7つの属性を用いて部分構造を定義し、化合物の特徴を抽出する手法

ATOM	分子グラフを形成するノードに対応。
BOND	分子内で化学結合を形成するATOMエントリーのペア
TRIPLET	3つのATOMが順次接続された中心ATOMを共有するBONDエントリーのペア
VICINITY	中心原子とそれに接続する原子 少なくとも3つのBONDエントリーと少なくとも4つのATOMエントリーから構成される
RING	3~12の環を含む環状部分構造
SKELETON	アルキル基やアリール基などの炭素骨格
INORGANIC	炭素原子以外の元素で構成される連結原子グループ

```

ENTRY      C00005          Compound
SUBSTR
ATOM       C1y (8) 33 7 35 36 9 37 1 3
           O1c (7) 26 27 30 18 31 20 19
           C2x (3) 44 41 42
           :
BOND       O1c-P1b (7) 18-14 19-14 20-14 26-24 27-24 ...
           C1y-C1y (6) 1-3 3-7 33-35 35-37 7-9 36-37
           C1y-O2x (4) 1-4 9-4 33-34 36-34
           :
TRIPLET    O1c-P1b-O2b (7) 26-24-21 27-24-21 18-14-8 19-14-8 ...
           C1y-C1y-O1a (6) 3-7-13 9-7-13 33-35-38 37-35-38 ...
           O1c-P1b-O1c (5) 26-24-27 18-14-19 18-14-20 ...
           :
VICINITY   C1y(C1y+C1y+O1a) (3) 7 35 37
           C1y(C1b+C1y+O2x) (2) 33 9
           P1b(O1c+O1c+O2b+O2c) (2) 24 28
           :
RING       C1y(C1b)-C1y(O1a)-C1y(O1a)-C1y(N1y)-O2x (1) ...
           C1y(C1b)-C1y(O1a)-C1y(O2b)-C1y(N4y)-O2x (1) ...
           C8x-N4y(C1y)-C8y-N5x-C8x-N5x-C8y(N1a)-C8y-N5x (1) ...
           :
SKELETON   C1b(O2b)-C1y(O2x)-C1y(O1a)-C1y(O1a)-C1y(N1y+O2x) (1) ...
           C1b(O2b)-C1y(O2x)-C1y(O1a)-C1y(O2b)-C1y(N4y+O2x) (1) ...
           :
INORGANIC O1c-P1b(O2b(C1b))(O1c)-O2c-P1b(O2b(C1b))(O1c)-O1c ...
           O1c-P1b(O2b(C1y))(O1c)-O1c (1) 18-14(8)(20)-19

```

///

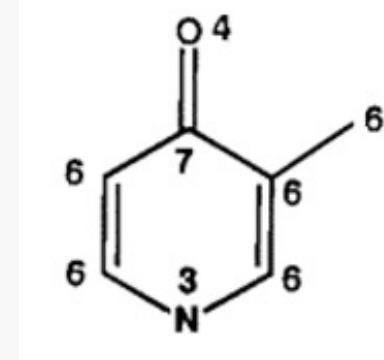
化学的性質を特徴として用いるフィンガープリント

原子を7つの分類のいずれかに割り当て、原子ペア(bp)と連続した4つの原子(bt)の2つの形式で表す

ドナーアクセプターペアフィンガープリントでの原子の分類

1	陽イオン
2	陰イオン
3	中性水素結合供与体
4	中性水素結合受容体
5	極性原子
6	疎水性原子
7	その他

例



unique bp	frequency
1 4-(3)-6	3
2 6-(1)-6	3
3 6-(2)-6	3
4 6-(3)-6	3
5 6-(2)-7	3
6 3-(1)-6	2
7 3-(2)-6	2
8 4-(2)-6	2
9 6-(1)-7	2
10 3-(4)-4	1
11 3-(3)-6	1
12 3-(3)-7	1
13 4-(1)-7	1
14 6-(4)-6	1
<hr/> 28 total	

unique bt	frequency
1 4-7-6-6	3
2 6-6-7-6	3
3 3-6-6-7	2
4 6-3-6-6	2
5 3-6-6-6	1
<hr/> 11 total	

連続した4つ(bt)

原子ペア(bp)

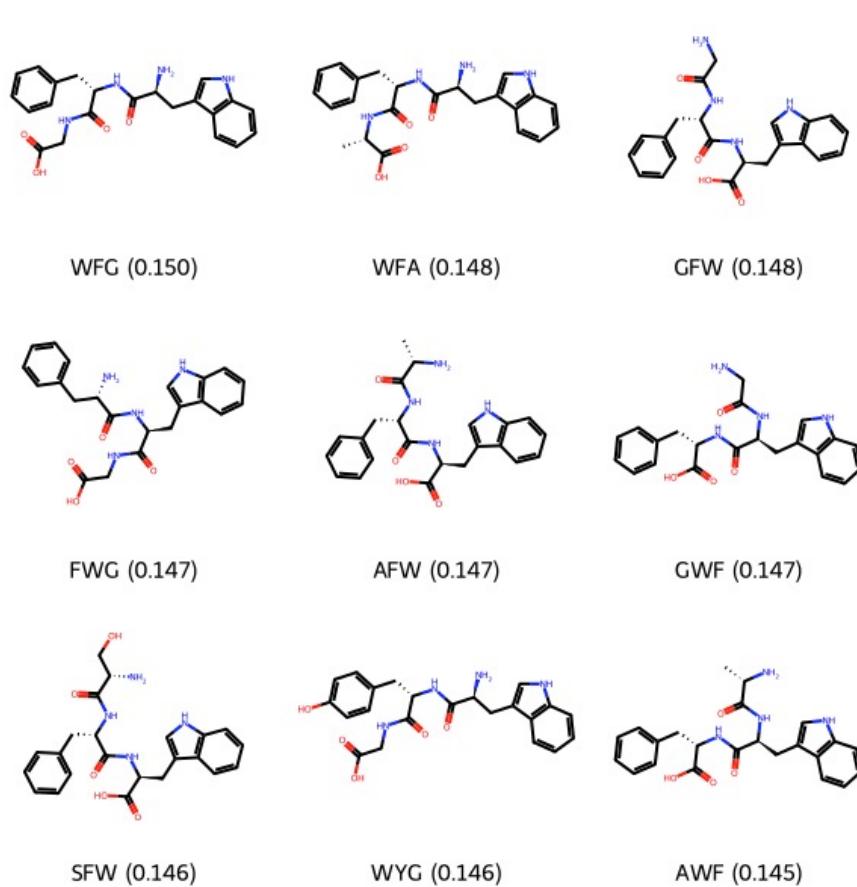
4-(3)-6は、4から3つ離れたところに6が位置しているような構造を指す

3-Aryl-4-isoxazole-carboxamideの構造相関

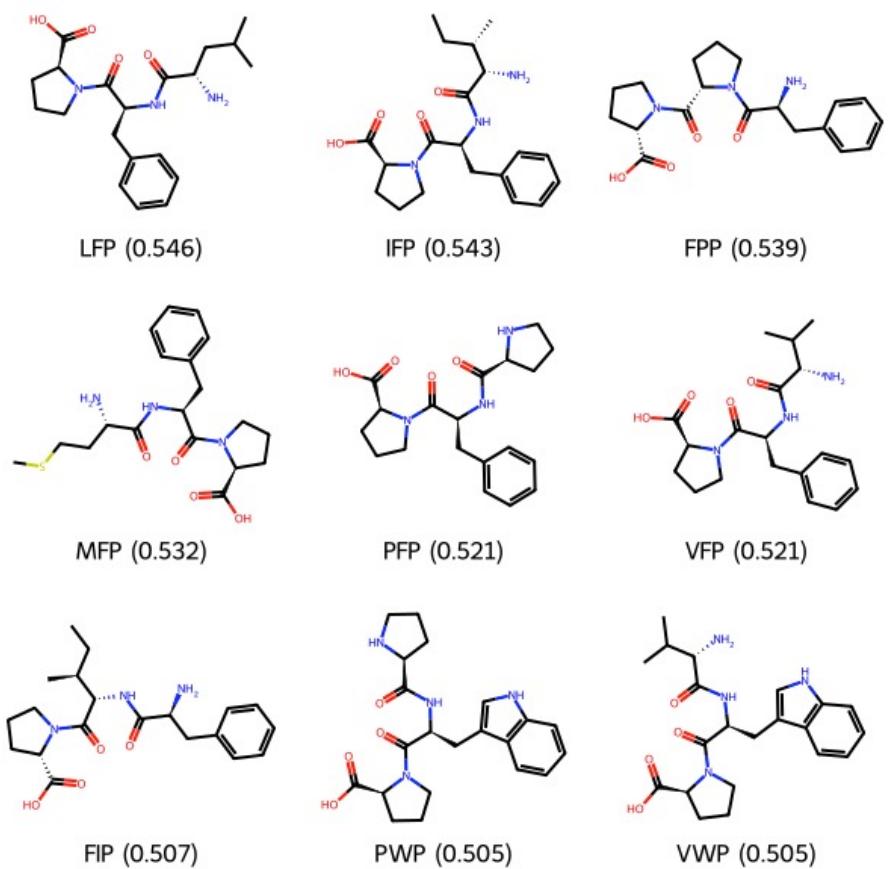
7/9

各フィンガープリント手法で類似度の高かった上位 9 配列

KCF-S



ドナーアクセプターペア



今後の予定

8/9

短期予定

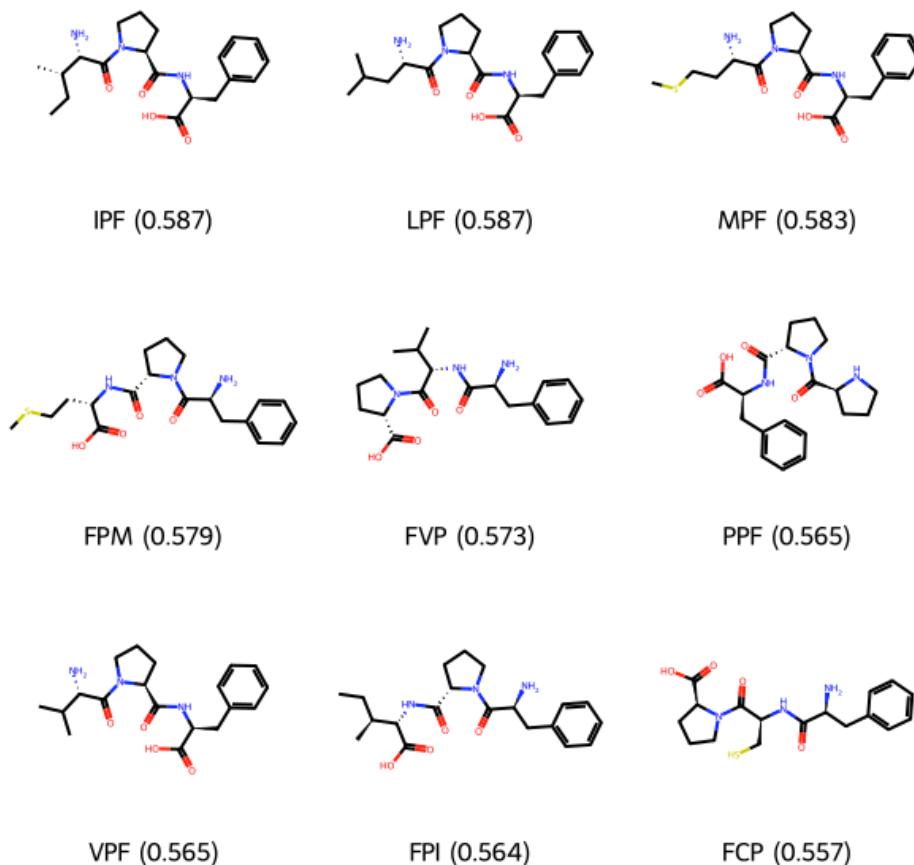
	~7/5	7/8~7/12	7/16~7/19
自動合成した5配列について評価			
トリペプチドの合成			
その他のアゴニストの類似度評価			

長期予定

- 合成したトリペプチドのTGR5活性評価

各フィンガープリント手法で類似度の高かった上位 9 配列

KCF-S



ドナーアクセプターペア

