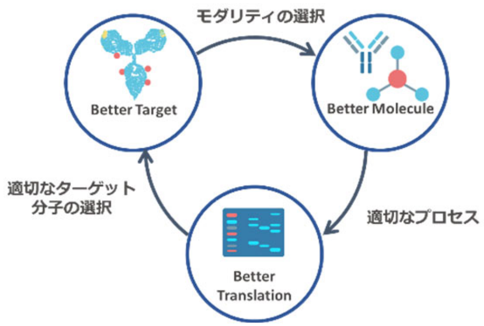
創薬研究を加速！
創薬インシリコ技術：A-CODEのご紹介

Axcelead high performance
COmputing systems for **D**rug d**E**sign



Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

本日のセミナー内容

1. 創薬探索研究におけるインシリコ技術
2. A-CODEシステムの概要
3. 代表的なシステムの例
4. 創薬インシリコ技術/A-CODEによるサービス

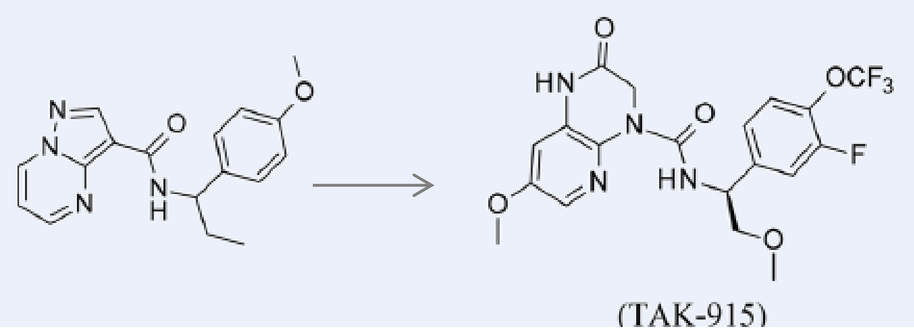
本日のセミナー内容

1. **創薬探索研究におけるインシリコ技術**
2. A-CODEシステムの概要
3. 代表的なシステムの例
4. 創薬インシリコ技術/A-CODEによるサービス

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

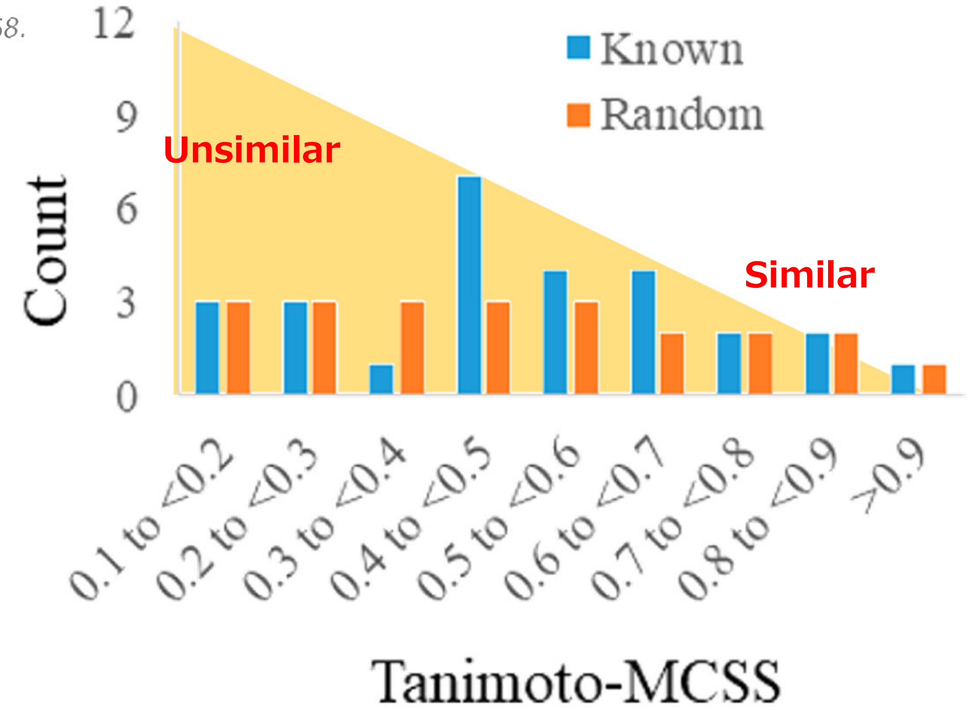
ヒットから臨床化合物への最適化66組の解析

Brown, D. G., Bostrom, J., Where Do Recent Small Molecule Clinical Development Candidates Come From? J.Med.Chem, 2018, 61, 9442-9468.



ヒット/リード　　臨床化合物

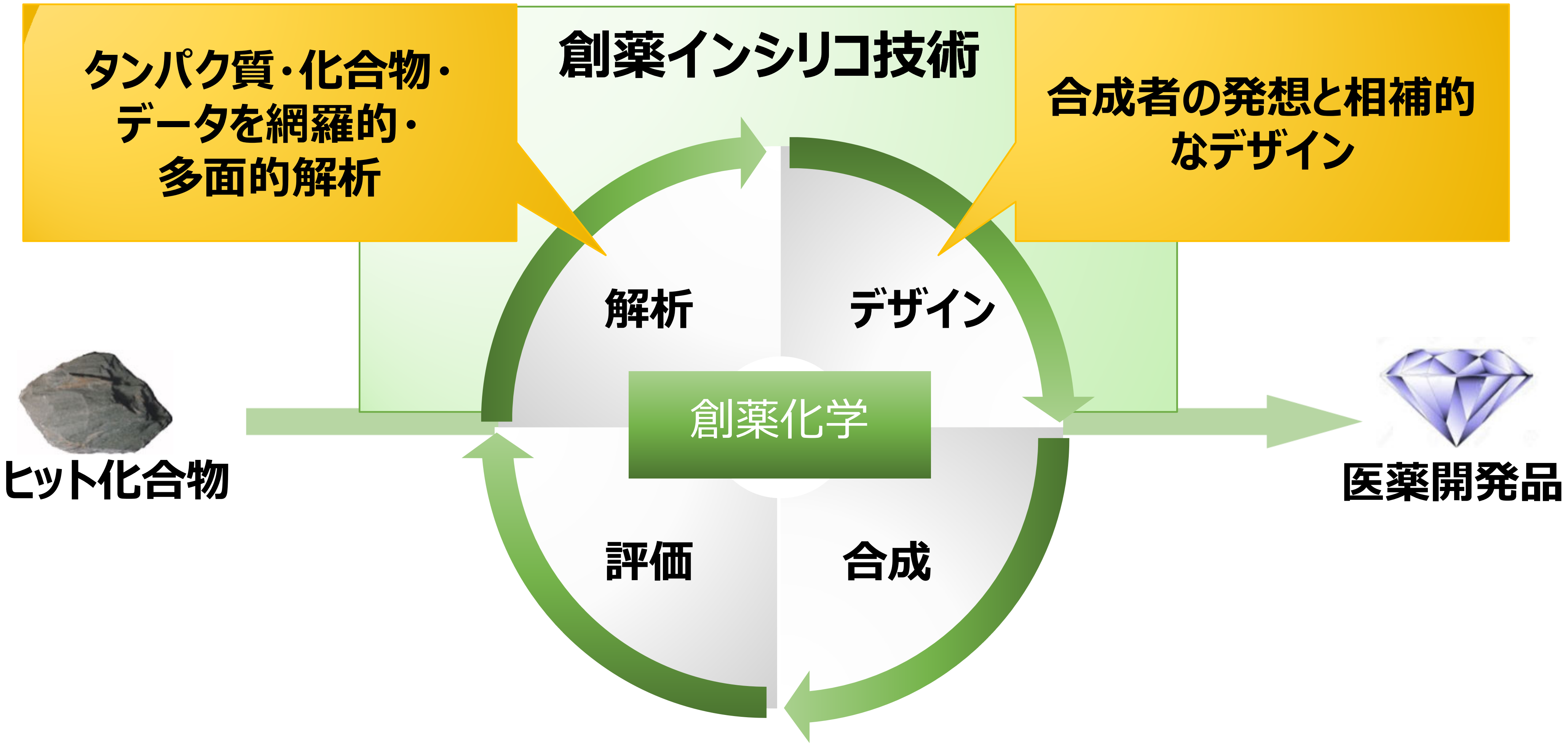
ヒットと臨床化合物間のMCS類似度



ヒットから臨床化合物へは、最適化研究により、骨格の大きな変換がなされている

- **ヒットから臨床化合物を生み出す創薬化学**
- **活性向上、薬理作用、物性・動態、安全性、新規性、すべてを最適化していく**

Drug Discovery Cycleにおけるインシリコ技術



解析とデザインの質を上げて、化合物の創出を加速すること

A-CODE ～ Our In Silico Research Engine !

Axcelead high performance COmputing systems for Drug dEsign

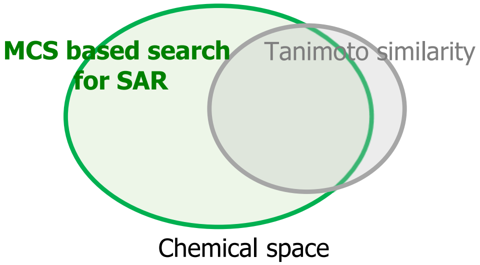
1. 18種の独自システム群
   - 創薬課題の解決のために構築
   - 分子動力学をコア技術とするSBDDシステム8種
   - 新規分子を設計するLBDDシステム3種
   - 膨大な測定データから抽出したナレッジシステム3種
   - 自動処理ケムインフォマティクスシステム4種
2. AXL-大規模計算システム
   - GPU (2018/04設備導入)
   - 約2000 CPUのクラスタ計算機
3. 新規開発を継続
   - AutoDesign をリリース (2019/03)

A-CODE開発ポリシー：創薬研究の加速と挑戦

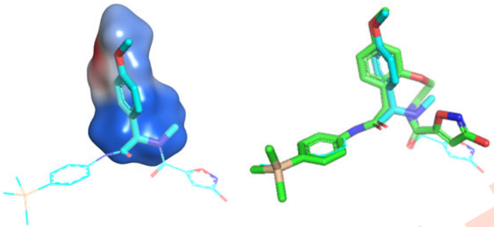
無断転載禁止

A-CODE 多様なシステム群

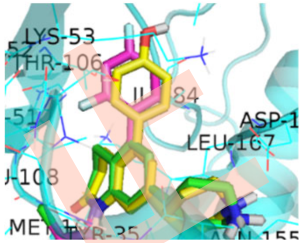
Search



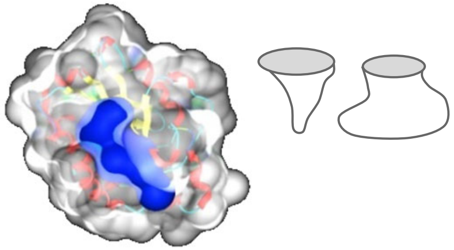
Hopping



AutoDesign



Pocket

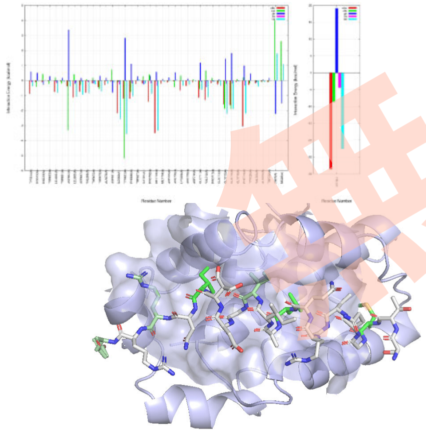


e-ADME

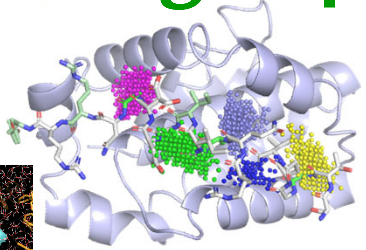
Property		Property
PAMPA		PAMPA
BA		BA
MDR1		MDR1
MS		MS
hERG	AI	hERG
CYSs		CYSs
Cytotox		Cytotox
Solubility		Solubility
logD		logD

創薬研究の加速と挑戦

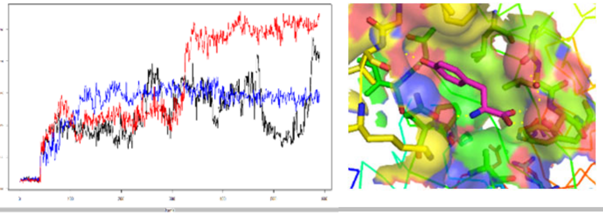
MMPBSA



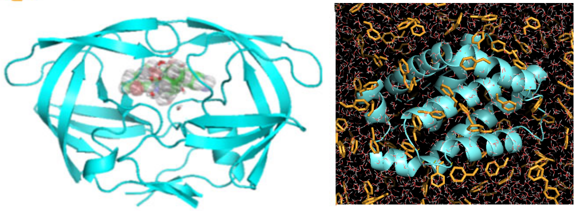
LigMap



Dynamics



DDM

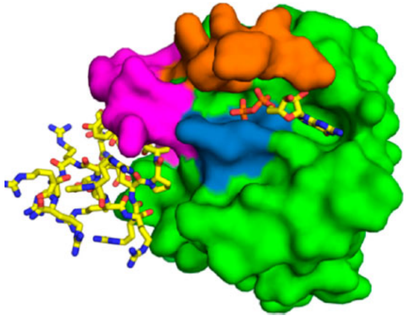


無断転載禁止

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

SBDDのワークフロー:通常

タンパク質複合体結晶構造

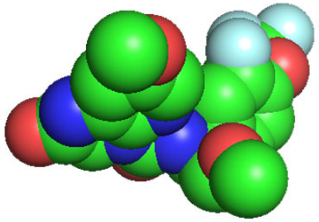


結合様式

合成者による
化合物デザイン

ドッキング計算

合成・評価



無断転載禁止

- ✓ 多くの複合体結晶構造解析を要し、タイムリーに情報を得ることが難しい
- ✓ 化合物デザインは合成者次第で、インシリコ技術は合成前評価

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

AXCELEAD Drug Discovery Partners

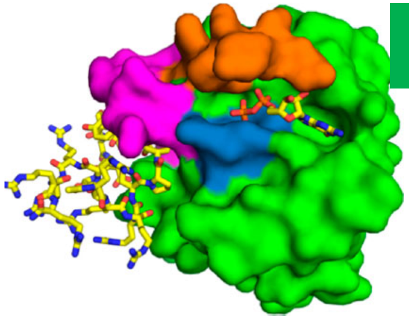
SBDDのワークフロー: A-CODE使用

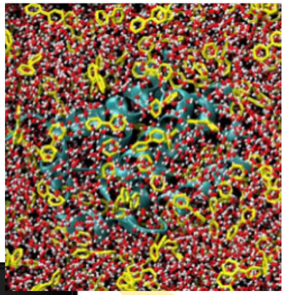
ターゲットタンパク質構造

LigMap

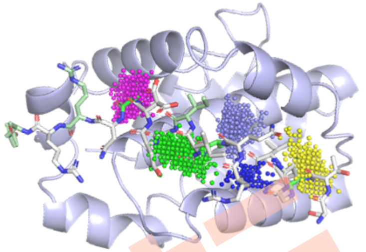
ホットスポット探索

化合物の結合に重要なタンパク質表面の解析





合成者による化合物デザイン



Design

デザイン提案

- ✓ AutoDesign
- ✓ Scaffold hopping
- ✓ ADME回避デザイン

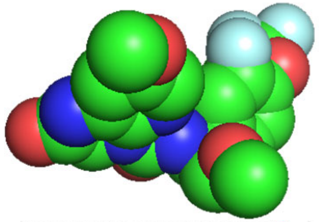
Property	AI	Property
PAMPA		PAMPA
BA		BA
MDR1		MDR1
MS		MS
hERG		hERG
CYSs		CYSs
Cytotox		Cytotox
Solubility		Solubility
logD		logD

構造変換の目的・状況に応じて、種々の方法で新規分子をデザイン

ドッキング計算

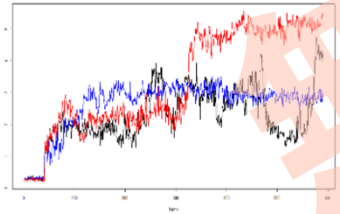
複数の候補ポーズと経験的なスコアが得られる

合成・評価

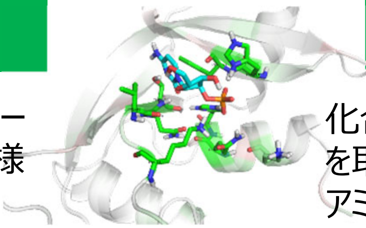


Dynamics

結合モード安定性評価
短時間MD計算



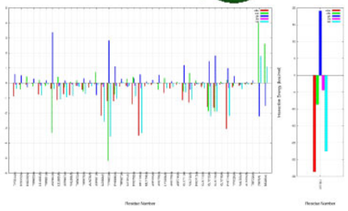
溶媒効果を考慮して結合モードを決定。確度の高い結合様式を推定。



MMPBSA

高精度Kd予測
MM/PB(GB)SA計算

化合物構造の溶媒効果、タンパク質の緩和を取り入れたエネルギー算出。
アミノ酸残基ごとの相互作用の種類と強さ。



無断転載禁止

A-CODEを活用し、創薬テーマの課題を解決可能な質の論理的デザイン

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

本日のセミナー内容

1. 創薬探索研究におけるインシリコ技術
2. A-CODEシステムの概要
3. **代表的なシステムの例**
4. 創薬インシリコ技術/A-CODEによるサービス

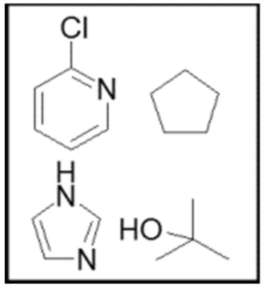
無断転載禁止

LigMap: MDシミュレーションで探索するホットスポット

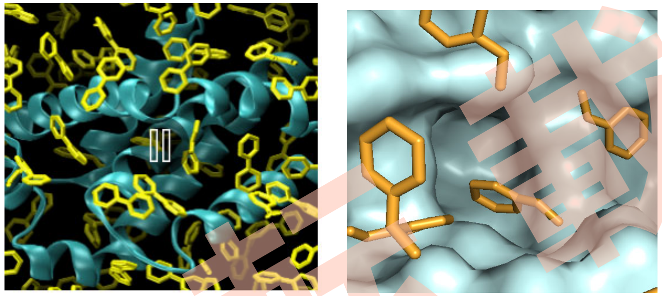
- ✓ タンパク質表面に化合物が結合しやすいホットスポットを探索
- ✓ タンパク質タンパク質相互作用阻害、ペプチドの低分子での置き換え等に有効

- ✓ 薬物フラグメントを溶媒と混ぜた共溶媒中で、タンパク質のMDシミュレーションを実施し、フラグメントごとの各結合位置での密度（頻度）を解析し、フラグメントが結合し易いサイトを予測

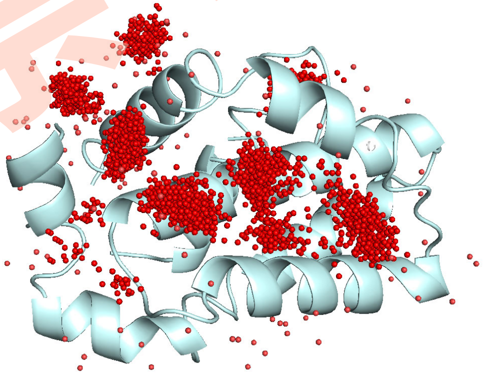
Small molecule library



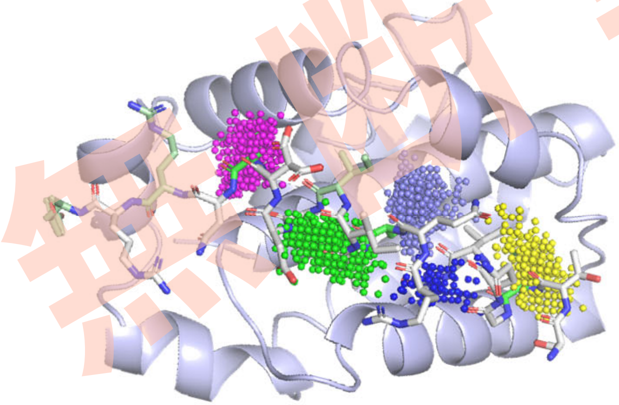
MD simulation in cosolvent solutions



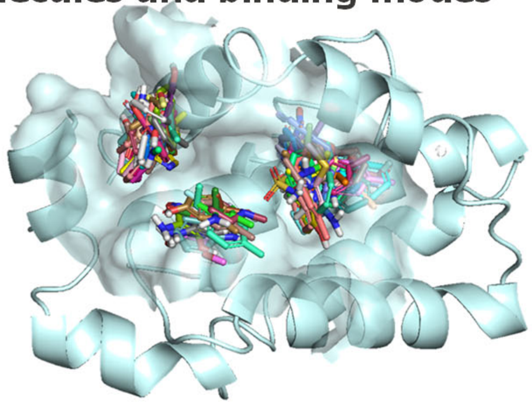
Acquisition of density map



Hot spot for fragment binding



Prediction of appropriate molecules and binding modes



H. Kokubo, A. Yokota, A. Okabe, *Ensemble* (Molecular Simulation Society of Japan), 2015, 17(2), 72-76. 第53回日本生物物学会, 3Pos031, 2015.

無断転載禁止

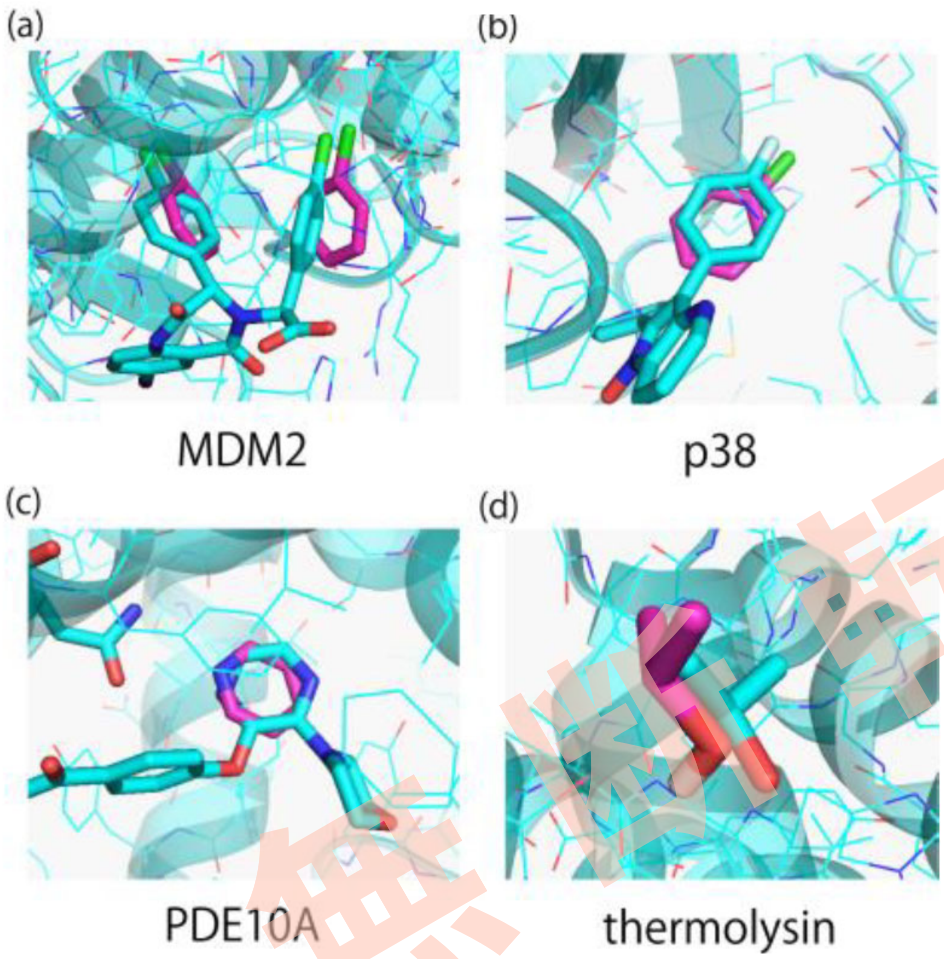
サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

LigMap: ホットスポット探索からの創薬

Better Molecule

結合様式の特定

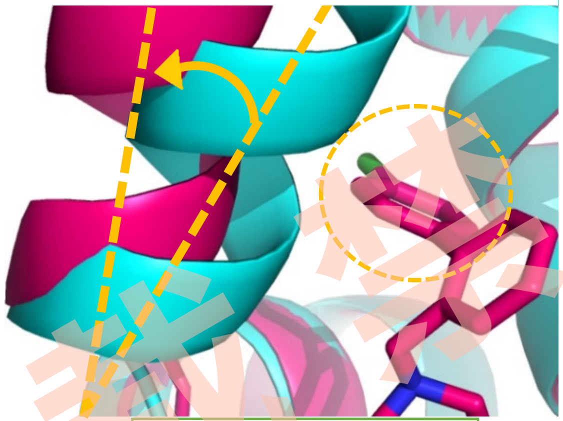
Xtal;
Model from MD simulation



論理的に予測されたホットスポットからヒット・リード化合物の結合様式を特定し、デザインをしていくことが可能

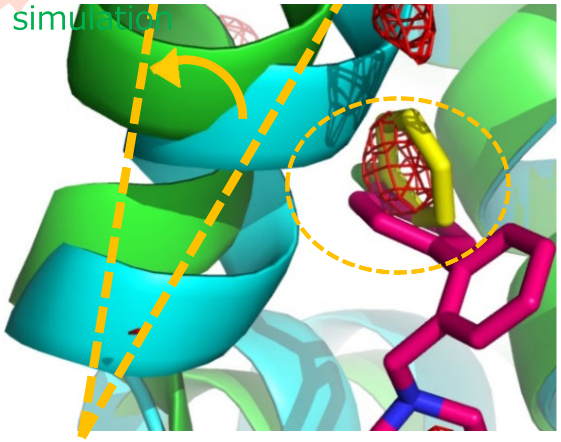
Induced-fitの考慮

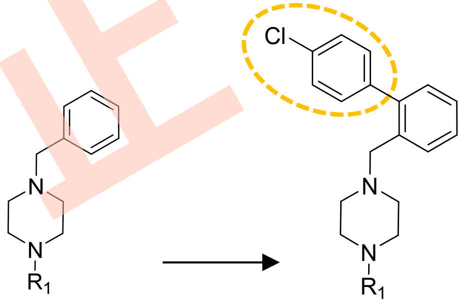
Xtal; not induced fit
Xtal; Induced fit



Hot spot探索MD

Xtal; not induced fit (initial)
Predicted induced fit by simulation





23a Ki = 2.6 nM

2 Ki = <0.5 nM

J. Med. Chem. **2007**, 50, 641-662

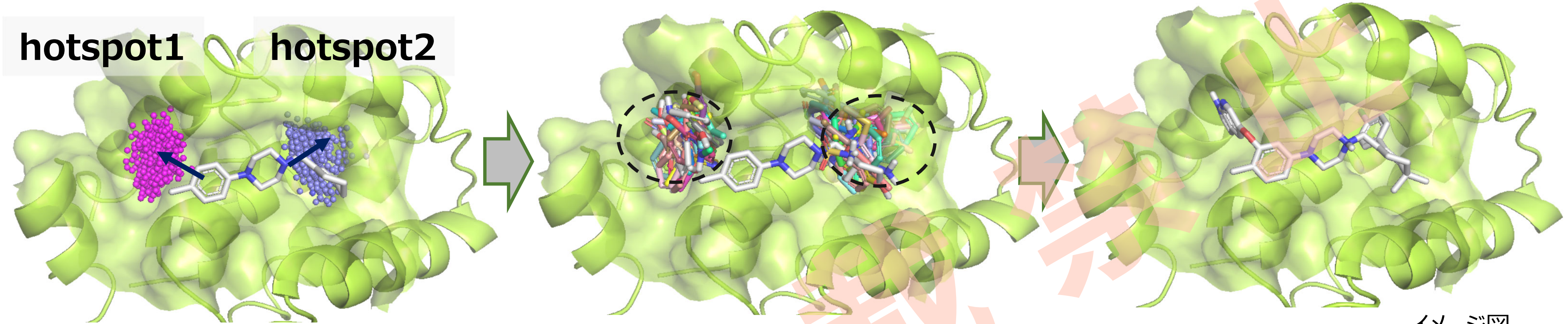
タンパク質の動きをMDシミュレーションで探査

H. Kokubo, A. Yokota, A. Okabe, *Ensemble* (Molecular Simulation Society of Japan), 2015, 17(2), 72-76. 第53回日本生物物理学会, 3Pos031, 2015.

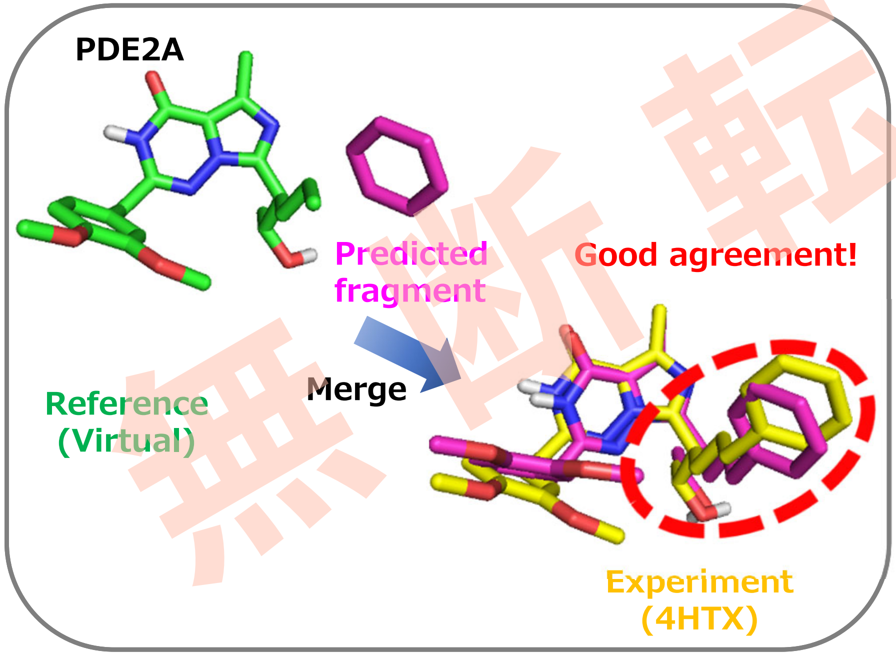
無断転載禁止

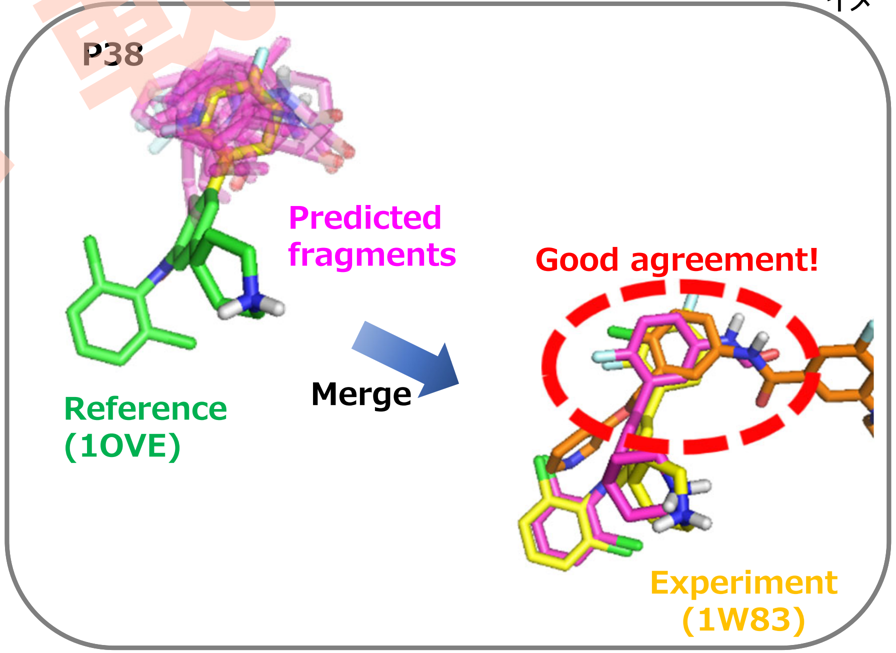
Better Molecule

- ✓ **MDシミュレーションの大規模データから、ダイレクトにタンパク質が本質的に"好む"(相互作用をして系が安定化する)構造をデザイン**



イメージ図





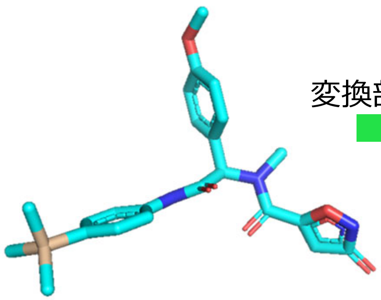
無断転載禁止

H. Kokubo, N. Miyamoto, Y. Nara, S. Itono, "Autodesign –an automated drug design by using molecular simulation data of protein-ligand systems". *5th International Symposium for Medicinal Sciences.* 2019.

Hopping: Scaffold hopping

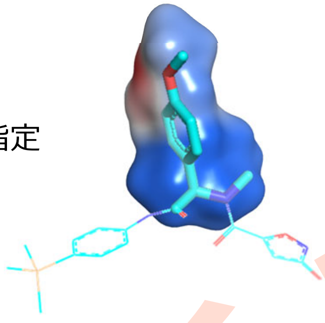
活性を保持したまま、一部の構造を変換する

- ✓ **環化、環位置の変換、置換基の変換等、合成者が発想しにくい変換を確度高く提案**
- ✓ **分子内の部分構造を、(1)立体的・化学的性質が類似、(2)変換しない部分構造の立体を保つ部分構造に変換**
- ✓ **適切な部分構造は、Druglike/leadlikeライブラリおよび特許構造を解析した独自のフラグメントデータベースを対象に検索**



活性コンホメーション

変換部分指定

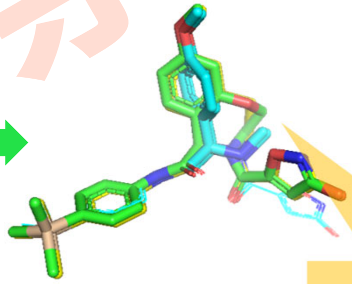


立体的・化学的性質

Drug-like original fragment database

・安定性
・化学的妥当性
・立体構造の一致
・類似度, …

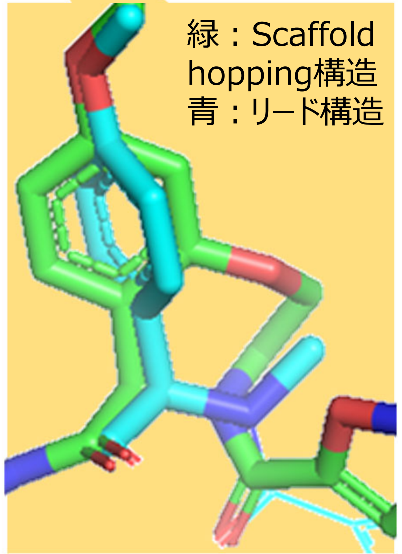
変換構造の評価



提案

テーマに応じた再評価
ドッキング/MM-GBSA,
ファーマコフォアモデル,
QSAR, …

イメージ図



無断転載禁止

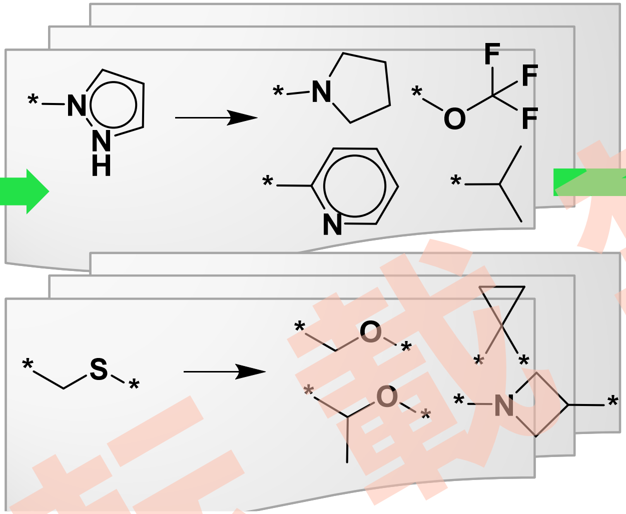
e-ADME/Tox: ADME回避デザイン

✓ 膨大なADME/Toxプロファイル改善ナレッジから、課題を解決しうる構造変換を提案

リード化合物 → インシリコ解析 → 変換の提案(MPO) → インシリコ評価 → デザイン

Property
PAMPA
BA
MDR1
MS
hERG
CYSs
Cytotox
Solubility
logD

構造変換ナレッジ (MMP*)



Machine Learning (AI)

Property
PAMPA
BA
MDR1
MS
hERG
CYSs
Cytotox
Solubility
logD

ADME/Tox	Property	MMPs	Favor
Absorption	PAMPA		
	BA		
	MDR1		
Metabolism	MS		
Toxicity	hERG		
	CYSs		
	Cytotox		
Property	Solubility		
	logD		

* Hara, H., Development of a novel matched molecular pair methodology, SABUN. P038, 19th Euro QSAR, Vienna Austria (2012)

無断転載禁止

本日のセミナー内容

1. 創薬探索研究におけるインシリコ技術
2. A-CODEシステムの概要
3. 代表的なシステムの例
4. **創薬インシリコ技術/A-CODEによるサービス**

創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

ヒット探索の成功確率向上

- 低分子創薬の実行可能性評価
- バーチャルスクリーニング
- スクリーニング用フォーカストライブラリの設計
- リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）
- ターゲットタンパク質のホットスポット探索
- 分子動力学シミュレーション（MD）
- タンパク質構造に基づく分子設計（SBDD）
- フラグメントからの分子設計（FBDD）
- 自動デザインおよび構造変換
- Scaffold hopping
- ADME課題解決構造変換

創薬インシリコ技術はヒット探索から最適化までさまざまな局面をサポート

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

AXCELEAD Drug Discovery Partners

創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

Better Molecule

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

ヒット探索の成功確率向上

低分子創薬の実行可能性評価

- ✓ 低分子で作用機序・必要な選択性が確保できるか評価。
- ✓ ターゲット分子とそのファミリーのタンパク質構造をインシリコ評価。
- ✓ HTSカスケード（評価系の選択・クライテリア）、化合物ライブラリの選択に反映し、ヒット探索の成功確率を上げる。

ターゲットタンパク質のホットスポット探索

バーチャ

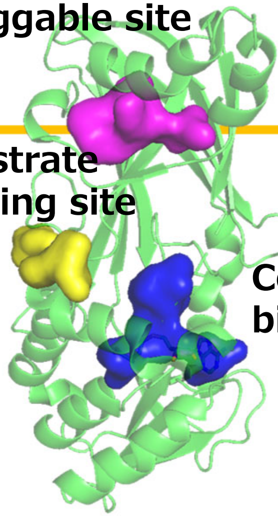
スクリーニング ライブラ

リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）

自動デザインおよび構造変換

Scaffold hopping

ADME課題解決構造変換



創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

Better Molecule

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

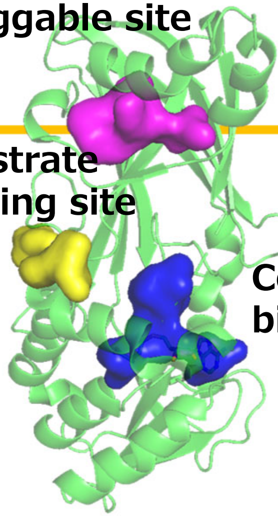
ヒット探索の成功確率向上

低分子創薬の実行可能性評価

バーチャルスクリーニング

- ✓ ヒット取得の難易度の高いターゲット
- ✓ ターゲットに適したライブラリを弊社ライブラリや購入可能化合物から選択
- ✓ ドッキング、ファーマコフォア等適切な手法を選択
- ✓ 実施した全ターゲットでヒット取得を達成

スクリーニング用フォーカストライブラリの設計



ターゲットタンパク質のホットスポット探索

フラグメントからの分子設計（FBDD）

自動デザインおよび構造変換

リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）

Scaffold hopping

ADME課題解決構造変換

創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

Better Molecule

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

MDシミュレーションを活用したSBDD/FBDD

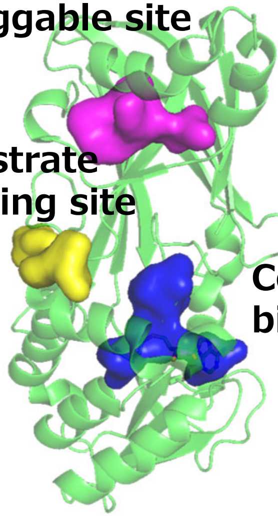
- 低分子創薬の実行可能性評価
- バーチャルスクリーニング
- スクリーニング用フォーカストライブラリの設計
- リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）

（リード化合物の創製・リード化合物の最適化）

- ターゲットタンパク質のホットスポット探索
- 分子動力学シミュレーション（MD）
- タンパク質構造に基づく分子設計（SBDD）
- フラグメントからの分子設計（FBDD）

> ✓ PPIなどの難易度の高いターゲットの合成展開
> ✓ タンパク質の挙動・溶媒効果の影響を考慮

- 自動デザインおよび構造変換
- Scaffold hopping
- ADME課題解決構造変換



サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

AXCELEAD Drug Discovery Partners

創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

Better Molecule

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

低分子創薬の実行可能性評価

バーチャルスクリーニング

スクリーニング用フォーカストライブラリの設計

ターゲットタンパク質のホットスポット探索

分子動力学シミュレーション（MD）

タンパク質構造に基づく分子設計（SBDD）

フラグメントからの分子設計（FBDD）

リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）

- ✓ Phenotypic drug discovery
- ✓ QSARによる活性予測

自動デザインおよび構造変換

Scaffold hopping

ADME課題解決構造変換

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

創薬インシリコ技術/A-CODEを用いたサービス

Better Molecule

ターゲット探索・評価 → ヒット化合物の同定 → リード化合物の創製 → リード化合物の最適化 → 最適化化合物の精査 → IND用試験

ヒット探索の成功確率向上

- 低分子創薬の実行可能性評価
- バーチャルスクリーニング
- スクリーニング用フォーカストライブラリの設計

MDシミュレーションを活用したSBDD/FBDD

- ターゲットタンパク質のホットスポット探索
- 分子動力学シミュレーション（MD）
- タンパク質構造に基づく分子設計（SBDD）
- フラグメントからの分子設計（FBDD）

リガンド構造に基づく分子設計（LBDD）

合成につなげるデザイン

- 自動デザインおよび構造変換
- Scaffold hopping
- ADME課題解決構造変換

✓ 活性向上、薬理作用、物性・動態、安全性、新規性、すべてを最適化していくデザイン

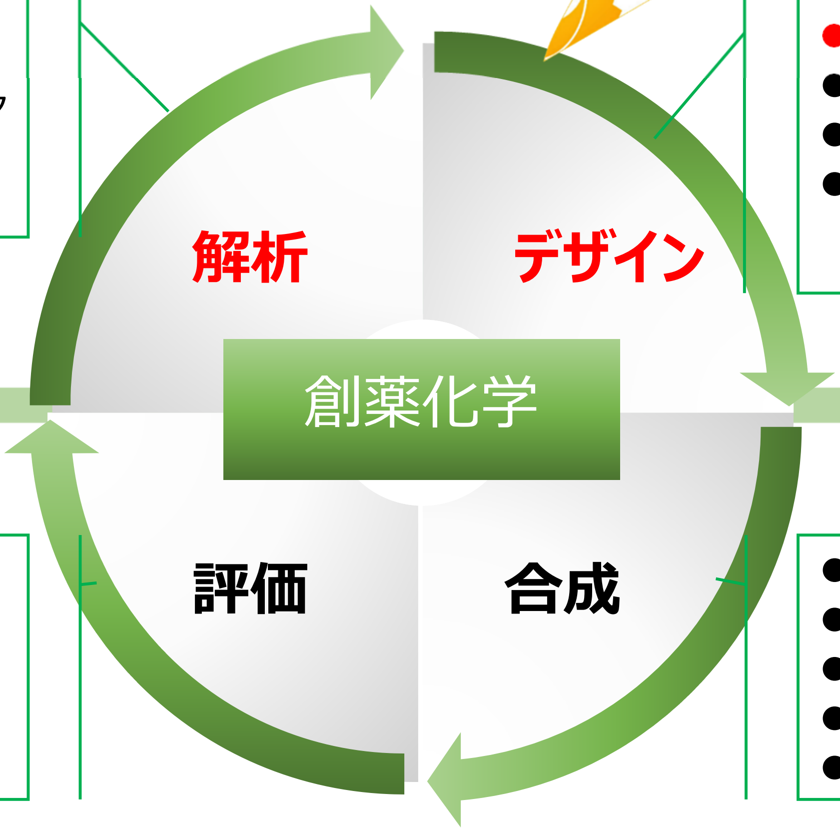
A-CODEで創薬研究を推進！

A-code

●創薬インシリコ技術（SBDD/LBDD/FBDD）
●活性・物性・ADME/Toxプロファイルなどのマルチパラメタ最適化
●構造活性相関解析

● **論理的インシリコドラッグデザイン**
● 新規化合物デザイン
● ADME/Tox回避デザイン
● 疾患領域およびターゲットクラスに対する経験・知識

ヒット化合物



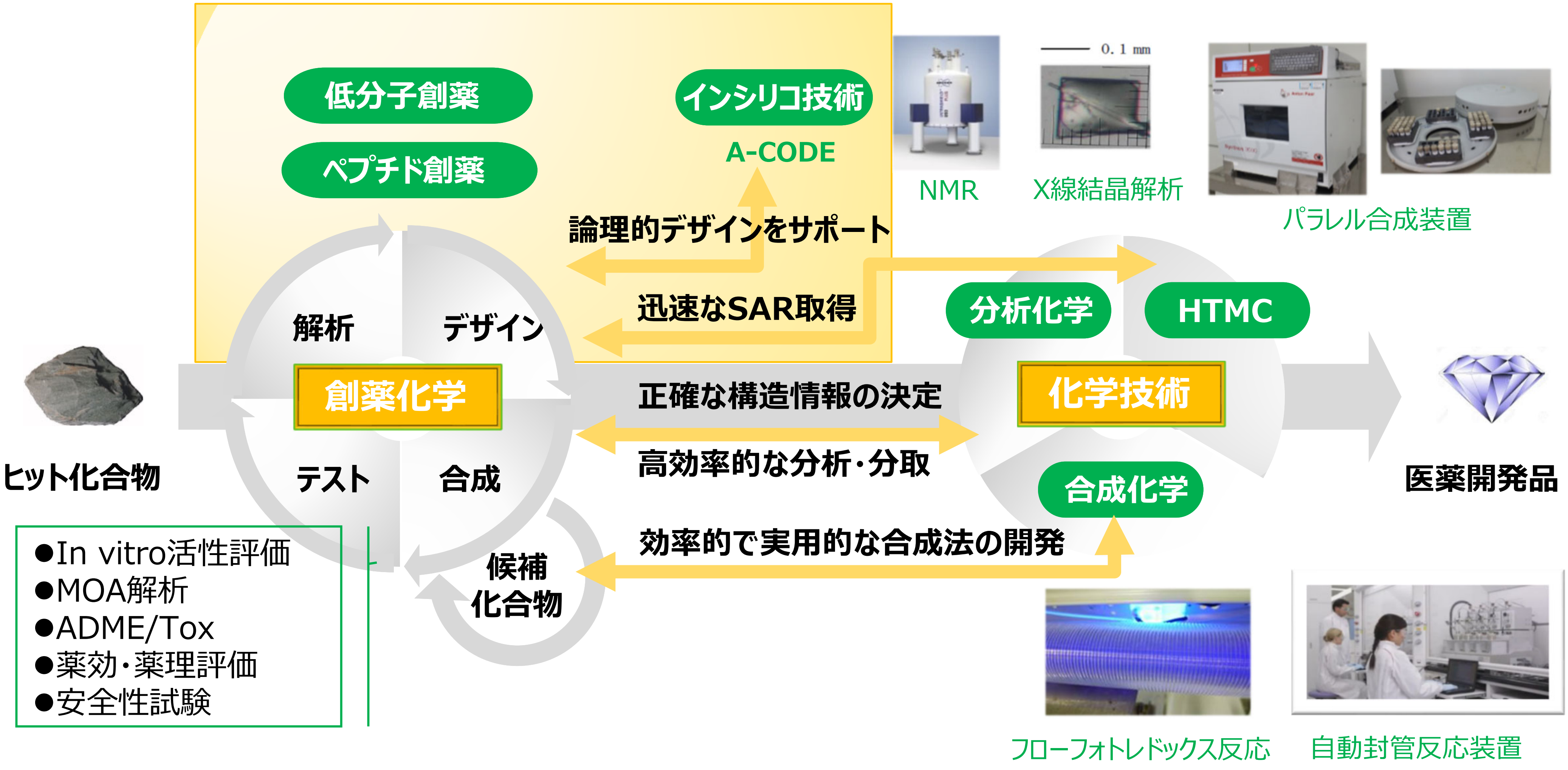
医薬開発品

●In vitro活性評価
●MOA解析
●ADME/Tox
●薬効・薬理評価
●安全性試験

● ハイスループットパラレル合成
● 反応スクリーニング
● 合成ルートの開発
● 推定代謝物の合成と同定
● 分析・分取・精製・構造決定

➤ **リード創出・リード最適化の受託研究の中でA-CODEを利用した研究を推進**

創薬研究のための総合化学サービス



創薬プロジェクトの統合型創薬研究支援サービス
(Integrated Drug Discovery, IDD, service)

Better Molecule

一般的な研究期間と比較して、約1年強の期間短縮をご提案

	Global Standard*		AXL Standard
ヒット化合物の同定	12ヶ月		12ヶ月
リード化合物の創出	18ヶ月	→	9ヶ月
リード化合物の最適化（non-GLP Tox含む）	24ヶ月	→	18ヶ月
合計	54ヶ月	⇒	39ヶ月

* Nature Reviews, Drug Discovery, 9, 203-214, 2010.

サービスについてのお問い合わせ
contact@axcelead.com

AXCELEAD Drug Discovery Partners

進もう。その先へ。

In Silico Research Engine !

Axcelead Drug Discovery Partners
https://www.axcelead.com
contact@axcelead.com

We are Your Best Partner