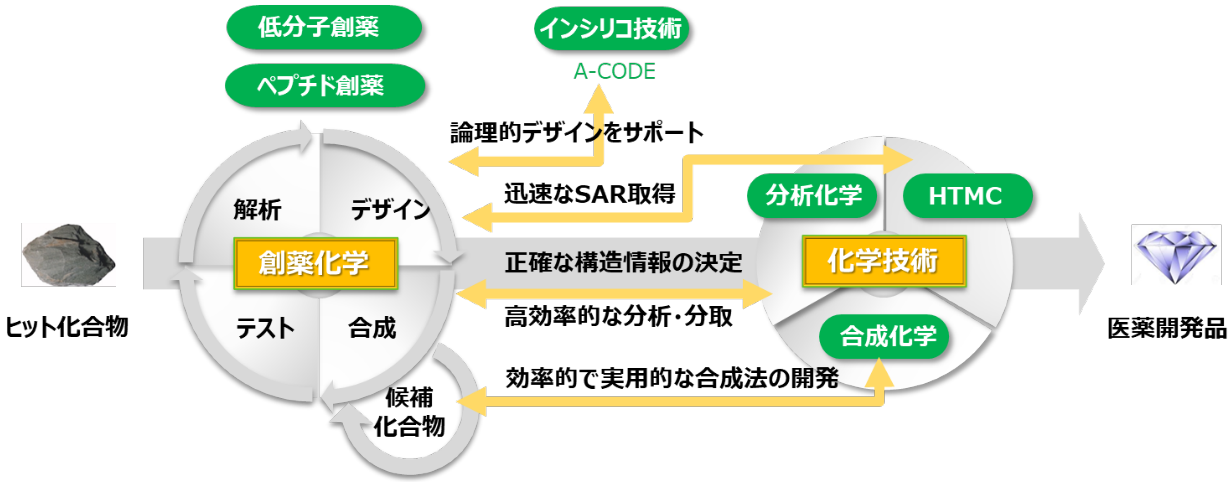
Axcelead Drug Discovery Partners化学部門

メディシナルケミストリーグループ 低分子創薬・ペプチド創薬

- ヒット同定からIND候補創出までの"All-in-One"創薬化学サービス
- 幅広い疾患領域およびターゲットクラスに対する新規化合物のデザインおよび合成
- コンサルテーション (化合物デザイン、ケモタイプ優先順位付けなど)

計算化学グループ

- コンピューター支援創薬 (SBDD/LBDD/FBDD)
- 分子動力学シミュレーションによる分子設計
- スクリーニングライブラリの設計
- バーチャルスクリーニング



パラレル合成グループ

- ハイスループットパラレル合成
- 反応条件最適化スクリーニング

分析化学グループ

- NMR構造解析
- 定量的NMR
- 単結晶X線構造解析
- HPLC分析・精製

合成化学グループ

- 実用的合成ルートの開発
- Non-GLP API合成 (～1 kg)
- 内部標準物質の合成
- ラベル体合成
- 推定代謝物の合成と同定
- プラットフォーム技術
- 高温、高圧反応
- ジェットミル粉砕

In silicoツール (A-CODE) の活用

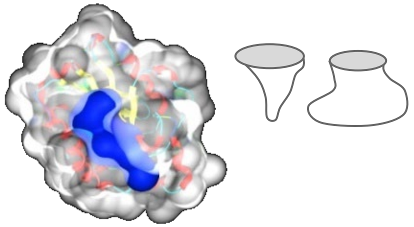
Axcelead high performance COmputing systems for Drug dEsign

開発ポリシー 創薬研究の加速と挑戦

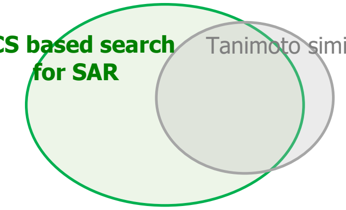
- **18種の独自システム群**
  - 分子動力学をコア技術とするSBDDシステム 8種
  - 新規分子を設計するLBDDシステム 3種
  - 膨大な測定データから抽出したナレッジシステム 3種
  - 自動処理ケムインフォマティクスシステム 4種
- **AXL-大規模計算システム**
  - GPU (2018/04設備導入)
  - 約2000 CPUのクラスタ計算機
- **新規開発を継続**
  - **AutoDesign** をリリース (2019/03)
  - ペプチド・中分子の分子動力学計算 (2021/03)

A-CODE：Axcelead DDPのin silicoリサーチエンジン

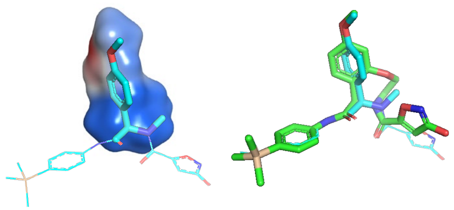
Pocket



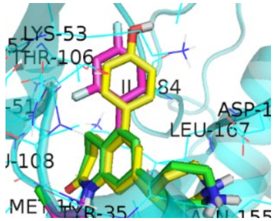
MACSar



Hopping



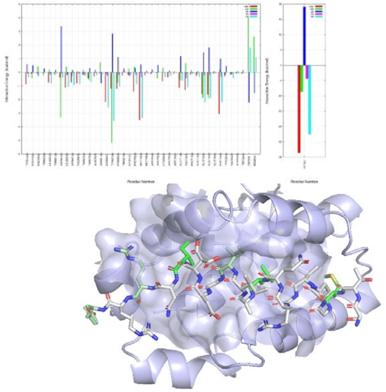
AutoDesign



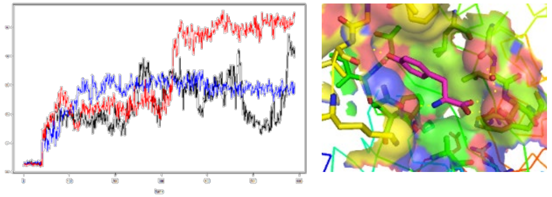
e-ADME

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

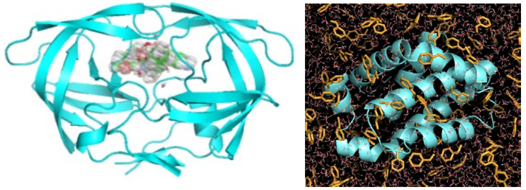
MMPBSA



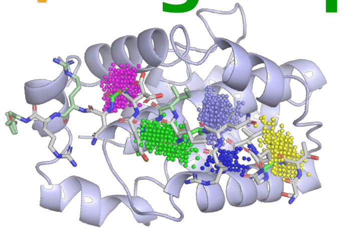
Dynamics



DDM



LigMap

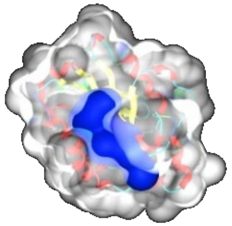


One-stop shop in silicoワークフロー（イメージ）

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 (LG) → リード化合物の最適化 (LO) → 最適化化合物の精査 → IND用試験

Pocket

実行可能性評価



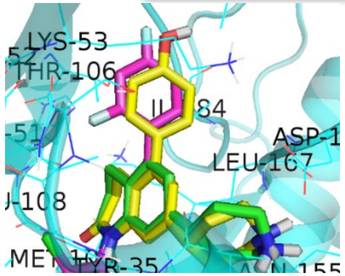
タンパク表面を網羅的に評価、低分子が結合可能なポケットを探索

A-CODE

Design

網羅的デザイン

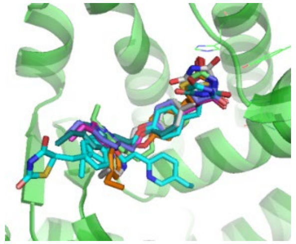
- AutoDesign
- Hopping
- e-ADME



LigMap、MMPBSAを使った化合物の自動デザイン

ドッキングモデル生成

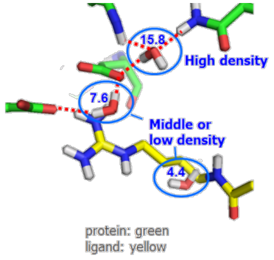
通常複数の候補ポーズを取得
(市販ソフトウエア)

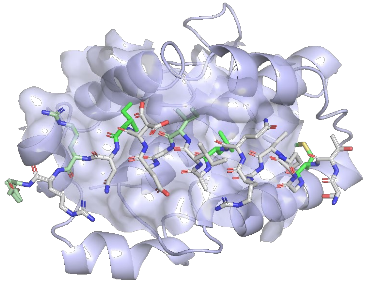


Dynamics

結合モード確定
MD simulation

短時間MDで溶媒効果を考慮して結合モードを決定、X線による結合モードと良く一致





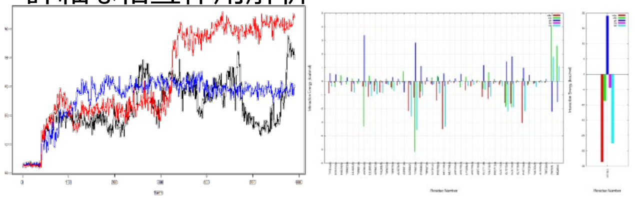
MMPBSA

高精度IC50/EC50予測

動的構造予測 （MD）

変換の程度、予測の確度により
手法を使い分けてデザインを精密評価

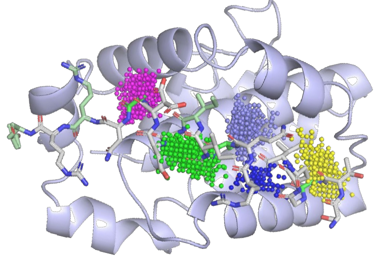
溶媒効果を考慮した計算と
詳細な相互作用解析



LigMap

ホットスポット探索

MDによるhot spot探索とドラッグデザイン
に活用できる結合フラグメント情報の出力

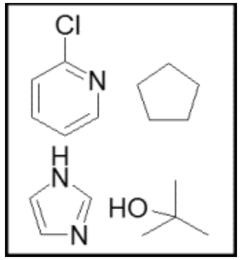


AXCELEAD Drug Discovery Partners

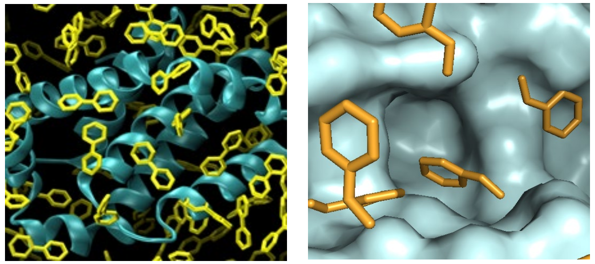
LigMap

- 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

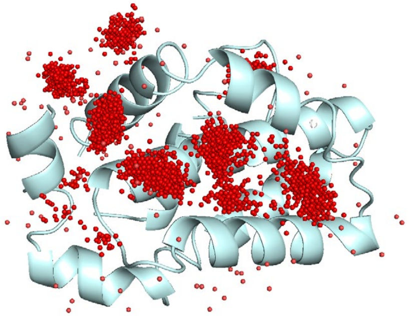
Small molecule library



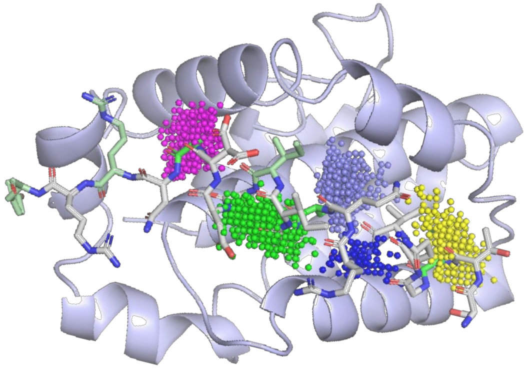
MD simulation in cosolvent solutions



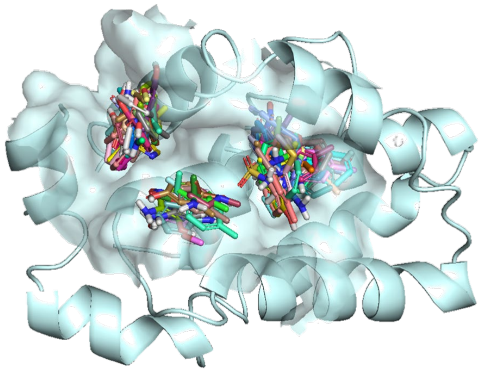
Acquisition of density map



Hot spot for fragment binding



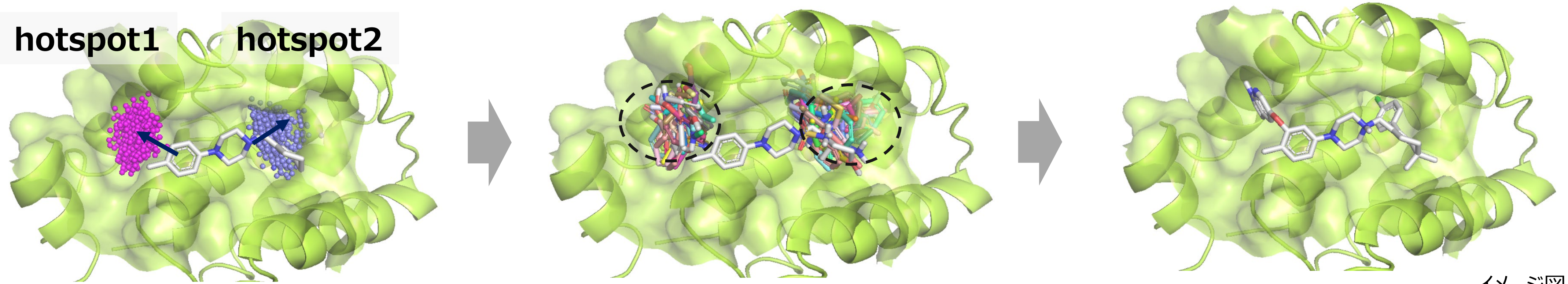
Prediction of appropriate molecules and binding modes



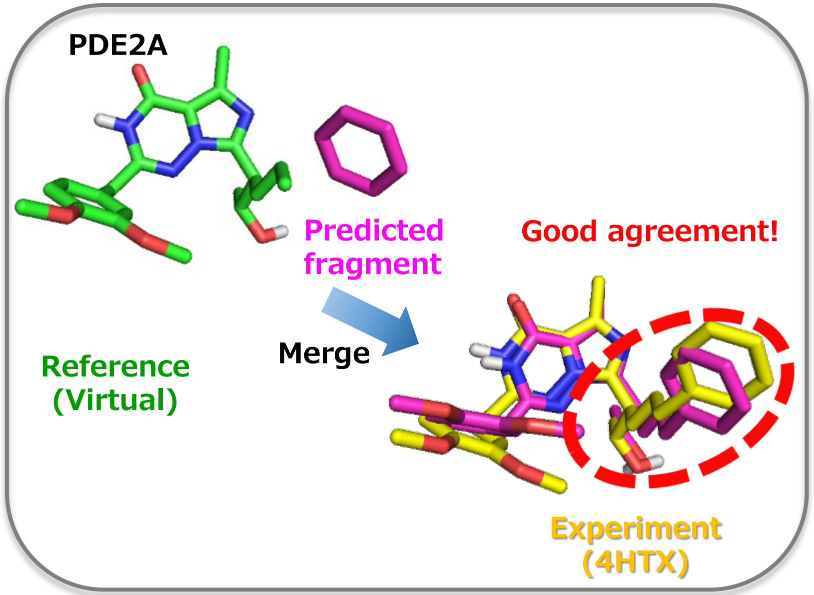
H. Kokubo, A. Yokota, A. Okabe, *Ensemble* (Molecular Simulation Society of Japan), 2015, 17(2), 72-76. 第53回日本生物物学会, 3Pos031, 2015.

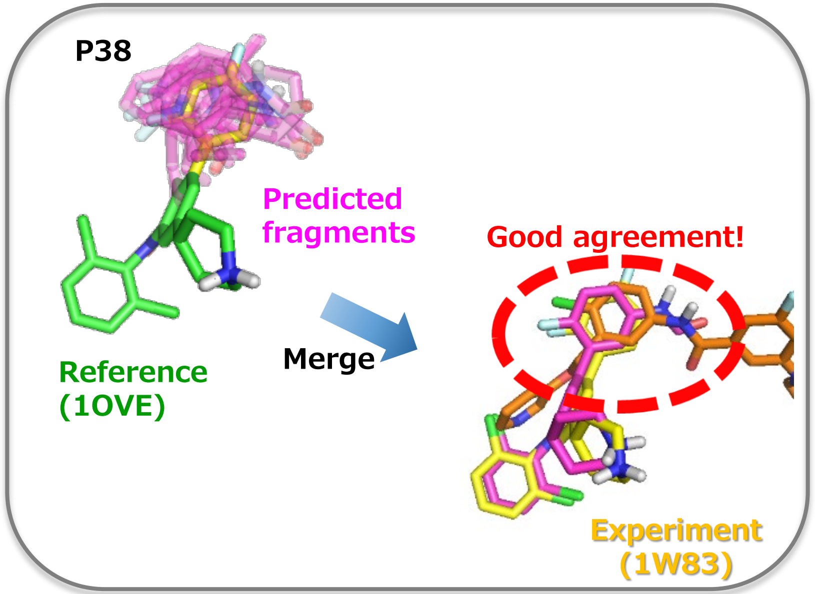
AutoDesign

■ MDシミュレーションの大規模データから、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





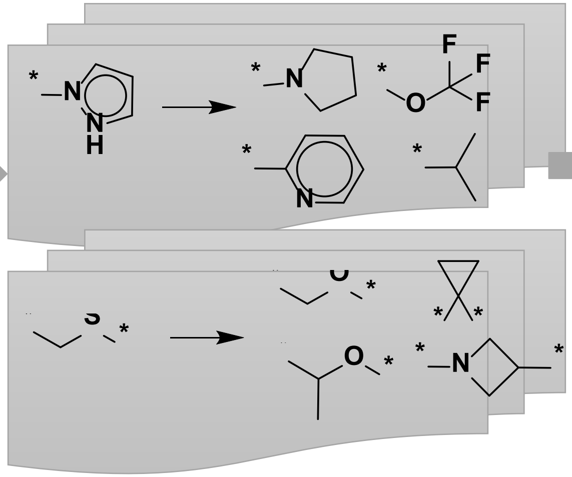
H. Kokubo, N. Miyamoto, Y. Nara, S. Itono, "Autodesign –an automated drug design by using molecular simulation data of protein-ligand systems". *5th International Symposium for Medicinal Sciences*, 2019.

■ 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
CYPs
Cytotox
Solubility
logD

構造変換
ナレッジ
(MMP*)



ADME/Tox	Property
Absorption	PAMPA, BA, MDR1
Metabolism	MS, CYPS
Toxicity	hERG, Cytotox.
Property	Solubility, LogD

Machine
Learning
(AI)

Property
PAMPA
BA
MDR1
MS
hERG
CYPs
Cytotox
Solubility
logD

*: matched molecular pair
**: multiple parameter optimization

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