

創薬支援 in silico サービス

ACISS Affinity-Constella In Silico Support

各種インシリコスクリーニング、シミュレーションによる最適化、
de novo デザインによる新規構造の生成など、
優れた費用対効果でトータルに創薬研究をサポートします。

コア技術

CGBVS : Chemical Genomics-Based Virtual Screening (相互作用マシンラーニング法)

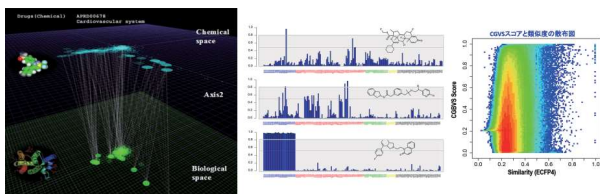
PBVS : Pharmacophore-Based Virtual Screening (ファーマコフォアベース法)

SBVS : Structure-Based Virtual Screening (ドッキングシミュレーション法)

LBVS : Ligand-Based Virtual Screening (類似化合物探索法)

C CGBVS (相互作用マシンラーニング法)

既知相互作用情報を機械学習することにより、未知のタンパク-リガンドの相互作用を予測する、独自の計算手法です。化合物探索以外に、標的予測計算や化合物デザインへの応用が可能です。

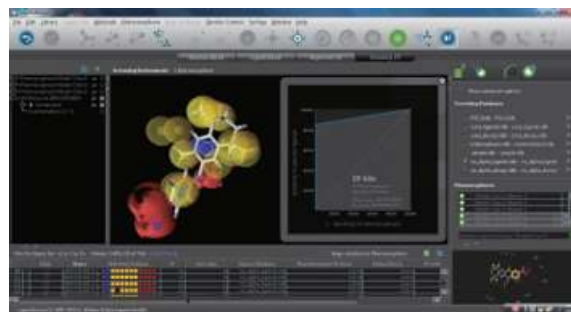


当確技術は京都大学の特許技術として実用化されたものです。受託計算の実績の他、システム提供、スーパーコンピュータ一での実施例など多くの実績があります。

使用ソフト : CzeekS [1][2][3]

P PBVS (ファーマコフォアベース法)

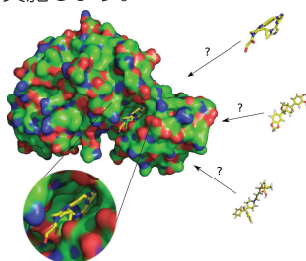
活性化化合物の官能基特性を三次元ファーマコフォアモデルで表し、新規候補化合物の探索等に用います。既知活性化化合物の配座解析によるリガンドベース手法とタンパク質立体構造を利用した構造ベース手法を利用することができます。



使用ソフト : LigandScout (開発元 Inte:Ligand GmbH) 等 [4][5]

S SBVS (ドッキングシミュレーション法)

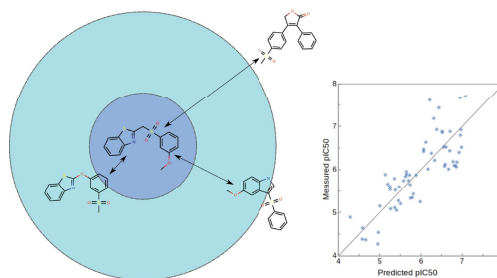
標的タンパク質の立体構造モデルを用いたシミュレーションにより、活性ポケットに結合する化合物を探索します。ホモロジーモデリングやMD (分子動力学) 計算なども組み合わせて実施します。



使用ソフト : AutoDock、rDock、myPresto[6]、YASARA[7]、GROMACS 等

L LBVS (類似化合物探索法)

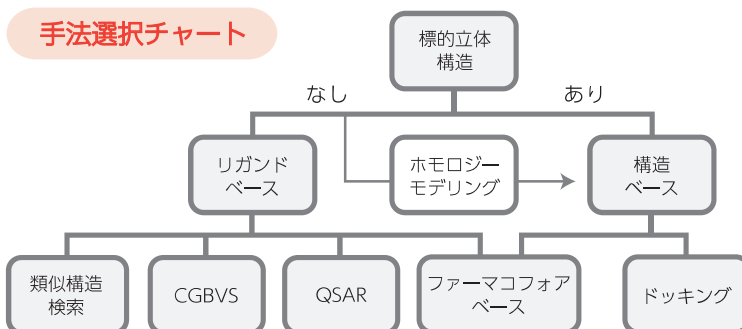
分子構造は物性に基づいて既知の活性化化合物に類似する化合物を探索します。高速な処理により、大規模化合物データベースを扱うことが可能です。



使用ソフト : alvaDesc (開発元 Alvascience)、MMQSS (powered by PG-Strom)

創薬における計算活用例

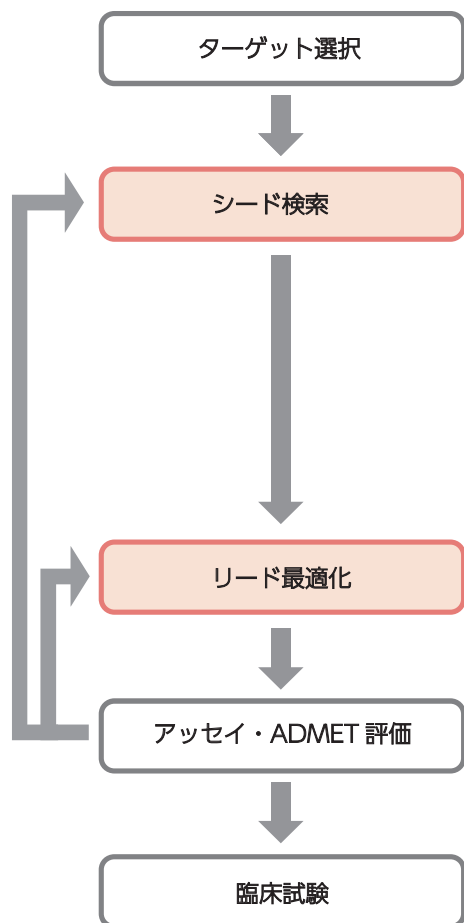
バーチャルスクリーニング



活性・選択性等予測

- CGBVS 選択性等測計算
- de novo デザイン計算
- 精密ドッキング
- ファーマコフォア計算
- QSAR 計算 など

お客様からのご相談により、各種手法を選択・組み合わせることで、最適な計算プランをご提示いたします。

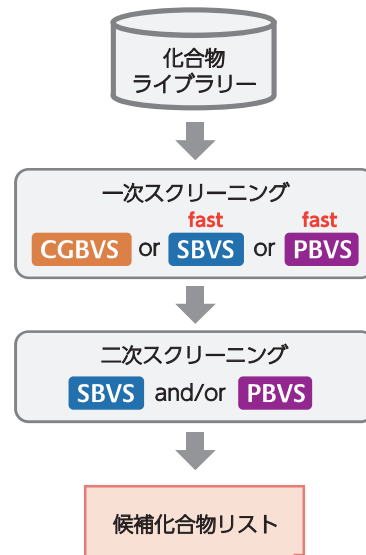


計算実施例

シード探索

- **S** 「高速ドッキング：100万化合物」
S 「ドッキング（本計算）：上位1000化合物」
- **P** 「高速ファーマコフォア：500万化合物」
P 「ファーマコフォア（本計算）：上位1000化合物」
- **C** 「CGBVS：500万化合物」
S 「ドッキング：上位1000化合物」 and/or
P 「ファーマコフォア：上位1000化合物」

ドッキングやファーマコフォアによるシード探索では、はじめに高速モードの探索計算（一次スクリーニング）で候補化合物を絞り込んだ後に本計算（二次スクリーニング）を実施することで、効率的かつ精度の高い探索が可能です。また、適用範囲が広く計算処理が高いCGBVS（或いはLBVS）を他の手法と組み合わせることも有効です。



シミュレーションによる検証

● S 精密ドッキングシミュレーション

限定した数の化合物（10 個程度まで）を対象に、より精密なドッキングシミュレーションを実施します。

標的タンパク質予測

● C CGBVS による標的タンパク質プロファイル予測

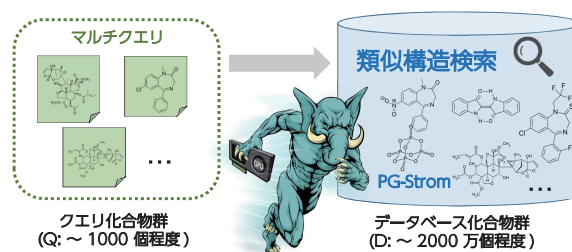
対象化合物に対して 1000 種類以上のタンパク質について相互作用の有無を予測します。
(Cytochrome P450, Esterase, GPCR, Ion Channel, Kinase, Nuclear Receptor, PPI, Protease, Transporter が対象)。

類似構造検索

● L 大規模マルチクエリ類似構造検索 (MMQSS)

複数の活性既知の化合物（～ 1000 個）をクエリとして用いて、大規模化合物データベース（～ 2000 万個）から類似化合物を網羅的に検索します。

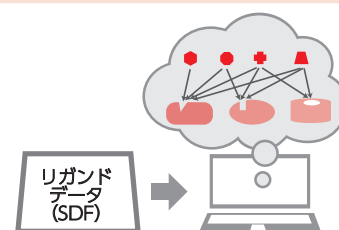
※ PostgreSQL 向け拡張モジュール “PG-Strom” を用いることで、GPU による高速な類似構造検索を実現しています



社内データの活用

● C CGBVS 予測モデルのカスタム構築

社内アッセイデータなどを追加して CGBVS の予測モデルを再構築し、化合物探索計算の精度アップを図る事が可能です。



化合物デザイン (de novo デザイン計算)

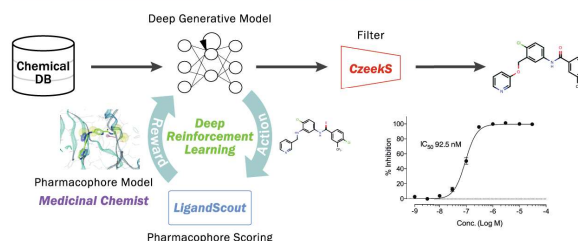
Deep Quartet AI 創薬プラットフォーム

AI 創薬プラットフォーム Deep Quartet は、深層強化学習の技術である「Deep Reinforcement Learning」を用いて新規の構造生成を行います。ファーマコフォアモデルや機械学習の技術と組み合わせた実践的な分子設計 AI のアプローチです。

関連文献：
Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull. 68, 227-233 (2020))
ChemMedChem (ChemMedChem 16, 955-958 (2021))

Deep Quartet Workflow

Molecular de novo Design System combined with Deep Reinforcement Learning, LigandScout and CzeekS for Medicinal Chemist



文献情報など

- [1] Analysis of multiple compound-protein interactions reveals novel bioactive molecules Mol. Syst.Biol. 7, 472, 2011
- [2] Systems biology and systems chemistry: new directions for drug discovery Chem. Biol. 19(1), 23-8, 2012
- [3] Unifying Bioinformatics and Chemoinformatics for Drug Design Systems and Computational Biology – Bioinformatics and Computational Modeling 99-120, 2011
- [4] Efficient overlay of small organic molecules using 3D pharmacophores J. Comput. Aided Mol. Des. 2007; 20(12): 773-788
- [5] LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters J. Chem. Inf. Model 2005; 45(1): 160-169
- [6] myPresto <http://www.mypresto5.jp/>
- [7] YASARA <http://www.yasara.org/>

メニュー一覧

計算メニュー	全体条件など	作業工数
CGBVS 化合物探索計算	500万化合物	2週
CGBVS 標的タンパク質予測計算	~1600ターゲット	1週
CGBVS 予測モデル構築	調査及びDB整備は別途	3週
高速ファーマコフォア	500万化合物	2週
ファーマコフォア	1万化合物	2週
高速ドッキングスクリーニング	50~300万化合物	2週
ドッキングスクリーニング	1~3万化合物	2週
精密ドッキング解析 (フレキシブル)	1~3化合物	2週
ポケット探索	1~5万化合物	2週
ホモロジーモデリング	鋳型配列同一性 40% 以上	2週
大規模マルチクエリ類似構造検索 (MMQSS)	クエリ化合物は1000個未満	1週
化合物構造生成	母格指定による	3日
QSAR 解析 (PLS、RF、SVM など)	要活性情報	2週
化合物描画	個数・分子量などによる	1日~

※作業工数はおおよその目安ですので、実際の見積もりでは諸条件により変わる場合があります。

※表中に記載のない方法についても、別途ご横断により対応可能ですのでご相談ください。
詳細はお問い合わせください。

ACISS (Affinity-Constella In Silico Support) サービスは、創薬やその他関連分野における計算化学支援を目的として、(株)アフィニティサイエンスと(株)インテージヘルスケア、(株)理論創薬研究所が共同で提供する受託計算・解析サービスです。

提供会社・お問い合わせ先

(株) インテージヘルスケア

インテージヘルスケアの創薬支援サービスは、2008年に設立された京都大学ベンチャーである京都コンステラ・テクノロジーズで培われた10年以上の実績を継承しています。ビッグデータ・AI創薬関連の独自技術を保有し、2019年4月よりインテージヘルスケアとしてサービスを提供しています。

<https://www.intage-healthcare.co.jp/>

(株) アフィニティサイエンス

産官学研究機関の創薬支援事業、ソフトウェア・システム導入支援事業の豊富な実績を基に、最先端の計算科学技術を用いたサービス・製品を提供しています。

<https://www.affinity-science.com/>

(株) 理論創薬研究所

タンパク質間相互作用を標的としたペプチドミメティックによる創薬支援や超高速探索技術をはじめとするケモインフォマティクス関連技術を保有し、医薬品リード化合物の研究開発を行います。

<http://www.itmol.com/>