

Abstracts

Robert Abel

Executive Vice President,
Chief Scientific Officer,
Platform, Schrödinger

R&D Roadmap: Computational Methods Development at Schrödinger

The central focus of Schrödinger R&D is to develop computational methods to accelerate the discovery of high-quality drug candidates with optimal potency, selectivity, and ADMET profiles. In this presentation, we will detail our efforts to both increase the predictive power and greatly expand the domain of applicability of a variety of computational methods we believe are best poised to transformatively impact preclinical drug discovery. Central to this effort is the development of highly predictive structure-based in silico panels, conceived as computational analogues to commonly used in vitro toxicity panels. We will present the initial results focused on kinase selectivity, delivering capabilities comparable to widely used experimental panels (e.g., ScanMAX) but with the potential for greater mechanistic insight and throughput. This framework is being expanded to encompass broader off-target and toxicity endpoints. Beyond selectivity and toxicity, we will also present cutting-edge methods for predicting small molecule crystal structure polymorphs and their associated properties, including solubility predictions crucial for formulation and bioavailability. Furthermore, we will detail advances in our large-scale de novo design solutions, which leverage such predictive models to rapidly generate and prioritize novel multiproperty optimal chemical matter. Lastly, we will highlight that these efforts are all underpinned by significant investments in the accuracy of the underlying molecular modeling technologies, including the development and validation of the first broadly applicable, highly accurate polarizable force field covering medicinally relevant chemical space, and the development of sophisticated neural network interaction potentials to tackle systems intractable with traditional methods. Collectively, these integrated computational strategies provide a powerful new approach for accelerating the successful design, property optimization, and selection of promising development candidate molecules.

番場 伸一

三井化学クロップ&ライフソ
リューション株式会社
研究開発本部 農業化学研究所

Rapid Binding Site Similarityを活用したキノン結合部位の比較 ―農薬分野への応用―

タンパク質の立体構造情報の飛躍的な増加に伴い、基質結合部位構造の比較から、生物学的等価体の発見や既存医薬品の再利用、オフターゲット予測などに結びつく例が報告されている[1]。しかし、大量の結合部位を網羅的に比較するには多大な時間を要する。Schrodinger社ではGPGPU Shape algorithmの技術を応用したRapid Binding Site Similarity (RBSS)を開発し、タンパク質の結合部位の比較を高速に計算することが可能になっている。

ユビキノンやプラストキノンに代表されるキノン結合部位（Qサイト）は、生命維持に重要な役割を担っており、多くの農薬の作用点として利用されている[2]。ユビキノンに関しては、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体I、II、IIIのQサイトが殺虫剤、殺線虫剤、殺菌剤の標的として利用されている。さらに、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼのQサイトも除草剤、殺菌剤で利用されている。植物の葉緑体で機能するプラストキノンでは、光合成系IIやフィトエン脱飽和酵素のQサイトが除草剤の標的として利用されている。各酵素のQサイトは同一キノンを認識するにもかかわらず、これらの農薬はそれぞれ特定のQサイトに作用し、多くのケースで高い種選択性を示している。

近年、農薬においても哺乳類に対する毒性だけでなく、環境中の他の生物種への影響を最小限に抑えることが求められており、種間の選択性やオフターゲットへの影響予測が求められている。今回、RBSSを活用して農薬の作用点としてキノン結合部位の比較を行った。また、Qサイトに結合する代表的な化合物のオフターゲット予測を行ったので、報告する。

1. Konc, J. and Dušanka J. "Binding site comparison for function prediction and pharmaceutical discovery." Current opinion in structural biology 25 (2014): 34-39.
2. Rich, R. R. "Quinone binding sites of membrane proteins as targets for inhibitors." Pesticide science 47.3 (1996): 287-296.

井上 鑑孝

シュレーディンガー株式会社
シニア サイエンティスト

MDシミュレーションによる化合物の膜透過性の予測

化合物の膜透過性は創薬における重要な指標の一つであり、膜透過性の予測及びそのメカニズムを考察するための計算技術の確立に高い期待が寄せられております。そのような背景のもと、分子動力学（MD）計算をベースとした様々な計算手法がされております。

物理的なメカニズムとしては膜透過性は脂質膜に対する溶解性と拡散性で決まると考えられており、非均一系に対する溶解-拡散モデルが適用されることが一般的です。

本研究では、溶解性の予測手法としてTransition Tempered Metadynamics (TT-MetaD)、拡散性の予測手法として一般化ランジュバン方程式を採用しました。低分子化合物に対して本手法を適用し、様々な膜透過アッセイ（リポソーム、PAMPA、等）と比較した結果をご紹介します。

また、マクロサイクル化合物やPROTAC化合物は水中と脂質膜中で取られる配座が異なると考えられており、配座発生を加速化させるような手法をサンプリング手法に組み込むことが重要であると考えられます。

TT-MetaDにレプリカ交換MDを組み込むことにより、マクロサイクル化合物に対しても適用可能な手法に拡張できるか検証した結果を併せてご紹介します。

瀧本 征佑

日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所 i2i-Labo.

Predict-firstのDMTAサイクル実現に向けた取り組み

創薬において、開発化合物創出までの期間短縮、創出確率及び臨床での成功確率向上等に寄与する創薬プロセスの生産性向上は普遍的かつ大きな課題である。近年、親和性・物性予測や構造発生等の各種技術は急速に進歩しており、その進歩した計算化学技術の活用により、合成展開が効率化され、より価値の高い課題や業務にリソースを振り分けることができるようになると期待されている。

一方で、技術を“創薬現場でどう使うか”が実際の創薬プロセスを改善するためには重要となるが、メディシナルケミストを含めた創薬現場に計算科学技術活用を浸透させることは容易ではない。日本たばこ産業株式会社（JT）では合成前にプロファイルを予測するアプローチの有用性を検証し、それを踏まえて計算化学技術利用を最大限活用した合成展開にチャレンジした。そのチャレンジを通じ、計算化学技術が合成展開で果たす有用性、およびそれを支えるITインフラの重要性を確認することができた。本講演ではその内容及び現状の取り組みについて紹介したい。

**Anupap
Chauyjaroen Suk**

京都大学大学院理学研究科 生物
科学専攻生物物理学教室

市原 収

シュレーディンガー株式会社
シニア プリンシパルサイエン
ティスト

**VHHはどこまで見えるか？構造予測手法の徹底比較
Predicting VHH: How Far Have Structure Prediction
Methods Come?**

本セッションでは、VHH（ラクマ由来ナノボディ）の構造予測に関する複数の計算手法を比較・評価し、それぞれの手法の特性や課題を明らかにすることを目的とした研究事例を紹介します。Maestroに搭載されている抗体構造データベースからラクマVHH抗体の構造情報を抽出し、ホモロジーモデリングおよびAlphaFold2（AF2）を用いて構造予測を実施しました。得られたモデルは、実際の構造と比較することで予測精度を検証し、両手法の長所・短所を評価しました。構造予測における課題のひとつとして、通常のFv構造とVHH構造との違いにも着目しました。特に、CDR H3ループは、いずれの抗体形式においても予測が難しい領域として知られていますが、VHHでは軽鎖による構造の固定化が起こらないため、コンフォメーションの自由度が高く、予測の難易度はさらに高いと考えられます。こうした背景を踏まえ、CDR H3ループ構造に対するレプリカ交換分子動力学（RE ST MD）法による構造サンプリングや、CDR H1およびH3ループ間の相互作用を考慮した構造予測手法の検討も行いました。また、構造単体の予測にとどまらず、得られたVHHモデルを用いた抗原との複合体構造予測にも取り組み、タンパク質－タンパク質（P-P）ドッキング手法を活用した初期的な検証結果についても紹介します。

なお、本研究の一部は、Schrödinger社が実施するインターンシッププログラムの一環として行われたものであり、当プログラムの概要についてもあわせてご紹介します。

In this session, we present a study aimed at comparing and evaluating multiple computational approaches for predicting the structure of VHH antibodies (camelid-derived nanobodies), with a focus on characterizing the strengths and limitations of each method. Structural data for camelid VHH antibodies were extracted from the antibody structure database implemented in Maestro. Homology modeling and AlphaFold2 (AF2) were employed to generate structure predictions, which were then assessed by comparison with experimentally determined structures to evaluate prediction accuracy and performance. As one of the challenges in structure prediction, we also examined differences between conventional Fv antibody structures and VHHs. In particular, the CDR H3 loop is well known to be a difficult region to predict in any antibody format. However, in VHHs, the absence of structural stabilization by the light chain leads to increased conformational flexibility, making the prediction of this region even more challenging. To address this, we investigated the use of replica exchange molecular dynamics (REST MD) for conformational sampling of the CDR H3 loop, as well as structure prediction approaches that consider the interaction between the CDR H1 and H3 loops. Beyond single-chain structure prediction, we also explored the modeling of VHH-antigen complex structures, utilizing protein-protein (P-P) docking methods. Preliminary results from these docking studies will be shared.

Part of this research was conducted as a component of Schrödinger's internship program, and a brief introduction to the program will also be provided.

Goran Krilov

Senior Director,
Schrödinger

Computational advances powering the design of cyclic peptide therapeutics

Macrocyclic peptides (CP) have emerged as promising therapeutic agents with distinct biochemical and pharmacokinetic properties. CPs combine high binding affinity, target specificity and low toxicity of antibodies, with potential oral bioavailability and cell permeability of small molecules. A key challenge in cyclic peptide drug design is optimizing their pharmacokinetic properties, primarily bioavailability and stability, while retaining the favorable on target potency. Here we describe enhancements to the Schrödinger computational platform facilitating in silico design and high throughput profiling of CP libraries for hit finding, as well as optimization of potency and permeability for rapid identification of clinically viable orally available agents. In particular, we present an optimized FEP+ protocol for predicting binding potency with accuracy comparable to small molecules; we introduce efficient macrocyclic peptide conformational sampling and docking workflows; and discuss physics based methods to tackle peptide permeability. We then show how ML approaches can be used for accurate and efficient prediction of structures and properties of macrocyclic peptides. Finally, we introduce several CP specific enhancements to LiveDesign Biologics.

**梅村 周平
柴田 果奈**

小野薬品工業株式会社
創薬ケミストリー研究部
計算化学G

PEPのライセンスを活用したFEP+駆動型創薬

小野薬品工業は、「病気と苦痛に対する人間の闘いのために」という企業理念のもと、革新的な医薬品の創製に取り組んでいる。我々のグループは、医薬候補品のアイデアを迅速に形にするため、計算・情報化学を最大限に活用し、創薬期間の短縮を目指している。

Schrödinger社のFEP+は、実用的な時間・コストで、創薬研究に求められる精度で結合自由エネルギーの変化を定量的に評価でき、創薬プロセスの効率化に大きく貢献する。しかし、FEP+駆動型創薬を達成するには、いくつかのハードルがある。我々は、ライセンス数が増強されたThe Schrödinger Platform Enablement Program (PEP)の導入をはじめ、計算基盤や体制の整備を行うことで課題を克服し、FEP+駆動型創薬を実現した。

本講演では、標的タンパク質に加え、複数のオフターゲットタンパク質に対するFEP+による結合活性予測を行い、標的に対する選択性の高い化合物の創製に成功した事例を紹介する。PEP導入に伴う変化や、FEP+の活用事例、活用する上での課題や苦労する点について議論したい。