

Abstracts

Robert Abel

Executive Vice President,
Chief Scientific Officer,
Platform, Schrödinger

Closing the Loop on Computationally-Driven Drug Discovery: Synthetically-Aware De Novo Design, Predictive Toxicology, and Agentic AI at Scale

A central ambition of computationally-driven drug discovery is to close the gap between molecular design and experimental realization—generating not just theoretically optimal molecules, but ones that can be efficiently synthesized, tested, and advanced. To address this, we present the latest advances to our integrated computational platform that unites large-scale de novo design with high-accuracy physics-based modeling and machine learning. First, we detail the integration of our RetroSynth retrosynthetic analysis system directly into our AutoDesigner de novo design platform. This enables the algorithmic balancing of predicted molecular properties against synthetic cost and feasibility via Pareto optimization, and, in early use, has already supported the discovery of novel, potent scaffolds from concept to confirmed activity in approximately two weeks. Second, we introduce Generative Glide, a generative machine learning approach that extends these capabilities to the virtual screening of ultra-large commercial libraries exceeding tens of billions of compounds, substantially outperforming prior active-learning methods in both hit rate and scaffold diversity. We will also highlight our continued investments into our cloud-based Predictive Toxicology solution, which leverages AB-FEP to screen against a growing cohort of key antitargets and utilizes newly added RB-FEP functionality to systematically dial out known liabilities, such as hERG, CYP, and PXR, from lead series. Finally, we introduce Bunsen, an agentic AI co-scientist that enables researchers to plan, execute, and analyze complex multi-step modeling workflows -- from binding-pose clustering and FEP-based pose validation to de novo design with AutoDesigner -- through natural-language interaction, dramatically reducing time-to-insight and allowing scientists to pursue multiple investigations in parallel. Through real-world project case studies, we will demonstrate how these integrated technologies accelerate the successful design, property optimization, and progression of high-quality drug candidates.

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

Bunsen: エージェント型AI共同研究者

本セッションでは、シュレーディンガー製品に特化した次世代のScientific AI Agent「Bunsen」をご紹介します。

計算化学のワークフローが高度化する中、皆様の「共同研究者」として機能するよう設計されたBunsenは、単なる質疑応答ツールにとどまらず、以下の特長を備えています。

- **製品に対する迅速・正確なサポート**：シュレーディンガー製品に関する技術的なご質問や操作方法に対し、正確かつ素早く回答します。
- **スクリプト作成と自動化**：Schrödinger Python APIを活用した複雑な解析スクリプトや、業務を効率化する自動化スクリプトを対話形式で生成可能です。
- **サイエンスに基づく深い洞察と提案**：ソフトウェアの操作支援だけでなく、サイエンス領域の深い知識に基づき、直面している研究課題に対する新たなアプローチや洞察を提案します。

本セッションでは、実際の研究シーンを想定し、日本語を用いたBunsenの具体的な使用例をデモンストレーション形式でご紹介いたします。日々の業務効率化から高度な研究プロジェクトの推進まで、エージェント型AIが皆様の研究にどのようなブレイクスルーをもたらすのか、その実力を直接ご覧いただけます。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

池口 満徳

横浜市立大学
大学院生命医科学研究科 教授

From Binding to Function: Insights from Molecular Simulations

近年、構造生物学および人工知能（AI）の進展により、高精度な生体分子構造を利用できる機会が飛躍的に増加した。しかし、生体分子の機能を理解するためには、結合構造そのものだけでなく、その背後にある分子認識、構造揺らぎ、および状態遷移を理解することが重要である。本講演では、分子シミュレーションを用いた創薬研究および生命現象の解析事例を通じて、分子認識から生物学的機能に至る過程をどのように理解できるかを紹介する。

まず、ホスホジエステラーゼ9A（PDE9A）阻害剤のHit-to-Lead最適化研究を例に、分子ドッキング、結合自由エネルギー計算、および物性予測を統合した計算創薬アプローチについて紹介する。次に、Interleukin-2-inducible T-cell kinase（ITK）阻害剤を対象として、キナーゼ阻害剤の立体構造選択性について分子動力学シミュレーションから明らかにした事例を示す。さらに、上皮成長因子受容体（EGFR）キナーゼ二量体の活性化過程について、String MethodおよびMarkov State Modelを用いた解析により、静的構造からは見えない状態遷移機構を議論する。最後に、B型肝炎ウイルス（HBV）のpreS1領域とその受容体NTCPとの相互作用を例として、分子動力学シミュレーションからウイルス感染の分子基盤に迫った研究を紹介する。

これらの事例を通じて、分子シミュレーションが分子結合、選択性、活性化機構、さらにはウイルス・宿主相互作用までを統一的に理解するための強力な手法であることを示すとともに、AIを活用した次世代の分子認識予測への展望についても議論する。

Selected References

Ogawa N, Ohta M, Ikeguchi M. Conformational Selectivity of ITK Inhibitors: Insights from Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Inf Model*. 2023;63(24):7860–7872.

Ogawa H, Ohta M, Ikeguchi M. In silico-driven protocol for hit-to-lead optimization: a case study on PDE9A inhibitors. *J Comput Aided Mol Des*. 2026;40:24.

Inoue M, Ekimoto T, Yamane T, Ikeguchi M. Computational Analysis of Activation of Dimerized Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Using the String Method and Markov State Model. *J Chem Inf Model*. 2024;64(9):3884–3895.

Kobayashi C et al. Multistep Receptor Binding of the Hepatitis B Virus preS1 Domain. *Nat Commun*. 2026;17(1):102. doi:10.1038/s41467-025-68062-z.

岡部 篤俊

武田薬品工業株式会社
主任研究員

CADDを活用したSARS-CoV-2 Mpro非共有結合性阻害薬の創薬研究とLiveDesignの活用事例

武田薬品では、創薬研究の生産性向上を目的として、計算化学やAIを含むデータ&デジタル技術の活用を推進している。本発表では、Schrödinger社との共同研究として実施したSARS-CoV-2メインプロテアーゼ (Mpro) 阻害薬の創薬研究および統合デザインプラットフォームであるLiveDesignの活用事例について紹介する。

Mproはコロナウイルスの増殖に必須な酵素であり、SARS-CoV-2のみならずSARS-CoVやMERS-CoVを含む複数のコロナウイルス間で高度に保存されている。このことから、SARS-CoV-2 Mproは将来のパンデミックへの備えの観点において重要な創薬標的として位置づけられる。本研究では、武田薬品の創薬知見とSchrödinger社の物理ベース計算技術を融合し、Structure-Based Drug Design (SBDD)、Free Energy Perturbation (FEP+)、およびLiveDesignを活用したグローバル共同研究を展開した。Pan-coronavirus阻害活性を指向するために、タンパク質の柔軟性やinduced-fitを考慮した化合物デザイン戦略を構築し、既承認の共有結合性Mpro阻害薬ニルマトレルビル (SARS-CoV-2 Omicron EC50 = 160 nM) よりも約8倍高活性な非共有結合性Mpro阻害化合物 (SARS-CoV-2 Omicron EC50 = 22 nM) を効率的に見出すことに成功した。

さらに、武田薬品ではLiveDesignを活用し、アッセイデータ、構造情報、計算モデルを統合的に管理・共有する環境を構築している。本講演では、ドッキング計算、SAR解析、機械学習モデル構築などの活用事例に加え、研究者が計算モデルへ容易にアクセスできる環境の整備への取り組みについても紹介する。

Goran Krilov

Senior Director,
Schrödinger

Accelerating drug discovery with agentic AI at Schrodinger Therapeutics Group

The Bunsen Digital Chemistry assistant is newly developed agentic AI system with capability to autonomously execute complex drug discovery workflows and longer timeframe modeling tasks with limited supervision. Bunsen comes preconfigured with skills incorporating expert digital chemistry knowledge and deep understanding of Schrodinger computational tools. Over the last several months Schrodinger Therapeutics Group have deployed Bunsen to a variety of drug discovery problems. We present several different applications of this agentic AI technology across a number of active STG drug discovery projects, and illustrate key strengths, limitations and areas of future improvement.

Kerim Babaoglu

Vice President, Head of
Computational Chemistry
Topo Therapeutics

Designing Ion Channel and Transporter Modulators: Membrane-Aware FEP

Ion channels and transporters present unique challenges for structure-based drug design, particularly in the accurate modeling of ligand binding within heterogeneous membrane environments. Recent advances in the field have demonstrated the successful design of small-molecule modulators for these targets, with physics-based methods playing an increasingly important role in compound prioritization and decision-making. Free energy perturbation (FEP) calculations performed in explicit membrane systems have shown utility, while also requiring careful attention to system setup, convergence, and result interpretation. Here the use of Membrane aware FEP is explored in a mix of retrospective and prospective examples. These case studies highlight both the value of FEP in membrane protein drug discovery programs and the considerations necessary for its effective application.

丹羽 雅俊

大鵬薬品工業株式会社
研究本部
創薬基盤技術研究所
第二研究室 室長

CyberシステノミクスによるUndruggable Targetへの挑戦

大鵬薬品は、システノミクス創薬（共有結合型阻害剤創製基盤）を中核とした研究開発に取り組んでいる。本基盤により創出される共有結合型阻害剤は、標的タンパク質との共有結合形成により、低分子の特性を維持しつつ高い結合親和性を実現し、従来“Undruggable”とされてきた標的への適用が期待される。

寺田 隆一郎

大鵬薬品工業株式会社
研究本部
創薬基盤技術研究所
第二研究室 研究員

我々は、システノミクス創薬のさらなる発展に向けて、Cyber技術を活用することで、より効率的な共有結合型阻害剤の設計スキームの確立を目指している。その一環として、自由エネルギー摂動法（FEP）の活用を開始し、Schrödinger社のFEP+を導入した。FEP+は低分子の結合親和性を簡便かつ高精度に予測できるツールであるが、通常的手法では共有結合形成を直接扱うことは容易ではない。そこで種々の工夫と検討により、共有結合型阻害剤設計に適用可能な活性予測手法を見出し、整備した。

本講演では、その活用事例と創薬プロセスの変化について紹介する。