

日時: 2014年10月29日(水) 14:00-15:30

場所: 研修室

## フォーカストセッション

### 第2回 計算毒性学研究会「計算毒性学とADME/Tスクリーニング」 *Computational Toxicology and ADME/T Screening*

#### 開催趣旨:

本セッションはCBI学会に設立された「計算毒性学」研究会の最初の活動となる。

今回は計算毒性学の重要なテーマとなるADME/Tスクリーニングに関する講演を企画する。外国のシステム開発者による発表と、計算毒性学の基本と研究会設立の報告、およびスクリーニングで重要となる化合物合成手法としてのコンビナトリアルケミストリー等に関するトピックスを集めた。

なお、「計算毒性学」研究会には研究分野を問わず、多種多様な業務の方々への参加が望まれます。分野を超えた情報交換や討論の場となる「計算毒性学」研究会への積極的な参加をお待ちします。

#### 1. Deeper insight on physicochemical determinants of hERG inhibitor specificity

Pranas Japertas, Ph.D    Advanced Chemistry Development Inc.

Drug-induced inhibition of hERG potassium channels is a major obstacle in drug discovery due to the risk of severe cardiac adverse effects. Applying *in silico* techniques for early identification of potential hERG blockers is an attractive approach, but the usability of available tools is still quite limited. Despite a few relative successes in hERG inhibition modeling, many recently published models suffer from inherent complexity and lack of interpretability, while simple and well-known physicochemical rules remain mostly qualitative. In this study we attempt to overcome these issues by constructing a large and thoroughly curated hERG inhibition database spanning a range of >2500 diverse chemicals, and utilizing these data to classify compounds as hERG blockers/non-blockers solely on the basis of principal physicochemical determinants such as lipophilicity, ionization, aromaticity, molecular size and flexibility. The proposed classification model was built using Gradient Boosting statistical method known for its ability to account for complex nonlinear relationships and low sensitivity to outliers. The model was able to produce correct classification for almost 80% of validation set compounds indicating that the major part of variation in hERG inhibition propensity can be conveyed by general physicochemical trends, in full consistence with broad ligand specificity of hERG channel. In addition to evaluation and visualization of the physicochemical effects, the obtained model can be used as a baseline predictive tool for more detailed analysis, e.g., exploring the potential of discrete structural modifications to further attenuate hERG liability of candidate compounds.

#### 2. ACD/Percepta Structure Design Engine: Virtual enumeration and screening of physchem properties for $10^{16}$ compounds in real time.

Pranas Japertas, Ph.D    Advanced Chemistry Development Inc.

The efforts of lead optimization projects are directed towards analogs that have favorable ADME profiles and are devoid of safety concerns whilst retaining target activity. Recently, we have developed a novel computational platform called ACD/Structure Design Engine (SDE) to aid such projects by generating virtual analog

libraries in the physicochemical space regions compatible with the desired biological characteristics. SDE is implemented on top of ACD/Percepta software platform that couples virtual analog generation to their physicochemical, ADME/Tox profiling and ranking by conformance to the particular project objectives. While enumeration of structural analogs falling within the desired physicochemical property ranges is quite straightforward in case of one varying substituent position, most real-world projects are focused on optimizing multiple substituents in different parts of the molecule. To address this issue, we present a new generation of SDE that would enable extensive enumeration of substituent property space in accordance with specific constraints defined by the user, and that would be able to account for up to four simultaneously varying substituent positions. Several optimization techniques allowed to bring complexity of this task from  $O(n^4)$  to approximately  $O(n^2)$ . In such case, with a built-in database of more than  $10^4$  building blocks for each substitution position, this leads to exploration of up to  $10^{16}$  virtual analogs in seconds, which allows to work with such virtual set of compounds interactively and greatly enhances the potential of encountering new compounds with the most favorable property profiles.

### 3. 「計算毒性学(Computational Toxicology)」の基本と、「計算毒性学」研究会の紹介 *Basics of "Computational Toxicology", and the introduction of "computational toxicology" workshop*

**湯田 浩太郎 Kohtaro Yuta**

インシリコデータ In silico data, Ltd.

「計算毒性学」の重要性は日々拡大しているが、複数の研究分野で構成される「計算毒性学」に関する研究環境は日本では十分に整っているとは言えない。このような現状を打破すべく、今回 C B I 学会内に「計算毒性学(Computational Toxicology)」研究会が設立された。このキックオフミーティングが C B I 大会のプレミーティングセッションとして開催される。本講演では、日本でも今後重要となる「計算毒性学」の概要について簡単にまとめて発表する。さらに、日本でも今後重要になる「計算毒性学」の概要について簡単にまとめて発表する。

### 4. 「計算毒性学(Computational Toxicology)とコンビナトリアルケミストリー」 *Computational Toxicology and combinatorial chemistry*

**高橋 孝志 Takahashi Takashi**

横浜薬科大学 Yokohama College of Pharmacy

コンビナトリアルケミストリーは創薬の HTS を支える基本技術となるものであり、その適用分野は化合物全般、さらには無機化合物等を含めて広範囲に展開されている。このコンビナトリアルケミストリー技術は創薬における薬理活性のみならず、毒性(安全性)スクリーニングにも適用可能である。これにより、その適用範囲は薬物のみならず、REACH 等の規制への対応が迫られる機能性化合物、さらには環境等への配慮が求められる農薬や様々な暴露性化合物等の新規開発を効率よく実施出来る。

計算毒性学(Computational Toxicology)で毒性が評価された化合物を、コンビナトリアルケミストリーにより関連化合物への拡大等を行い HTS に移行することで、従来以上の規模の数の化合物スクリーニングと最適化を効率よく実施出来るようになる。