

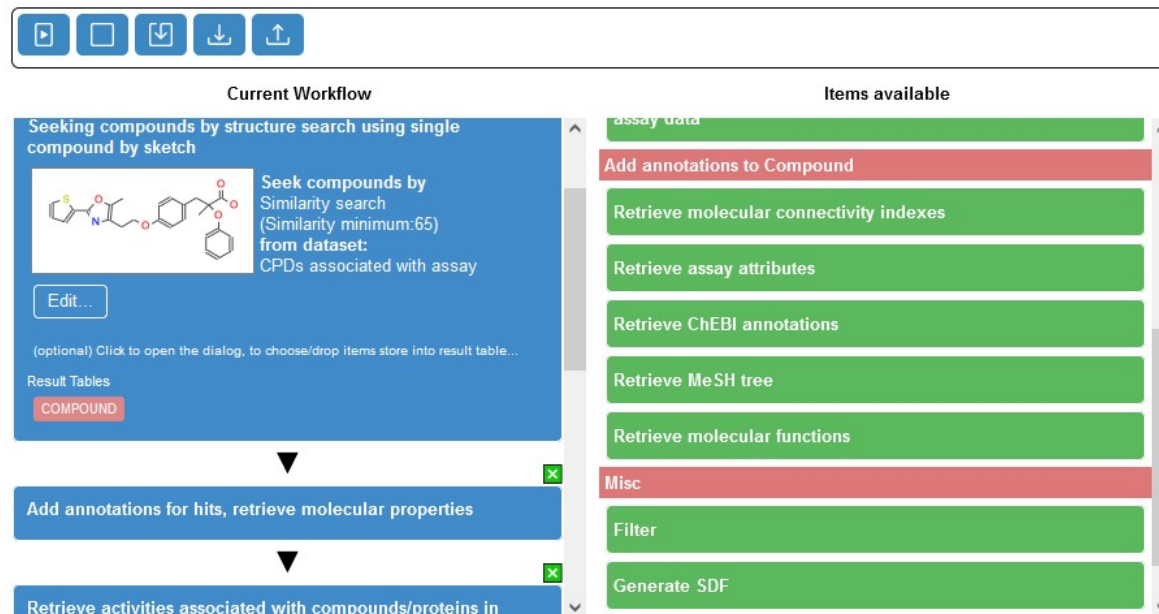


多様なデータを自在に取得するWorkflow と 意思決定支援ツール Elpis Map

株式会社ワールドフュージョン
技術営業部 木村 敏郎

Workflow

11.Target prediction by Chemical Structure



LSKB/Workflowとは

- LSKBユーザインターフェース(UI)にない検索を可能にするツール

**個別検索機能を部品化
複数部品を組み合わせ
簡単な操作手順**

→ UI上にない検索機能を構築

- **LSKBの持つデータベースをフル活用するための機能**
- 手順の定型化 → **処理手順自体の保存・再利用・共有機能搭載**
 - サンプルワークフローの提供
 - カスタムワークフロー作成サービス

事例紹介

1. PDBIDから活性値を収集
2. PatentIDから記載化合物の公知の活性値を収集

PDBIDから活性値を収集

PDBIDからタンパク質IDを特定して
アッセイ情報を収集、活性値が
pACT>5の化合物一覧を収集

PDBIDでDB
検索

処理対象とするタン
パク質IDを特定

PDBIDに対応する
リガンド分子を特定

アッセイ情報を検索
して活性値収集

フィルタ処理
(pACT>5)

結果の出力・加工
方法指定

(デフォルト：
テーブル表示)

SDファイル
TSVファイル
グラフプロット

Input multiple PDBIDs, and seek gene/protein identifier associated

PDB identifiers(s), case insensitive

1tou
1tow
2hnx
2nnq
2nnq

(optional) Click to open the dialog, to choose/drop items store into result table...

Result Tables

PDB_PROTEIN GENE/PROTEIN

Retrieve PDB ligands associated with PDBIDs preliminary loaded in workflow

☒ Replace list of compounds currently held, into retrieved ones

(optional) Click to open the dialog, to choose/drop items store into result table...

Result Tables

PDB_LIGAND COMPOUND

Retrieve activities associated with compounds/proteins in workflow processed preliminary, from LSKB integrated assay dataset

☒ Retrieve activities without target protein entry name

☒ Retrieve activities without P_ACT value

☒ Retrieve activities without ASSAY_TYPE

☒ Reject when DATA_VALIDITY_COMMENT is *NOT* empty

(optional) Click to open the dialog, to choose/drop items store into result table...

Result Tables

ACTIVITY_LIST GENE/PROTEIN

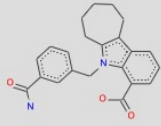
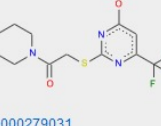
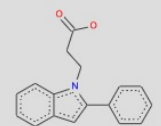
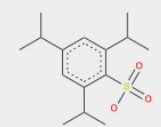
Define filtering condition to restrict output rows

Column pAct

Condition >

Value 5

PDBIDから活性値を収集（結果例）

Summary GeneProteinList Hit Molecules Activity Integrated PDB Proteins PDB Ligands				Summary GeneProteinList Hit Molecules Activity Integrated PDB Proteins PDB Ligands								
FILTERS				FILTERS								
Query Name contains Any string				AssayID = Numeric value								
Filter operation mode AND OR				Filter operation mode AND OR								
Action No actions available...				Action Select action...								
Page 1 of 1 Total 16 records 16 records, filter passed				Page 1 of 1 Total 26 records 26 records, filter passed								
Compound structures				Assay activities								
Query Name	Molecule LSKB ChemID	Molecule Name		AssayID	Compound	Target Protein	Data Source	Activity Values	Assay Type	pAct	pACT FABP4 HUMAN	
A list of LSKB ChemIDs	 1000396710	BDBM50248245		1021392	1000219129	FABP4_HUMAN	BioAssay 1305257	P_ACT = 6.80 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	6.80	6.80	
A list of LSKB ChemIDs	 1000279031	BDBM50152883		1021392	1000770471	FABP4_HUMAN	BioAssay 1305257	P_ACT = 5.85 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	5.85	5.85	
A list of LSKB ChemIDs	 1000770471	BDBM50177672		1021392	1145739160	FABP4_HUMAN	BioAssay 1305257	P_ACT = 7.52 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	7.52	7.52	
A list of LSKB ChemIDs	 1026361119	BDBM50063854		1021392	1070289277	FABP4_HUMAN	BioAssay 1305257	P_ACT = 7.00 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	7.00	7.00	
				1021392	1069668188	FABP4_HUMAN	BioAssay 1305257	P_ACT = 6.92 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	6.92	6.92	
				1027878	1000219129	FABP4_HUMAN	BioAssay 1312065	P_ACT = 6.66 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	6.66	6.66	
				1027880	1000219129	FABP4_HUMAN	BioAssay 1312067	P_ACT = 5.69 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	5.69	5.69	
				1037073	1001025101	FABP4_HUMAN	BioAssay 1322079	P_ACT = 6.98 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	6.98	6.98	
				1037073	1033726708	FABP4_HUMAN	BioAssay 1322079	P_ACT = 7.66 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	7.66	7.66	
				1037073	1033216284	FABP4_HUMAN	BioAssay 1322079	P_ACT = 7.80 STANDARD_TYPE = Ki	Binding	7.80	7.80	

PatentIDから記載化合物の公知の活性値を収集

特定の部分構造を持つ、指定したPatentIDに関連する化合物を集め、アッセイ情報から活性値を収集する

化合物部分構造検索

PatentIDで関連化合物を収集

検索結果の積集合を取得

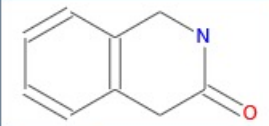
アッセイ情報を検索して活性値を収集

収集したアッセイ中の化合物一覧表を構築

結果の出力・加工方法指定

(デフォルト：
テーブル表示)

Seek compounds by structure search using single compound by sketch



Seek compounds by Substructure search from dataset: CPDs associated with assay

Edit...

(optional) Click to open the dialog, to choose/drop items store into result table...

Result Tables

COMPOUND

Enter list of Patent IDs into the textbox below.

US-9051279-B2

Result Tables

COMPOUND

Intersect hits by LSKB ChemID.

Result Tables

COMPOUND

Retrieve activities associated with compounds/proteins in workflow processed preliminary, from LSKB integrated assay dataset

- ☒ Retrieve activities without target protein entry name
- ☒ Retrieve activities without P_ACT value
- ☒ Retrieve activities without ASSAY_TYPE
- ☒ Reject when DATA_VALIDITY_COMMENT is *NOT* empty

(optional) Click to open the dialog, to choose/drop items store into result table...

Result Tables

ACTIVITY_LIST GENE/PROTEIN

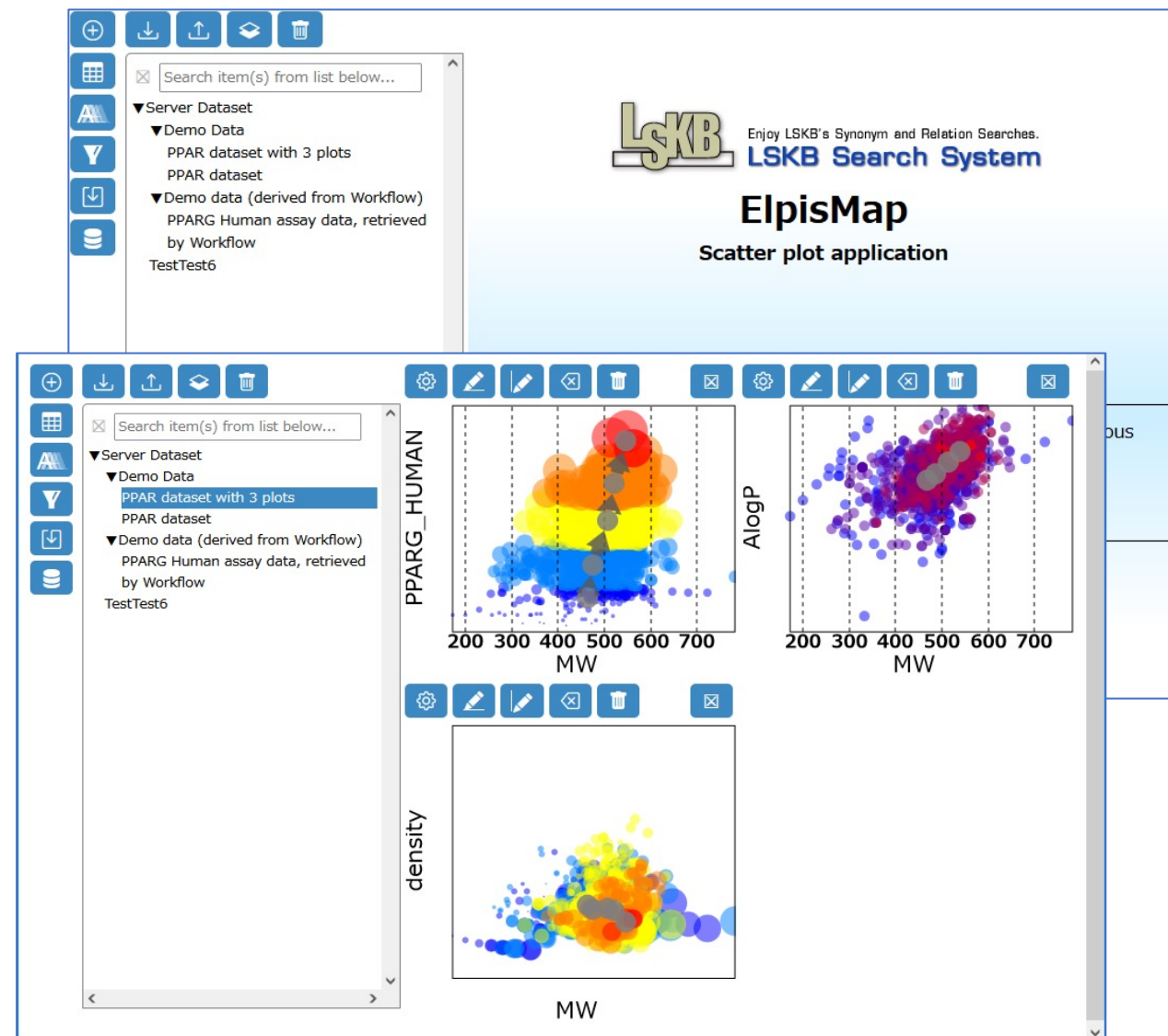
ion LSKB

提供する組み込み済み ワークフロー一覧

Workflow Storage	
PRE-DEFINED	USER-DEFINED
1.Activity Finder from target ID	
2.Activity Finder Example: actives for human p38	
3.Annotation Finder	
4.Target prediction from LSKBChemID	
5.Activity collection from PDB ID	
6.SDF file preparation for active chemicals from Protein	
7.Chemical Finder Ex.1 :related MoA	
8.Chemical Finder Ex.2 :from EC number in human	
9.Chemical Finder Ex.3 from Protein Classification in Rat	
10.Activity collection from Taxonomy ID	
11.Target prediction by Chemical Structure	
12.Ligand table from PDB ID	
12.(Modified) Ligand table from Protein	
13.Activity collection for ElpisMap by target ID	
14.Seek Gene/Protein by identifiers	
15.Seek Compoundn by LSKB ChemID, then Generate SDF	
16.Seek Compoundn by Structure Search	
17.Activities from target identifier with compound list	

on LSKB

意思決定支援ツール Elpis Map



HTSデータの視覚化により、GO, No-Go, No-Needを判断

しやすくする意思決定支援ツール

- HTSなどで得られたデータの解析手法
- 化合物をMWなどのパラメータで抽象化して散布図を作成
 - 活性などのデータ値でカテゴリ分類し、カテゴリ重心を描画
 - カテゴリ重心の移動傾向から全体の傾向を分析

Ref: MEDCHEM NEWS 28(3) 127-131(2018)

HTSデータの視覚化により、GO, No-Go, No-Needを判断

しやすくする意思決定支援ツール

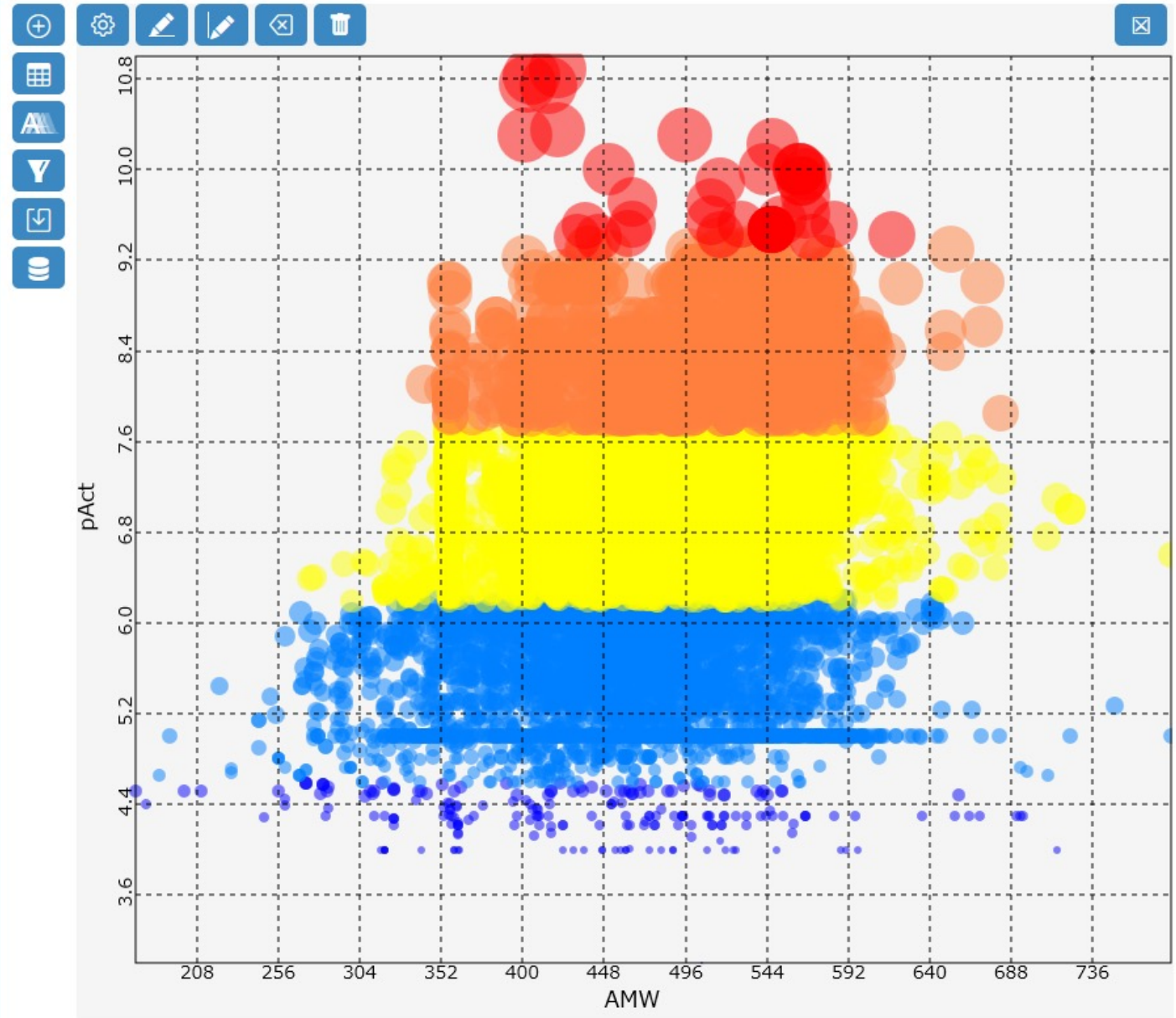
- HTSなどで得られたデータの解析手法
- 化合物をMWなどのパラメータで抽象化して散布図を作成
 - 活性などのデータ値でカテゴリ分類し、カテゴリ重心を描画
 - カテゴリ重心の移動傾向から全体の傾向を分析

Ref: MEDCHEM NEWS 28(3) 127-131(2018)

HTSデータの視覚化による 断

しやすくする意思決定支援

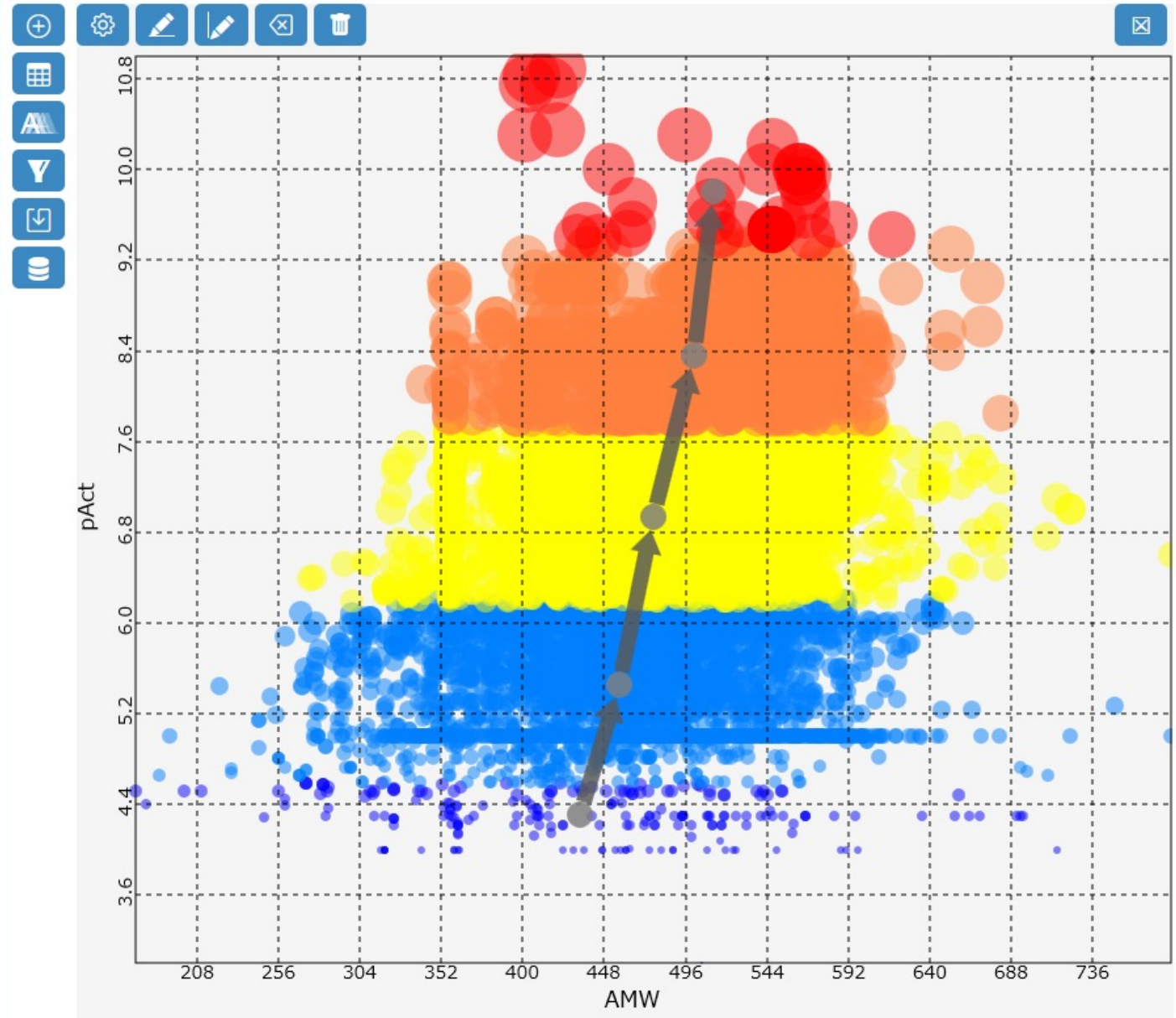
- HTSなどで得られたデータ
- 化合物をMWなどのパラメ
 - 活性などのデータ値でカテ
 - カテゴリ重心の移動傾向が



HTSデータの視覚化による 断

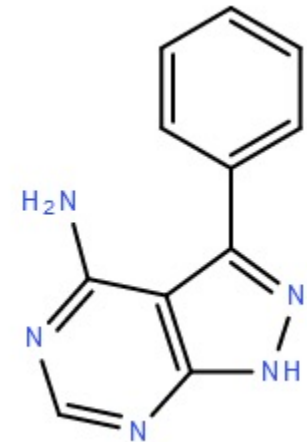
しやすくする意思決定支援

- HTSなどで得られたデータ
- 化合物をMWなどのパラメータで分類
 - 活性などのデータ値でカテゴリー分け
 - カテゴリー重心の移動傾向が



ElpisMap利用例

- PIK3 アイソフォームは炎症および癌のプロセスへの関連が知られている
 - *Thyroid Res.* 2012 Dec 21;5(1):22. doi: 10.1186/1756-6614-5-22.
- ターゲット蛋白質
PK3CA_HUMAN, PK3CB_HUMAN
PK3CG_HUMAN, PK3CD_HUMAN
- 特定の部分構造を持つ化合物に着目
- 上記タンパク質に対するアッセイ結果を収集して、
関連化合物の特徴量－活性値の傾向を評価



Workflowツールを利用したデータ準備

注目している部分構造を持つ化合物の検索

ターゲットたんぱく質の指定

ターゲットたんぱく質と化合物双方を考慮したアッセイデータ検索

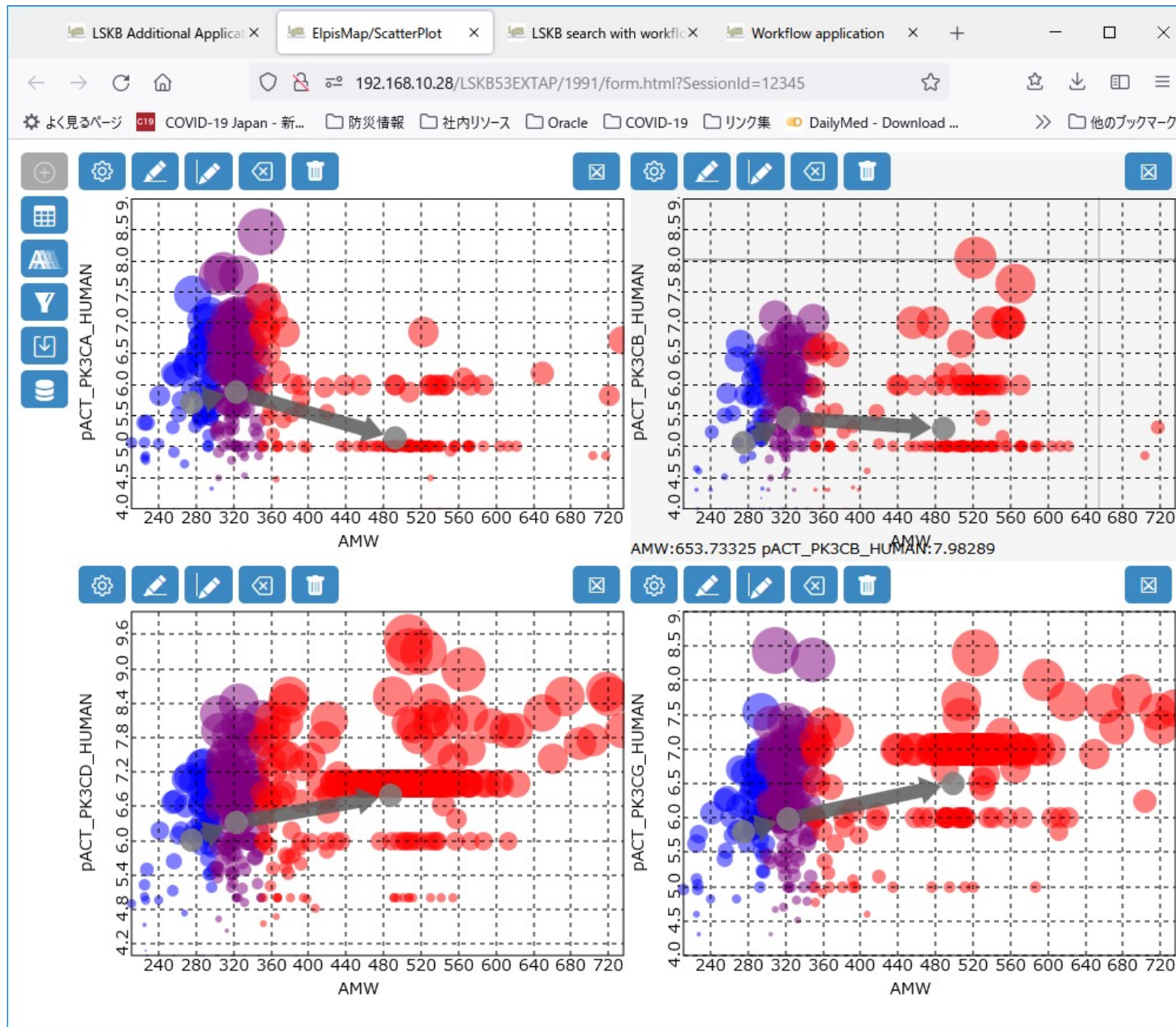
アッセイデータ中の化合物の収集

化合物の特徴量の計算・検索

表形式ファイル、およびプロット図作成を指示

ElpisMap作図例

- 横軸(X)、カテゴリ分類にMW
- 縦軸(Y)、描画点サイズに活性値
- 4種の活性データに関する4つのプロットを同一画面上に表示
- ElpisMapカテゴリ重心表示
- 下段のPIK3D、PIK3Gに対しては、分子量増大において活性が上昇し、化合物セットはこれらターゲットに有効であると示唆される
- 上段のPIK3CA、PIK3CBに対しては、分子量増大において活性が低下、更なる構造展開で活性の向上が困難であることが示唆される

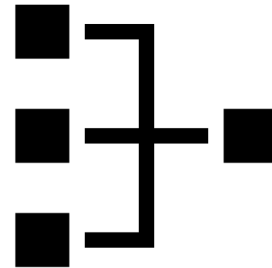


公共データと自社データの比較で意思決定を支援

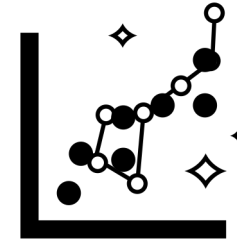
LSKB Data



Workflow



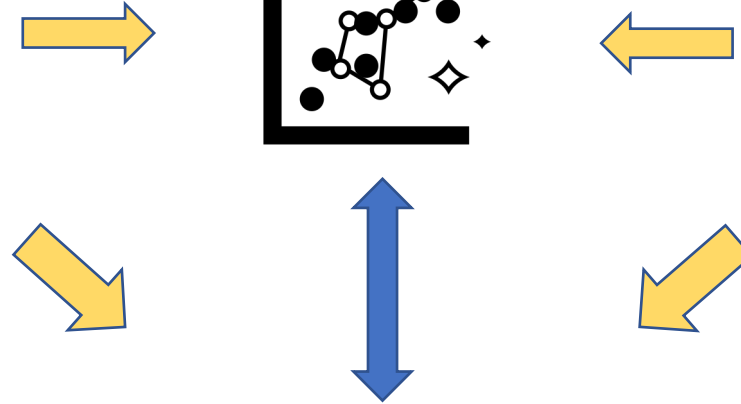
Elpis Map



In House Data



Descriptor追加
(MOE)



まとめ

• Workflow

- 必要な処理を組み合わせた定型処理を簡単に構築
- 同一処理の再実行・類似処理の構築・再利用
- 複数ユーザで定型処理を共有
 - **データベースコンテンツを最大限に利用可能**
- LSKBユーザ様には希望する機能を組み込んだワークフローを構築

• ElpisMap

- 任意データを元に簡単な操作で作図
- データ全体の傾向から**GO/NO-GO/NO-NEED判定に利用可能**
- Workflowと連携 → 活性値データを利用した処理・作図が容易
- ファイル保存機能で複数ユーザで作図結果を共有
 - **化合物・活性値の関係性の分析が容易に**