

BIOVIA DISCOVERY STUDIOでの X線結晶解析

データシート

X線結晶解析は、タンパク質、核酸などの分子構造の決定プロセスで広く使用されている技術です。この実験方法は、受容体へのリガンド結合などの複雑な分子間相互作用の理解を深めるためによく使用されます。BIOVIA Discovery Studioのモデリングツールは、X線実験から生成される複合体構造データの解釈を支援するように設計されています。BIOVIA Discovery Studioは、タンパク質-リガンド複合体の構造モデルを構築して精密化することに加えて、電子密度マップを生成して可視化したり、X線構造の精密化タスクを実行したり、リガンドを自動的に有効な電子密度にフィッティングさせることができます。BIOVIA Discovery Studioは、XPROLIGタイピングエンジンを使用して、全自動で高いパラメータ推定精度を持ったトポロジーとパラメータを割り当てることができます。

ソリューション

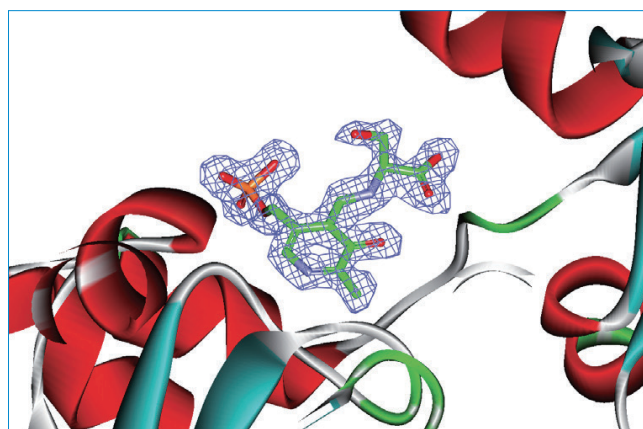
高いアフィニティで生物学的ターゲットと選択的に相互作用するように設計された新薬候補の結合性を検証するために、X線結晶解析データは日常的に収集されています。タンパク質-リガンド複合体の構造を解明することで、研究者はバーチャルスクリーニング技術を使用して大規模なリガンドライブラリを検索し、選択した受容体に適した薬物になり得る潜在的な結合候補を探すことができます。構造ベースの手法は、従来のハイスループットスクリーニングよりさらに効率が高いことを幾度となく証明してきました。X線結晶解析実験は、構造ベースの創薬プロセスの不可欠な要素になり、今後も新薬開発のさまざまな段階で重要な役割を果たすでしょう。

BIOVIA Discovery Studioは、X線精密化プロセスで使用される一連のコンポーネントとプロトコルを提供します。BIOVIA Discovery Studioは、プラットフォームとしてのBIOVIA Pipeline Pilotと主要なX線エンジンであるCNX (Crystallography and NMR Explorer)を統合し、ワークフロー開発と適切なデータ管理の機能を提供します。これらのX線機能は、真のプラグ・アンド・プレイ環境を実現するX線ワークフロー開発の次世代テクノロジーです。

電子密度マップの生成

- 分子構造および対応するX線反射データから次のような電子密度マップを生成します。
- マップモデル
- アニール・オミット・マップ
- コンボジット・オミット・マップ
- マップ生成パラメータをカスタマイズします。
- 反射データ範囲の定義を調整します。
- 反射データのテストセットを最適化します。
- CHARMMベースのXPROLIGを使用して、複数の方法の分子タイピングを自動的に実行します。
- クライアント側のインタラクティブツールを使用して、新

しく作成された電子密度マップにリガンド座標をフィッティングします。



水分子の検出

- 非占有電子密度領域を自動的に探し、カスタマイズ可能な距離とジオメトリ閾値に基づいて水分子を検出します。
- 座標とB-factorの最適化により、新しく配置した水分子を精密化します。
- 最終的な溶媒和系の電子密度マップを生成します。

リガンドの配置

- 非占有電子密度領域にリガンドを自動的に配置します。手順は次の通りです。
 - 部位検索：非占有電子密度領域を検出してランキングすることで、想定されるリガンドの位置を探します。
 - コンフォメーション検索：リガンドコンフォメーションを生成し、電子密度へのフィッティングに基づいてコンフォメーションをランキングします。
 - 真空間精密化：真空管フィッティング技術を使用して電子密度への全体的なフィッティングを向上させることで、リガンドの位置を自動的に最適化します。
- 複数のリガンド分子が結合すると推測される単一の受容体に、複数のリガンド分子を正確に配置します。

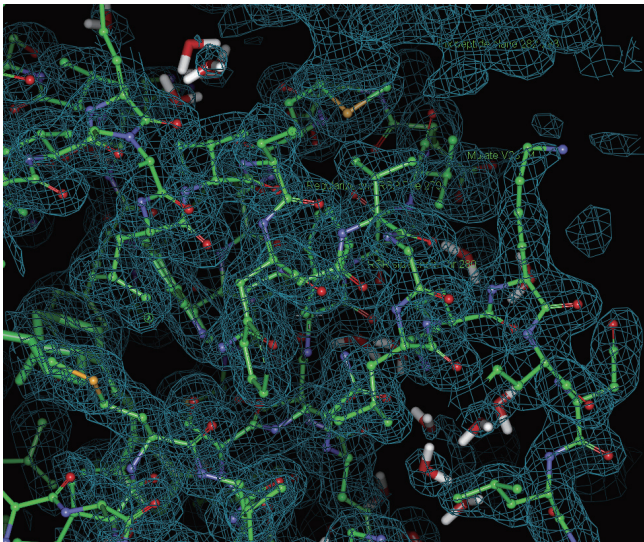
連続的な精密化の実行

- 次のような手順で、分子構造の徹底的な精密化を行います。
 - 剛体構造最適化
 - シミュレーテッドアニーリング
 - 座標最適化
 - グループ占有率最適化
 - 個別占有率最適化
 - グループB-factor最適化
 - 個別B-factor最適化
 - 残基B-factor最適化
 - 電子密度マップの生成

- 実験に合わせてカスタマイズした精密化手法を作成します。

モデル分子の検証

- さまざまな構造検査を実行して、タンパク質構造の整合性を確認できます。
- 高分解能結晶構造から収集した既知の値からの偏差をモニターできます。
- 部分的に精密化されたモデル、完全に精密化されたモデル、高分解能タンパク質モデルのいずれかを選択できます。



機能

- 半自動化されたインタラクティブなツールを使用して、結晶構造決定のモデル構築ステージをスピードアップできます。
- ローターライブラリに基づいて選択した残基の側鎖コンフォメーションを手動で設定できます。
- 原子、水分子、または残基を手動で追加して、X線構造を精密化できます。ほかにも次の機能があります。
 - 二面角に関するグリッド検索
 - 二面角の実空間勾配の精密化
 - モンテ・カルロ・フィッティング
- コンフォメーションの操作、アミノ酸の変異、電子密度フィッティングを実行できます。
- 3Dタンパク質構造内のさまざまな側鎖コンフォメーションを検索し、その適合性を評価します。

サンプルプロトコル

- 連続的な分子置換とX線精密化
- CNXスクリプトから新しいBIOVIA Pipeline Pilotコンポーネントを構築

- 結晶隣接の生成
- タンパク質-リガンド複合体の完全な構造決定プロセス
 - 分子置換と精密化
 - CHARMMベースのリガンド分子最適化
 - リガンド分子の配置と精密化
 - 水分子の検出と精密化

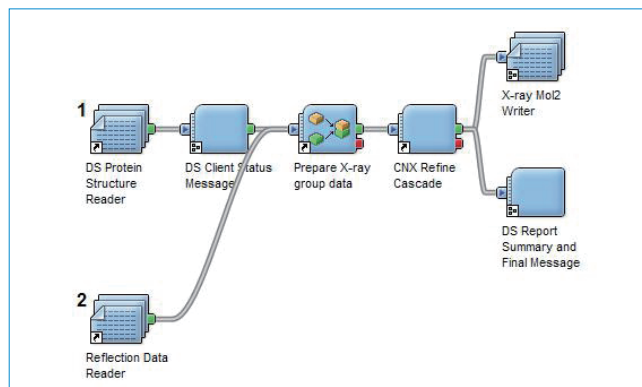
統合

CNX

- X線解析/NMR分光データの分子力学、分子動力学、およびエネルギー最適化計算を統合します。
- 巨大分子構造の決定において最も一般的に使用されているアルゴリズムのための柔軟で複合的な階層的手法を提供します。
- 広く使用されているX-PLORプログラムとCNSプログラムの機能を拡張します。

BIOVIA Pipeline Pilot

- 業界標準のデータパイプライン手法。
- スクリプトを編集することなくX線精密化ジョブを開発。
- 「プラグ・アンド・プレイ」によって新しいワークフローを作成できる柔軟性。
- 複雑なプロセスの自動化。
- DSクライアントと緊密に統合されたクライアント/サーバアーキテクチャ



その他の機能

プロテインデータバンク

- 高分子構造決定のための情報交換の標準的方法。
- 特定のクエリーを含むプロトコルによってPDBデータバンクをマイニング
- X線アプリケーション、フラグメント・ベース・デザイン、構造ベースデザインなどに特化したプロトコルを使用して検索。

ダッソー・システムズの**3D**エクスペリエンス・プラットフォームでは、**11**の業界を対象に各ブランド製品を強力に統合し、各業界で必要とされるさまざまなインダストリー・ソリューション・エクスペリエンスを提供しています。

ダッソー・システムズは、**3D**エクスペリエンス企業として、企業や個人にバーチャル・ユニバースを提供することで、持続可能なイノベーションを提唱します。世界をリードするダッソー・システムズのソリューション群は製品設計、生産、保守に変革をもたらしています。ダッソー・システムズのコラボレーティブ・ソリューションはソーシャル・イノベーションを促進し、現実世界をより良いものとするためにバーチャル世界の可能性を押し広げています。ダッソー・システムズ・グループは140カ国以上、あらゆる規模、業種の約19万社のお客様に価値を提供しています。より詳細な情報は、www.3ds.com (英語)、www.3ds.com/ja (日本語)をご参照ください。

