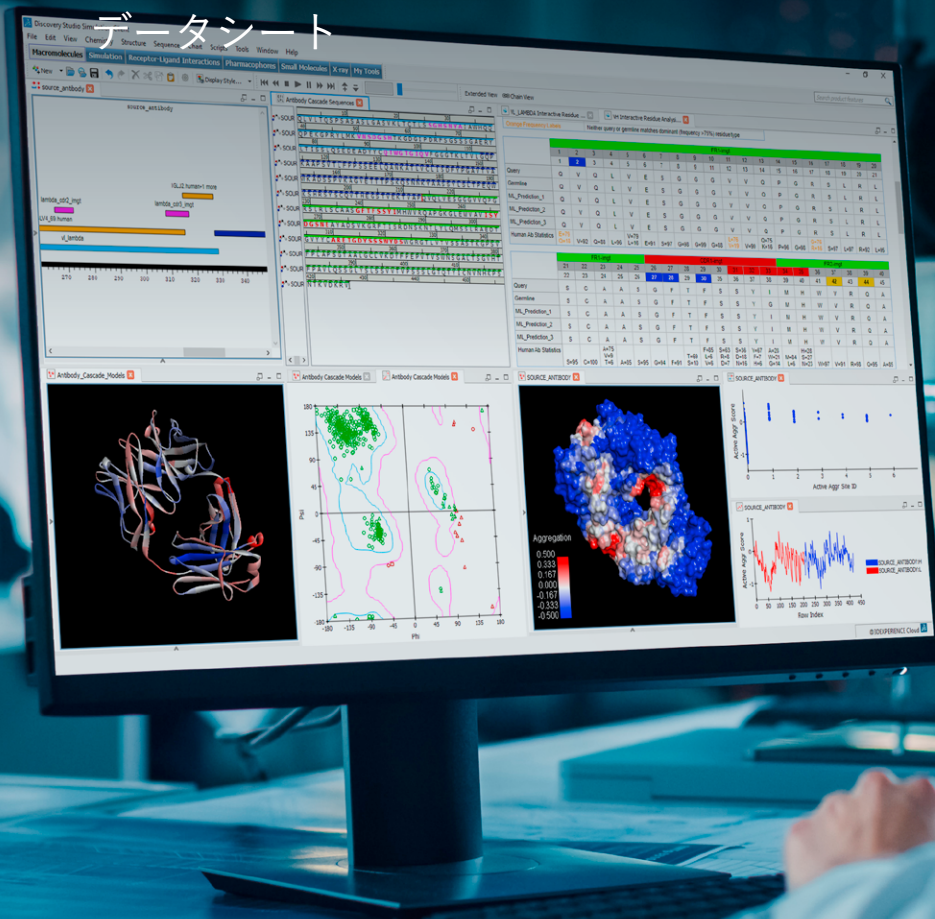


# BIOVIA DISCOVERY STUDIO®

## 概要 データシート



BIOVIA Pipeline Pilot™上に構築されたDiscovery Studio®は、ライフサイエンスにおける創薬研究のための、最も包括的な3Dモデリング・シミュレーションのアプリケーションとして、独自の地位を築いています。BIOVIA Discovery Studio®は、30年以上にわたるピアレビュー研究と世界水準のin silico技術を単一のインターフェース内に統合し、包括的な科学ツールセットを提供することにより、バイオ医薬品や低分子医薬品の初期段階の創薬をサポートします。

## BIOVIA DISCOVERY STUDIO®の内容

- **包括的な研究ポートフォリオ**：初期段階における創薬標的の同定やリード化合物の同定・最適化から、前臨床段階の製剤開発まで、創薬プロセスのニーズに応えます。
- **成熟した科学技術**：ハーバード大学、マサチューセッツ工科大学（MIT）およびカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の学术界のリーダーたちによって考案され、世界中であらゆる業界や学会の科学者達に活用されている、実証・検証済みの手法に基づいています。
- **協働的な科学技術**：CHARMm、NAMD、MODELER、ZDOCK、GOLD等の高度なモデリングソフトウェアと連携します。

## 包括的な研究ポートフォリオ Protein

### タンパク質のモデリングおよび開発：

- BLASTおよびPSI-BLASTを使用して、ローカルデータベースやアメリカ国立生物工学情報センター（NCBI）のデータベースで配列類似性検索を行います。
- タンパク質の配列について、様々な特徴・モチーフによる予測、および生物物理学的特性に関する計算を行います。
- 翻訳後修飾（PTM）が生じやすい部位を予測します。
- 市場をリードするMODELLERホモロジーモデリングアルゴリズムにより、標的タンパク質の高品質な3Dモデルを、その配列を元に生成します。
- CHARMmベースのLOOPERアルゴリズムを使用して、ループ構造の系統的なサンプリングおよび精密化を行います。
- ChiRotorのCHARMmベースのアルゴリズムを使用して、アミノ酸の側鎖の配置を最適化します。

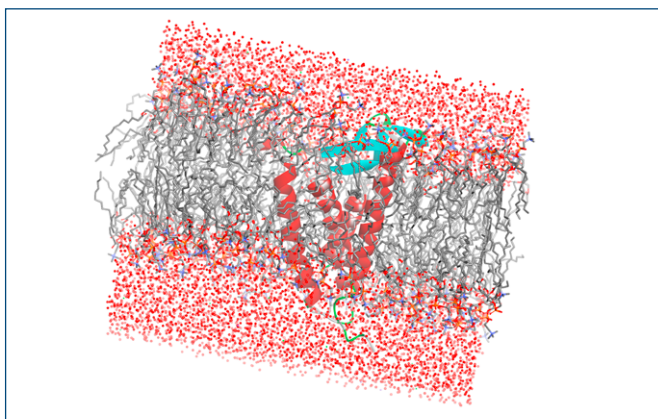


図1：露わな膜（explicit membrane）内の溶媒和された膜タンパク質

- 包括的なタンパク質構造調整ツールセットを使用して、分子動力学・ドッキング研究のためにタンパク質構造を準備します。
  - 不確実な構造や余計な水分子を排除
  - 欠失している原子や残基を特定・追加し、さらなる精密化を実行
  - 最適な相互作用のために、滴定可能なアミノ酸のpKaを予測し、設定したpHでプロトン化

- タンパク質のイオン化、等電点やその他のタンパク質特性について、迅速かつ正確に計算します。
- ZDOCKによるタンパク質-タンパク質ドッキング研究を実施し、ポーズを改良して、結合相手との相互作用を検討します。
- アミノ酸に対する組み合わせ的な変異導入を行い、pH依存性と熱的効果を考慮しながら、タンパク質の安定性および結合親和性に対する変異の影響を検討します。
  - アラニンスキャンのように一つの残基に変異を導入することも、選択された複雑な組合せ等で変異を導入することも可能
  - 予測される変異の影響や、変異がどのように構成されるのかについて、明確な結果を出力
- 機械学習アプリケーションで使用するために、タンパク質の特徴および配列記述子を計算することができます。

### 抗体の設計およびモデリング：

- カスタムのナンバリングスキーム、または広く利用されているナンバリングスキーム-IMGT、Kabat、ChothiaやHonegger等-に基づき、抗体の配列のドメインおよび相補性決定領域（CDR）の特定・アノテーションを行います。

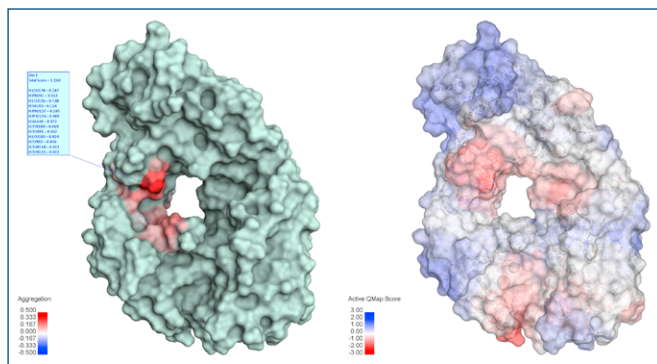


図2：抗体構造の、残基詳細付きの凝集スコア表面（左）とCharge QMap表面（右）

- 一連の軽鎖・重鎖の配列から、高品質な完全長の3D抗体、FabまたはFv領域の構造を生成します。
  - 自動モデリングカスケードにより、精密なループを有する抗体モデルを、容易かつ迅速に生成
  - 精選されたタンパク質構造データベース（PDB）の抗体テンプレートデータベースに基づくテンプレート
- 専用ツールを使用して、二重特異性および単鎖可変領域フラグメント（scFv）抗体モデルを構築します。
- 開発に適しているか否かについて、早期の段階で迅速に評価するために、溶解性、粘度やDevelopability Index（DI）等の、タンパク質の製剤化にとって重要な生物物理学的特性の計算を行います。
  - 相対粘度スコアを表面電荷法（SCM）により予測
  - DIは、抗体の凝集傾向について格付けを行う指標であり、その算出は、凝集傾向スコア（AggMap）および全電荷特性に基づいて行われる

- 機械学習モデルによって、一般的な添加剤（ソルビトール、サッカロース、トレハロース、プロリン、アルギニン塩酸塩や塩化ナトリウム [NaCl]）の選択的相互作用を予測することにより、抗体製剤を改良します。
- 抗体-抗原複合体を作製し、親和性改善研究を行うことにより、結合の改良について検討します。
- ヒト化変異について予測を行うことにより、抗体の安定性や有効性を損なうことなく、免疫原性を低下させます。
  - 変異導入の対象となる残基を、ヒト生殖細胞系列遺伝子の配列や、NCBIによる頻度の統計結果に基づいて提案
  - ヒト化構造を自動的に生成し、詳細な解析を行うことが可能

### シミュレーション：

- 最高クラスのシミュレーションプログラムであるCHARMmおよびNAMDを使用して、GPU・CPU上でエネルギー最小化および分子動力学（MD）シミュレーションを実行します。
  - CGenFF、charmm36やCHARMm等の、多様な力場をサポート
- DMol<sup>3</sup>およびCHARMmを用いた、量子力学/分子力学（QM/MM）によるハイブリッドな手法を利用して、電子特性を検討します。
- MDトラジェクトリーを視覚化し、解析することにより、立体配座挙動を把握し、構造的特性を検討します。
- 効率的なMulti-Site Lambda Dynamics（MSLD）ワークフローにより、1回のGPUシミュレーションで、コンビナトリアルライブラリー全体の相対的結合自由エネルギーを算出します。
  - 自由エネルギー摂動法を最大20倍上回る効率性
  - 早期のリード最適化における大規模な同族化合物の化学空間の探索を行う本科学手法は、大規模に評価されています
- NAMDまたはCHARMm（GPU）を使用して、自由エネルギー摂動法（FEP）によるシミュレーションを行い、複数のリガンドペア間の結合の相対的自由エネルギーを計算します。
  - 自由エネルギーの前進（Forward）時と後退（Reverse）時の推定値を算出
  - 終状態近傍で幅を狭めるカスタムのラムダスケジュールにより、精度を向上
- MDシミュレーションのために、露わな膜-タンパク質の溶媒和システムを作成します。
  - 予め平衡化計算された均一な脂質二重層、または複雑で不均一な脂質組成等のカスタマイズされた脂質ボックスによる溶媒和

### 構造およびフラグメントに基づく設計：

- プロジェクトや利用可能なデータに応じ、広範なツールを用いて、リガンドおよびフラグメントのバーチャルスクリーニングを行います。
  - 利用する手法は、CHARMmベースのCDOCKERワークフロー、ホットスポットベースのLibDock、Ludi、Multiple Copy Simultaneous Search（MCSS）およびファーマコフォアベースの手法

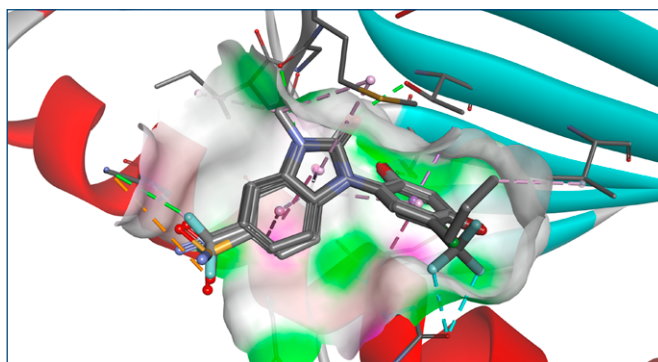


図3：MSLDシミュレーション用にHsp90結合部位内で1つのコアおよび2つの部位により定義されたコンビナトリアルライブラリー

- お客様ご自身でインストールしたケンブリッジ結晶学データセンター（Cambridge Crystallographic Data Centre）のGOLDと連動し、ドッキング計算を実施できます。
- 標準的な医薬品の化学反応変換と市販の試薬を使用して、in situリード最適化を行います。
- 市販化合物に由来する分子フラグメントを用いたスクヤフォールドホッピングやin situ Rグループ置換により、新たなアイデアを構想します。
- CHARMmベースのMM-PBSAまたはMM-GBSAの手法により、迅速かつ正確に結合エネルギーを算出します。
- 望ましい、望ましくない、および満たされていない非結合相互作用のモニターの包括的なセットを利用して、相互作用する重要な残基を同定することにより、スクリーニング結果の充実性を高めます。
  - 非結合相互作用の基準を、望み通りにカスタマイズすることが可能
- 経験的およびエネルギーベースのスコアリング関数と、標準的な定量的構造活性相関（QSAR）、フィンガープリントおよび量子力学ベースの記述子を組み合わせ、高度な予測モデルを作成します。

## ファーマコフォアおよびリガンドベースの設計：

- 市場をリードするCatalystファーマコフォアエンジンにより、以下のデータから3Dファーマコフォアを自動生成します：
  - 活性低分子リガンド（不活性データ、小規模・大規模データセットによる定性的、定量的モデル）
  - 受容体の結合部位
  - 受容体-リガンド複合体

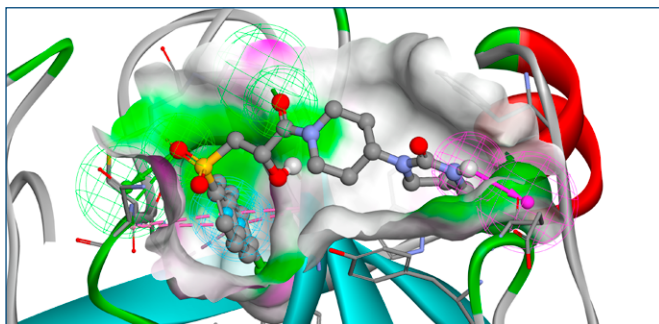


図4：受容体-リガンド複合体による相互作用ファーマコフォアと非結合の特徴認識との一致

- 解析を容易にするために、詳細な指標、混同行列およびROCプロットによる強力なモデル検証を行います。
- 強かつ柔軟なファーマコフォア-リガンドのフィッティング手法により、強固なスクリーニング研究を実施します。
  - ファーマコフォアへのリガンドの様々なマッピングについて検討
  - 各分子について、最も適合性が高いファーマコフォアに焦点を合わせ、柔軟に特徴を組み合わせてリガンドライブラリーをスクリーニング
  - リガンドを様々なファーマコフォアでマッピングし、プロファイリング、最適な特徴またはFitValueを判定
- 事前に生成されたリガンド立体構造のデータベースを構築・検索します。
- scPDBから構築されたPharmaDBの受容体-リガンドファーマコフォアモデルのリポジトリを利用し、非標的活性および薬物の転用について検討します。
- 反応またはマルクーシュ構造に基づくコンビナトリアルライブラリーを列挙します。
- パレート最適化、クラスタリング、多様性および類似性解析により、ライブラリーの選定を最適化します。

## 薬物動態特性および毒性：

- 物理化学、トポロジー、電子的、幾何学的、フィンガープリントおよび量子力学に基づく何百もの記述子、ならびに物理学に基づくエネルギー特性について計算を行います。
- ベジアン、再帰分割分析、PLS、遺伝的アルゴリズム、3D Field-Based QSAR等の予測統計モデルを作成します。

- Matched Molecular Pairs変換を特定し、アクティビティクリフについて検討します。
- 血脳関門の透過性、ヒト腸管での吸収、水溶解度、肝毒性、CYP2D6、AMES試験、ラットの経口毒性試験のLD50値等を含む予測モデルにより、ADMET安全性プロファイル（吸収、分布、代謝、排泄および毒性）の評価を行います。
- Ames試験における変異原性、齧歯類における発癌性、皮膚刺激性・感作性、眼刺激性、好気性生分解性等の、低分子化合物の毒性および環境への影響の評価について計算を行います。

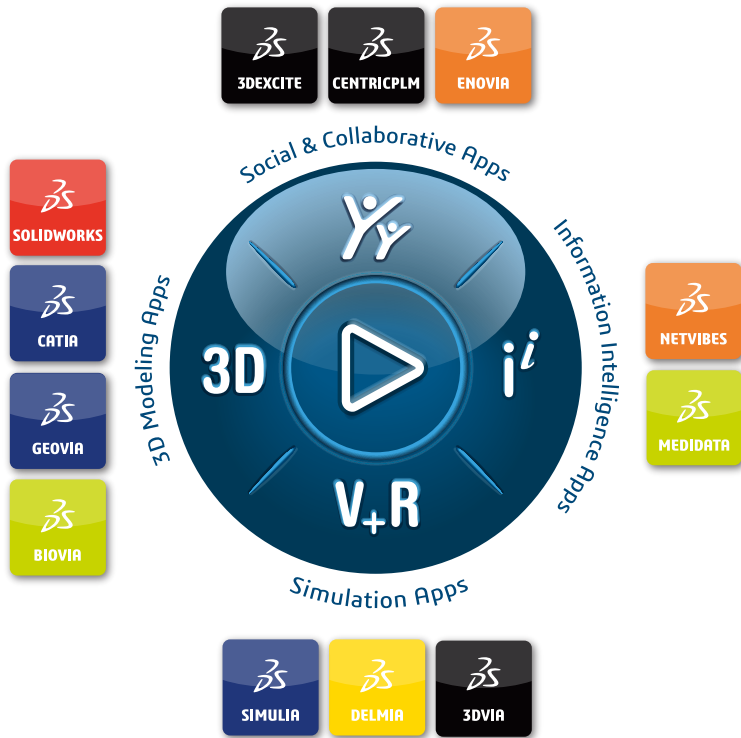
## 成熟した科学技術

BIOVIA DISCOVERY STUDIO®は、30年以上にわたるピアレビュー科学研究に基づいて作られ、世界中であらゆる業界や学会の科学者達により検証されています。BIOVIAの [データベース](#) で、何万本もの索引付き参考文献をご検索いただけます。

## 協働的な科学技術

- CHARMm**：力場ベースのシミュレーションに使用（CPU版およびGPU版の両方のエディションで提供されています）
- NAMD**：力場ベースのシミュレーションに使用（CPU版およびGPU版の両方のエディションで提供されています）
- MODELER**：タンパク質のホモロジーモデリングに使用
- BLAST+**：配列検索に使用
- GOLD**：タンパク質-リガンドドッキングに使用
- ZDOCK**：タンパク質-タンパク質ドッキングに使用
- Catalyst**：ファーマコフォアモデリングに使用
- AggMap**および**SCM**：タンパク質の凝集および粘度の予測に使用

詳細を見る



**Our 3DEXPERIENCE® platform powers our brand applications, serving 12 industries, and provides a rich portfolio of industry solution experiences.**

Dassault Systèmes, the 3DEXPERIENCE Company, is a catalyst for human progress. We provide business and people with collaborative virtual environments to imagine sustainable innovations. By creating ‘virtual experience twins’ of the real world with our 3DEXPERIENCE platform and applications, our customers push the boundaries of innovation, learning and production.

Dassault Systèmes’ 20,000 employees are bringing value to more than 270,000 customers of all sizes, in all industries, in more than 140 countries. For more information, visit [www.3ds.com](http://www.3ds.com).

**Europe/Middle East/Africa**  
 Dassault Systèmes  
 10, rue Marcel Dassault  
 CS 40501  
 78946 Vélizy-Villacoublay Cedex  
 France

**Asia-Pacific**  
 Dassault Systèmes K.K.  
 ThinkPark Tower  
 2-1-1 Osaki, Shinagawa-ku,  
 Tokyo 141-6020  
 Japan

**Americas**  
 Dassault Systèmes  
 175 Wyman Street  
 Waltham, Massachusetts  
 02451-1223  
 USA



©2021 Dassault Systèmes. All rights reserved. 3DEXPERIENCE, the Compass icon, the 3DS logo, CATIA, BIOVIA, ENOVIA, NETVIBES, MEDIDATA, CENTRIC PLM, 3DEXCITE, SIMULIA, DELMIA, and LIVE are commercial trademarks or registered trademarks of Dassault Systèmes, a French “société européenne” (Versailles Commercial Register # B 322 306 440), or its subsidiaries in the United States and/or other countries. All other trademarks are owned by their respective owners. Use of any Dassault Systèmes or its subsidiaries trademarks is subject to their express written approval.