

Discovery Studio 3.5 新機能 (2013年10月リリース)

プロジェクトの構想から開発候補化合物の選択まで、Discovery Studio は、研究者が直面するモデリングの課題に対処するため、実績ある計算科学テクノロジーの最も包括的なポートフォリオを提供し続けます。簡単に操作できるクライアントインターフェースが用意された Discovery Studio は、Windowsおよび Linux 環境上で利用できます。さらに、市場をリードするアクセルリスの Pipeline Pilotプラットフォーム上に構築されているため、サードパーティ製アプリケーションの迅速な統合や定期的実施する作業の自動化はもちろん、共同研究者へのモデルの配布も容易です。これらの機能により、極めて効率性の高い包括的なモデリング環境を実現しています。

● 新しい低分子関連技術:

- 既存薬の再利用や副作用研究のための新しいリガンド・プロファイリング・データベース
- 新しいin-situ FBDDリード化合物最適化ツール
- 新しいin-situ FBDD骨格変換ツール
- 新しいMMPベースのActivity Cliffs分析

● 新しいバイオセラピューティクス技術:

- タンパク質-タンパク質凝集性向のランク付けに利用可能な新しい開発可能性インデックス(Developability Index)計算機能
- 新しいpH依存の変異エネルギー計算機能

● パートナーの技術:

- CHARMM c36b2
- MODELER 9v10

● 可視化とパフォーマンス:

- 受容体-リガンド表面の描画機能を強化
- 無償版のDS Visualizerの機能を強化
- 無償の3DプラグインであるDS ActiveXコントロールの機能を強化

● プラットフォーム:

- DS3.5ではPipeline Pilot 8.5 Collection Update 3をサポート

新技術 - リガンド設計

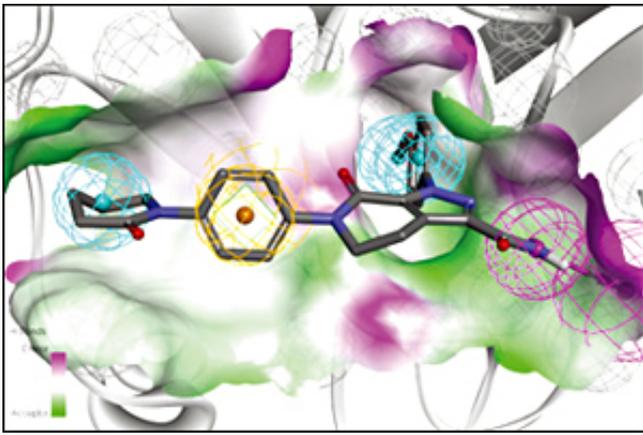
■ リガンド・プロファイリング・データベース

PharmaDBを使用して生理活性リガンドをプロファイリングする事により、医薬品の有害反応や副作用、既存薬の再利用研究に活用できます。PharmaDBはストラスブール大学のDidier Rognan博士と共同で作成および検証されたもので、7,687ものタンパク質-リガンドX線構造から収集された、構造ベースの受容体-リガンド・ファーマコフォア・コレクション(139,482エントリ)を利用しています。これは、知られている限りでは最大の数を誇るものです。また、ファーマコフォアモデルをカスタマイズしてデータベースを作成したり拡張したりできるツールもご用意しています。

図 1: Factor Xa[PDBコード2P16]におけるアピキサバン(BMS-562247)の結合様式から導出した、検証済み受容体-リガンド・ファーマコフォア・モデル

■ フラグメントベースの in situ Grow

メディシナルケミストリーで一般的に用いられている反応を使用して、試薬を in situ で結合します。反応スキームおよび ACD(Accelrys Available Chemical Directory) から提供された約 10,000 種類のフィルタ済み試薬があらかじめ用意さ



れています。さらに、相互作用特性による拘束をかけた検索結果の絞込みや、リガンドと選択した受容体側鎖の両方を陰溶媒モデルを用いて構造最適化することも可能です。

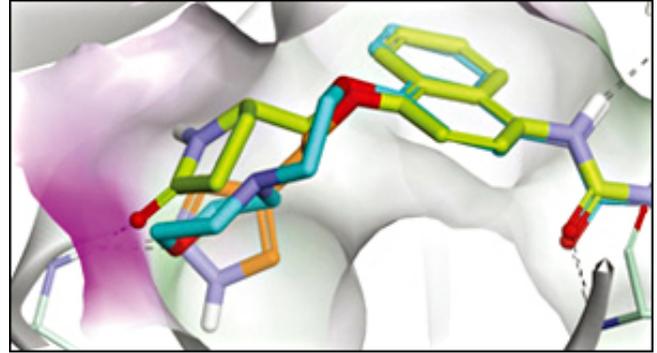


図 2: Growプロトコルを使用してP38αの結合サイトにおいてin-situでヒットした Williamson Ether 試薬の例。すべてのヒットが Met109と必要な水素結合を形成しており、Birb796に相当する構造も含まれています。

■ フラグメントベースの scaffold ホッピング

Scaffold ホッピングにより、購入可能な化合物の中から新しい等価置換体を見つける事が可能です。SCD(Accelrys Screening Compounds Directory)由来の約150万種類のフラグメントが提供されており、約62万種類の1-Rフラグメント、約59万種類の2-Rフラグメント、約30万種類の3-Rフラグメントが含まれています。これらのフラグメントは、「Pfizer fragment rules(ファイザーフラグメント規則)」の改訂版14および不要な官能基に基づくフィルタリングを通過したものです。8,9 さらに、相互作用特性による拘束およびオリジナルフラグメントとの類似性を利用した検索結果のフィルタリングや、リガンドと選択した受容体側鎖の両方を陰溶媒モデルを用いて構造最適化する事も可能です。

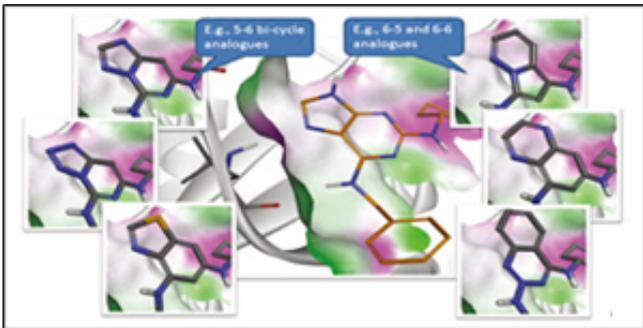


図 3: Replaceプロトコルを使用したCDK-2におけるscaffold ホッピングの例

MMPを使用した Activity Cliffs の発見

MMP (Matched Molecular Pairs)² 変換を行って、リガンドのActivity Cliffsを見つけます。設定した値を超えて活性が変化しているリガンドはActivity Cliffsと判断されます。

■ MMPを使用した活性効果分析

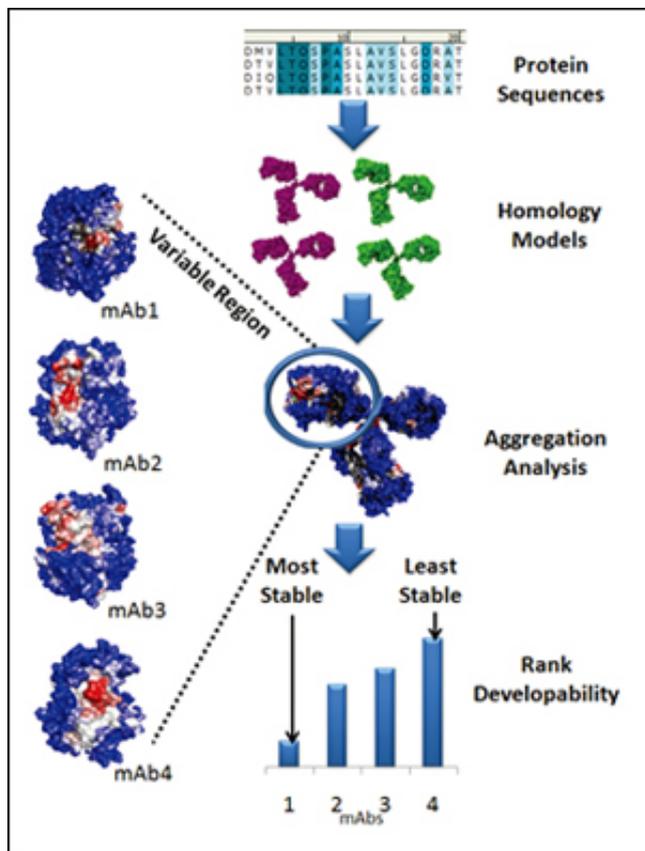
MMP13 変換を行ってリガンド活性の変化を調べます。活性効果は表形式にまとめられた上でソートされ、最も顕著な活性変化を示すMMPがカテゴリごとに示されます。

新技術 - バイオセラピューティクス

■ 開発可能性指数の計算

凝集可能性に基づいて一連の相同タンパク質の「開発可能性」をランク付けします。DI(Developability Index: 開発可能性インデックス)は、濃溶液中のタンパク質の安定性を判断し、開発過程において有望な候補となりうるかを示す、重要な指標です。マサチューセッツ工科大学のBernhardt Trout教授が開発し、実験によって検証されたSpatial Aggregation Propensityアルゴリズムが使用されています。

図 4: 凝集可能性に基づいて一連の相同タンパク質の「開発可能性」のランク付けを実施



pH依存の変異エネルギー（結合）

「Calculate mutationenergy (Binding)」では、フォールド状態でのエネルギーおよびアンフォールド状態でのエネルギーをpHの関数としてレポートすることにより、プロトン化状態の固定という制限がなくなりました。変異エネルギーは、定義されたpHの範囲でpHの関数として算出されます。pHに依存する静電項は、酸性および塩基性の残基の部分的プロトン化から算出されるプロトン結合等温線の積分により算出されます。

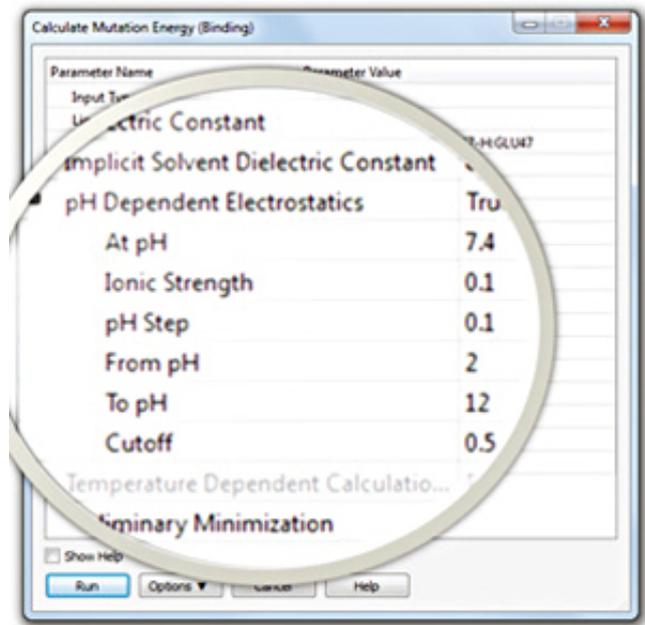


図 5: 新規プロトコルのpH依存「Calculate Mutation Energy (Binding)」プロトコル

■ 抗体配列のアノテーション

4種類のスキーム(IGMT, Chothia, Kabat, and Honegger)に従って残基に番号を割り当てられるようになりました。また、多重配列アラインメントにおいてこの番号割り当てスキームを使用できるようになり、可変領域(特にCDR領域)のアラインメントが向上しました。

■ 抗体モデリングツール

新しい Identify framework templatesプロトコルにより、ホモロジーモデリングで使用する抗体配列の抗原結合フラグメント(Fabフラグメント)または可変領域(Fv)のテンプレートを特定できます。

■ 抗体ループ・モデリング・ツール

抗体構造のCDRループを自動的に特定し、各ループ領域に最適なテンプレートを見つけ、さらにオプションとしてループテンプレートに基づいたモデリングが可能です。

パートナーの技術

■ CHARMmをバージョンc36b2にアップグレード

最新のCHARMM5, 6 リリースにはさまざまなパフォーマンス改善が実施されており、直列計算や並列計算にも変更が加えられています。

MODELER 9v10

Discovery Studio 3.5には不具合が修正された最新のMODELLER7, 8, 9 バージョン 9.10が搭載されています。

可視化とパフォーマンス

Updated! 受容体-リガンド相互作用表面

リガンドの結合を研究するための表面、および関連ツールを大幅に改定し、強化しました。さまざまな表面の特性を、右クリックで表示されるコンテキストメニューから表示できます。

例: 脂溶性、芳香性、溶媒露出度
水素結合、イオン化可能性、電荷

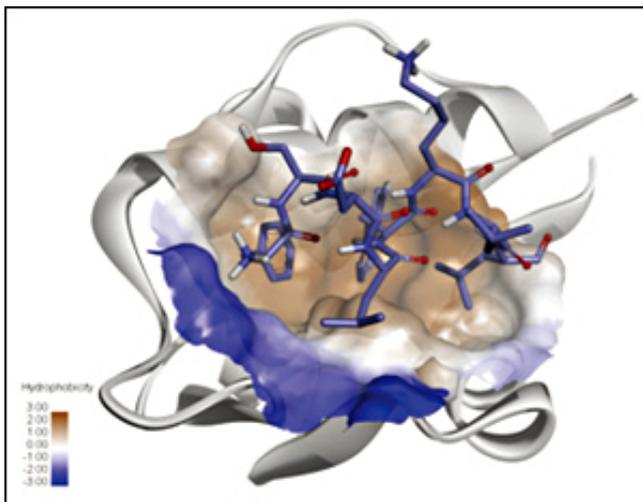


図 6: P53 のペプチド結合モチーフが結合した、MDM2 の結合サイト疎水性表面の描画例 [PDBコード: 1YCQ]

グラフィカルな操作の強化

さまざまな分子表示オプションを、右クリックで使用できるようになりました。このオプションには、分子/原子種/鎖による色付け、原子描画(stick、CPKなど)、タンパク質描画(鎖、リボンなど)、水および水素の可視性、相互作用表面、分子スケッチ、テキストボックスなどがあります。

分子表示ウィンドウ、ヒエラルキーウィンドウ、データテーブルの表示と非表示を迅速かつ簡単に切り替えられるコントロールが加わりました。

分子の3D表示

低スペックのグラフィックカードに対するサポートを強化: グラフィック・テスト・オプションにより、最適な設定を確実に実行できるようにしました。また、DS3.5は多数の低スペックのグラフィックカードでテストを実施しています。

DSVファイルを改善: DSVファイル形式でのオブジェクトの取り扱い方法を見直し、ファイルサイズが縮小されました。

無償の可視化ツール

今回の最新リリースに互換性があるDS Visualizer 3.5およびDS ActiveX Control 3.5がリリースされました。

プラットフォーム

互換性: Discovery Studio 3.5は、最新リリースのPipeline Pilotバージョン 8.5 Collection Update 3をサポートしていません。

図 7: Discovery Studio 3.5で描画したウィルス外被全体 [PDBコード1RVF] のリボン図の例。ノート PC (Dell Latitude E6400 Core 2 Duo、Nvidia 160Mグラフィックカード搭載) で描画

