

BIOVIA DISCOVERY STUDIO®

簡介



Discovery Studio®基於在BIOVIA Pipeline Pilot™系統基礎上，是針對生命科學領域的藥物發現研究中最全面的3D建模和仿真應用程式。BIOVIA Discovery Studio®在同一個介面中，整合了經30多年行業的研究成果與全球頂尖的in silico技術，提供一套綜合的方案，可支持生物治療和小分子藥物的先期研發。

BIOVIA DISCOVERY STUDIO®

- **整合式計算仿真平台**：從早期靶標識別、先導化合物發現與優化到臨床前製劑開發，以滿足藥物發現過程的各項需求
- **成熟科學**：基於哈佛大學、麻省理工學院和加州大學舊金山分校等學術領袖開發並驗證的方法，得到工業和學術界的廣泛使用
- **協作科學**：整合眾多如CHARMm、NAMD、MODELER、ZDOCK、GOLD等成熟先進的模擬程式

整合式計算仿真平台

蛋白質建模與開發：

- 運用BLAST和PSI-BLAST對本地或NCBI資料庫進行序列相似性搜尋
- 對蛋白質序列執行一系列特徵和motif 預測以及生物物理性質計算
- 預測可能發生轉譯後修飾的位點（PTM）
- 運用領先市場的MODELER同源建模演算法，基於氨基酸序列快速預測出高質量3D模型
- 運用基於CHARMm的LOOPER演算法對Loop區構象進行系統採樣和優化
- 運用基於ChiRotor CHARMm的演算法優化氨基酸側鏈位置

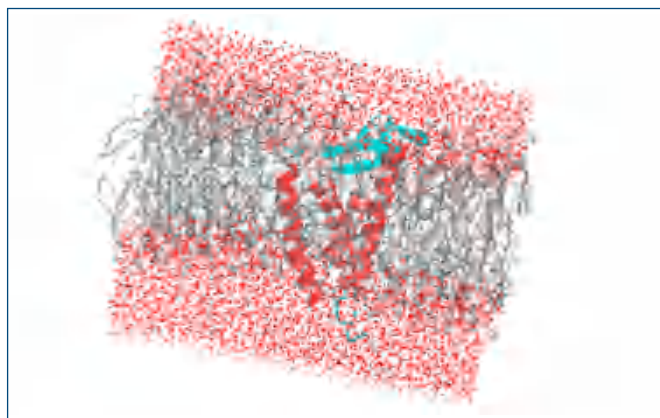


圖1：顯性溶劑模型下的膜蛋白質

- 使用一套完備的蛋白質準備工具，處理用於分子動力學和對接研究的蛋白質結構，包括：
 - 選擇性去除水分子
 - 偵測、添加並進一步優化缺失的原子和殘基
 - 預預測可滴定胺基酸的pKa值，並在設定的pH值下進行質子化，以達成最佳相互作用

- 快速精確地計算蛋白質電離、等電點及其他蛋白質性質
- 使用ZDOCK進行蛋白質-蛋白質對接研究，並對對接結果進行優化，使相互作用預測更加精確
- 考慮到pH依賴性和溫度效應情況下，進行組合胺基酸突變，評估突變對蛋白質穩定性和結合親和力的影響
 - 突變可以是單個殘基突變，如丙胺酸掃描或單點飽和突變以及多點組合突變
 - 清楚輸出關於突變的預測結果及其組成方式
- 計算用於機器學習應用的蛋白質特徵和序列描述詞

抗體設計與建模：

- 基於自定義或廣泛使用的編號方案（包括 IMGT、Kabat、Chothia 和 Honegger），識別和注釋抗體序列的結構域和互補性決定區（CDR）

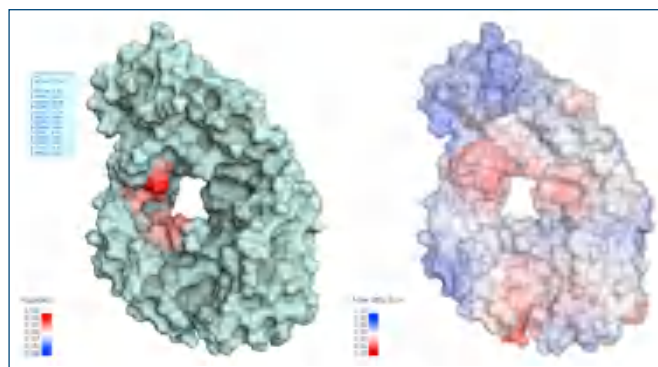


圖2：具有殘基貢獻的聚合得分明細（左）以及抗體結構上的電荷QMap（右）表面

- 從一組輕、重鏈序列中生成高品質3D完全長度抗體、Fab或Fv結構
 - 自動化結構預測模組支援快速構築具有Loop區優化的抗體3D模型
 - 範本基於精選的PDB抗體範本資料庫
- 專用模塊用於構築雙特異性抗體和單鏈可變片段（scFv）抗體模型
- 計算溶解度、粘度與可開發性指數（DI，Developability Index）等對蛋白質配方重要的生物物理特性，用於早期快速評估抗體可開發性
 - 運用表面電荷法（SCM）估算相對粘度分數
 - 可開發性指數（DI）是根據相關蛋白質的疏水性打分及總電荷特性，對其聚集傾向進行排序

- 用機器學習模型預測山梨醇、蔗糖、海藻糖、脯氨酸、精氨酸HCl和NaCl這六種常見賦形劑的優先相互作用，以改善抗體配方
- 預測抗体-抗原相互作用模型，並在此基礎上進行虛擬氨基酸突變，以提高抗體親和力
- 在不影響抗體穩定性或有效性的情況下，進行抗體人源化設計以降低免疫原性
 - 根據NCBI的人類生殖細胞系基因序列和頻率統計揭示突變的殘基
 - 可自動生成之人源化抗體結構，以進行進一步分析

模擬：

- 運用一流的模擬程式CHARMM和NAMD，在GPU和CPU上執行能量最小化和分子動力學（MD）模擬
 - 支持CGenFF、charmm36和CHARMM等一系列分子力場
- 結合DMol3和CHARMM，使用量子力學/分子力學（QM/MM）研究電子性質
- 可視化分析分子動力學（MD）軌跡，以了解構象變化並研究結構特性
- 運用高效的MSLD（Multi-Site Lambda Dynamics）工作流程，在單個GPU模擬中計算整個組合庫的相對結合自由能
 - 比FEP計算效率高出20倍
 - 大規模驗證與探索早期先導化合物優化中大型同類化學空間的科學方法
- 執行自由能微擾（FEP）模擬，計算具有NAMD或CHARMM（GPU）的多對配體之間結合的相對自由能
 - 計算正反方向自由能的估計值
 - 在接近結束狀態時使用較窄窗口自定義lambda計畫，提升精確度
- 創建用於MD模擬的膜蛋白顯性溶劑模型
 - 溶劑化預先平衡的均質脂質雙分子層或自定義脂質盒，包括複雜的異質脂質組合物

基於結構和片段的設計：

- 依據專案和已知資料，使用一系列工具虛擬篩選配體和片段
 - 方法包含基於CHARMM的CDOCKER工作流程、基於熱點的LibDock、Ludi、MCSS以及基於藥效團的方法

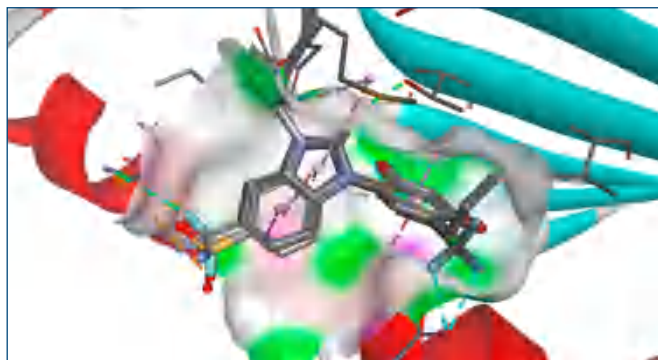


圖3：採用Hsp90結合位點內的一個核心點和兩個位點進行定義的組合庫，進行MSLD計算

- 與劍橋晶體學數據中心的GOLD互動，進行對接計算
- 運用經典藥物化學反應轉化和商業用試劑進行原位先導化合物優化
- 運用來自商業化合物的分子片段，通過骨架跳躍或原位R基取代產生新分子設計思路
- 運用基於CHARMM的MM-PBSA或MM-GBSA方法，計算快速精確的結合能
- 運用全面相互作用分析方法，包括辨識有利相互作用、不利相互作用以及未滿足的相互作用，用以確定關鍵相互作用殘基
 - 可根據需求設定非鍵相互作用標準
- 通過將基於經驗和能量的評分函數與經典QSAR、指紋和基於量子力學的描述符相結合，創建高級預測模型

基於藥效團和配體的設計：

- 運用市場領先的Catalyst藥效團引擎，從以下來源自動生成3D藥效團
 - 活性小分子配體（定性、定量、包含無活性數據、小型和大型數據集）
 - 受體結合位點
 - 受體-配體複合物



圖4：來自受體-配體複合物的相互作用藥效團與非鍵相互作用相匹配

- 運用詳細的指標、混淆矩陣和ROC圖進行有力的模型驗證，以便於分析
- 運用強大靈活的藥效團-配體擬合方法進行穩健的篩選研究
 - 研究配體到藥效團的多重匹配
 - 篩選具有靈活特徵組合的配體文庫，重點關注每個分子的最高擬合藥效團
 - 運用多個藥效團匹配多個配體的圖譜，確定特徵或FitValue的最佳擬合曲線
- 構建和搜索預先生成的3D配體構象資料庫
- 運用來自scPDB的受體-配體藥效團模型PharmaDB庫，探索脫靶效應和藥物再利用
- 基於反應的枚舉或Markush的組合庫
- 使用Pareto優化、聚類、多樣性和相似性分析優化庫選擇

藥物動力學特性和毒性：

- 計算數百個基於物理化學、拓撲、電子、幾何、指紋和量子力學的描述詞，以及基於物理的能量特性
- 創建貝葉斯、遞歸劃分、偏最小二乘、遺傳功能分析、基於3D場的QSAR等預測統計模型

- 識別匹配分子對轉換和活性懸崖研究
- 運用預測模型評估ADMET（吸收、分佈、代謝、排泄和毒性）性質，包括血腦屏障穿透、人體腸道吸收、水溶性、肝毒性、CYP2D6、AMES、大鼠口服半數致死劑量等安全性能
- 計算評估Ames致突變性、齧齒動物致癌性、皮膚刺激性和致敏性、眼睛刺激性、需氧生物降解性等小分子毒性和環境影響

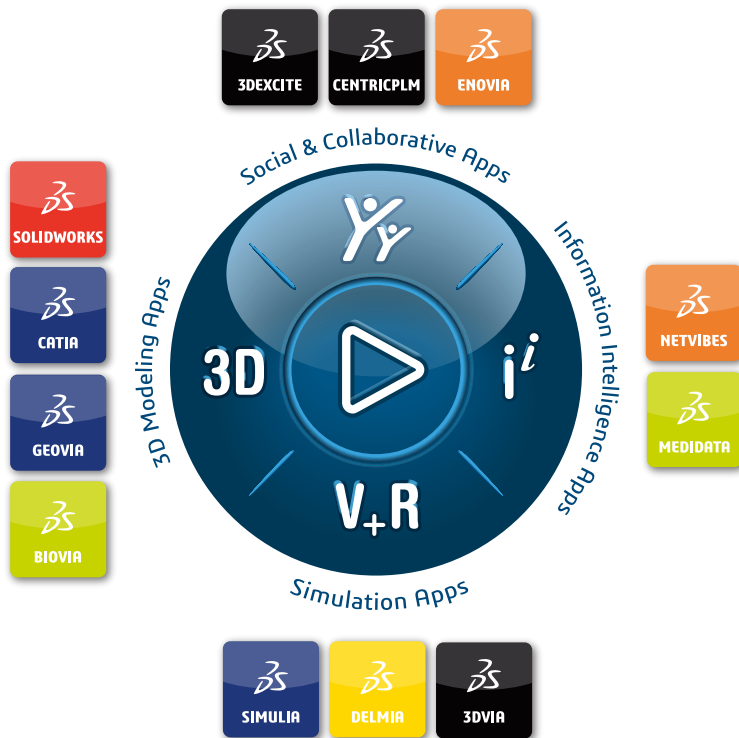
成熟科學

BIOVIA Discovery Studio®建立在30多年的行業研究基礎上，得到了工業和學術界科學家的廣泛驗證。通過資料庫，檢索數以萬計的索引[參考文獻](#)。

協作科學

- 基於CHARMm力場模擬：兼具CPU和GPU兩種版本
- 基於NAMD力場模擬：兼具CPU和GPU兩種版本
- 用於蛋白質同源性建模的MODELER
- 用於序列搜索的BLAST+
- 用於蛋白質配體對接的GOLD
- 用於蛋白蛋白對接的ZDOCK
- 用於藥效團模擬的Catalyst
- 用於蛋白質聚集和粘度預測的AggMap和SCM

瞭解更多



我們的**3DEXPERIENCE®** 平台為我們的品牌應用軟體提供支持，服務於全球11個行業，並提供了豐富的各行業解決方案體驗組合。

達梭系統，**3DEXPERIENCE**公司，是推動進步的催化劑。我們為企業和人們提供協作的虛擬環境，以構想可持續的創新。通過運用**3DEXPERIENCE**平台和應用程式創建現實世界的“虛擬體驗雙胞胎”，我們的客戶突破了創新、學習和生產的界限。

達梭系統的20,000名員工正在為140多個國家/地區的各個行業的270,000多名不同規模的客戶帶來價值。如需進一步了解相關資訊，請造訪我們的網站：www.3ds.com。

歐洲/中東/非洲
Dassault Systèmes
10, rue Marcel Dassault
CS 40501
78946 Vélizy-Villacoublay
Cedex 法國

亞太地區
Dassault Systèmes
K.K. ThinkPark Tower
2-1-1 Osaki, Shinagawa-
ku, Tokyo 141-6020
日本

美洲
Dassault Systèmes 175
Wyman Street Waltham,
Massachusetts
02451-1223
美國

DS **DASSAULT SYSTEMES** | The **3DEXPERIENCE®** Company