

# DISCOVERY STUDIO の シミュレーション

シミュレーションの威力。リガンド、補酵素、膜表面、金属イオンなどと高分子との相互作用は、生体分子の作用において核心をなすものです。生体分子システムのコンピュータシミュレーションは、分子の幾何学構造、空間配列、分子間相互作用に寄与するエネルギーを可視化することで、これらの作用を理解するのに役立ちます。

Discovery Studio® (DS) で、分子力学や分子動力学に基づいた CHARMM ベースの手法を使用すると、あらゆるタイプの生体分子系のシミュレーションが可能になります。十分に検証されている力場により、信頼性の高い結果が得られます。使いやすい一連の解析ツールで、トラジェクトリ出力ファイルをハイ・スループット・モードでグラフィカルに解析することができます。これらのシミュレーションツールは、業界標準のタンパク質モデリング、ドッキング、スコアリング、ファーマコフォアの各ツールとともに Discovery Studio の単一統合環境に組み込まれています。

## アクセルリスのサイエンス

### 高速かつ正確なタンパク質のイオン化と解離定数推定機能

- DS CHARMM の GBORN ベース解離定数推定アルゴリズムでドッキングの精度、タンパク質-リガンドのエネルギー推定能力、タンパク質シミュレーションの安定性と精度が大幅に向上。タンパク質構造ごとにわずか数分で作業を完了する既存の手法より迅速でより正確な処理。<sup>1</sup>
- 創薬プロセスの初期段階でのタンパク質の pH 安定性の探究と活性サイト残基の検出。

### エントロピー推定による、正確な MM-PBSA/MM-GBSA スコアリング

- タンパク質-リガンドシステムの並進/回転/振動のエントロピーエネルギーを計算することで、DS CHARMM で利用できる MM-PBSA や MM-GBSA などの力場ベース スコアリングの精度の向上。

### CHARMM ベース手法による計算創薬

- 安定した計算エンジンの CHARMM は、Discovery Studio のアクセルリス創薬アプリケーションに完全に統合されています。
- CDOCKER が CHARMM の威力をてこに低分子のドッキングを実行。
- DS CHARMM か DS CHARMM Lite で隣接する受容体の原子/残基を極小化することにより、ドッキング済みのポーズを再最適化。
- CHARMM ベースのループサンプリング、側鎖最適化手法を用いて、柔軟性のある受容体の構造をサンプリング。この手法は、精度の高い受容体フレキシブルドッキング プログラムである DS Flexible Docking 内でも、独立したコンポーネントとしても使用可能。
- DS CHARMM の力場ベーススコアリング機能 (MM-PBSA、MM-GBSA、LIE) により、ドッキングポーズの精度がさらに向上。

## 高分子のためのシミュレーションパッケージ

- 業界標準の計算シミュレーションパッケージである DS CHARMM を使用した、分子力学と分子動力学計算の実行。
- 最も評価の高い明示的な溶媒モデルや極小化手法、動力学計算が視覚的な環境に統合。

## 統合されたグラフィカルインターフェースに集約された業界標準の力場

- 創薬研究向けに開発された、タンパク質と低分子を扱う力場の包括的なコレクション。Discovery Studio では、CHARMM、charmm (19、22、27) MMFF、CFF など、業界標準の力場に簡単かつ視覚的にアクセス可能

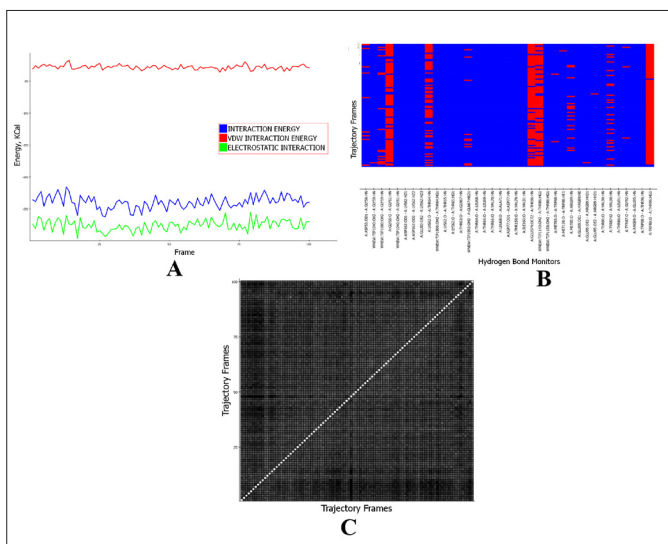


図 1: 強力な解析ツール群によって可能になった、原子の任意のサブセット間における相互作用エネルギーの計算 (A)。シミュレーション中は、特定の水素結合の生成や切断を監視 (B)。トラジェクトリ中のフレーム間対になった Ca の RMS 偏差を計算 (C)。

## 業界標準の技術

**包括的な環境** – Discovery Studio は、分子力学と分子動力学からトラジェクトリのクラスタリング、基準振動解析、回転運動半径、主成分分析まで、計算創薬研究に最適化された完全なツール群を提供します。

**実績** – アクセルリスは革新、改善を続け、信頼性の高いシミュレーションや力場に関する最新のソリューションを 25 年以上にわたり製薬業界に提供し続けています。

**使いやすいインターフェース** – Discovery Studio では、強力で直観的なユーザーインターフェースが提供されています。DS は、個人のモデリング技術者が完全に独立したソリューションとして使用することも、企業のクライアント サーバー システムの一部として、大規模なモデリンググループ内で、より簡単なプロトコル共有や管理のために使用することもできます。

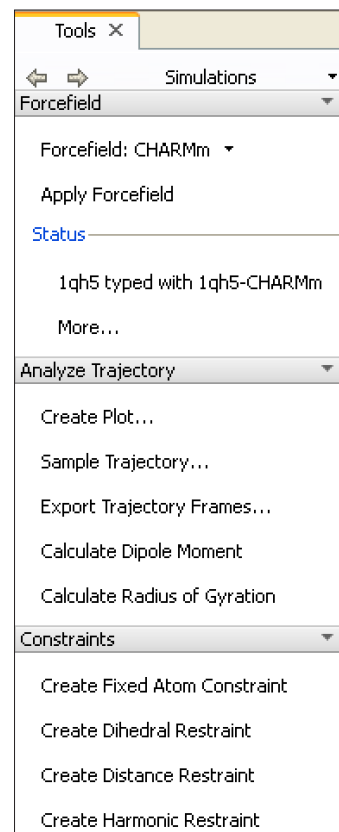


図 2: 対話的なツールの豊富なセットで、シミュレーションと結果の解析を行うための分子システムの迅速な準備が可能

**統合ソリューション** – オープンなオペレーティングプラットフォームである。 Pipeline Pilot™ 上に構築された DS 環境では、タンパク質モデリング、ファーマコフォア解析、仮想スクリーニング、および他社製のアプリケーションを使用したシミュレーションを統合でき、無限に拡張可能な仮想創薬環境が実現されています。十分に評価されている CHARMM、MODELER、Catalyst とその他のアプリケーションには、グラフィカルな DS 環境からはもちろん、Pipeline Pilot のスクリプトやプロトコル開発環境から、またコマンドラインプロンプトからもアクセスすることができます。

**並列処理** – Discovery Studio で実行可能なすべての CHARMM ベースのドッキングとスコアリングは、マルチコアプロセッサだけでなく、クラスタコンピューティングにも活用できるように最適化されています。これにより、大規模なタスクを高速処理することができます。新しい HP-MPI ライブラリを使用すると、CHARMM ベースの分子力学に対してきめ細かな並列処理を行うことができます。

## 研究パートナーとしてのアクセルリス

**ユーザーコミュニティ** – 1,000名以上の登録ユーザーを持つ、アカデミックな CHARMM コミュニティでは、アクセルリスのライフサイエンスソリューションのコアである CHARMM エンジンの開発や利用が続けられています。

**サイエンティフィック コンサルティング** – アクセルリスには、創薬のためのサイエンティフィックソリューションの提供を専門とする、経験豊富な博士号取得者が数多くいます。彼らと短・長期間の契約をして、独自ソリューションの作成や、モデリング実験を行うことができます。

**カスタマーサポート** – アクセルリスのお客様の 98%は、弊社のサポートチームに満足していると報告しています。

**革新に対する使命** – 産業界や学術研究の現場において、100名以上の博士号取得者とともに活動しているアクセルリスは、最新の技術をお客様に提供することに尽力しています。

## 検証

**2005年** – ドッキングポーズに対する CHARMM ベースの MM-PBSA スコアリングが行われ、以前のドッキング研究では見逃されていた Chk1 阻害剤の適切な結合様式が同定されました。この研究で、過去に CHARMM を使用して行われたドッキングポーズのスコアリングにおいても、時間と資金を大幅に節約できることがわかりました。<sup>2</sup>

**2007年** – バイオ燃料合成酵素によるセルロースの分解メカニズムに関する、CHARMM ベースのシミュレーション研究がおこなわれました。この研究では、重要性を増しつつあるバイオ燃料合成分野における、CHARMM ベース研究の有効性が示されています。<sup>3</sup>

**2007年** – CHARMM ベースのタンパク質側鎖サンプリング/精密化アルゴリズムである ChiRotor 手法とその検証結果に関する記述が公開されました。ChiRotor とその変異体は、Discovery Studio<sup>5</sup> の新機能である Flexible Docking<sup>4</sup> の心臓部です。

**2007年** – 正確かつ高速な CHARMM ベースのループ・サンプリング・アルゴリズムである Looper について記述した論文が発表されました。Looper は既存のループサンプリング手法より高性能で、Discovery Studio Flexible Docking に簡単に統合できることが説明されています。<sup>6</sup>

Discovery Studioに関する詳細については、下記URLを参照してください。

<http://accelrys.co.jp/products/discovery-studio/>

## リファレンス

1. Spassov, V. et al. A fast and accurate CHARMM-based protein-ionization and pK prediction method, in preparation.
2. Foloppe, N. et al. "Structure-based design of novel Chk1 inhibitors: insights into hydrogen bonding and protein-ligand affinity" J. Med. Chem., 2005, 48(13), 4332-45.
3. Nimlos, MR et al. "Molecular modeling suggests induced fit of Family I carbohydrate-binding modules with a broken-chain cellulose surface", Protein Eng. Des. Sel., 2007, 20(4), 179-87.
4. [http://accelrys.com/products/datasheets/ds\\_structure\\_based\\_design\\_1107.pdf](http://accelrys.com/products/datasheets/ds_structure_based_design_1107.pdf)
5. Spassov, VZ, et al. "The dominant role of side-chain backbone interactions in structural realization of amino acid code. ChiRotor: a side-chain prediction algorithm based on side-chain backbone interactions", Protein Sci., 2007, 16(3), 494-506.
6. Spassov, VZ, et al. "LOOPER: A Molecular Mechanics Based Algorithm for Protein Loop Prediction", Accepted, Protein Engineering, Design and Selection