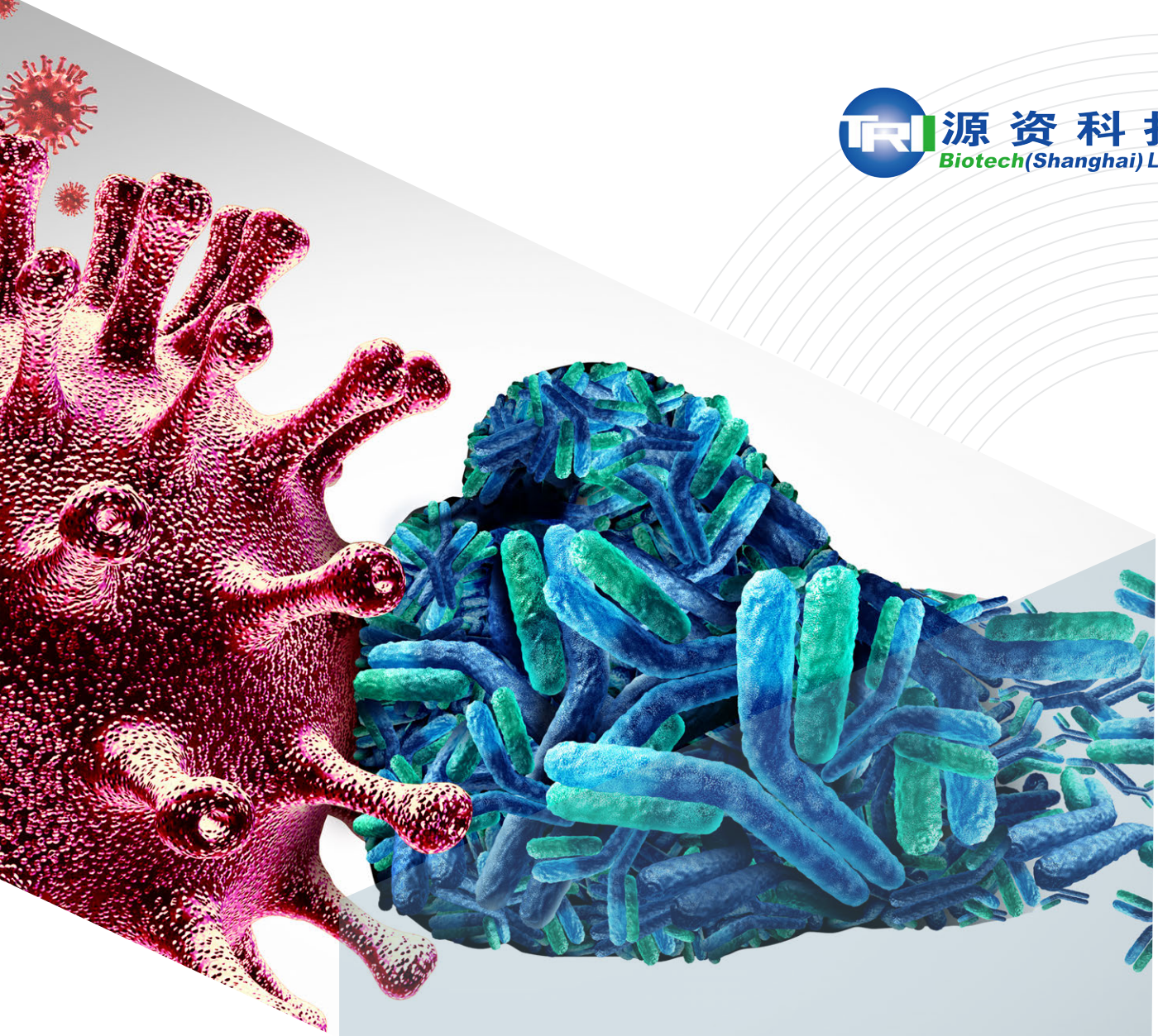




Discovery Studio
全方位抗体模拟
计算平台

与小分子药物相比，生物疗法提供了一系列独特的益处。这使得以抗体和其他生物治疗方式（如双特异性抗体）为中心的研发项目大幅增加。然而，这些项目还必须克服小分子药物在安全性和药代动力学方面所面临的类似挑战。**高免疫原性和低溶解度**是影响抗体药物开发和疗效的重要因素。**Discovery Studio**从抗体序列出发，提供了一套丰富的工具来帮助指导**抗体药物设计**、模拟优化候选分子，显著加快抗体药物研发速度和降低研发成本。

抗体序列注释与性质预测

抗体序列注释

对给定的抗体序列可以通过多种方式（**IMGT**、**Kabat**、**Chothia** 和 **Honegger**）注释 CDR 区所对应的氨基酸，以及识别出抗体序列所对应的 **Germline gene** 序列。

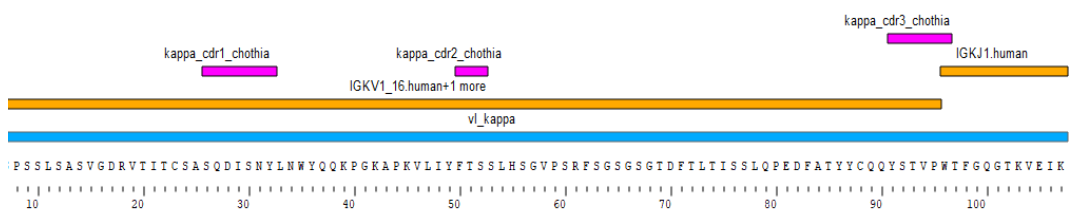


图1: 抗体序列注释

抗体序列性质预测

对给定的抗体序列可以预测包括翻译后修饰位点、抗原线性表位、保守氨基酸位点以及分子量、等电点、净电荷和摩尔消光系数等生物物理学性质。

抗体3D结构预测

结构是功能的基础，**Discovery Studio**利用经典且强大的蛋白同源建模程序 **MODELER**开发了专门用于抗体结构预测的功能模块，可预测包括单抗、双抗、ADC、融合抗体、纳米抗体等多种类型抗体的3D 结构，并对结构进行评估与优化。

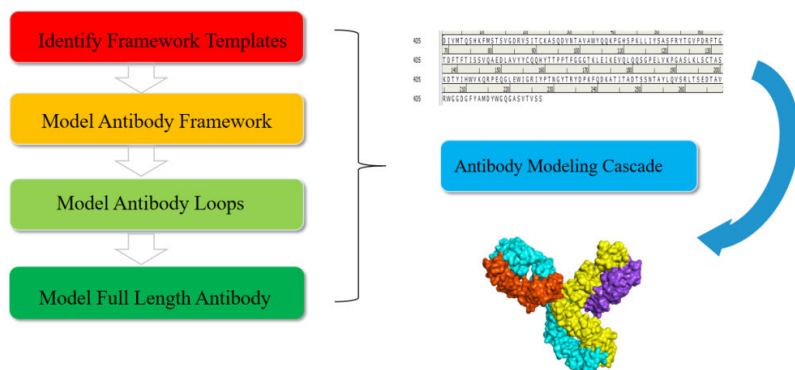


图2: 抗体结构预测流程与对应工具

Discovery Studio将抗体数据全部内置在本地数据库中，可以快速检索抗体数据。通过Identify Framework Templates 识别Fv区或者Fab区对应的模板；依据选定的模板通过Model Antibody Framework进行Fv区或者Fab区结构构建；随后利用Model Antibody Loops单独针对每一个抗体CDR区进行模板识别和根据模板的结构构建，完成抗体Fv或Fab区的结构构建；也可在此基础上进一步通过Model Full Length Antibody构建全长抗体的结构。除此之外，Antibody Modeling Cascade 将上述步骤整合到了一起，对于给定的一条或多条抗体序列，能够快速自动化构建抗体3D结构。

抗体结构评估与优化

抗体结构评估

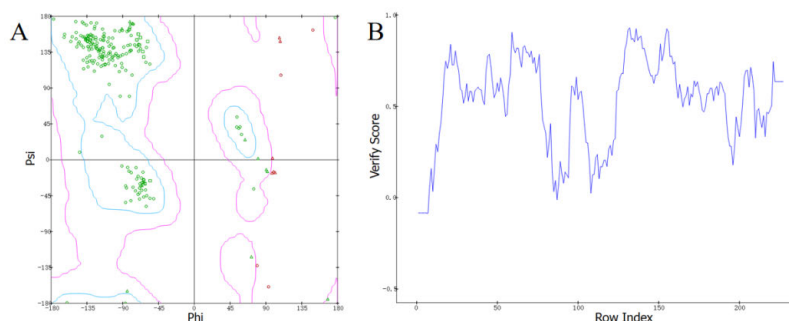


图3: A 拉氏图; B Profile-3D图

拉氏图用来评估抗体结构中氨基酸允许和不被允许的构象，图中绿色的点越多，代表结构越合理。Profiles-3D测量给定3D结构中每个残基的相容性得分来检查蛋白质结构的准确度，打分低于0的氨基酸是需要优化的对象。

抗体结构优化

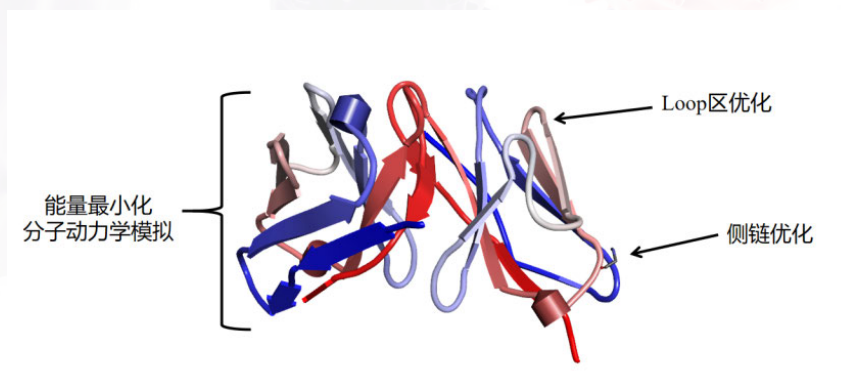


图4: 抗体3D结构优化

使用LOOPER算法和基于CHARMm的能量最小化优化LOOP区构象；基于侧链构象的系统搜索和CHARMm能量最小化，优化所选氨基酸侧链构象；通过几何优化能量最小化指定的抗体局部结构或者抗体整体结构的能量；利用分子动力学模拟优化抗体整体结构的能量。

抗体·抗原相互作用预测与亲和力成熟

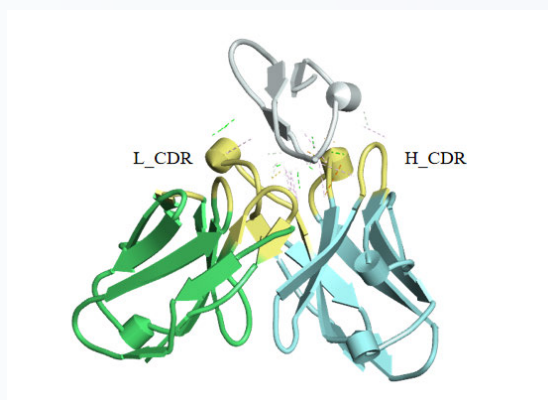


图5: 抗体-抗原相互作用图

Discovery Studio中包含一系列工具用于预测和优化抗体-抗原结合模式，识别抗体-抗原相互作用的关键残基；进行虚拟氨基酸突变提高抗体亲和力。

抗体-抗原结合模式预测

利用刚性对接工具**ZDOCK**算法进行抗体-抗原的刚体对接，并根据抗原位置对结合构象进行聚类。此外，还可以使用**ZRANK**工具通过静电、VDW和去溶剂化能将对接结果进行重新打分排序。除了用于抗体-抗原相互作用外，**ZDOCK**还可以用于蛋白-蛋白相互作用、蛋白-DNA相互作用和蛋白-多糖相互作用预测。

对**ZDOCK**中预测打分排名靠前的对接结果，通过**RDOCK**进行基于CHARMm的能量优化和打分，以挑选出接近实际情况的结合模式。

抗体-抗原结合模式分析，识别抗体-抗原之间非键相互作用的关键氨基酸以及显示包括氢键、疏水、静电作用等相互作用类型。

抗体亲和力成熟

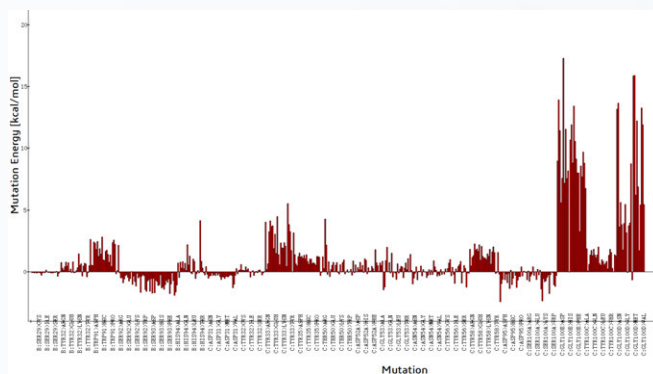


图6: 虚拟氨基酸突变对亲和力的影响

通过将一组选定的氨基酸依次突变为一种或多种指定的氨基酸，计算每种突变对结合亲和力的能量效应，评估突变方案对抗体-抗原结合亲和力的影响，发现能够潜在提高抗体亲和力的氨基酸突变类型。

抗体人源化

抗体人源化是保留非人源抗体的抗原结合特异性和亲和力，但同时降低对人免疫原性并且不破坏抗体结构稳定性的过程。Discovery Studio中包含一系列工具用于抗体人源化中的CDR移植、回复突变位点确定，其中影响回复突变的主要因素是mutation energy、氨基酸出现频率、氨基酸相似性和侧链溶剂可及表面积等等（图7）。

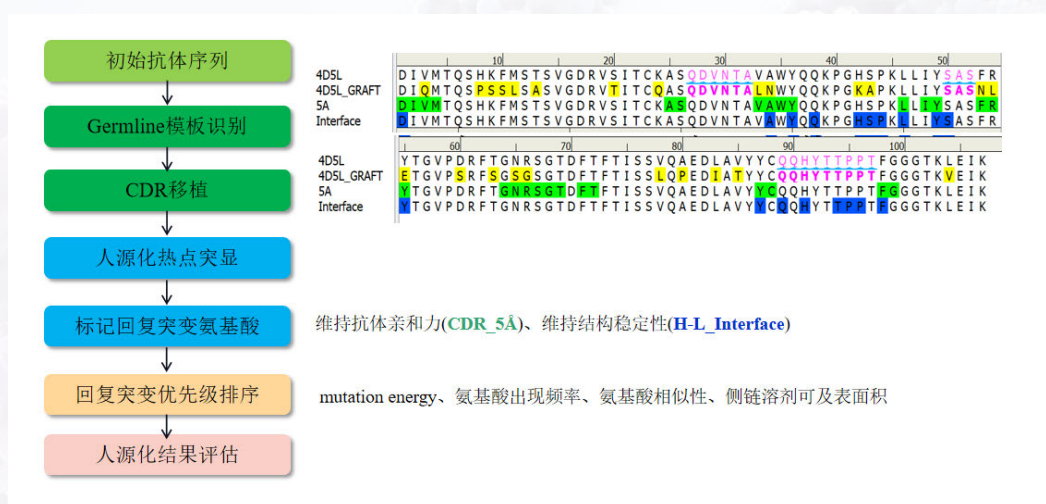


图7: 抗体人源化流程

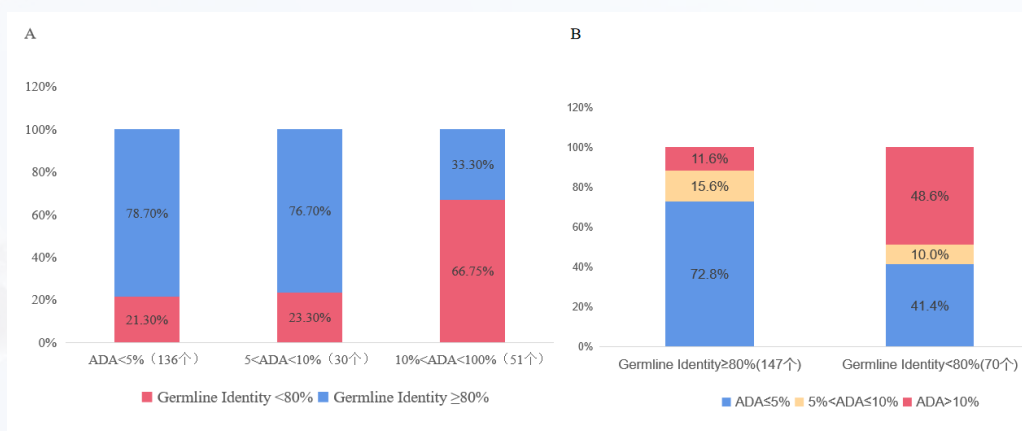


图8: 已知抗体Germline Identity (Fv) 与ADA的关系图^[4]

从已知抗体数据（图8）可以看出，ADA低于5%的抗体中超过78%的Germline Identity ≥ 80%，而且所有Germline Identity ≥ 80%的抗体中ADA出现频率低于5%的概率超过72%，低于10%的概率接近90%。

抗体成药性预测与优化

理想的抗体药物，除了具备优良的**抗原亲和力**和**较低的免疫原性风险**之外，还必须具有良好的理化性质，其中**低溶解度**是影响抗体药物开发和疗效的重要因素。

聚集效应预测

抗体药物作为大分子，在长期的高浓度溶液状态下会有沉聚的趋势，而蛋白表面疏水相互作用是其沉聚的主要原因。由MIT和Novatis合作开发、验证了SAP (Spatial Aggregation Propensity) 算法，用于预测可能发生的聚集区域以及该区域每一个氨基酸对聚集效应的贡献。

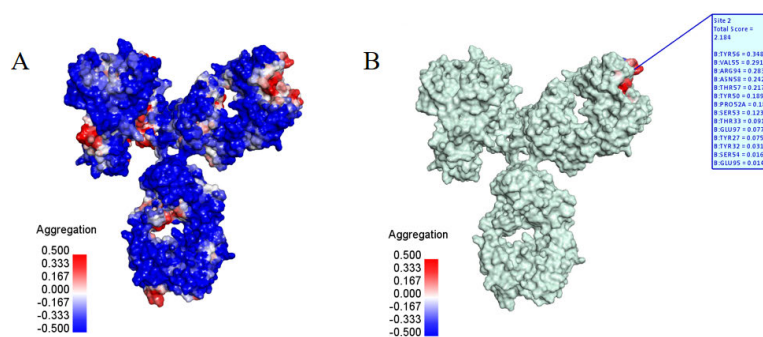


图9: A 抗体表面聚集SAP打分; B 抗体特定区域内氨基酸对SAP打分贡献值

抗体制剂性质预测

对于某一个或多个候选抗体，通过基于抗体3D结构的制剂性质预测，包括可开发性打分 (DI值)、溶解度和粘度的预测，用于在抗体研发早期筛选合适的候选药物。

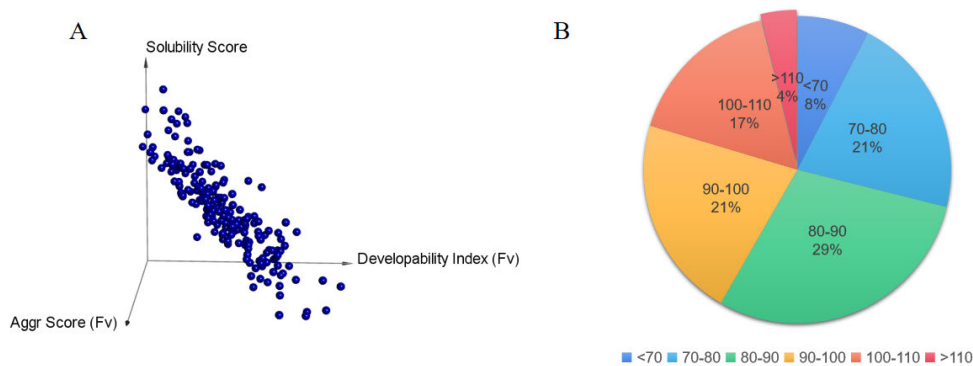


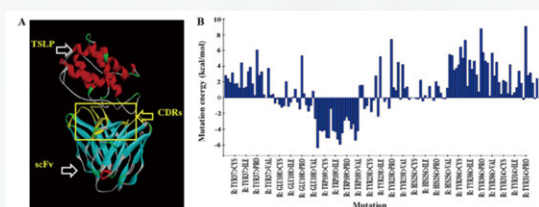
图10: A DI、Solubility and Aggr Score关系图; B 抗体DI值分布比例图^[1]

利用已知抗体药物数据，在pH=6.0，离子强度为0.145M情况下进行抗体Fv区的制剂性质预测，可以看出（图10）：DI、Solubility和 Aggr Score（聚集效应打分）在三维关系上呈现出线性相关，而且有58%的抗体Fv区DI值小于90，79%的抗体DI值小于100。

参考文献

[1]David Prihoda, Jad Maamary, Andrew Waight, Veronica Juan, Laurence Fayadat-Dilman, Daniel Svozil & Danny A. Bitton (2022) BioPhi: A platform for antibody design, humanization, and humanness evaluation based on natural antibody repertoires and deep learning, mAbs, 14:1, DOI: 10.1080/19420862.2021.2020203

经典案例



抗体-抗原对接与虚拟氨基酸突变结果

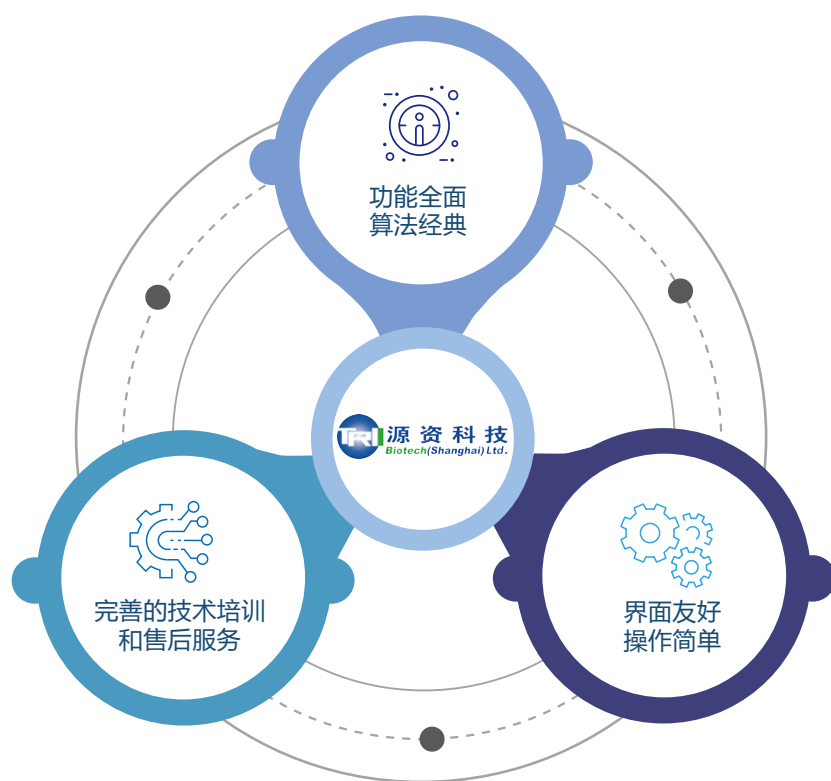
计算模拟提高全人源抗TSLP抗体的亲和力

关键词：同源建模、抗体-抗原对接、虚拟氨基酸突变、分子动力学模拟

内容摘要：胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）是治疗哮喘和恶性肿瘤的潜在重要靶点。然而，目前尚无TSLP的抗体供临床使用。在本研究中，针对已知的人类抗TSLP单链抗体可变片段（anti-TSLP-scFv-84），通过计算模拟与实验验证的方式增加其与抗原的亲和力。首先利用同源建模的方法分别构建抗体与抗原的3D结构，随后利用大分子对接ZDock进行抗体-抗原对接，并对对接结果进行虚拟氨基酸突变，预测出潜在提高抗体亲和力的氨基酸突变，最后通过体外表达和纯化蛋白，进行活性验证，发现单点突变的抗体M4，其亲和力比突变前抗体提高约10倍。

* Molecular Medicine REPORTS. 2020; 21:759-767.

Discovery Studio的产品优势



源资信息科技(上海)有限公司

电话:+86-21-32504385

网址:www.tri-ibiotech.com

邮箱:support@tri-ibiotech.com

上海总公司

地址:上海市长宁区天山路18号701

北京分公司

地址:北京市顺义区安泰大街融慧园15-3

重庆办事处

地址:重庆市渝中区石油路大坪时代

天街B馆3栋2803