

MD-SAXS法

[技術の概要]

- マルチドメインタンパク質や天然変性タンパク質など、フレキシブルで結晶化しにくく、X線結晶構造解析が難しいタンパク質は数多く存在する。
- また、結晶構造と溶液構造が異なると想定される場合もある。
- そのような場合、低解像度ながら、溶液構造情報をX線小角散乱(SAXS)実験で得ることができる。
- そこで、バイオインフォマティクス技術を使ってモデリングした立体構造に対し、分子動力学(MD)シミュレーションとSAXS実験を連携させたMD-SAXS法を適用することにより、SAXS実験結果と一致した溶液構造モデルを得ることができる。

[技術の利用例]

- 低分子結合などによって構造変化すると想定されるタンパク質があるが、片方の状態の構造しか分かっていない。
- 一方、SAXS実験にて、溶液構造が大きく異なることが示された。
- その場合、MD-SAXS法を用いることで、物理化学的に無理がなく、SAXS実験結果と一致した立体構造を得ることができ、それに基づき、構造変化メカニズムを推定することができる。

連絡先

[所属] 横浜市立大学生命医科学研究科

[名前] 池口満徳

[E-mail] ike@tsurumi.yokohama-cu.ac.jp

タンパク質の立体構造予測

[技術の概要]

- タンパク質の配列から、立体構造を予測します。
- あらゆるレベルに応じた対応をします。
 - モデリング可能なもの
高精度モデリングを行います。
 - モデリングが難しいもの
技術の粋をこらして鑄型を探します。
人工鑄型も作成します。
 - 構造がないもの
天然変性領域を予測します。
- 支援に供する設備名など。
 - 832コアを有するクラスタマシン
 - 天然変性領域予測:DICHOT
- CASP(構造予測の世界大会)に参加して、技術向上に努めています。

[技術の利用例]

- 立体構造は実験アイデアの源です。
 - 機能を類推したい。
 - 相互作用を検討したい。
 - リガンドを探索したい。
 - ミュータント実験をしたい。
 - 構造ドメインを知りたい。
- 全て、立体構造があってこそ！

連絡先

[所属] 名古屋大学情報科学研究科

[名前] 太田元規

[E-mail] mota@is.nagoya-u.ac.jp

タンパク質の立体構造比較

[技術の概要]

- タンパク質の立体構造を徹底的に比べて解析します。
 - トポロジー比較
 - 二次構造の空間配置比較
 - 部分構造比較
 - 複合体比較
 - 構造変化の記述
- 支援に供する設備名など。
 - 832コアを有するクラスタマシン
 - 構造比較法: MICAN
 - 複合体比較法: SCPC
 - 構造変化記述法: MotionTree
 - 構造変化データベース: PSCDB
- これだけ独自技術のあるグループは世界的にもまれだと自負しています。

[技術の利用例]

- 立体構造は多くの機能情報をもたらします。
 - リガンドの結合ポケット比較
 - ドメインスワッピング
 - 結合モードの違い
 - フュージョン・フィッション
 - 構造と進化の関係
 - 構造変化と機能
- 実験計画のビジョンが拓けます。

連絡先

[所属] 名古屋大学情報科学研究科

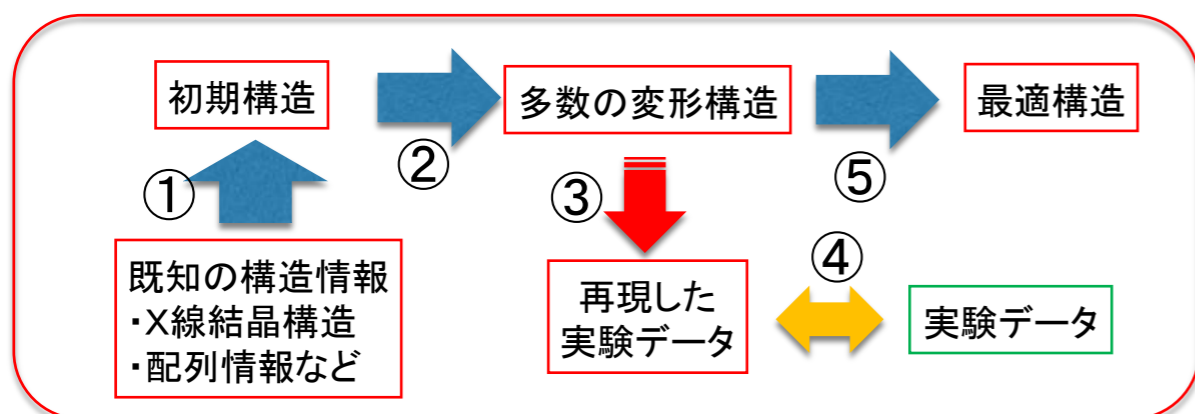
[名前] 太田元規

[E-mail] mota@is.nagoya-u.ac.jp

低解像度立体構造情報を再現する原子モデル構造構築技術

[技術の概要]

原子モデル構造構築の手順

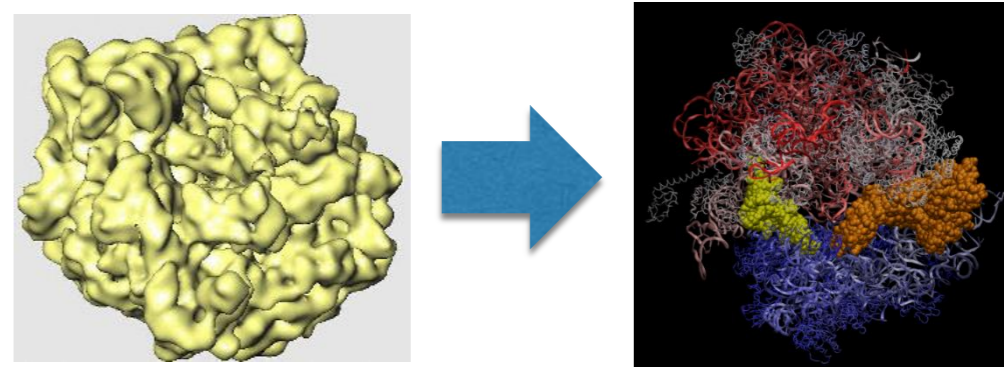


- ① 既知の構造情報をもとに、初期構造を構築します。
- ② 計算機手法を用いて、初期構造を変形し、多数の変形構造を構築します。
- ③ 各変形構造から実験データをシミュレートします。
- ④ 実験データとシミュレーション結果を比較します。
- ⑤ 実験データと最も類似度の高い変形構造を選びます。

支援に供する設備等

- ・計算機クラスター
- ・開発した計算機プログラム
- ・必要に応じてプログラム開発を行います。

[技術の利用例]



3D-EM構造(左)をもとに、蛋白質合成途中の70Sリボソームの原子モデル構造(右)を構築しました。3D-EM構造に含まれる70Sリボソーム、tRNAおよびEF-GそれぞれのX線結晶構造を変形し、3D-EM構造が再現されるように全体構造を構築しました。

連絡先

[所属] 日本原子力研究開発機構

[名前] 松本 淳

[E-mail] matsumoto.atsushi@jaea.go.jp

タンパク質立体構造予測／類縁関係検索技術

[技術の概要]

FORTE a profile-profile comparison tool for protein fold recognition. **DELTA-FORTE**

- プロファイル比較による高感度・高精度なアラインメント技術 (FORTE、DELTA-FORTE)
- 高感度な遠縁類似配列検索に適したアミノ酸置換行列 (MIQS)

立体構造予測や機能解析などに重要となる高精度なアラインメントを提供可能な技術。近年、急激に増大する配列データを最大限利用し、遠縁タンパク質や構造類似タンパク質を高感度で検索可能。一般向け(非営利目的)に、以下のwebサーバを用意している。

(プロファイル比較による類似性検索)

<http://forteprtl.cbrc.jp/forte/>

(MIQSを用いた配列検索システム)

<http://csas.cbrc.jp/Ssearch/>

[技術の利用例]

- 構造未知タンパク質のアミノ酸配列を問い合わせとして、構造既知データベース中の類似タンパク質を検索。また高精度なアラインメントを計算 (例: 比較モデリングなどに利用可能)。
- BLASTなどの検索では見つからない遠縁の類縁タンパク質を高感度に検索可能 (例: 近縁種のゲノムがないなど、類似配列を見つけにくい生物種の遺伝子などの解析に有効)。

連絡先

[所属] 国立研究開発法人
産業技術総合研究所

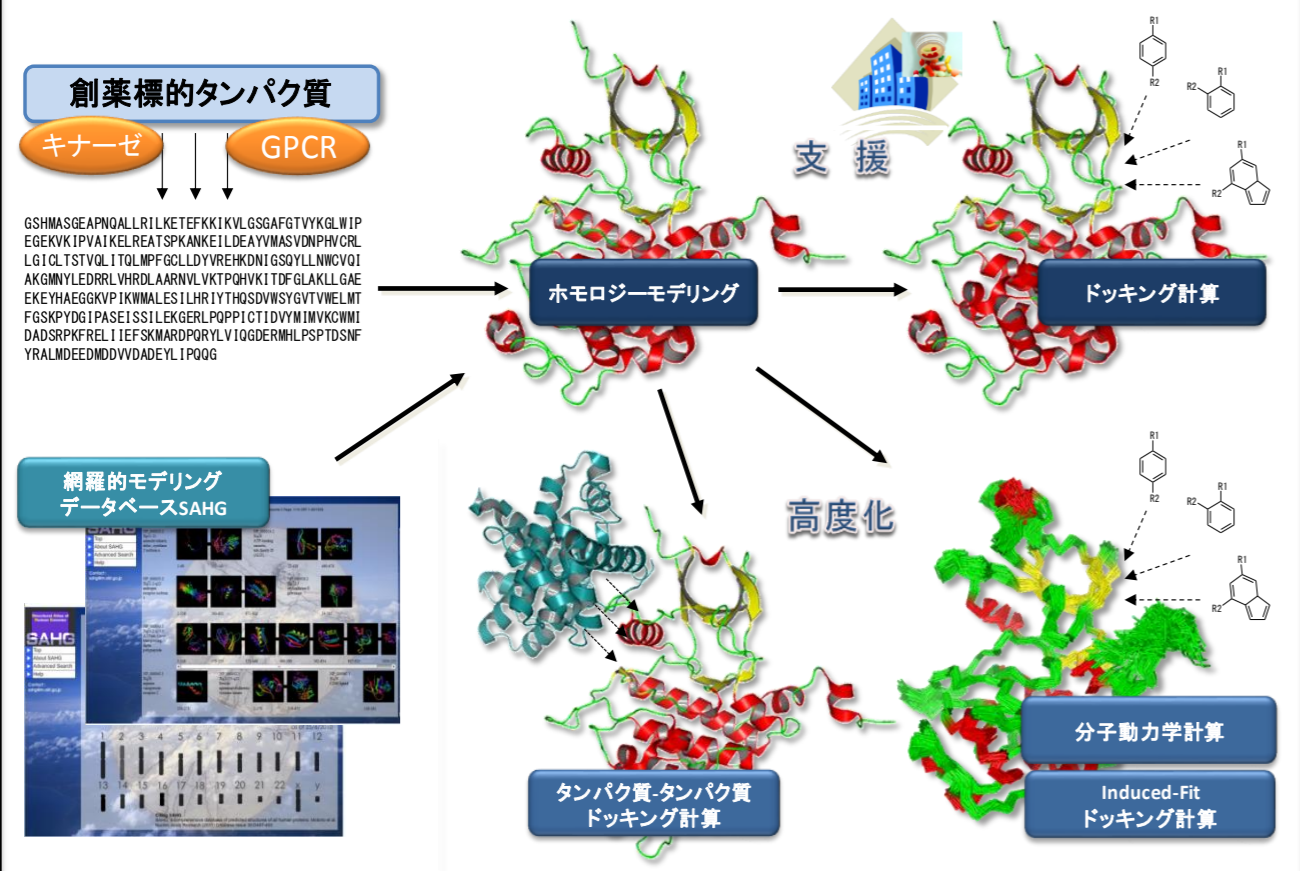
[名前] 富井健太郎

[E-mail] k-tomii@aist.go.jp

分子モデリングによる高度創薬支援

[技術の概要]

- 創薬を目的とした、標的タンパク質のモデリング、タンパク質-タンパク質相互作用モデリング、化合物ドッキング、化合物設計、分子動力学計算を統合支援。
- 製薬企業との共同研究実績を生かし、標的タンパク質ファミリーに特化したモデリングやドッキング計算技術による支援、高度化研究を実施。



[技術の利用例]

- インシリコスクリーニングのための高精度GPCRモデリング技術の開発。
ここがポイント GPCRに特化した、網羅的なハイブリッドモデリング、化合物ドッキングテスト、化合物結合コンセンサス評価等、創薬に特化したモデリング評価基準の適用
- 中分子創薬を目指した、マイクロ抗体のモデリングおよびファルマコフォアの低分子化。
ここがポイント 分子動力学計算を利用した、マイクロ抗体モデリングの精密化、標的タンパク質との結合予測。動的ファルマコフォアに基づくペプチドからの低分子化技術、合成支援
- タンパク質-タンパク質相互作用阻害に着目した抗インフルエンザ薬の開発。
ここがポイント 分子動力学計算を利用した、タンパク質-タンパク質相互作用ファルマコフォアと薬剤作用点の予測。タンパク質-タンパク質相互作用ファルマコフォアに基づく化合物ドッキングスクリーニングおよびヒット最適化

連絡先

[所属] 産業技術総合研究所
創薬分子プロファイリング研究センター

[名前] 広川貴次

[E-mail] t-hirokawa@aist.go.jp

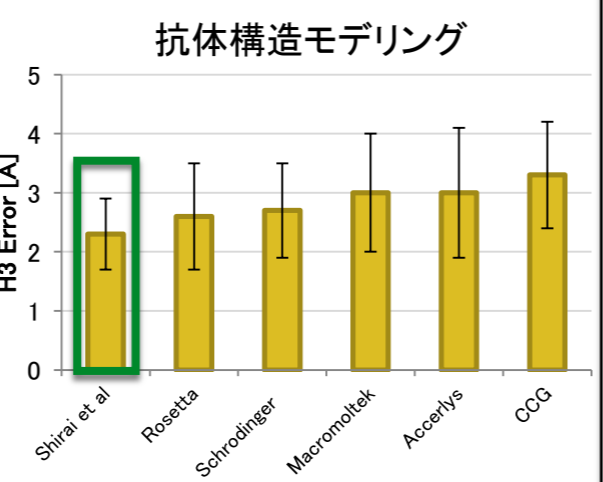
免疫レパトアのone-stop解析

[技術の概要]

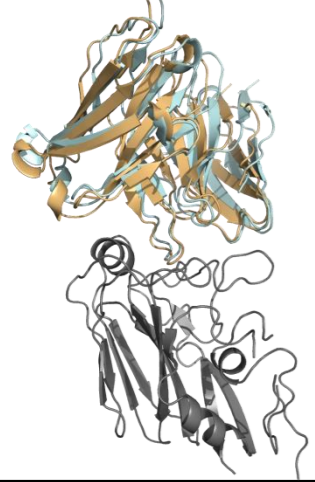
最近盛んに行われるようになった免疫レパトア(B細胞、T細胞)次世代シーケンシングの配列解析から構造解析までをone-stopで行う。

配列解析としてV(D)Jアサイメント、クローン解析等が行える。さらに配列データから抗体Fv構造を作成し、データを構造上にマップしたり、統計解析、機械学習を利用した結合部位予測、ドッキングシミュレーションによる複合体予測が行える。

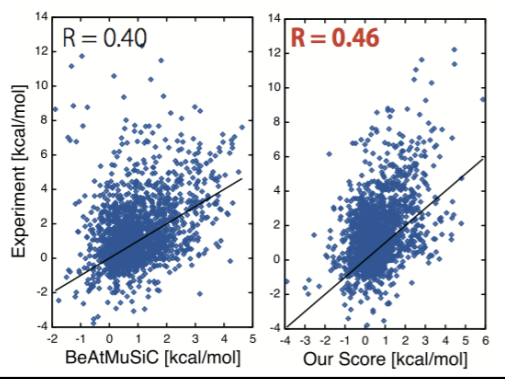
配列解析のためのソフトウェアとして多重配列アライメントソフトウェアMAFFTを開発した。抗体構造モデリングソフトウェアは、ブラインドコンテストAMA-IIにて最も精度の良い予測に成功した。タンパク質デザイン、ドッキング手法も非常に精度の高いアルゴリズムを開発・保有している。さらに、現在抗体構造から抗原を予測するアルゴリズムの開発を進めている。



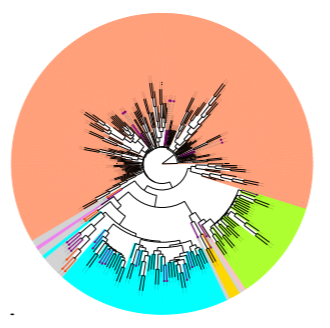
ドッキングシミュレーション



タンパク質デザイン

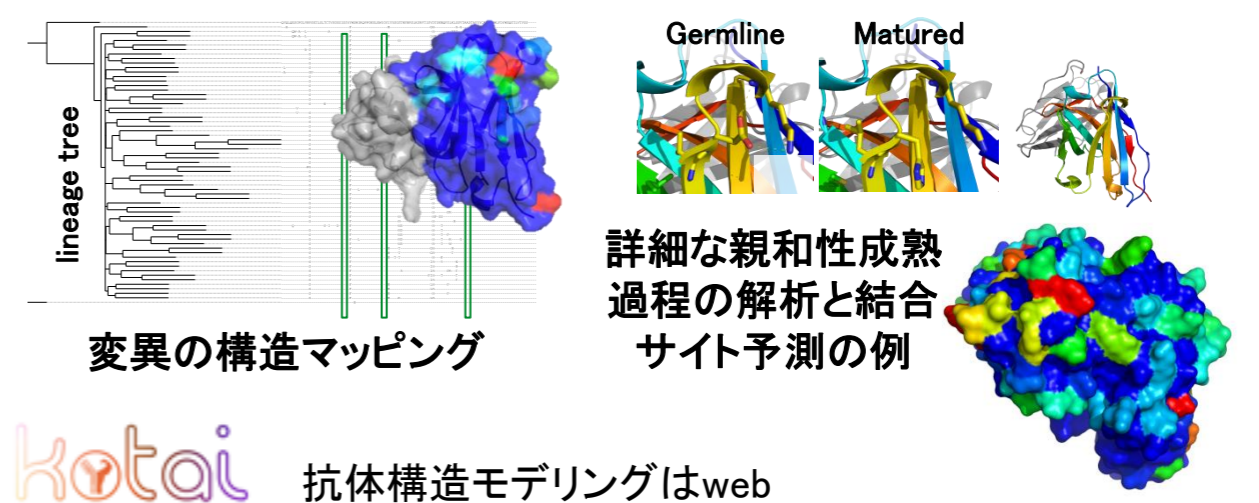


V遺伝子の系統樹解析



[技術の利用例]

本技術は配列解析、抗体モデリング、ドッキング、タンパク質デザイン等各モジュール単位でも利用可能である。本研究室で開発している他のモジュール(RNA/DNA結合予測等)や分子動力学シミュレーションを組み合わせることでさらに多様な解析も可能である。



抗体構造モデリングはwebサーバーからも利用可能

連絡先

[所属] 大阪大学

[名前] Daron M Standley

[E-mail] standley@ifrec.osaka-u.ac.jp

複合体立体構造の検索・モデリング

[技術の概要]

HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>)

- ・PDB内の複合体の立体構造データを検索し、それを鋳型にモデリング。検索にはBLAST(アミノ酸配列)とKCOMBU(化合物)を使用。

サービス	HOMCOS	入力1	入力2
PDB内の結合分子の検索	タンパク質に対する結合分子の検索	アミノ酸配列	
	化合物に対する結合分子の検索	化合物構造	
複合体立体構造のホモロジーモデリング	ホモ多量体モデル	アミノ酸配列	
	ヘテロ多量体モデル	アミノ酸配列A	アミノ酸配列B
	化合物-タンパク質複合体のモデル	アミノ酸配列	化合物構造

[技術の利用例]

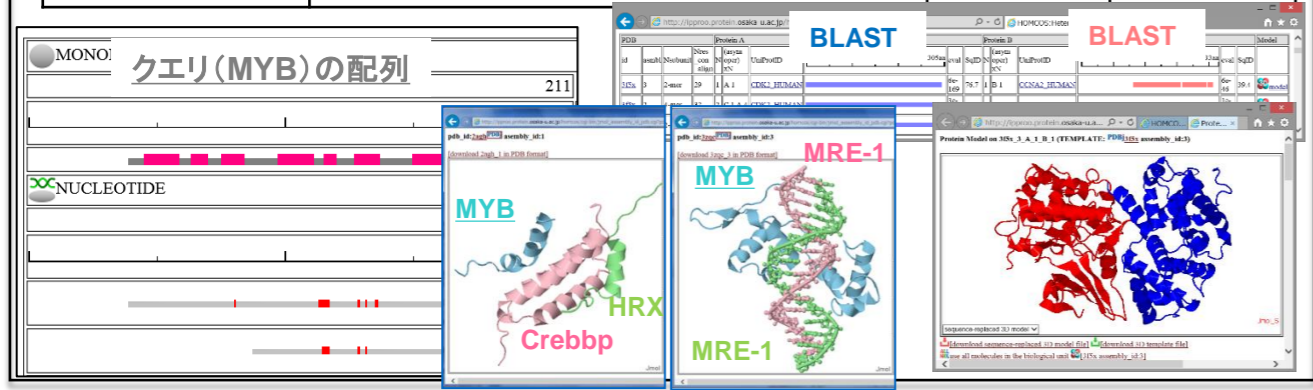
- ・1本のアミノ酸配列から、そのホモログが結合している結合分子(別のタンパク質、核酸、低分子化合物)のリストをまとめて表示(結合分子予測)。結合部位の情報もまとめて表示できる。(結合部位予測 ⇒ 変異解析に有効)
- ・2本のアミノ酸配列や、化合物とアミノ酸配列から、相同な複合体構造を検索できる。
- ・検索した相同複合体を鋳型としたモデリングも可能。簡易モデリング構造のPDBファイルか、Modellerスクリプトをダウンロードできる。

連絡先

[所属] 大阪大学蛋白質研究所

[名前] 川端 猛

[E-mail] kawabata@protein.osaka-u.ac.jp



高圧下での膜タンパク質の細胞膜からの可溶化

[技術の概要]

高圧処理による膜タンパク質の可溶化

膜タンパク質の細胞膜からの可溶化(抽出)は、通常、膜画分を界面活性剤を含む緩衝液中で分散させることにより行われます。

一方で高圧処理による可溶性タンパク質の封入体からの可溶化や巻き戻しが報告され、高圧条件がタンパク質の立体構造形成に有利に働く場合が知られています。

本技術では、上記2つの方法を組合せ、膜タンパク質の界面活性剤による可溶化を高圧(~200 MPa)下で行うことで、活性を保持したまま、高効率で膜タンパク質を可溶化させることを目的としています。

高圧処理装置→
(Barofold社製)

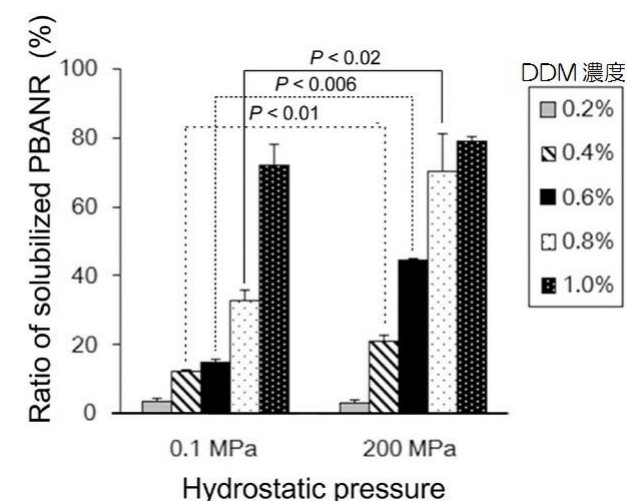


[技術の利用例]

□ GPCR(クラスA)の可溶化への応用

・ 0.6% (w/v) DDM存在下、200 Mpa、室温、1 h 処理により、常圧の場合の2.5倍量の可溶化GPCRが得られました。

・ この高圧処理で得られたGPCRはリガンド結合能を保持していました。
(論文投稿中)



連絡先

[所属] 東京大学大学院農学生命科学研究科

[名前] 永田宏次

[E-mail] aknagata@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp