

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

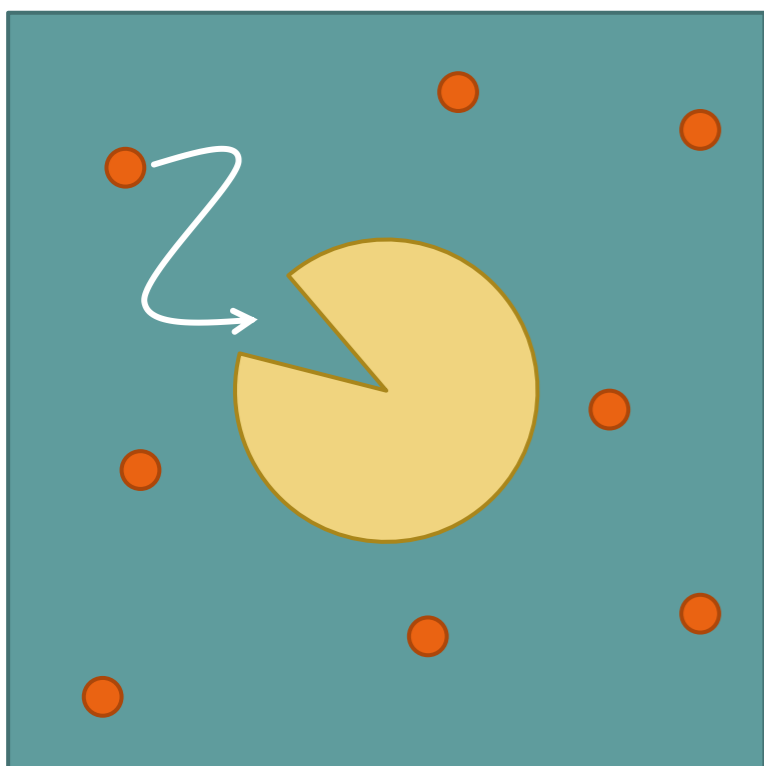
[E-mail] ike@tsurumi.yokohama-cu.ac.jp

粗視化MDによるリガンド結合シミュレーション

[技術の概要]

タンパク質の周囲にリガンドをランダムに配置した状態から、リガンドがタンパク質表面上のリガンド結合部位に結合する過程を粗視化分子動力学シミュレーションにより再現する。

数 μ s程度のシミュレーションを初速とリガンド初期配置を変えながら100回程度繰り返し実施し、リガンド結合部位、リガンド結合ポーズ、結合・解離速度定数、解離定数、リガンド結合パスウェイ等を予測する。

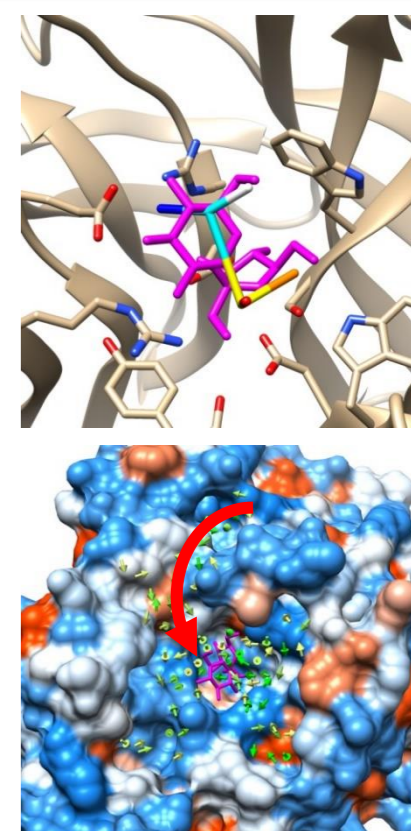


必要な情報:
 タンパク質の立体構造 (ホモロジーモデル可)
 リガンドの構造

[技術の利用例]

酵素 levansucrase と sucrose との結合シミュレーションの結果を示す。右上図のように、結合ポーズは結晶構造 (紫色) とよく一致し、結合・解離速度定数、解離定数も実験値をよく再現した。また、リガンド流束から、リガンド結合パスウェイが明らかとなった (右下図)。

J. Comput. Chem. **35**, 1835–1845 (2014).



連絡先

[所属] 東京大学

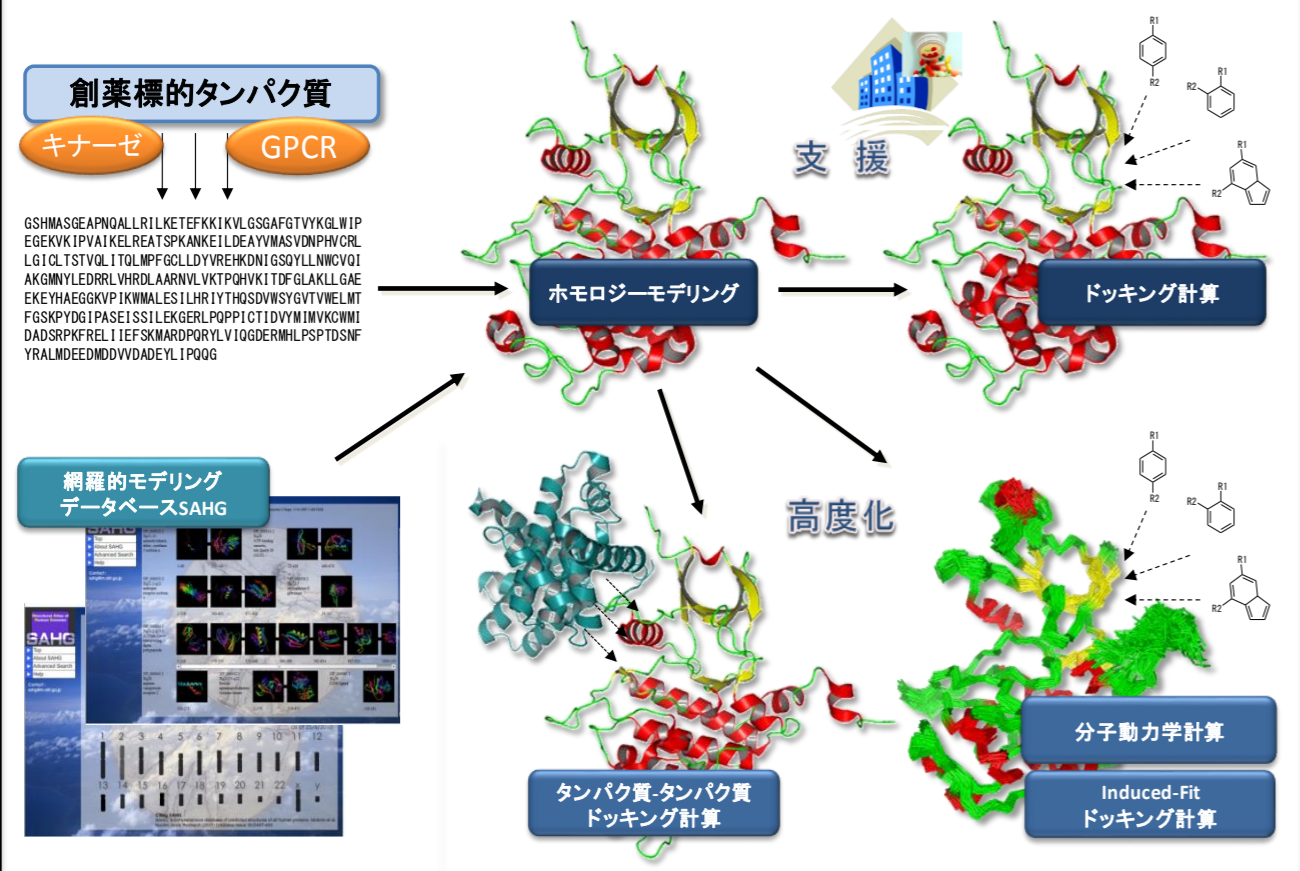
[名前] 寺田 透、清水謙多郎

[E-mail] tterada@iu.a.u-tokyo.ac.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

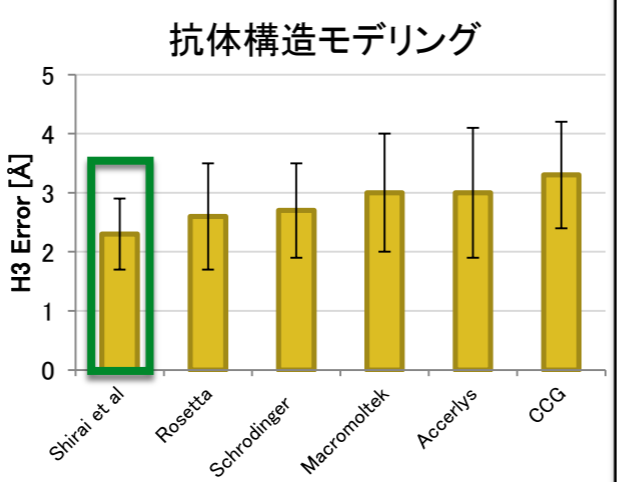
免疫レパトアのone-stop解析

[技術の概要]

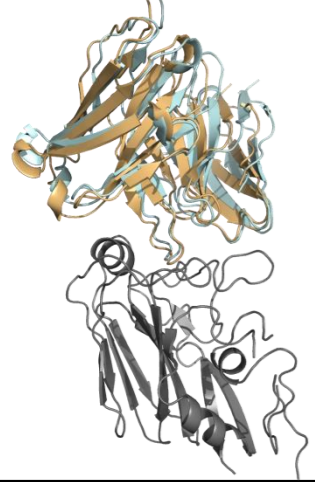
最近盛んに行われるようになった免疫レパトア(B細胞、T細胞)次世代シーケンシングの配列解析から構造解析までをone-stopで行う。

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。

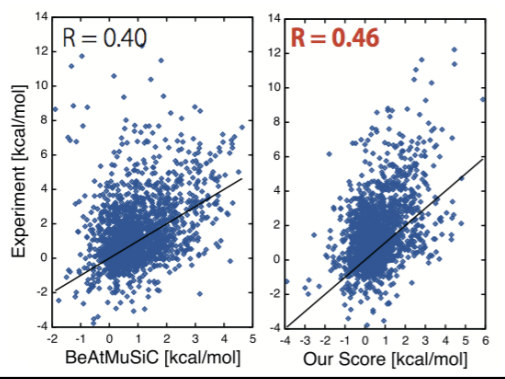
配列解析のためのソフトウェアとして多重配列アライメントソフトウェアMAFFTを開発した。抗体構造モデリングソフトウェアは、ブラインドコンテストAMA-IIにて最も精度の良い予測に成功した。タンパク質デザイン、ドッキング手法も非常に精度の高いアルゴリズムを開発・保有している。さらに、現在抗体構造から抗原を予測するアルゴリズムの開発を進めている。



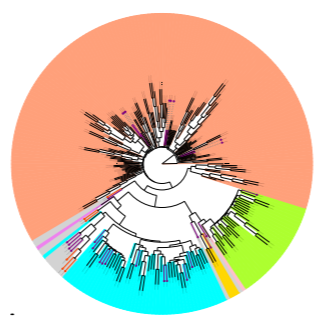
ドッキングシミュレーション



タンパク質デザイン

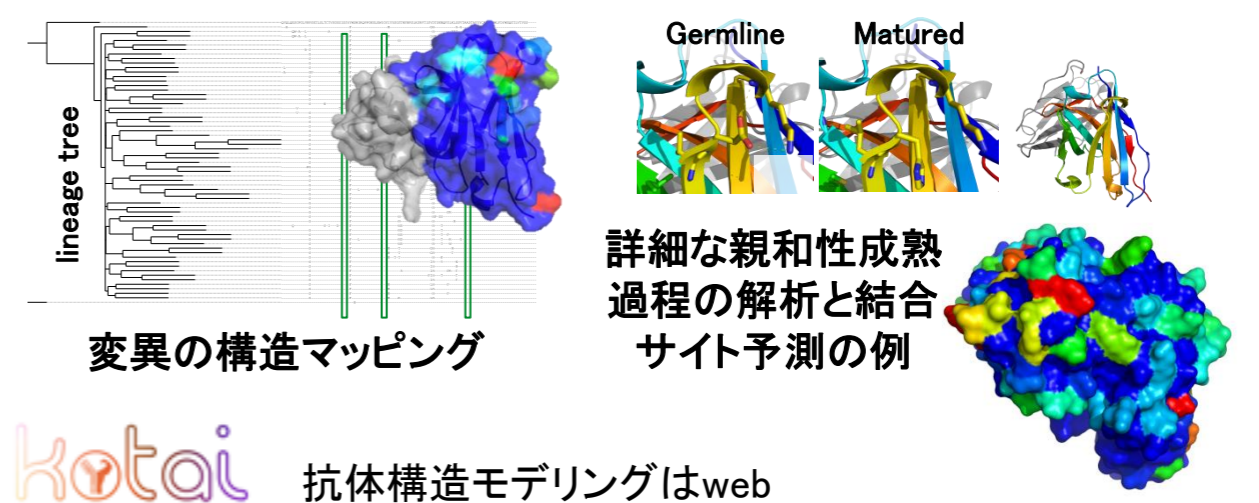


V遺伝子の系統樹解析



[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

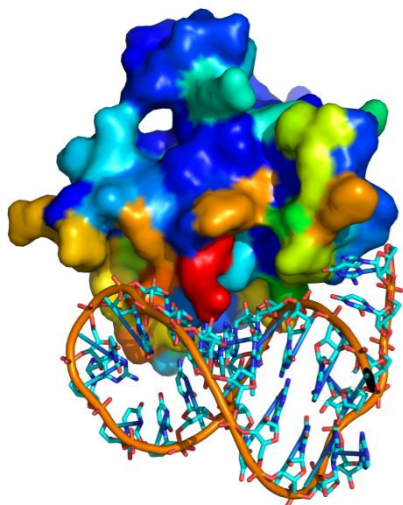
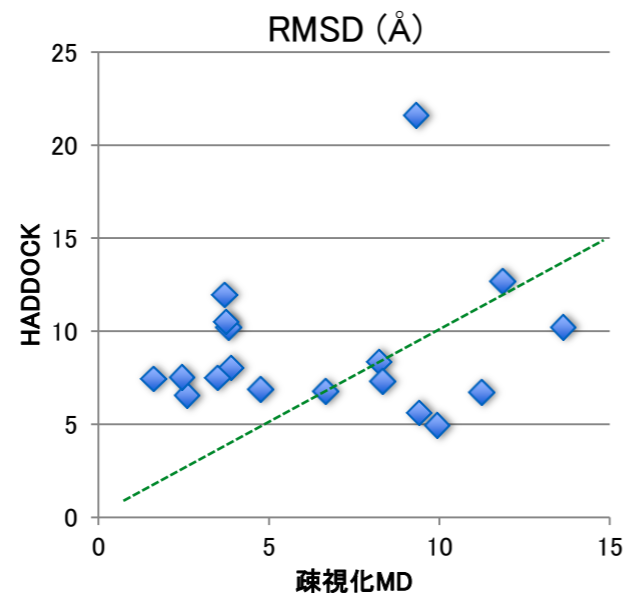
[E-mail] standley@ifrec.osaka-u.ac.jp

疎視化MDを用いたドッキングシミュレーション

[技術の概要]

疎視化分子動力学シミュレーション(MD)による非常に高速な構造サンプリングと、我々が開発したRNA/DNA結合サイト予測をポテンシャルエネルギーとして用いた力場を組み合わせることで既存のドッキング手法では予測が難しかったフレキシブルな一本鎖RNAとの結合構造を精度良く予測することができる。

右図に示したように、RNA/DNA-タンパク質ドッキングを行えるHADDOCKと比較すると、疎視化MDは低RMSDの構造をサンプリングできることが分かる。計算に必要な時間も10分程度であり、高精度であるだけでなく、非常に高速に構造サンプリングが可能である。現在、全原子MDを組み合わせるさらに詳細に構造を評価するアルゴリズムを開発中である。

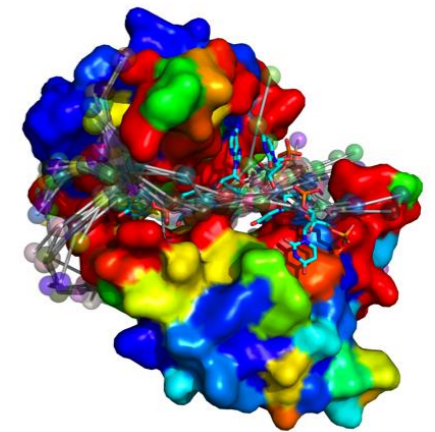


我々は構造を持ったRNA/DNA(ステムループ構造等)に対するドッキングアルゴリズムも開発している。これらアルゴリズムを組み合わせることで、様々なターゲットに対応することができる。

[技術の利用例]

本技術で複合体構造を絞った後で、変異体実験等で結合サイトを確認すればより妥当なモデルを用いて複合体構造の議論が可能になる。転写後制御等に関わるRNA結合タンパク質は、タンパク質複合体として機能することがあるが、そのような場合には我々の持つタンパク質ドッキングパイプラインとの併用も可能である。また、疎視化構造を全原子モデルに変換し、より精度良いシミュレーションを行うことも可能である。複合体モデルを用いて結晶化に必要なRNA/DNAの長さや配列評価もできるだろう。

DNA結合タンパク質に対するサンプリング結果。全原子モデル(Stick)も同時に示す。タンパク質表面の色はaaDNAでの結合確率を表す。



連絡先

[所属] 大阪大学

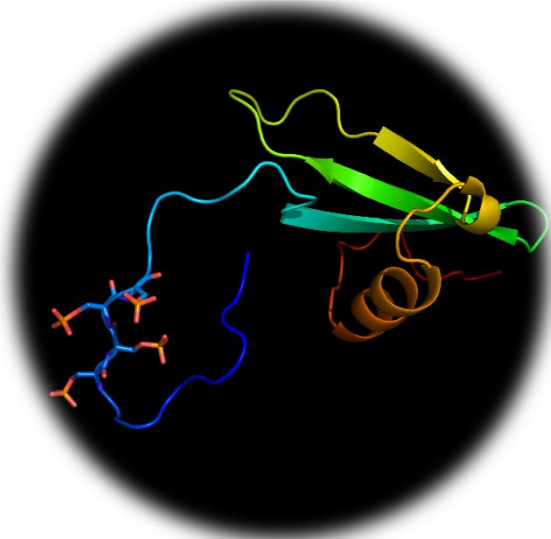
[名前] Daron M Standley

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

分子シミュレーションによる 蛋白質の動的挙動の解析

[技術の概要]

- ・水中の全原子分子動力学(MD)シミュレーションによる動的挙動・構造安定性の詳細な解析
- ・粗視化(CG)モデルを用いたMDシミュレーション、基準振動解析(NMA)による動的挙動の高速計算
- ・蛋白質ドッキングシミュレーションによる複合体構造予測
- ・線形応答理論(LRT)を用いた、外部刺激による構造変化の予測



[技術の利用例]

- ・変異による動的挙動・構造安定性への影響の解析
 - ・翻訳後修飾やプロトン化が動的挙動・構造安定性に与える影響の解析
 - ・天然変性蛋白質(IDP)の構造分布の解析
 - ・蛋白質複合体構造予測
 - ・リガンド結合などの外部刺激による構造変化の予測
- etc.

連絡先

[所属] 東北大学大学院・情報科学分野
生命情報システム科学分野

[名前] 木下賢吾

[E-mail] kengo@ecei.tohoku.ac.jp