

# DISCOVERY STUDIO を使った タンパク質モデリングと配列解析

タンパク質モデリングの力を活用。 実験での構造決定には、相当な専門知識と資金を必要とする場合があります。しかも結果が出るまでに何年もかかることがあります。しかし、タンパク質モデリングを使用すると、数時間あるいは数分でかなりのレベルの構造モデルを作成することができます。テンプレートに基づいたモデリングは、有効なモデル作成手法として多くの出版物に掲載されています。実験で構造が明らかになればなるほど、テンプレートに基づくタンパク質モデリングでは、正確なモデルを作成するスピードや効率が増し、研究者の理解をさらに広げることができます。Discovery Studio®(DS) のタンパク質モデリングと配列解析ソリューションでは、高分子ドッキングはもとより、分子構造の構築に必要なツール群が初心者にもエキスパートにも使いやすい、カスタマイズ可能なグラフィカル・ユーザ・インタフェースとして提供されています。

## アクセルリスのサイエンス

### 配列類似性を使用したホモログの検索

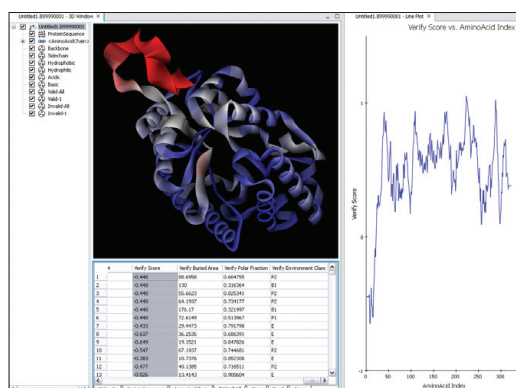
DS Sequence Analysis で配列類似性を使用してホモログ検索をすることにより、生物学的機能を解明することができます。

- 抗体モデリング分野の新機能：CDR 情報データファイルを使用して、CDR 情報の同定とアンテーション処理を自動化。最良のアラインメントが登録された配列アラインメントファイルにより、CDR領域のループグラフトの自動化が可能に
- 日常的に使われる BLAST と PSI-BLAST アルゴリズムを実行し、NCBI 上や、ローカルコンピュータ上にインストールされたリアルタイムデータベースを検索
- 系統的解析と Evolutionary Trace 解析を実行するサポートツールを使用した、階層クラスタリング手法によるデンドログラム(系統樹)の作成

### 正確で高品質なホモロジーモデルの迅速な作成

DS MODELLER では、高品質なアラインメントを迅速に作成し、詳細な解析を行うためのホモロジーモデルを構築することができます。Discovery Studio の Structure Based Design ツールと DS MODELLER を連携させれば、コンピュータによる最新の分子モデリング手法で研究を進めることができます。

- 空間的制約を考慮して高品質なホモロジーモ



3つのタンパク質構造テンプレート(1b30/1gom/1ta3)からDSMODELERのモデル構築プロトコルを使ってキシラナーゼ水酸化酵素のタンパク質モデルを作成。Profile-3D verify法を用いて評価した。タンパク質のリボン表示部分の青い残基は妥当な領域(high verify scores)を示し、赤い残基は妥当ではない領域(low verify scores)を示します。

デルの自動作成を行う、業界標準のエンジン

- 配列プロファイル情報を使用する SALIGN を用い、相関関係が低い場合に配列アラインメントを改良する新しい手法
- DOPE エネルギー関数を用いたループモデリング。DOPE 関数は、重複のない高分解能結晶構造ライブラリから抽出されたポテンシャルにより改善されたエネルギー関数で、より高い品質のモデルを構築します。
- ホモロジーモデル構築プロセスでの、重要なリガンド情報の取り込み
- 部位特異的変異体解析のための変異体の作成

## タンパク質モデルの妥当性の評価

DS Protein Health は、モデリングの研究や実験から得られたタンパク質構造(全体/部分)の妥当性を評価することができます。

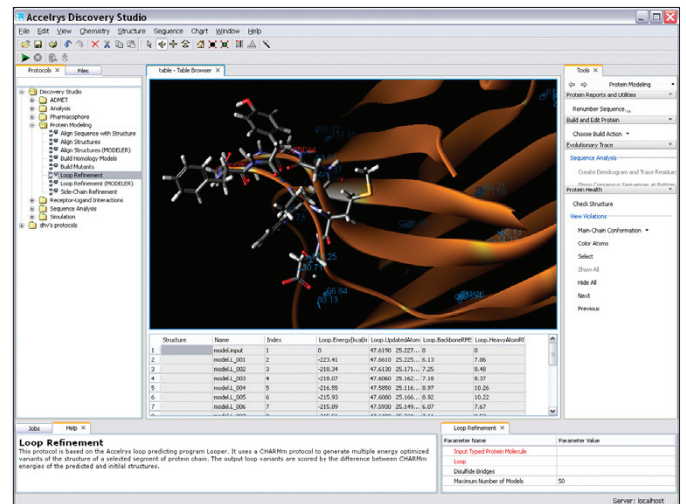
- Profiles-3D Verify : 現在のタンパク質構造環境にアミノ酸が存在する可能性を評価する手法です。
- インタラクティブなツール群 : 3D構造に表示、色付けされた構造的な違反がリスト表示され、それらの違反を確認、訂正することができます。

## 構造の側鎖またはループの精密化

DS Protein Refine を使用すると、ループと側鎖の正確な CHARMM ベースの構造精密化を行うことができます。

- LOOPER : このアルゴリズムは、ループの精密化に対して最適化されています。LOOPER は、エネルギー的に最適化された構造の変異形を迅速に作成し、CHARMM のエネルギー関数を使用してスコアリングされた、ループのコンフォメーション候補をリストアップします。
- ChiRotor: 側鎖コンフォメーションのシステムティックな検索や、CHARMM のエネルギー極小化を実行して側鎖配向を精密化するように設計されたアルゴリズムです。

## タンパク質機能のメカニズムをより深く理解する



ループ精密化(プロトコル)とタンパク質評価(Protein Health ツールパネル)を、配列から作成した構造未知のタンパク質モデルに対して、実行した例。上の図のように、最適ループがスティック表示されます。

## ために

DS Protein Families で、タンパク質の分子構造の考察、タンパク質ファミリー内の配列保持パターンの解析、または保持されている残基の 3D 構造への表示を実行すれば、タンパク質機能のメカニズムに対する新たな知見を得ることができます。

- CLUSTAL W 技術に基づいた Align123 プログラムでの配列アラインメントの実行
- アクセルリスが特許取得済みの 3DMA アルゴリズムの使用による、正確な構造アラインメント
- 系統的解析や Evolutionary Trace 解析などの追加ツールでアミノ酸の構造保持を把握

## タンパク質-タンパク質相互作用のモデルリング

DS Protein Docking では、新しい標的のタンパク質-タンパク質構造の相互作用を迅速かつ正確に予測することができます。

- 剛対ドッキングへの ZDOCK の使用
- CHARMM ベースの RDOCK 精密化プログラムを用いた、ドッキングポーズの最適化とスコアリングの向上
- クラスタリング手法で、精密化に役立つ検索の絞り込みとポーズの同定

\* どちらの手法も de novo 手法と見なされ、初期構造のコンフォメーションには依存しません。

## 分子フラグメントの構築と、解離定数予測などの静電場解析

豊富なツール群を使用して、単純な分子モデルを作成することができます。アミノ酸(タンパク質)や、核酸(DNA/RNA)、その他のどんな有機化合物が対照でも、DS Biopolymer で必要なツールにアクセスすることができます。

- 迅速かつ正確に分子モデルを構築する、使いやすい対話式のビルダ
- 電子密度マップへの分子の実空間フィッティングや力場ベースのモデルの規則化など、X線結晶学的な作業におけるモデリングツールの使用
- 高分子の電荷の静電分布を計算する DELPHI プログラム
- タンパク質内の滴定可能なアミノ酸のプロトン化状態を迅速かつ正確に見積もる、まったく新しいアルゴリズム。この手法は、電荷見積もりに Generalized Born モデルを基にし、解離定数予測、水素イオン指数の滴定曲線、フォールディングのエネルギー全体を正確に計算することができます。このツールは長い間リリースが延期されていましたが、まったく新しい方法で高分子モデリングの研究を行うことができます。

## 業界標準の技術

**包括的な環境** — Discovery Studio には、タンパク質配列から明確な形でドッキングした複合体まで、データ解析を行って信頼性の高い結果をもたらす包括的なツール群が組み込まれています。タンパク質モデリングの他に、ファーマコフォアモデルの作成、リガンドドッキングとスコアリング、QSAR 解析などを、単一の使いやすい環境で実行することができます。

**実績** — コアの技術は、12年以上にわたって革新が続けられ、ユーザ主導での改善が行われています。また、多数の出版物に、製薬業界で深く信頼されているパフォーマンスが紹介されています。

**最先端の技術** — アクセルリスは、現在の製薬業界のニーズに応えるために、新しい科学ツールを取り入れています。また、将来に向けた技術革新をお客様と共に常に計画しています。

**使いやすいインターフェース** — DS では、強力で直観的なユーザ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・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。

**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、また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、またはコマンドラインプロンプトからアクセスすることができます。

**並列処理** — DS は、マルチコアプロセッサだけでなく、グリッドコンピューティングや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に処理することができます。

## 研究パートナーとしてのアクセラリス

**ユーザコミュニティ** — CASP, Protein Society, CAPRI など、多数のタンパク質予測のミーティングに何百名もの研究者が世界各地から参加し、タンパク質モデリングやタンパク質構造予測に対する新しい手法を評価しています。

**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、創薬のための科学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。彼らと短期・長期の契約をして、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が研究者とともに活動しているアクセラリスは、最新の技術をお客様に提供することに尽力しています。

**世界をリードする科学アドバイザー** — ライセンス契約、パートナーシップ、科学アドバイザを通じ、計算創薬分野で世界をリードしている専門家のほとんどが、アクセラリスのアドバイスを受けています。

## 生物学的検証および比較

2004年 — SALIGN の検証において、従来の配列アラインメント手法よりも配列と構造アラインメントが対応していることが確認されました。

2007年 — CAPRI (Critical Assessment of Predicted Interactions : <http://capri.ebi.ac.uk/>) ミーティングにおいて、ZDOCK とRDOCK が高く評価されました。また、これらのツールを Discovery Studio に組み込むことにより、タンパク質 - タンパク質ドッキングが処理しやすくなりました。

2007年 — DS Protein Refine の LOOPER の検証において、よく使用されるチミジンキナーゼ (PDB ID:1 kim) の7残基のループ (残基 55~61) に対する de novo モデリングで、0.44 Å というすばらしい主鎖 RMSD 値が得られました。この非常に低い RMSD 値は、アクセルリスの手法が極めて正確であることを証明するもので、実験誤差の範囲であると言えます。

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. Sali, A.; Blundell, T. L., "Comparative protein modeling by satisfaction of spatial restraints." *Mol. Biol.* **1993**, 234, 779-815.
2. Shen, M.-Y. and Sali, A., "Statistical potential for assessment and prediction of protein structures." *Protein Science* **2006**, 15, 2507-2524.
3. Spassov, V.Z.; Yan, L.; Flook, P.K., "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 Science*, In press **2006**.
4. Spassov, V.Z.; Yan, L.; Flook, P.K., "LOOPER: A CHARMm Based Algorithm for Loop Prediction." In Preparation, **2006**.
5. Lüthy, R.; Bowie, J. U.; Eisenberg, D., "Assessment of protein models with three-dimensional profiles." *Nature*, **1992**, 356, 83-85.
6. Lichtarge et al., "Identification of functional surfaces of the zinc binding domains of intracellular receptors." *J. Mol. Biol.*, **1997**, 274, 325-337.