

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

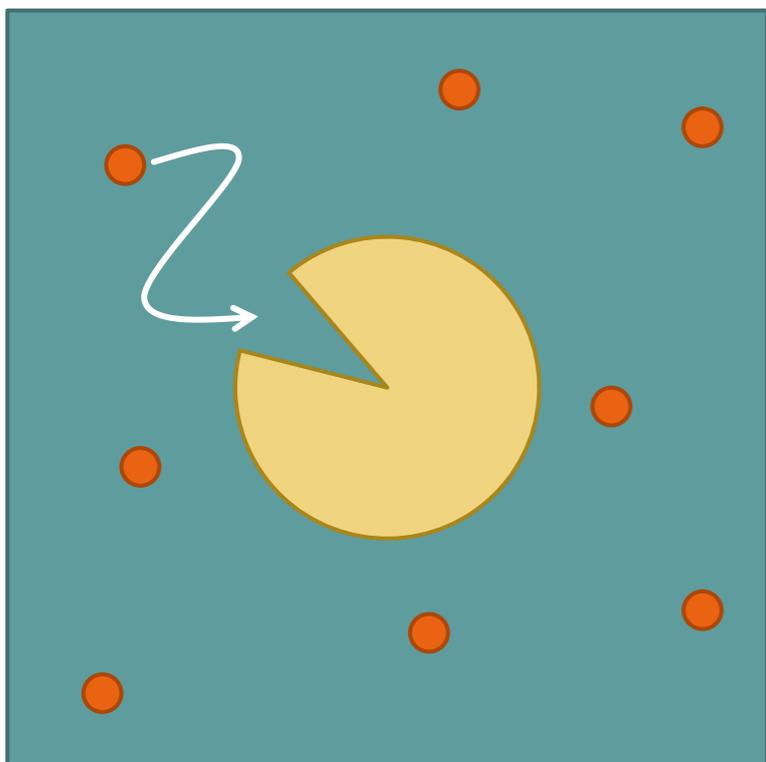
粗視化MDによるリガンド結合シミュレーション

[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。

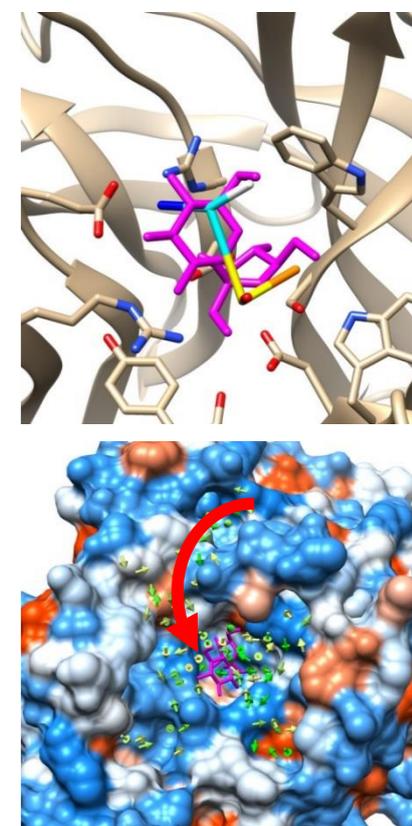


必要な情報:
タンパク質の立体構造 (ホモロジーモデル可)
リガンドの構造

[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

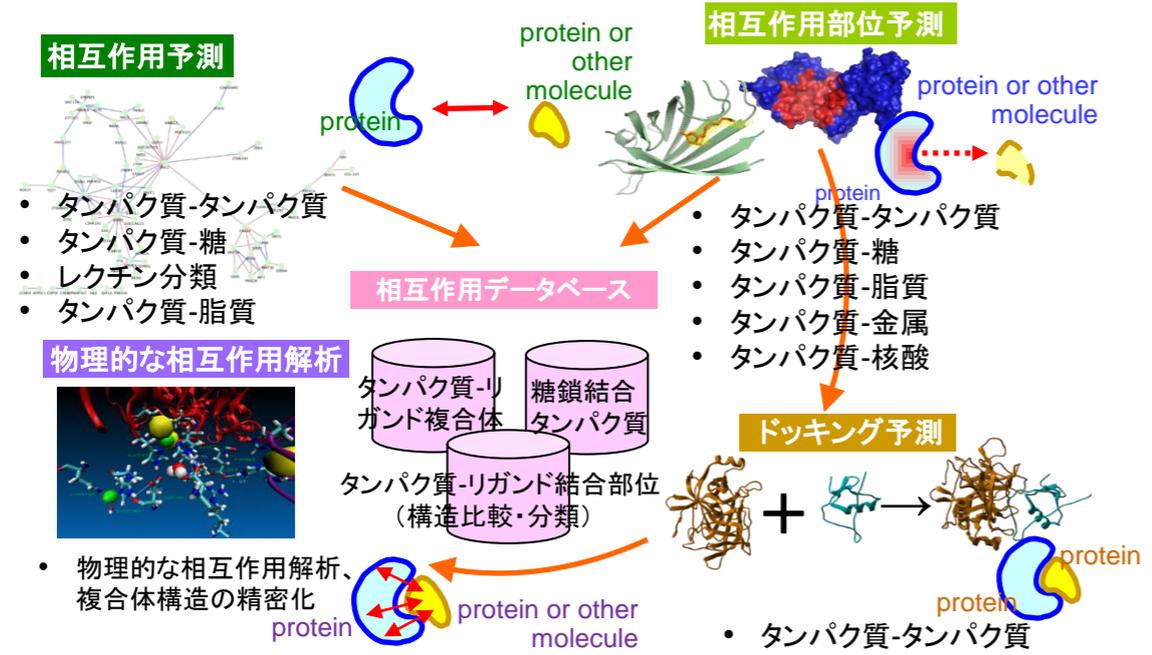
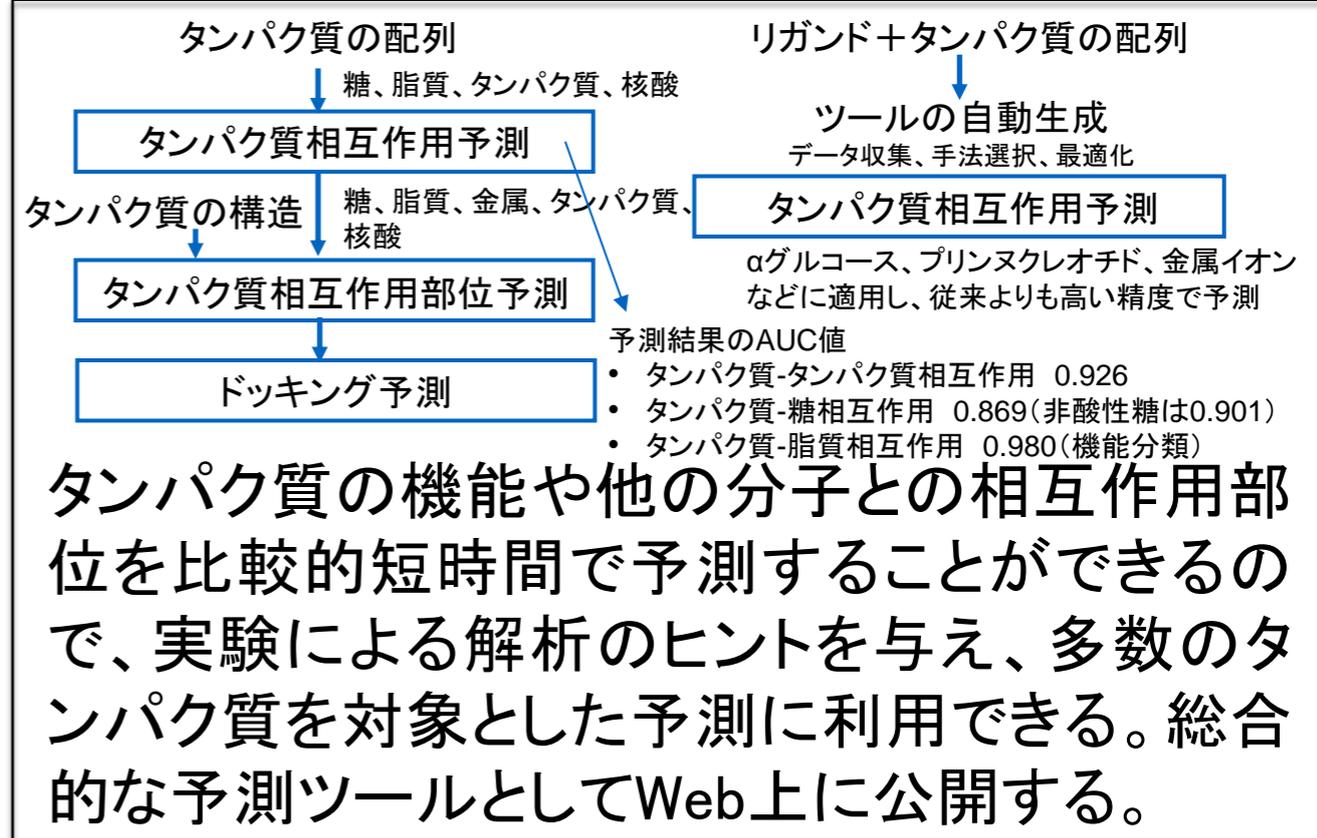
[E-mail] tterada@iu.a.u-tokyo.ac.jp

タンパク質相互作用予測システム

[技術の概要]

- タンパク質が他の分子と相互作用するかどうか、どの部位と相互作用するかを配列情報のみから予測する。また、さまざまな分子との相互作用を総合的に予測することができる。構造既知の場合は、構造情報を利用して、より高い精度で予測することができる。
- 利用者が指定する任意のリガンド分子に対して、その結合部位を予測する。データの収集、機械学習、パラメータの最適化を自動化し、複数の学習手法が選択できる。

[技術の利用例]



連絡先

[所属] 東京大学

[名前] 清水謙多郎、寺田 透、角越和也

[E-mail] shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp

タンパク質結晶の品質改善及びDNA配列に依存した動構造解析

[技術の概要]

1. タンパク質結晶の品質改善とパッキング改変

構造エネルギー計算にもとづき、結晶内分子パッキングを安定化及び、不安定化している残基を推定します。その部分に変異を入れることによって結晶の分子パッキングの安定性を大きく変える残基を推定することにより、結晶の品質改善及び分子パッキング改変を提案します。

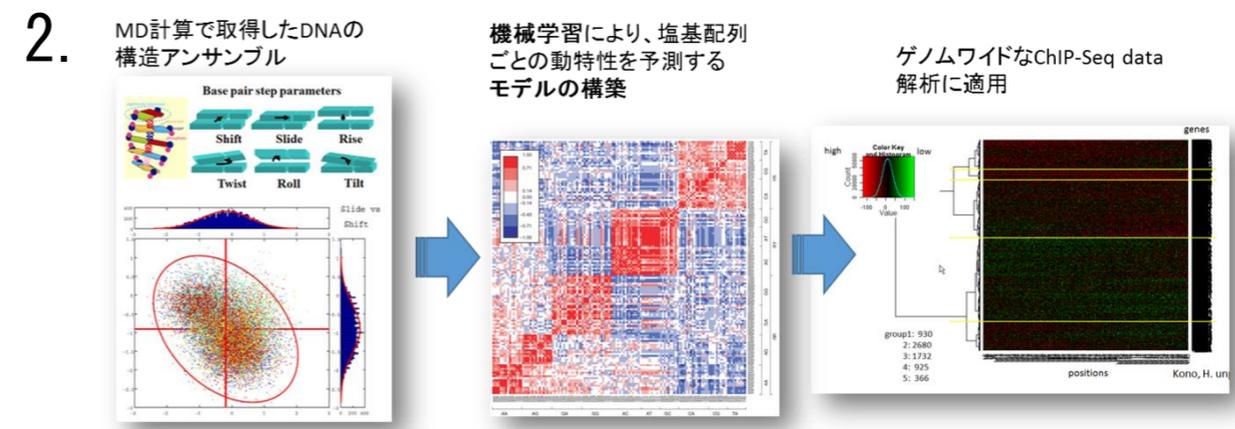
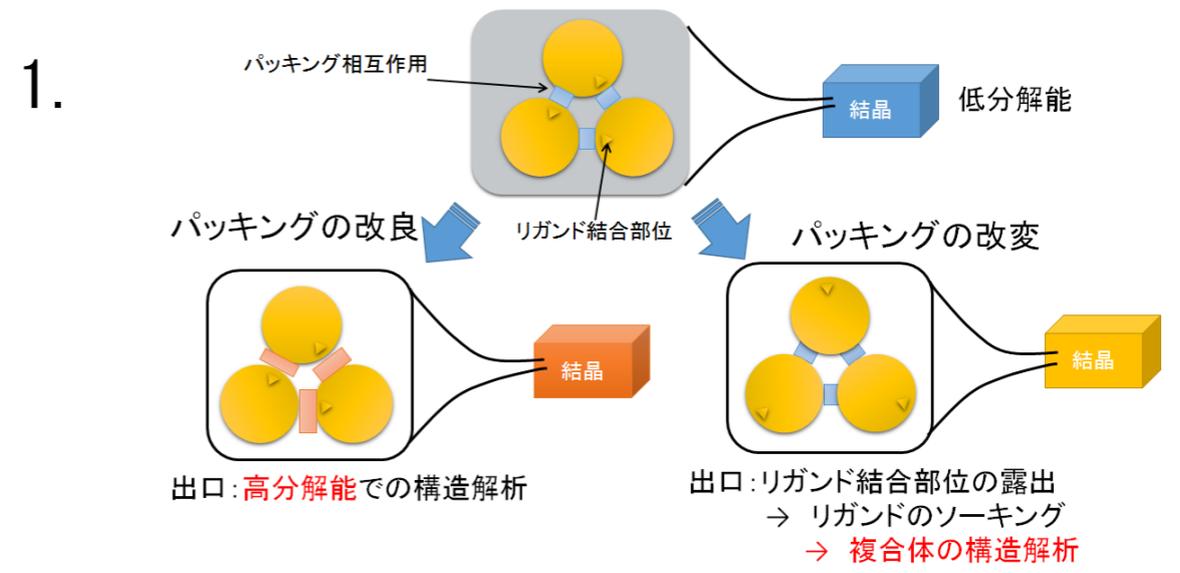
2. 塩基配列依存的な構造・ダイナミクス解析

構造インフォマティクス、機械学習、分子動力学計算を駆使して、DNAの配列に依存した構造・ダイナミクス特性の解析結果を提供します。

支援に供する設備

日本原子力研究開発機構・関西光科学研究所にある計算機クラスター

[技術の利用例]



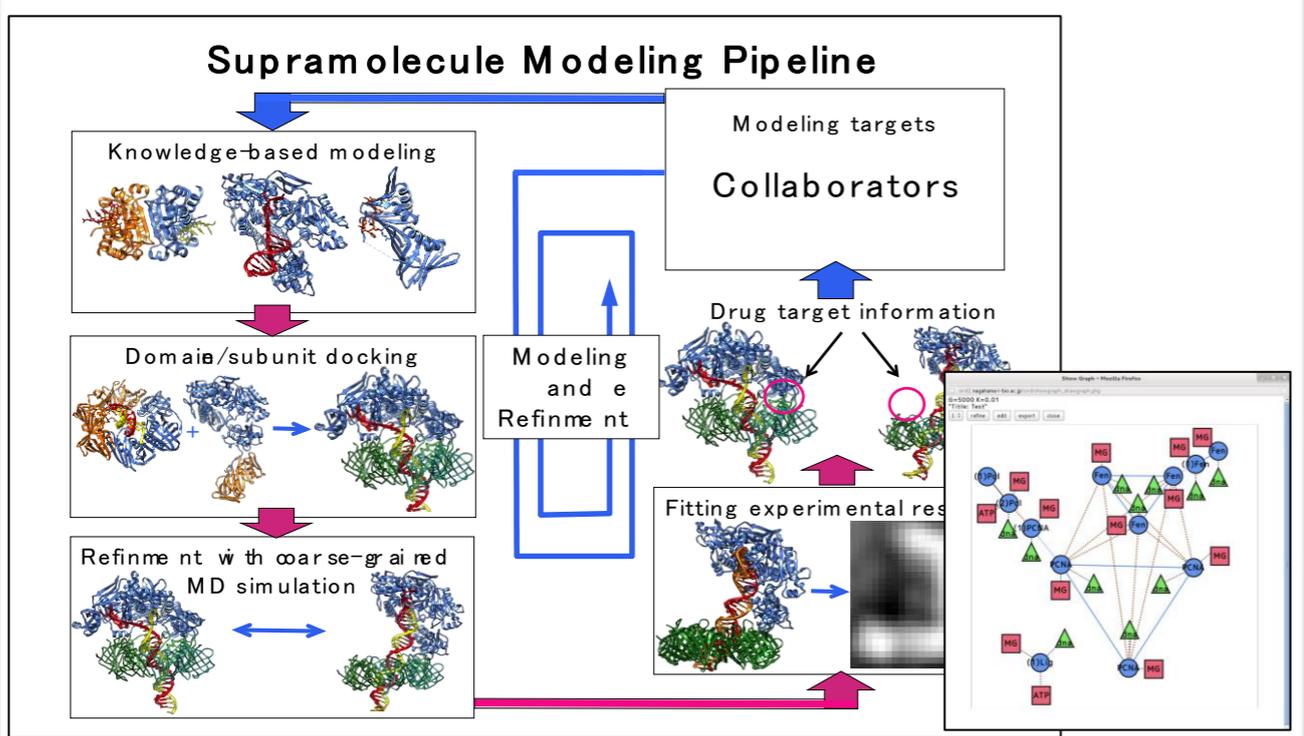
連絡先

[所属] 日本原子力研究開発機構
 [名前] 河野秀俊
 [E-mail] kono.hidetoshi@jaea.go.jp

超分子モデリングパイプライン

[技術の概要]

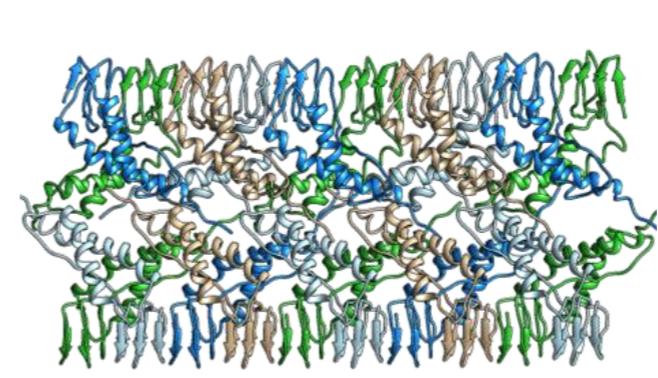
知識ベースモデリング(データベースからのモデリングテンプレート発見)・ドメイン=ドッキングスタディ・粗視化シミュレーション・複合体モデル可視化解析システムを組み合わせたパイプラインで、多面的+多角的(multi-discipline)に超分子複合体の立体構造モデルを構築します。



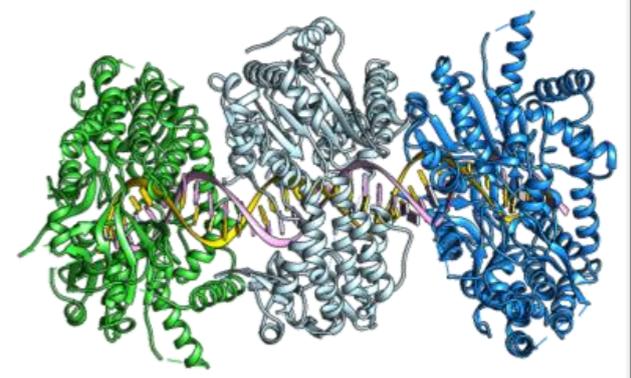
超分子モデリングパイプライン(左)とモデルグラフ(右)

[技術の利用例]

プリオン病 (PrP^{Sc}) やアイカルディ・ゴートイエ症候群 (MDA5) の原因となる超分子複合体のモデルを構築し、疾患原因変異の解析に貢献しています。



PrP^{Sc}
Structure (2014)



MDA5
Am. J. Hum. Genet (2014)

連絡先

[所属] 長浜バイオ大学

[名前] 白井 剛

[E-mail] t_shirai@nagahama-i-bio.ac.jp

低分子化合物などのリガンド結合部位比較/予測

[技術の概要]



- 低分子化合物などのリガンドと相互作用する部位と類似する局所構造を高速に列挙。リガンド側、レセプター側の双方から検索が可能。(PoSSuM)
- 承認済みの経口低分子化合物の結合部位と類似した部位、また類似部位に結合する分子を探索した結果を公開。(PoSSuMds)

創薬に重要な低分子化合物の解析支援を行う。PDBサイズのデータベースに対しても感度を損なうことなく、高速に検索を行うことが可能となっている。サーバーでは網羅的比較計算済みの結果を検索可能。

(PoSSuMサーバー)

<http://possum.cbrc.jp/PoSSuM/>

[技術の利用例]

- 既知のリガンドの相互作用部位との類似性に基づく新規結合部位の検索。
- 研究対象のタンパク質の構造/構造モデルに対して、どのようなリガンドが結合する可能性があるか予測。
- 承認済みの経口低分子化合物と類似の化合物、またレセプター側の多様性をPDBスケールで解析した結果を公開(例: 化合物の結合様式の比較やファーマコフォアの推定などに利用可能)。

連絡先

[所属] 国立研究開発法人
産業技術総合研究所

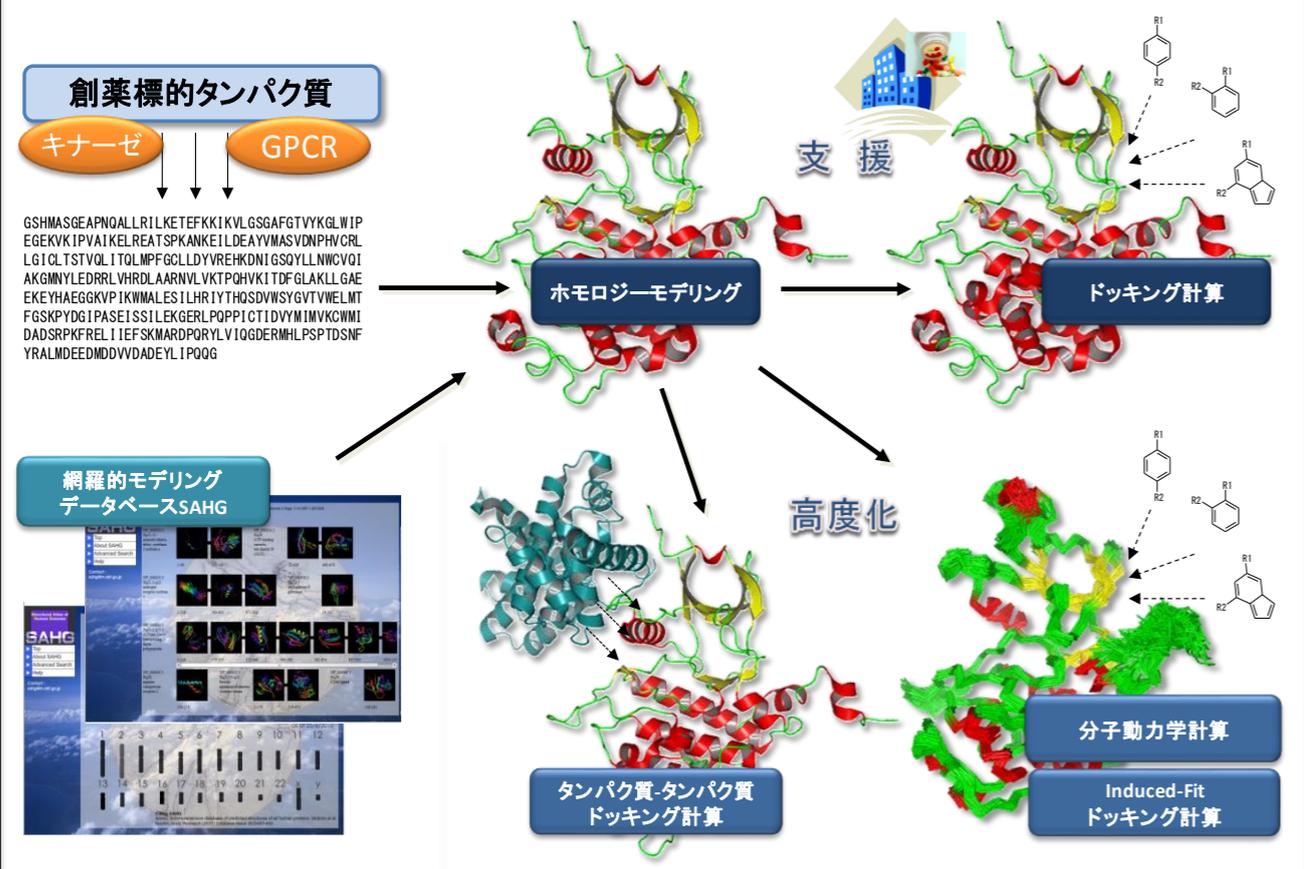
[名前] 富井健太郎

[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。
ここにポイント 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。
ここにポイント 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。
ここにポイント 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

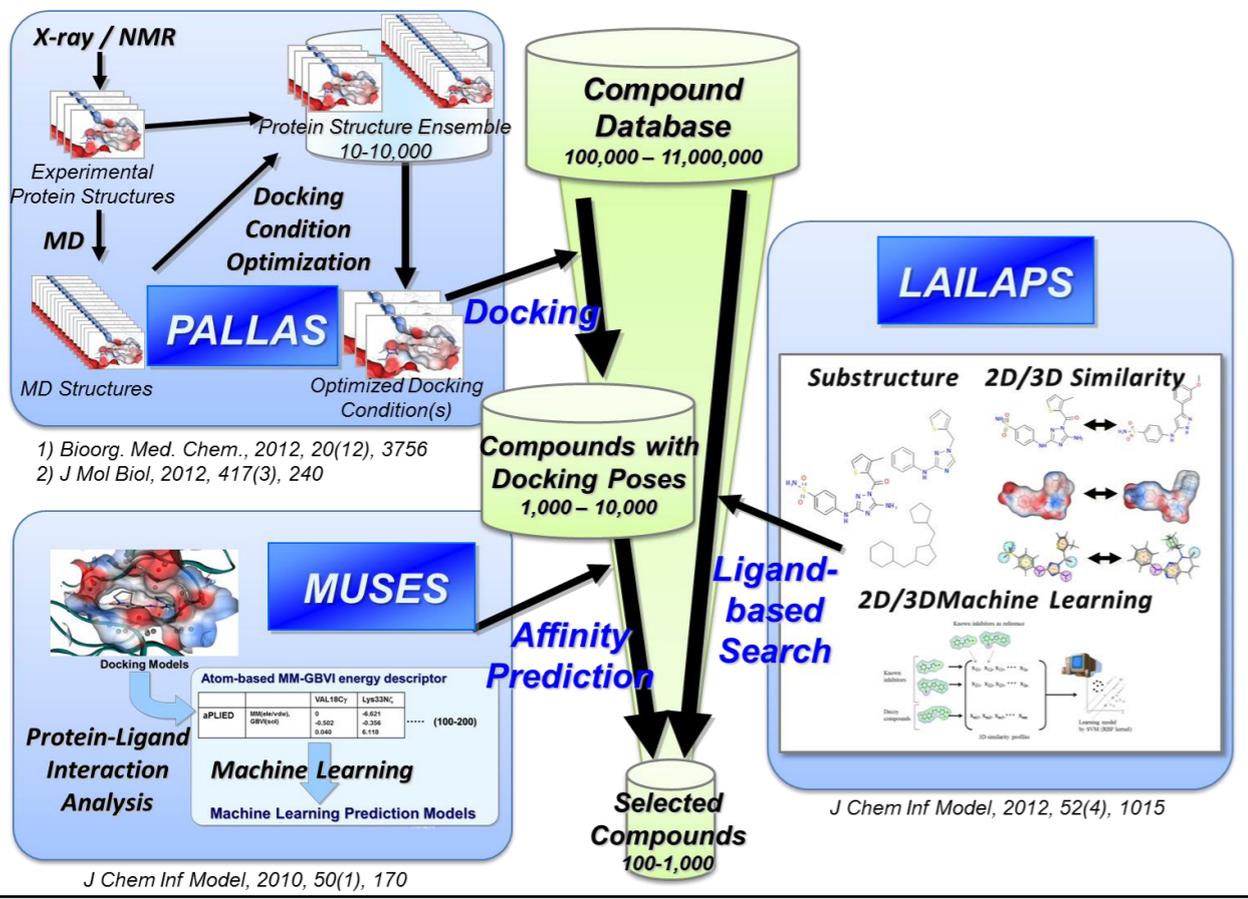
[E-mail] t-hirokawa@aist.go.jp

PALLAS/MUSES/LAILAPSによる インシリコスクリーニングと最適化設計

[技術の概要]

以下の3種類のシステムを組み合わせることでインシリコスクリーニングとヒットした化合物の活性向上などの設計を行うものです。

- 半自動ドッキング条件最適化 PALLAS
- 相互作用記述子による機械学習活性予測 MUSES
- 多面的類似・機械学習予測 LAILAPS



[技術の利用例]

以下の代表例を含めて、20以上のターゲットへの適用例があります。

Hck

PALLAS, MUSES, LAILAPS

IC₅₀: 7.7 nM → IC₅₀: 0.43 nM

Sci Trans Med, 5:181ra52, (2013).

AdipoR

LAILAPS

Nature, 503, 493-499, (2013).

Pim1

PALLAS

IC₅₀: 0.15-0.4 μM → IC₅₀: 0.001 μM

J Med Chem, 55(11), 5151, (2012)
J Mol Bio, 417(3), 240, (2012)

DHOD

Virtual Library Design

5-position focused library

2170 virtual compounds

PALLAS, MUSES

IC₅₀: 30-100 μM → IC₅₀: 0.15 μM

DOCK2

PALLAS

連絡先

[所属] 理化学研究所
制御分子設計研究チーム

[名前] 本間光貴

[E-mail] honma.teruki@riken.jp

FMO-PBSAによる親和性評価

[技術の概要]

フラグメント分子軌道法(FMO法)による量子化学計算と溶媒効果を連続体モデルで表現するPBSA項を組み合わせた結合親和性予測方法です。

特徴

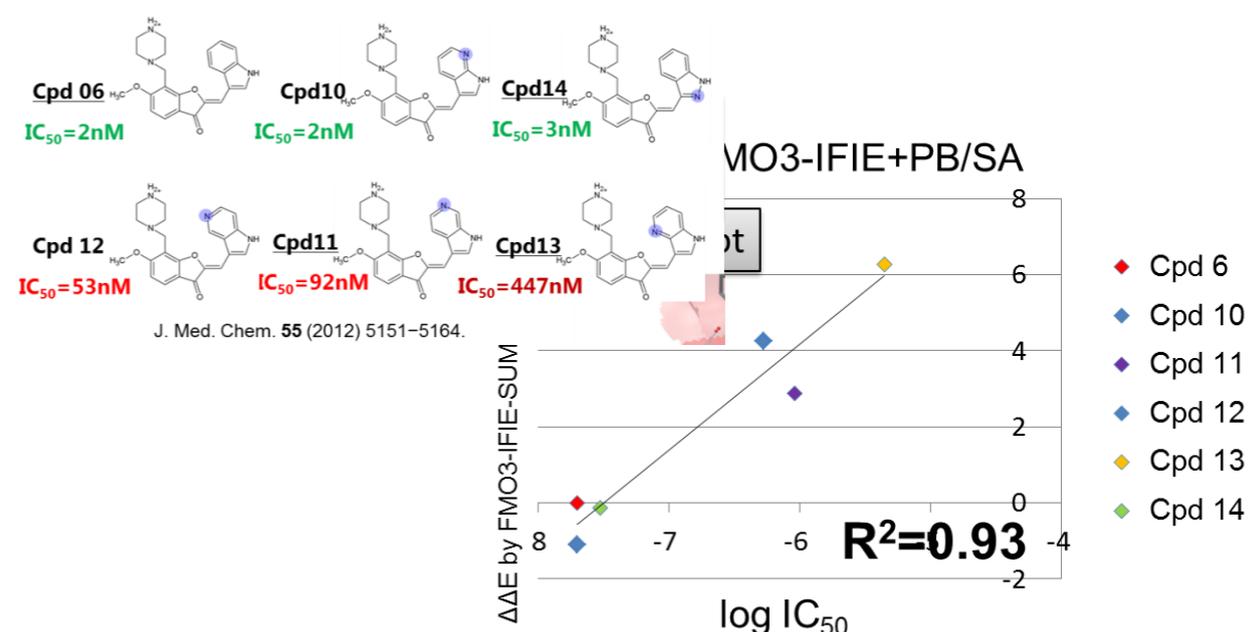
- 分子力学法(MM)では表現できない π 相互作用等の分散力・電荷移動などを正確に予測できません。
- 従来のドッキングスコアや、分子動力学計算は、MMに基づいたスコアを用いており、それらで予測できない場合に有効です。

今後の展開

- 現在、製薬企業12社、IT企業1社、アカデミア7機関が集まって、FMO創薬コンソーシアムを結成し、この手法を含むFMO法の創薬利用の方法論の開発を行っています。理研の計算機その他、HPCIの課題としても採択されていますので、京を利用することもできます。
(その場合、結果の公開が必要)

[技術の利用例]

Pim1阻害剤の小さな構造変化による活性の違いを精密に予測することに成功



連絡先

[所属] 理化学研究所
制御分子設計研究チーム

[名前] 本間光貴

[E-mail] honma.teruki@riken.jp

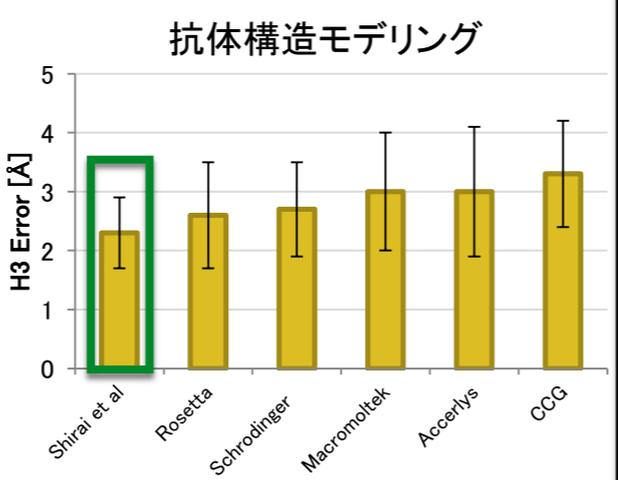
免疫レパトアのone-stop解析

[技術の概要]

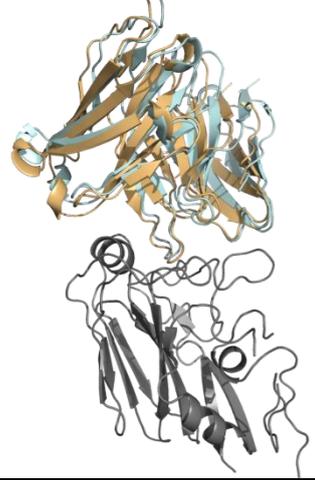
最近盛んに行われるようになった免疫レパトア(B細胞、T細胞)次世代シーケンシングの配列解析から構造解析までをone-stopで行う。

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。

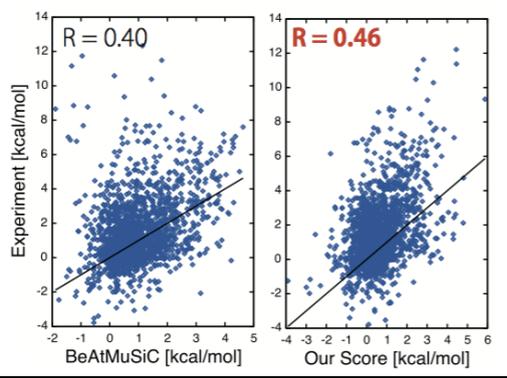
配列解析のためのソフトウェアとして多重配列アライメントソフトウェアMAFFTを開発した。抗体構造モデリングソフトウェアは、ブラインドコンテストAMA-IIにて最も精度の良い予測に成功した。タンパク質デザイン、ドッキング手法も非常に精度の高いアルゴリズムを開発・保有している。さらに、現在抗体構造から抗原を予測するアルゴリズムの開発を進めている。



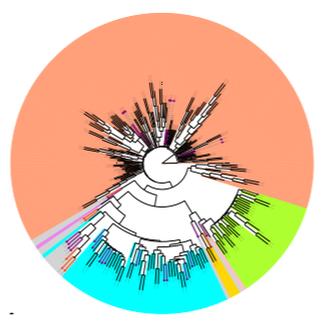
ドッキングシミュレーション



タンパク質デザイン

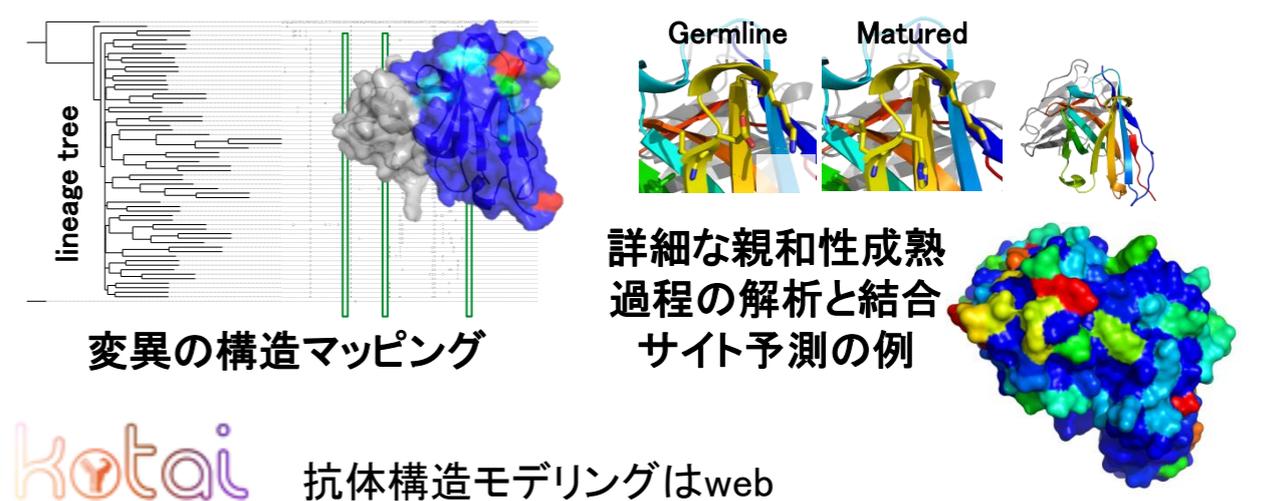


V遺伝子の系統樹解析



[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

RNA/DNA結合サイト予測

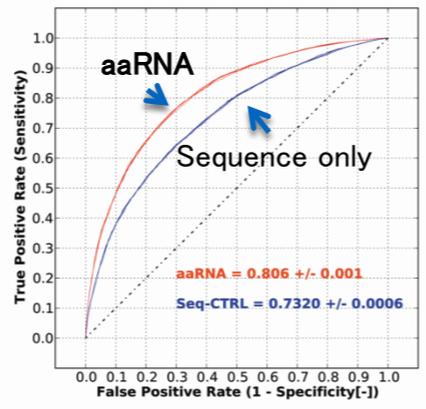
[技術の概要]

RNA/DNA結合タンパク質上の結合サイトを予測するアルゴリズム(aaRNA/aaDNA)を開発した。配列情報に構造情報を組み合わせることで、非常に精度が高く、かつ頑強な予測が可能である。

さらにこの技術の拡張として、現在ゲノムワイドなRNA/DNA結合タンパク質結合サイト予測サーバー(ruRBP/ruDBP)を開発している。

配列情報しか分からない場合でも、ホモロジーモデリングによって作られた構造を用いて予測が行える。構造モデルを用いても配列情報のみの場合に比べて精度向上は明らかであった。

予測結果をドッキング構造の評価に使えば、精度良く複合体構造を評価できる。また現在、このアルゴリズムを拡張し、ゲノムワイドに結合サイトを予測するサーバーを開発している。本サービスで、より簡単にRNA/DNA結合タンパク質やその結合サイトを見つけることが可能になる。



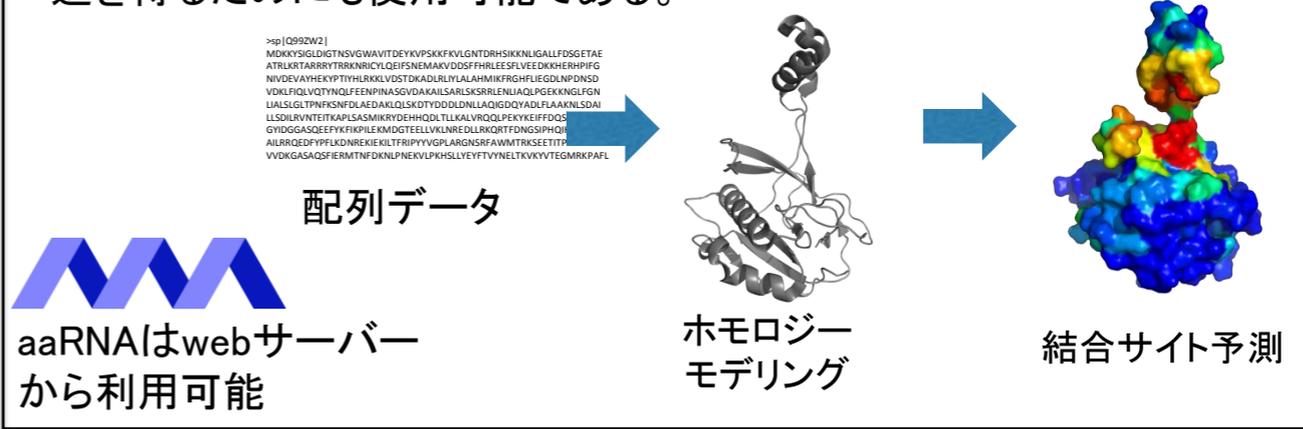
構造情報を取り入れて精度を向上



ゲノムワイドな結合サイト予測(開発中)

[技術の利用例]

構造の分からないタンパク質のホモロジーモデリングを行い、各残基のRNA/DNA結合確率を予測する。支援利用者は結合サイトの変異実験等により実際に結合サイトが結合に寄与しているか確認することで目的タンパク質の機能評価を行える。さらに、ゲノムワイドの結合予測サービスを利用すれば、質量分析等で得られた一群のタンパク質の中から実際に目的RNA/DNAに結合しているタンパク質を選び出すことができる。また、これらの予測はタンパク質-核酸構造を得るためにも使用可能である。



連絡先

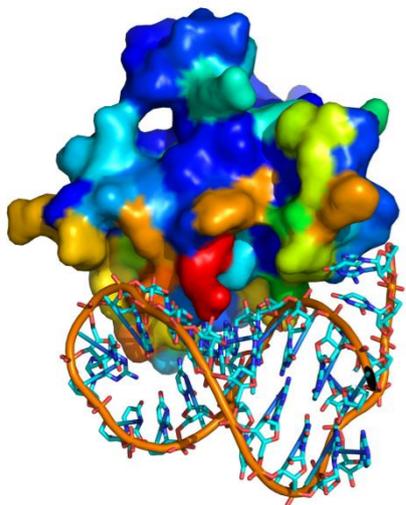
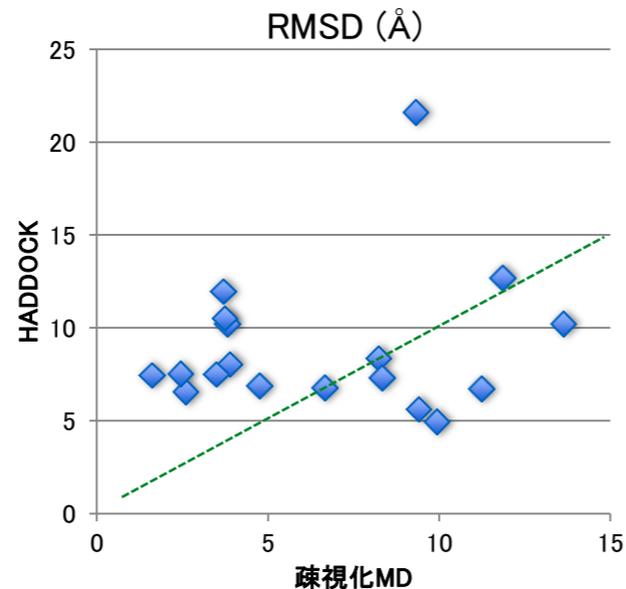
- [所属] 大阪大学
- [名前] Daron M Standley
- [E-mail] standley@ifrec.osaka-u.ac.jp

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。

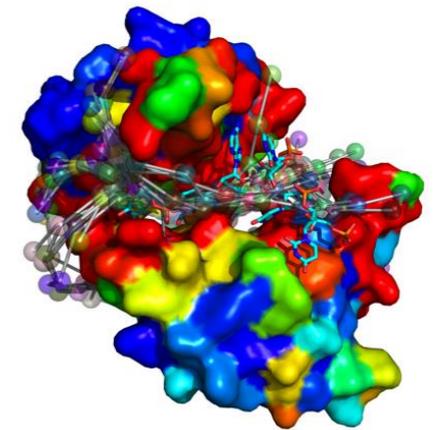


我々は構造を持ったRNA/DNA(ステムループ構造等)に対するドッキングアルゴリズムも開発している。これらアルゴリズムを組み合わせることで、様々なターゲットに対応することができる。

[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

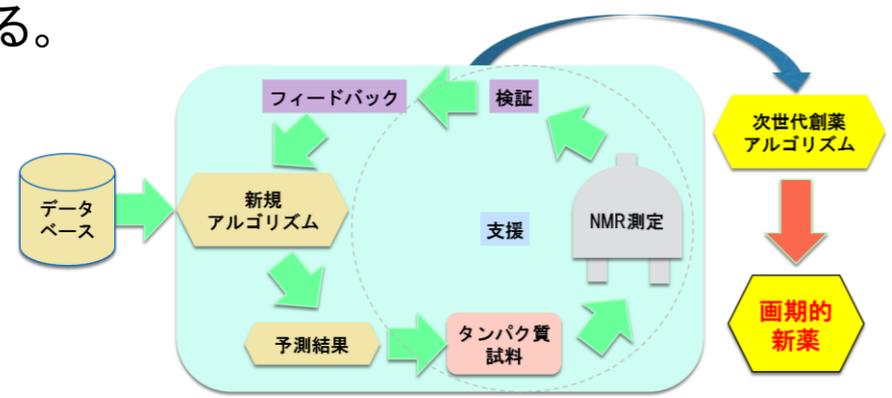
[E-mail] standley@ifrec.osaka-u.ac.jp

インシリコ創薬技術の新規アルゴリズム開発支援

[技術の概要]

インシリコ創薬技術の新規アルゴリズム開発支援

革新的新薬の創成には、新規の創薬標的の発見やシーズの発見、相互作用予測や分子設計など、新たなアルゴリズムが必要である。特に創薬標的中に含まれる天然変性タンパク質の予測や、標的ポケット部位の類似性の予測など、予測法の精度向上には、開発過程における実証実験によるフィードバックが必須である。そこで、拠点が保有するノウハウである「NMR試料の発現系迅速構築法(PRESAT-vector法)」、「天然変性タンパク質に特化した発現系」、「インバース標識技術」、「アミノ酸選択的標識技術」、「非線形サンプリングによる高速NMR測定」、「NMRデータのPCA解析」などの手法を組み合わせ、創薬に資する新規の数理アルゴリズム開発を支援する。



支援に供する設備名

- 高磁場核磁気共鳴装置
(名古屋大学構造生物学研究センター)
- ・Bruker 社製 (900MHz、600MHz x 2台、500MHz x 2台)
- ・極低温プローブ装備



[技術利用例]

情報拠点・東北大学木下教授らの開発したeF-Site/eF-Seek(タンパク質表面の類似性比較検索アルゴリズム)が新規のシード化合物探索ならびにファーマコフォア探索に有用なことを網羅的試料調製・NMR相互作用実験を組合せて実証。更に同法を応用してPDZドメインに結合する共通のファーマコフォアの発見につなげた。

解析拠点(インフォマティクス領域)名古屋大学太田教授・前橋工科大学福地准教授らの開発した天然変性タンパク質データベースIDEALおよび予測アルゴリズムDICHOTの実用性を検証した。並行して天然変性タンパク質がバイオ医薬品の新規の添加剤(安定化剤)として創薬に応用可能なことを実証して特許を出願した。

連絡先

[所属] 名古屋大学大学院理学研究科附属
構造生物学研究センター

[名前] 廣明秀一

[E-mail] hiroaki.hidekazu@f.mbox.nagoya-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]

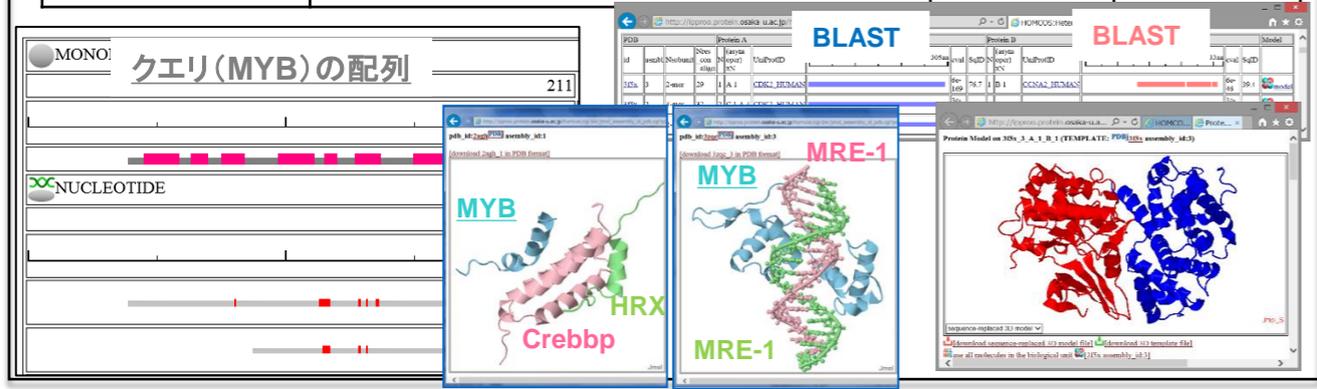
- ・1本のアミノ酸配列から、そのホモログが結合している結合分子(別のタンパク質、核酸、低分子化合物)のリストをまとめて表示(結合分子予測)。結合部位の情報もまとめて表示できる。(結合部位予測 ⇒ 変異解析に有効)
- ・2本のアミノ酸配列や、化合物とアミノ酸配列から、相同な複合体構造を検索できる。
- ・検索した相同複合体を鋳型としたモデリングも可能。簡易モデリング構造のPDBファイルか、Modellerスクリプトをダウンロードできる。

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



変異の影響を蛋白質の構造の観点から予測

[技術の概要]

- ・遺伝子共発現データベースCOEXPRESSdbの提供

遺伝子をクエリとして、その遺伝子と共発現している遺伝子を検索。
→ 複合体を形成する蛋白質やシグナル経路を探索できる。

- ・蛋白質のリガンド結合サイト探索webサーバーeF-seekの提供

蛋白質のPDBファイルをアップロードすると、リガンド結合サイトを探索。

- ・蛋白質のリガンド結合サイト探索webサーバーBUMBLEの提供

蛋白質のPDB IDをクエリとして、リガンド結合サイトを探索。



<http://coxpresdb.jp/>

eF-seek

<http://ef-site.hgc.jp/eF-seek/top.do>



<http://bumble.hgc.jp/>

[技術の利用例]

- ・COEXPRESSdbを用いて、変異の生じた蛋白質と相互作用する蛋白質を予測。
- ・eF-seekおよびBUMBLEにより変異の生じた蛋白質および相互作用する蛋白質の相互作用サイトを予測。
- ・変異の生じた部位と相互作用サイトの位置関係から、変異の影響を見積もる。

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

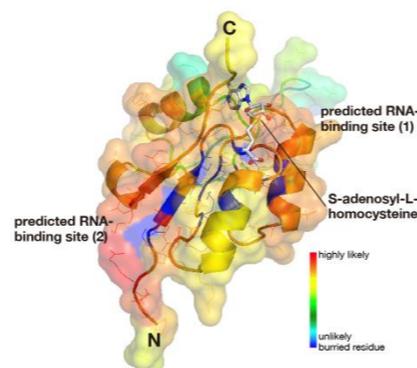
[E-mail] kengo@ecei.tohoku.ac.jp

ホモロジーモデリングによる タンパク質構造解析の支援

[技術の概要]

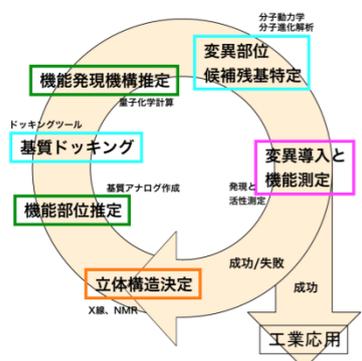
・研究対象としているタンパク質の 機能部位(残基)を推定します。

ターゲットタンパク質を点変異で機能しなくすること、あるいは機能を低下させることは、そのタンパク質を含むシステム全体の機能を理解する上で不可欠です。アミノ酸配列から立体構造をモデリングし、機能部位(特に核酸との相互作用部位)を推定することで、タンパク質の構造を維持したまま、機能を欠損させるためにはどの部位に変異を入れるのがよいかを提案できます。



・酵素の機能を向上するための 変異部位(残基)を提案します。

研究対象としている酵素の機能を向上することによって、バイオ薬品の収率を上げることなどが考えられます。アミノ酸配列から立体構造をモデリングし、分子動力学計算結果と進化情報を融合することで、どの部位にどのような変異を導入するすれば、機能(収率)を向上できるかを提案します。



[技術の利用例]

技術の適用成果の多くは、論文(共同研究)として発表してきました。

遺伝子変異病態予測支援: Terui, H., et al. (2013)

Journal of Biomedical Science, **20**, 25.

ホモロジーモデリング支援: Hoshina, S., et al. (2013)

Journal of Biological Chemistry, **288**(42), 30161-300171.

ホモロジーモデリング支援: Yoshida, M., et al. (2014)

Scientific Reports **4**, 4256.

機能部位予測支援: Kato, Y.S., et al. (2014) *Structure*, **22**(11), 1628-1638.

低分子複合体構造支援: Hori-Tanaka, et al. (2015)

Steroids, **96**, 81-88.

連絡先

[所属] お茶の水女子大学
生命情報学教育研究センター

[名前] 近藤るみ、由良 敬

[E-mail] yura.kei@ocha.ac.jp