

強力かつ多目的なポ
アソニーボルツマン
静電ポテンシャルおよ
び溶媒和エネルギー

タンパク質・ペプチド
・核酸の構築および
修飾のための簡便な
ツール

Discovery Studioでの 生体高分子の構築と解析

ペプチド・タンパク質・核酸のような生体高分子の構造は複雑ですが、生物学的機能にとっては欠かすことのできない要素です。巨大分子の構造を決定付ける重要な要素のひとつに、高分子の残基間静電相互作用が挙げられます。DS Biopolymer は、基本的な残基構成要素から生体高分子を作成および修飾するだけでなく、バルク溶媒やイオン強度の影響を含めた分子の静電特性を計算することも可能であり、それによって巨大分子の活性の違いを理論的に考えるために不可欠なデータが得られます。

Discovery Studioの研究環境

DS Biopolymerは、モデリングおよびシミュレーション技術を統合したソフトウェアであるDiscovery Studio が提供する研究環境の一部であります。Discovery Studio はSciTegic® のPipeline Pilot(アクセルリス社の科学的なoperating platform)上で構築されているため、これらのモジュールは他の強力なアプリケーションソフトと広く統合されており、そのため配列アラインメント・タンパク質ホモロジーモデルの作成・ファーマコフォアモデルの構築と解析・受容体ーリガンド相互作用の検証・分子力学計算の実行などの作業が可能になります。

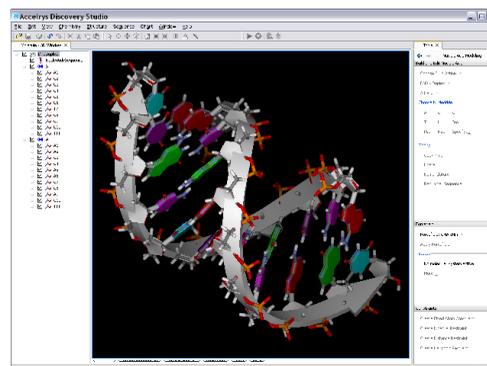
特徴

巨大分子構造の構築と編集

DS Biopolymerでは、ペプチド・タンパク質・核酸(DNAおよびRNA)の構造の迅速な構築および修飾が可能です。

ペプチドおよびタンパク質の構築

- 残基の追加・置換・消去により、ポリペプチド構造を簡単に組み立て、編集することができます。
- ユーザーが検討している構造に対して、電荷や原子半径の設定および中性あるいは荷電したN-末端・C-末端の作成が可能です。
- 様々な標準ヘリックス構造あるいは β ストランドを適当な残基範囲に適用することにより、二次構造を作成することができます。



構造最適化および分子力学計算の準備にて、DS Biopolymer を使ってDNA二本鎖を作成しタイプ割り当てた。

- phi角とpsi角を指定することにより、非標準のターン構造を望んだ位置に挿入することができます。
- DS Biopolymer では、不完全な側鎖・不適切な結合および結合次数などの、タンパク質の構造上の間違いを修正することも可能です。
- タンパク質のレポートおよび疎水性プロットを作成するツールが装備されています。

核酸構築

- 標準らせんパラメーターを使い、A-・B-・Z-型の一重・二重・三重らせんのDNA分子を迅速に作成することができます。
- 一重あるいは二重らせんのRNAおよびA型のDNA:RNAハイブリッド分子は、標準のらせんパラメーターを使って構築することが可能です。

- ・ 二つの核酸分子を繋げることができます。
- ・ Capping/Primesボタンのような核酸末端処理を行うことができます。
- ・ Coulombic models で計算で再現できなかった実験結果をDelPhi 計算で再現することができます。

静電場解析

低分子から巨大分子までの静電ポテンシャルおよび溶媒和エネルギー計算のための強力かつ多目的なPoisson-Boltzmann静電場シミュレーションプログラムであるDelPhiをDS Biopolymerにて利用することができます。形状および静電特性は低分子および巨大分子の機能を決定付けることがしばしばあります。DS Biopolymer は、不適切な誘電モデルあるいは具体的な溶媒を使用することなく、このような特性の検証のための洗練されたツールを装備しています。溶媒が存在するか否かの影響が考慮され、どちらの場合においても巨大分子の静電ポテンシャルの計算が結果的に異なる可能性があります。

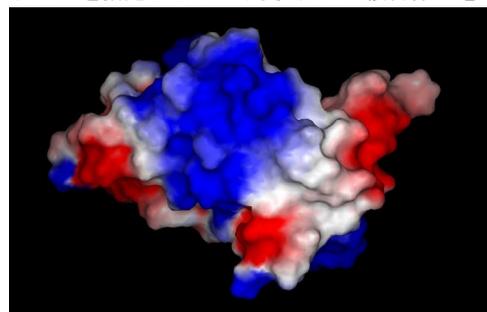
- ・ タンパク質残基の変異によって生じる静電ポテンシャルの変化をDS Biopolymer 用いて検証することができます。
- ・ focusing methods を用いた高精度の計算が可能です。
- ・ 巨大分子および溶媒を別々の誘電ドメインとして取り扱うことにより、DelPhi は溶媒和・基質結合・静電相互作用における分子形状の影響を厳密に取り入れることができます。
- ・ 一連の電荷の全静電エネルギー(各電荷および電荷間の全溶媒和エネルギーを含む)が

考慮されます。

- ・ Discovery Studioの強力な可視化機能により、DelPhiにて作成された静電ポテンシャルグリッドをソリッド表示・三角あるいは四角メッシュ・ボリューム等値面として観察することが可能になります。これにより、タンパク質内および周囲の静電ポテンシャルの広がりおよび形状を見積もることができます。

X-ray 解析ツール

DS Biopolymer には、検証中のタンパク質モデルとリガンドを指定したタンパク質-リガンド複合体の電



タンパク質表面に表示した Poisson-Boltzmann 静電ポテンシャル。正(青)、中性(白)および負(赤)で範囲を示す。

子密度マップ中に自動的にフィットするツールが装備されています。

必要なソフトウェア

DS Visualizer Pro Enterprise (あるいはPipeline Pilot Server上の DS Visualizer Pro)

References:

1. Honig, B., Sharp, K., Yang, A.S., J. Phys. Chem., 1993, 97, 1101.
2. Nicholls, A., and Honig, B., J. Comp. Chem., 1991, 12, 435.
3. Sharp, B., Nichols, A., Friedman, R., and Honig, B., Biochemistry, 1991, 30, 9686.