

Automated
homology modeling

Uses comparative
modeling methodol-
ogy to rapidly build
structural models for
protein sequences
with no known
structures

Structural models
for a sequence can
be constructed
from one or more
homologous pro-
teins in the same
family

Insight II Datasheet

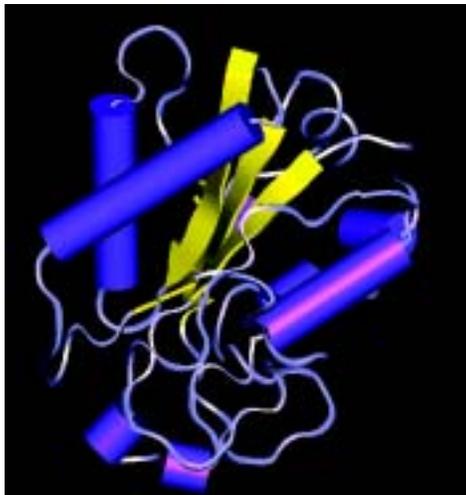
MODELER

MODELERは、Comparative Modeling法により、構造が未知のタンパク質に対して速やかに予測構造の構築を行います。

現在、分子生物学技術の発展に伴い、100万種類以上のタンパク質配列が発見されています。

X線結晶解析やNMR分光法のような実験的構造決定手法によっておよそ3万個の構造が決定されているものの、これは発見されている配列のほんの一部でしかありません。

昨今におけるゲノムマッピング計画の趨勢からして、配列が解明されても構造が決定されないタンパク質の数は際限りなく増加し、そのギャップが埋められることは容易ではありません。MODELERは、このような研究プロセスを強く支援することができるものと確信いたします。



MODELERは、相同性のあるタンパク質が一つしかない場合でもモデル構築が可能です。

ここでは、Lactobacillus CaseiのDHFR (dihydrofolate reductase)の構造が、E. Coli proteinのタンパク質のモデル構築に用いられています。

結晶構造に対するモデルのRMSD値は、2.2 Åです。

MODELERの特異な方法論は、空間的制限と局所的な分子ジオメトリーを同時に満たすことにより構造を構築します。

未知配列に対する構造モデルは、同一のファミリーに属する一つないし複数の類似タンパク質の構造から得ることができます。

例えば、幾つかの既知構造に30%以上の相同性を有する配列であれば、ホモロジーモデリングにより、生化学実験を行うに当たって有用なモデルを提供することができます。その数は、実験的に決定された構造をはるかに凌ぐものです。

それに加えて、MODELERによって構築した構造は、分子置換位相決定によるX線結晶構造解析法やNOEの帰属によるNMR構造決定法などの実験的構造決定のプロセスを迅速化できます。

さらに、より多くの構造が実験的に明らかとなれば、増加の一途を辿る多様な配列に対してホモロジーモデルの適応が可能となります。

MODELER 自動ホモロジーモデリング

MODELERは、構造未知のタンパク質のモデル構築作成に際して、構造既知のタンパク質との配列比較情報が1つ以上あれば、経験的な空間的制限条件のネットワークを用いて自動的に作成することができます。

というのも、MODELERは、制限条件と立体化学ジオメトリーの両者を同時に最適化しているため、非常に正確なモデル手法を提供できるからです。

そのため、40%以上の配列相同性がある場合には、平均的な解像度の結晶構造解析と遜色のない3次元構造を作成することができます。

仮に、配列相同性の低いタンパク質の構造を用いたとしても、有用なモデルを構築できる可能性があります。

つまり、たとえ限られた配列情報しか得られなかったとしても、様々な実験手法により得られた空間的制限条件を用いることにより、モデル構築に必要な情報を増やすことができます。

例えば、部位特異的変異、ジスルフィド結合、NMR分光法、化学架橋、蛍光分光、prosthetic group binding、からあなたの科学的直感にいたるまでの原子間距離やコンフォメーションに対する実験的な制限をモデル構築に生かすことができます。

すなわち、MODELERは、これらの条件を加味することにより、より良いモデル構造を自信を持って作成できるのです。

Insight IIとMODELERを統合することにより、配列探索、マルチシーケンスアライメント、MODELERのインターフェース、構造評価等のホモロジーモデリングに関するほぼ完全な機能を備えた多彩なタンパク質解析ツールを1つの製品にすることに成功しました。

この強力なコンビネーションにより、ホモロジーモデリングの成功に不可欠である正確なシーケンスアライメントを、MODELERの初期計算の結果に基づく循環的な再アライメントによって得ることが可能となり、配列相同性40%以下のタンパク質のモデル構造構築の際に、とくに威力を発揮します。

したがって、研究の対象となるタンパク質の正確な構造を、最小限の労力によって迅速に得ることができます。

機能

- 使いやすいGUI環境での簡単なシーケンスアライメント、セットアップ、評価が可能
- ギャップ位置改善のために構造データを組み込むようにシーケンスアライメントを修正
- Protein Data Bank のホモログ断片を用いてアライメントのギャップを埋めるループ構築の最適化
- 構造の乱れや複数の構造への多様化といった配列アライメントの問題のある領域を制限条件の視覚化により特定
- 独自の経験的確率密度関数を用いた空間制限により、信頼性の低い距離制限条件やブロック集合テクニックよりも正確な入力情報提供できます。
- CHARMMの力場を利用した空間的な制限と分子のジオメトリとの関係を同時に満足させた最も有力な構造への収束
- 正確な配列構造のためのAlign2Dとの連携
- 拡張されたループモデリングのための統計的なポテンシャル
- ユーザー定義の制限条件を加えるオプション(NMR制限条件を含む)
- 変異構造の創生のための能率的なプロトコールの供給

MODELERはInsightIIの強力なシーケンスアライメントとタンパクの構造解析ツールを伴うことで今までになく迅速に正確なモデル構造の構築を可能にします。これであなたの配列にたいする構造モデルが数時間で利用可能になり、対象への新しい発想と感覚的理解を与えてくれます。

必要となるシステム環境

- 当社のInsight II 製品ページをご参照ください www.accelrys.com

必要なソフトウェア

- Insight II 3D グラフィックプログラム

補完ソフトウェア

- Biopolymer
- Profiles-3D
- Homology
- CHARMM
- DeCipher

References

1. Fiser, A., Sali, A., *Methods in Enzymology*, 2003, 374, 463-493.
2. Sánchez, R., Sali, A., *Protein Structure Prediction: Methods and Protocols*, 2000, 97-129.



Accelrys Corporate Headquarters
10188 Telesis Court, Suite 100
San Diego, CA 92121, USA
Tel: +1 858 799 5000

Accelrys European Headquarters
334 Cambridge Science Park
Cambridge, CB4 0WN, UK
Tel: +44 1223 228500

Accelrys Asia Headquarters
Nishi-Shinbashi TS Bldg.11F,
3-3-1 Nishi-Shinbashi, Minato-Ku,
Tokyo 105-0003 JAPAN
Tel: +81 3 3578 3860

Is ds 124 0305

■お問い合わせ先

ダイキン工業株式会社 電子システム事業部 第二部 SCグループ

108-0075 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル TEL:03-6716-0460 URL:<http://www.comtec.daikin.co.jp/SC/>