



MOE HLA-Modelerリリース

ヒト白血球型抗原 (HLA) の立体構造は細胞性免疫の分子機構の解明のために非常に重要ですが、多様な配列の HLA 分子の中で構造が解析されているのはその一部に限られています。弊社では、MOE上で動作するヒト白血球型抗原 (HLA) に特化したホモロジーモデリングツール MOE HLA-Modeler¹⁾を開発しました。MOE HLA-Modelerは、HLA配列の入力、HLAデータベースに対する相同性検索、モデル構造構築、構造最適化、モデル評価という一連のプロセスをシームレスに行うことができます。

MOE HLA-Modeler開発の背景

ヒト白血球型抗原 (HLA) は、共通の折り畳み構造を持ちながら、多様なアミノ酸配列からなるペプチドを認識し、T細胞受容体に抗原として提示します。HLAには配列の異なる多くのアイソタイプ、アリルがあります。HLAの持つ機能が配列の違いによって、どのように異なるかを分子レベルで解明することは、HLAが関与する様々な問題を解決する上で極めて重要です。HLAのいくつかの構造は、すでにPDBに登録されています (2013年4月時点で400エントリー)。しかし、多くのアリルについては、立体構造が決定されていません。既知のX線構造を最大限に活用し、構造解析されていないHLAや変異HLAの立体構造を高精度に予測できれば、HLAの機能解析研究に大きく寄与すると期待されます。そこで、弊社では、HLAに特化した自動ホモロジーモデリングシステムの開発を行いました。

HLA立体モデル構造の構築

MOE HLA-Modelerは、自動的なモデリングを行うために様々な工夫が施されています。ユーザーによって入力されたクエリー配列は参照配列と比較され、Class IとClass II、さらにそれらの中の α 鎖と β 鎖が自動的に認識されます。本システムは、PDBに登録されたHLA立体構造を集めた構造データベースとHLAのアイソタイプ毎に分類した配列データベースを持ちます。類似配列の検索感度を上げるため、配列データベースは構造データベースに収載されたHLAのアミノ酸配列に、IMGT/HLAデータベースのアミノ酸配列のみのデータを追加しています。これにより、類似配列を探し出すのと同時に、高い確度でアイソタイプを特定することができます。相同性の高いアイソタイプは、テンプレート構造候補としてリストアップされます。ユーザーは、MOEの画面上でクエリー配列との残基一致度で色分けされたテンプレート候補構造をプレビューし、テンプレート構造を選択することができます。

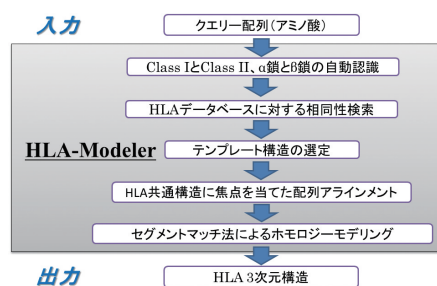


図1 MOE HLA-Modelerの動作フロー

その後、テンプレート構造とクエリー配列との間で配列アラインメントを行います。配列アラインメントは、ホモロジーモデリングの精度に大きな影響を及ぼします。本システムは、HLAの共通構造に焦点を当てた配列アラインメントを行うことで、その精度を向上させています。

続いて、セグメントマッチ法によるホモロジーモデリングを行います。複数の中間モデルを構築後、最終構造として、スコアリング関数に基づく最良中間モデルが選択されます。

構築されたHLA立体モデル構造の解析

HLA Model Analyzerはモデル構造とその類似構造 (テンプレート候補となった構造) との間で立体構造およびHLA-ペプチド間相互作用を比較するツールです。作成されたモデル構造と類似構造とのRMSD (Root Mean Square Deviation) による構造や配列の違いを視覚的に確認することができます (図2)。また、類似構造とモデル構造のHLA-ペプチド間相互作用の違いはMOEのPLIF (Protein Ligand Interaction Fingerprints) 機能で評価することができます。

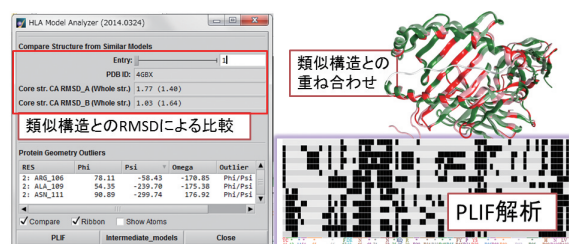


図2 HLA Model Analyzerによるモデル構造の解析

- 1) S. Amari et al., *Int. J. Med. Chem.*, 2013, 690513.
doi: 10.1155/2013/690513

本プログラムの入手について

MOEの保守契約締結中の方を対象に、無償でMOE HLA-Modelerのプログラムおよびマニュアルをご送付いたします。ご希望の方は、MOEサポートリクエスト窓口 ccc@rsi.co.jp までお問い合わせ下さい。

謝辞

本研究開発は東海大学の平山令明教授と共同で行ったものです。ここに謝意を表します。