

MOE 抗体モデリング

統合計算化学システム MOE の抗体モデリング機能では、抗体配列の入力、抗体データベースに対するホモロジー検索、領域ごとの適切なテンプレートの選択、モデル構築構築、構造最適化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。

相補性決定領域（CDR）を自動認識して配列アラインメントを行い、それぞれの CDR について適切なテンプレートを自動的に選択します。モデル構築では、水素付加状態の最適化を行った後に構造最適化を行うことで、抗体の立体構造としてより妥当なモデルを構築します。

抗体データベース

- PDB から抗体の軽鎖、重鎖の全構造を収集
- 各抗体の立体構造はフレームワークで重ね合わせされており構造間の比較が容易
- R 因子、温度因子、種、クラス、サブクラス、トポロジスコア、物性値、CDR における表面特性の情報を収録
- 最新 PDB、in-house データを取り込むためのアップデータツール
- Project Search パネルによる抗体専用の検索




	1A7Q.L, 1A7Q.H	> 1A7Q.L DIVLTQSPASLSASV RFSGSGSGTQYSKIK > 1A7Q.H QVQLQESGPGLVAPS	2.00		0.178	1998-03-16	VL:VH	KAPPA	2
	1A7R.L, 1A7R.H	> 1A7R.L DIVLTQSPASLSASV RFSGSGSGTQYSKIK > 1A7R.H QVQLQESGPGLVAPS	2.01		0.170	1998-03-16	VL:VH	KAPPA	2
	1A83.L, 1A83.H	> 1A83.L IQAL TQPPASGSLG PDRFSGSGSKSNTASL LFPSSSEELQAKAT YLSLTPQAKSHSY	2.70	0.380	0.220	1998-03-26	VL:VL	LAMBDA:LAMBDA	2

図 1. 抗体データベース

領域別のアノテーション

- 抗体に特有の構造である CDR やフレームワークを特定し、アノテーションを付与
- Kabat, Chothia, Aho, IMGT, CCG（オリジナル）のナンバリングスキームに基づいた残基のナンバリング

抗体のための相同配列検索

- フレームワーク、CDR ごとに相同配列検索
- 検索でヒットした CDR の自動選択
CDR は残基数、類似度、他の CDR との組み合わせから選択
- 種、抗原、各スコアの表示とフィルタリング

モデリング

- CDR・フレームワークごとのテンプレートの自動/カスタム選択
- 軽鎖、重鎖のフレームワークが異なるテンプレートでも適切な 2 量体構造を構築
- 側鎖構造・水素原子付加状態の最適化
- Ig 全長、fab、Fv、sdAb モデルの構築
- ヒト化抗体の構築
- 自動的に設定されるパラメータを用いることで、計算化学者でなくても高精度なモデリングが可能

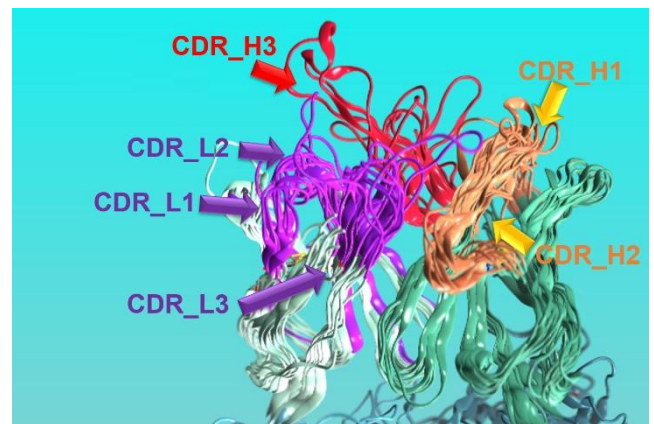


図 2. 構造アラインメントされた抗体構造データ

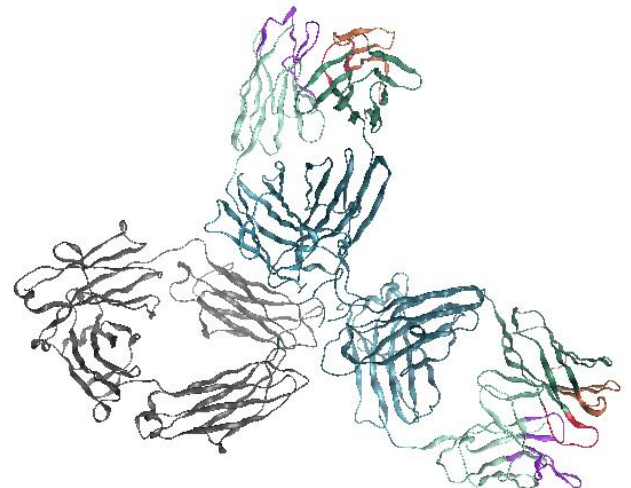


図 3. Ig 全長のモデリング例

表面パッチ解析

- 疎水性ポテンシャル、静電ポテンシャル計算から表面パッチを算出
- 高い物性値を示す領域のみを検出
- Project Search パネルによる抗体パッチ情報検索

タンパク質-タンパク質ドッキング

- タンパク質間相互作用の界面の予測
- 残基粗視化モデルを採用した高速な計算
- 疎水性パッチポテンシャルへの重みづけが可能
- CDR 領域を結合サイトに設定することで高精度に抗体-抗原結合を予測

エピトープ・マッピング

- 抗体-抗原相互作用残基の予測
- 連続または不連続配列のエピトープに対応
- ドッキングポーズから得たパッチ解析フィンガープリントをクラスタリングすることで、重要な結合モチーフを発見

タンパク質の物性計算

- 立体構造・アミノ酸配列から物性を推算
- 物性は文献の QSPR 予測モデルを一括計算
- pH 依存性プロットの算出（総電荷、双極子モーメント、ゼータポテンシャル）

ループ/リンカーモデリング

- PDB データベースを活用した知識ベースの探索と de novo 探索の二種類よりループ/リンカーの主鎖構造を構築
- *van der Waals* エネルギー、水素結合エネルギー、主鎖二面角を評価するスコア
- 周辺分子を考慮したモデリング（例：抗原を考慮した抗体のループモデリング）、一本鎖抗体の構築

MOE/web アプリケーション対応

- MOE をインストールしていないマシンでもウェブブラウザから実行可能
- 配列を入力するだけで適切なモデルを自動で構築

モデリングの自動化

- 複数配列を格納したディレクトリを入力
- 複数の入力に対しては配列ごとに独立した検索
- バッチ処理と組み合わせることで、解析処理まで含めたシステム構築が可能

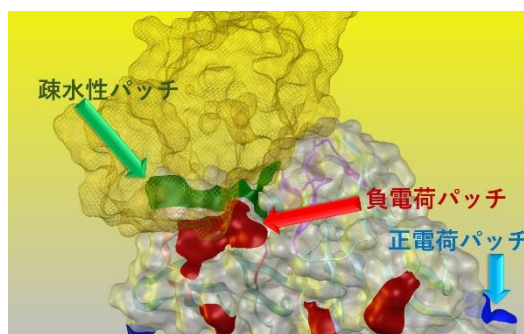


図 4. 表面パッチ解析

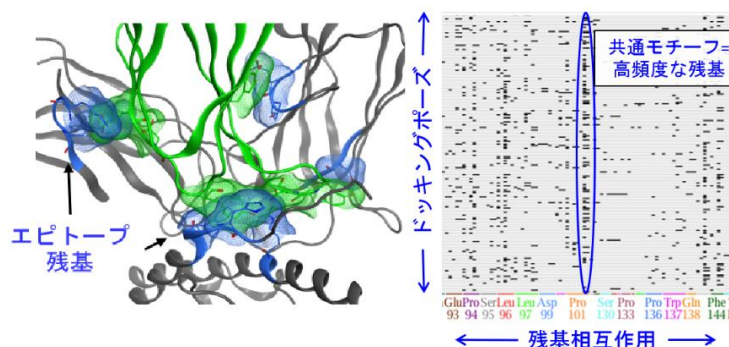


図 5. エピトープ・マッピング

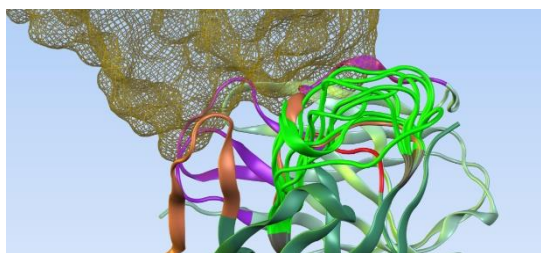


図 6. CDR H1 のループモデリング

図 7. MOE/web アプリケーション



CCG 社日本総代理店
株式会社モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-19-9 ジオ八丁堀

TEL: 03-3553-8030

FAX: 03-3553-8031

E-mail: sales@molsis.co.jp

URL: <https://www.molsis.co.jp/>

2019.04