

HOMCOSサーバを用いた 複合体立体構造の検索とモデリング

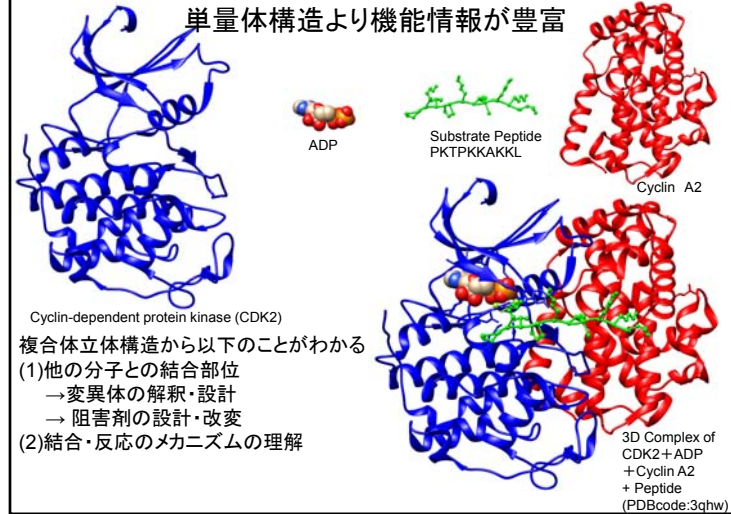
○川端 猛、中村春木、金城玲
大阪大・蛋白質研究所



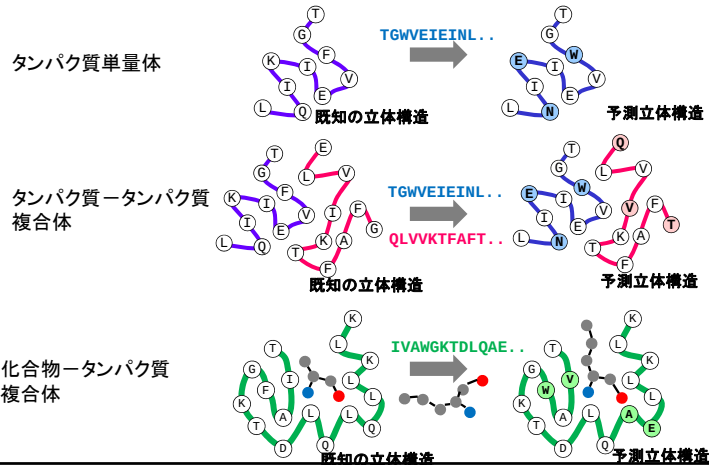
<http://homcos.pdbj.org>

本サーバは創薬等支援技術プラットフォーム事業の支援を受けて開発されています

複合体立体構造は
単量体構造より機能情報が豊富



ホモロジー・モデリングによる複合体の予測



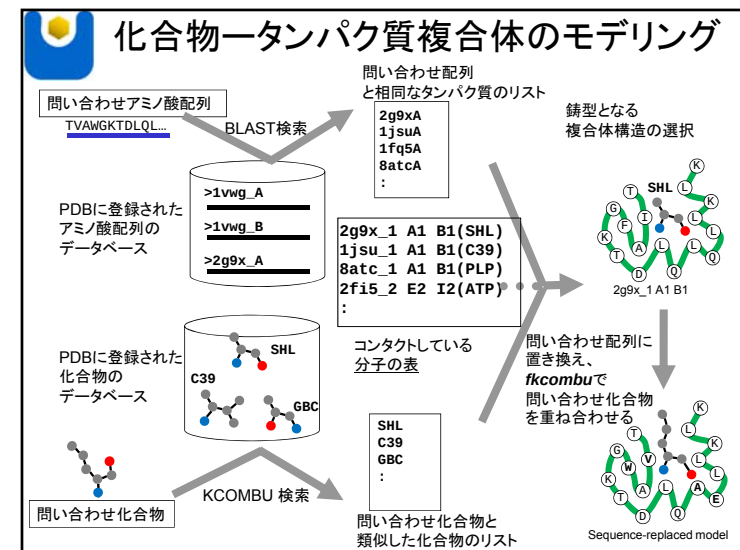
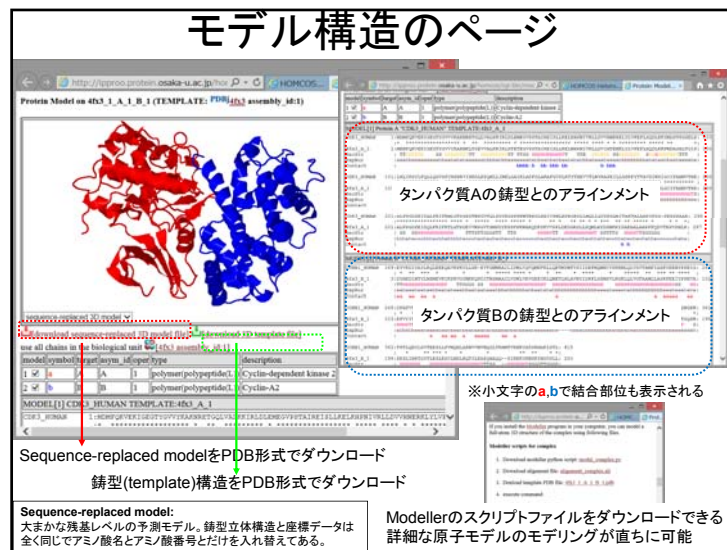
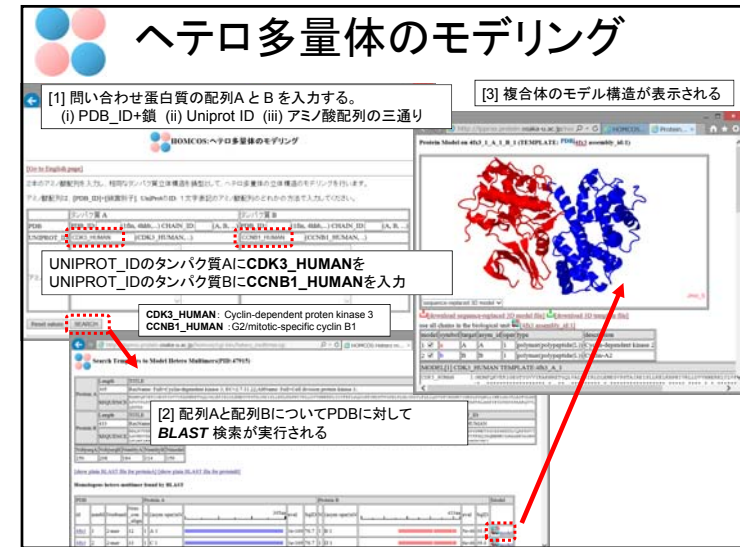
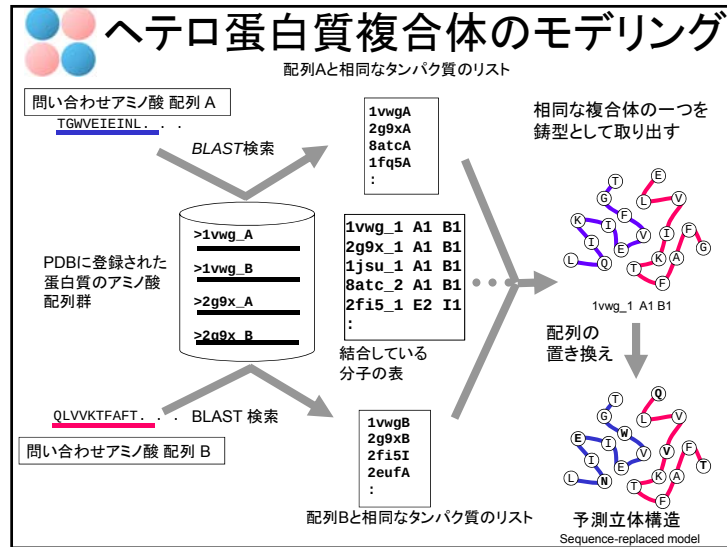
HOMCOS :複合体立体構造の検索・モデリングサーバ

HOMology modeling of COMplex Structure

- ・PDBに収納された複合体の立体構造データを活用するためのサーバ
- ・アミノ酸配列・化学構造を入力として、複合体立体構造の検索、結合部位の予測、ホモロジーモデリングによる複合体の立体構造予測が可能
- ・配列相同性検索はBLAST、化学構造類似性検索はKCOMBUを使用

サービス	入力1	入力2	出力
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	入力に相同なタンパク質の結合分子の一覧
化合物に対する結合分子の検索	化合物に対する結合分子の検索	化合物構造	入力に類似した化合物の結合タンパク質の一覧
複合体立体構造のモデリング	ホモ多量体のモデル	アミノ酸配列	ホモ多量体の3Dモデル構造
	ヘテロ多量体のモデル	アミノ酸配列 A, B	ヘテロ多量体の3Dモデル構造
	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	化合物-タンパク質複合体の3Dモデル構造

<http://homcos.pdbj.org>



化合物-タンパク質複合体のモデリング

タンパク質のアミノ酸配列
 (i) PDB_ID+鎖(ii) Uniprot ID (iii) 1文字表記の配列. 化合物の構造
 (i) PDBの3文字表記(ii) SMILES (iii) ファイルのアップロード

[1] PROTEINのUNIPROT_IDにはCDK3_HUMANを
 COMPOUNDのPDB three letter ligand codeにはIREを入力

[2] アミノ酸配列をPDBのBLAST検索、
 化合物をPDBのKCOMBU検索
 が実行される

[3] 複合体のモデル構造が表示される

モデル構造のページ

モデル化合物構造(IRE)

鋳型化合物構造(DTQ)

※タンパク質は、Sequence-replaced model (アミノ酸名だけを入れ替えたモデル)、化合物は、*fkcombu*によってフレキシブルに構造を変形させている。

タンパク質に対する結合分子の検索

BLAST検索

問い合わせ配列
 TGWEIEINL...

PDBに登録されたアミノ酸配列のデータベース

1vwg_A
 >1jsu_B

2g9xA
 1w98A
 1fq1B
 ...

1vwg_1 A1 B1
 2g9x_1 A1 B1
 ...

コンタクトしている分子の表

問い合わせ配列とコンタクトする分子の予測リスト

化合物に対する結合タンパク質の検索

KCOMBU検索

問い合わせ化合物
 C39 SHL GBC

PDBに登録された化合物のデータベース

SHL
 C39
 GBC
 ...

コンタクトしている分子の表

類似した化合物のリスト

問い合わせ化合物とコンタクトする分子の予測リスト

タンパク質に対する結合分子検索の結果(CDK3)

CDK3_HUMAN (Cyclin-dependent kinase 3)

単量体のモデル3D構造

ヘテロ二量体のモデル3D構造

化合物複合体のモデル3D構造

鋳型とアラインメントされた領域と予測結合部位をバー表示を示す

部位ごとの解析をまとめたSiteTable(ARSA)

このサイトに ARSA_HUMAN (Arylsulfatase A)

予測二次構造
結合する
複合体の情報

ホモログの
アミノ酸頻度

UniProtの
アノテーション

UniProtの
病変性変異の情報

288番目の部位の
情報をまとめたページ

ホモログのアミノ酸頻度: 頻度の低いアミノ酸への変異は、病変性であることが多いことが経験的に知られている(SIFTスコアなどの動作原理)

288番目の部位(Arg)の解析のまとめ(ARSA)

Summary for the 288th Site(R)

Query Length: 700
Title: Full-Arylsulfatase A; Short-ASA; EC=3.1.6.8; ARName: Full-Cerebroside-sulfatase; Contains: RacName: Full-Arylsulfatase A component B; Contains: RacName: Full-Arylsulfatase A component C; Flag: Precursor;

UniProtのアノテーション

UniProtの病変性変異の情報

ホモログのアミノ酸頻度

288 Arg

このサイトに結合する複合体の情報

288番目の部位が結合部位となる複合体予測立体構造を表示

化合物に対する結合分子の検索(CAU)

化合物の構造は以下の3通りで入力できる
(i) PDBの3文字表記(ii) SMILES (iii) ファイルのアップロード

HOMCOS: 化合物に対する結合タンパク質の検索

[Go to English page]

入力した化合物と類似した化合物群と複合体を形成しているタンパク質のリストを作成します。相互作用する可能性のあるタンパク質や、モデルリング可能な化合物タンパク質のペアを

[1]COMPOUNDのPDB three letter ligand codeにCAUを入力

1. PDB three-letter ligand code: CAU, ALF, AFP, CAU, G39...
2. SMILES string: CNCC(c1ccc(c1)O)O
3. Upload Compound File: * SDF * MOL * MOL2 * PDB

CAU: Carazolol カラゾロール
B2アドレナリン受容体の部分逆アゴニスト薬

[2]上位3つの化合物をチェックする

List of Similar Compounds in PDB

rank	comp_id	Tanimoto
1	CAU	1.000000
2	XX7	0.741000
3	XX6	0.741000

化合物に対する結合分子の検索(CAU)

BETA-1 ADRENERGIC RECEPTOR(2ycw) + CAU

Summary of Contacting Proteins with Similar Compounds to the Query

Chosen compounds

query: CAU

Exemplar compounds

1. [1519]EXOGLUCANASE 1
2. [7889]BETA-1 ADRENERGIC RECEPTOR
3. [16292]beta-2-adrenergic receptor:T4-tyrosine chimera
4. [11670]beta-2 adrenergic receptor

Exemplar compounds

1. [1519]EXOGLUCANASE 1
2. [7889]BETA-1 ADRENERGIC RECEPTOR
3. [16292]beta-2-adrenergic receptor:T4-tyrosine chimera
4. [11670]beta-2 adrenergic receptor

カラゾロール(CAU)もexoglucanaseと結合できるかもしれない...