

生物情報工学第13回

中野秀雄

(bioinfo@molbiotech-nagoya.org)

来たら直ぐに出席のメールを上記アドレスに出すこと。名前と出席番号を忘れずに！

本日の目的

蛋白質の機能と構造について考察する

抗体

- モノクローナル抗体は分子標的薬として大変注目されている。

分子標的薬：特定の生体分子（受容体など）に特異的に結合し、その作用を阻害することなどにより、治療する薬

- 標的分子と抗体との結合様式を探索
 - 例：トラスツズマブ（ハーセプチン）
 - 細胞表面のHER2受容体に結合し、その作用を止める。HER2陽性の乳がんに対して使用。

PDBデータベースにアクセスしてみよう

- Protein Data Bank Japanへジャンプ
- Antibody Her2をキーワードとして、抗Her2抗体(Fab抗体, 抗体医薬として使用)とHer2(受容体型チロシンキナーゼ, ある種の乳がんの原因遺伝子)の複合体の立体構造(**1N8Z.pdb**)をダウンロード
 - **1N8Z**をクリック
 - Download/Display をクリック
 - PDB format all pdb**1N8Z**.ent(389k)のdownloadをクリック
- PyMOLで開く
 - 配列を表示させる
 - Show: as Cartoonでカートゥーン表示する
 - Color: by chain 各ペプチド鎖を別の色で表示
 - Hide>watersで水分子を消す

COMPND 12 FRAGMENT: EXTRACELLULAR DOMAIN;
 COMPND 13 SYNONYM: TYROSINE KINASE-TYPE CELL SURFACE RECEPTOR HER2;
 COMPND 14 EC: 2.7.1.112;
 COMPND 15 ENGINEERED: YES
 ObjectMolecule: Read secondary structure assignments.
 ObjectMolecule: Read crystal symmetry information.
 Symmetry: Found 4 symmetry operators.
 CmdLoad: "/Users/nakanohideo2/Dropbox/1601/pdb1n8z.ent" loaded as "pdb1n8z".

Reset Zoom Orient Draw Ray

Unpick Deselect Rock Get View

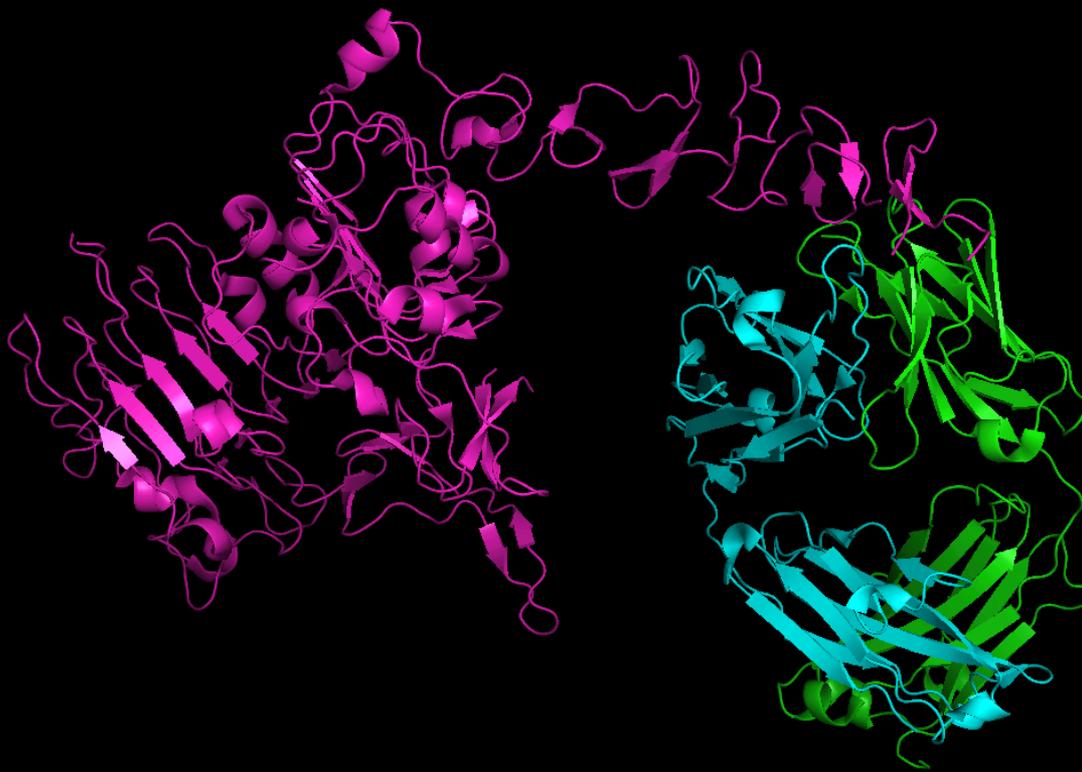
⏪ < Stop Play > ⏩ MClear

PyMOL>

```
/pdb1n8z//A/1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81 86 91 96 101 106 111 116 121 126 131 136 141 146 151
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQHYITPPTFGQGTQVKEIKRIVRAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
```

all A S H L C

pdb1n8z A S H L C



```
Mouse Mode 3-Button Viewing
Buttons L M R Wheel
& Keys Rota Move MovZ Slab
ShFt +Box -Box Clip MovS
Ctrl +/- PkAt PkI MovS
Ctrl Seta Drig Clip MovZ
SngIClk +/- Cent Menu
DbIClk Menu - PkAt
Selecting Residues
State 1/ 1
```

PyMOL>

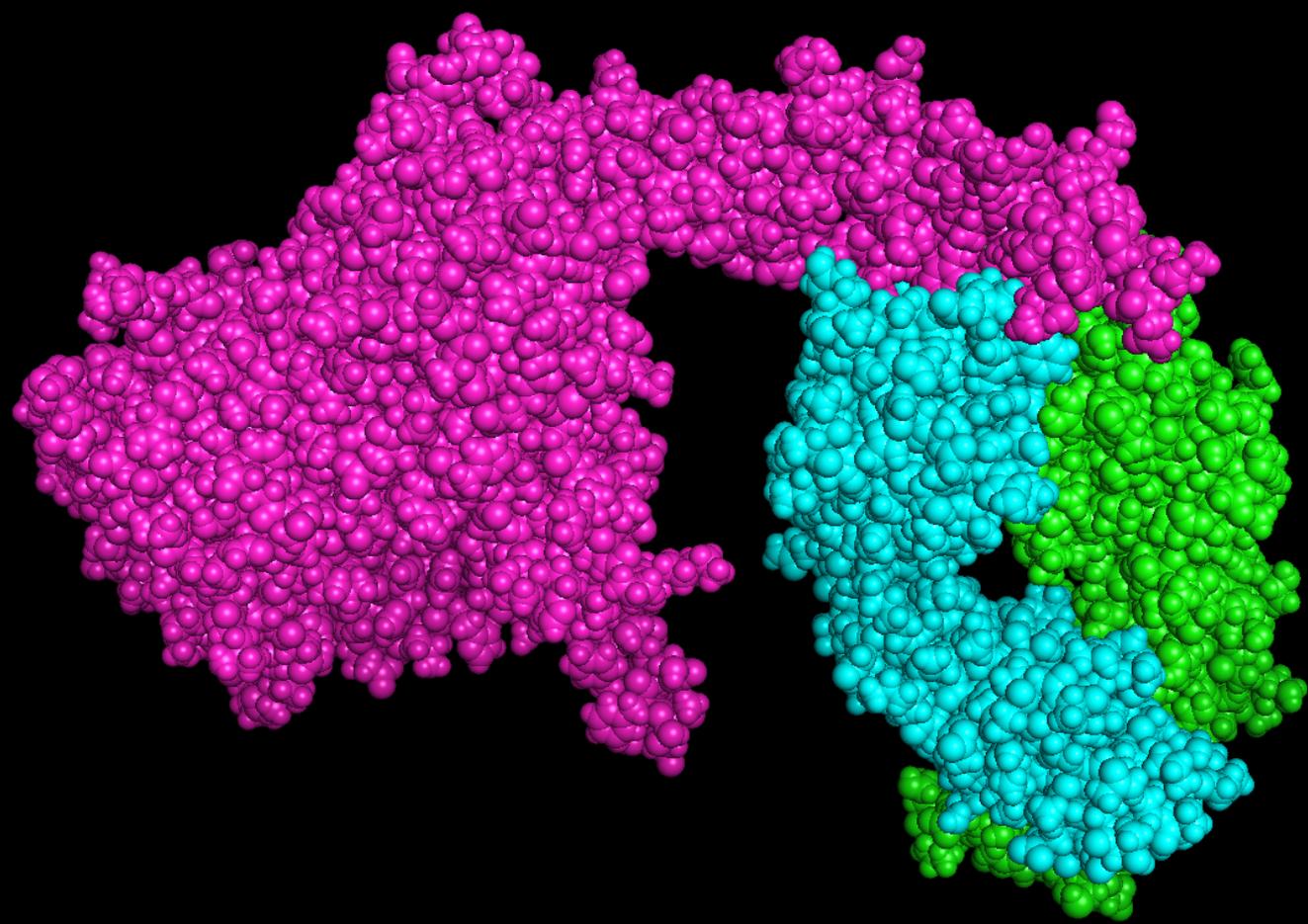
抗原と抗体の結合の様子を観察しよう

- Show Sphere 分子を球で表示
- Color by chain でペプチド鎖ごとに色分し、抗原—抗体結合サイトを観察

PyMOL>

pdb1n8z 206 211 216 221 226 /B/1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81 86 91 96 101 106 111 116 121
HQLGSSPVTKSFNRGEC00000000000000000000 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYANDYWGQGLTVVSSASTKGP

all	A	S	H	L	C
pdb1n8z	A	S	H	L	C
(sele)	A	S	H	L	C
pdb1n8z_polar_co	A	S	H	L	C



Mouse Mode 3-Button Viewing
Buttons L M R Wheel
&Keys Rota Move MovZ Slab
Shft +Box -Box Clip MovS
Ctrl +/- PkAt Pk1 MvS2
CbSh Sele Orig Clip MovZ
SngClk +/- Cent Menu
DBlClk Menu - PkAt
Selecting Residues
State 1/ 1

PyMOL>

Navigation icons: Home, Left Arrow, Right Arrow, Up Arrow, Down Arrow, Refresh, etc.

色々な表示をやってみよう

- Show side chain sticks: 側鎖を表示
- Show disulfide bond sphere: ジスルフィド結合を球で表示

You clicked /pdb1n8z/C/ASP 560/CA -> (pk2)
 You clicked /pdb1n8z/C/LEU 13/CA -> (pk1)
 You clicked /pdb1n8z/ATYR 92/CA -> (pk1)
 You clicked /pdb1n8z/C/LYS 593/H01 -> (pk2)
 You clicked /pdb1n8z/C/ASP 570/OD2 -> (pk3)
 You clicked /pdb1n8z/A/HIS 91/C -> (pk4)
 You clicked /pdb1n8z/ATYR 92/CA -> (pk1)
 You clicked /pdb1n8z/ATYR 92/CA -> (pk1)

Reset Zoom Orient Draw Ray

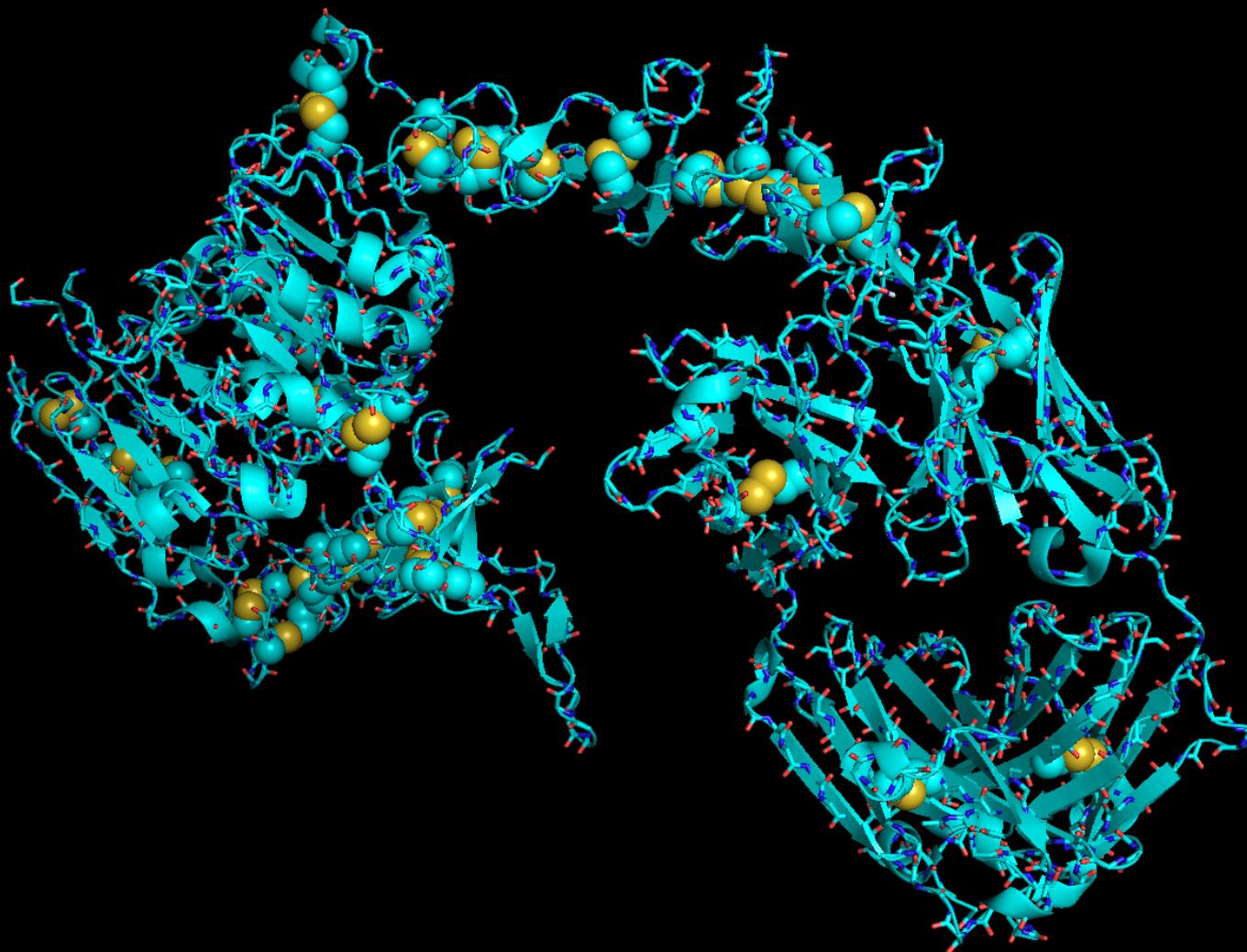
Unpick Deselect Rock Get View

< < Stop Play > > MClear

PyMOL>

```
/pdb1n8z 136 141 146 151 156 161 166 171 176 181 186 191 196 201 206 211 216 221 226 /C/1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPD000000000000 TQVCTGTDMLRRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIIQ
```

all	A	S	H	L	C	M
pdb1n8z	A	S	H	L	C	M
(sele)	A	S	H	L	C	M
pdb1n8z_polar	A	S	H	L	C	M



Appearance Wizard

Toggle

Sticks

By Residue

Done

Mouse Mode 3-Button Motions

Buttons L M R Wheel

& Keys RotA Move MovZ Slab

Shft RotV MovV MovZ MovS

Ctrl MovA PkAt PKTB MvSZ

Ctrl MovA2 Drig Clip MovZ

SingleClick PkAt Cent Menu

DoubleClick MovA DragM PKTB

Picking Atoms (and Joints)

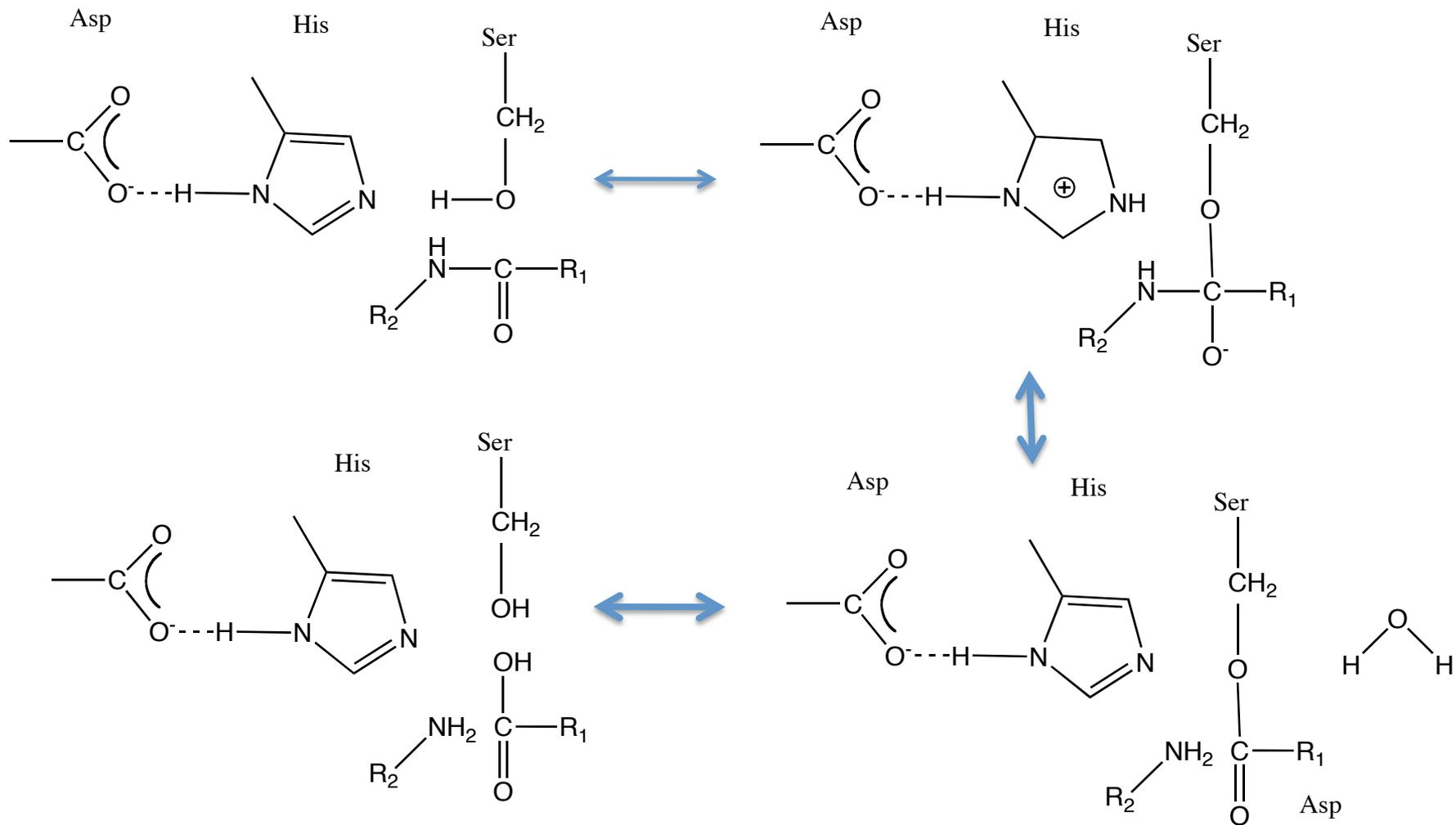
State 1/ 1

PyMOL>

蛋白質の構造と機能

酵素編

セリン酵素の反応機構

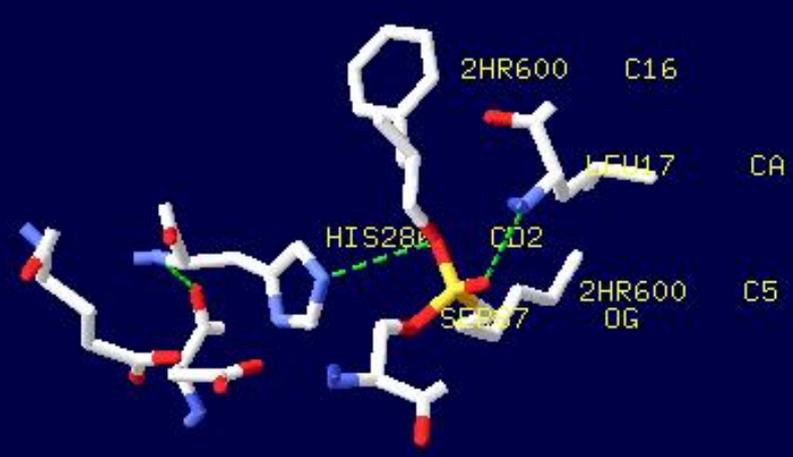


酵素の活性中心を表示してみよう

- PDBデータベースにアクセスし、Pseudomonas lipase
でキーワード検索
- 3LIPをダウンロード
- Open PDB fileで立体構造を表示
- Open Text fileで内容を表示
- REMARK 800 SITE IDENTIFIER:ACT
SITE DESCRIPTION: CATALYTIC TRAD RESIDUES
- SITE ACTに3つのアミノ酸残基が書いてあるのでそれを見つける
- 全アミノ酸残基を黄色に変換
- 活性中心3残基だけを原子別の色(白:炭素、赤:酸素など)で表示

酵素基質複合体を見てみよう

- PDBデータベースより1YS1をダウンロード
- 基質と蛋白質の色を変えて表示
- Catalytic Triadの3アミノ酸(Ser87, His286, Asp264)と基質だけを表示(課題1)



プロテアーゼの種類(活性中心に注目)

- セリンプロテアーゼ
 - キモトリプシン、スブチリシン(subtilisin)など。
- アスパラギン酸プロテアーゼ
 - ペプシン、カテプシンD、HIVプロテアーゼなど。
- 金属プロテアーゼ
 - サーモリシン(thermolysin)など。
- システインプロテアーゼ
 - パパイン、カスパーゼなど。
- その他N-末端スレオニンプロテアーゼ(やグルタミン酸プロテアーゼ)

酵素の活性中心データベース (Catalytic Site Atlas)の利用

- Catalytic Site Atlas (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/CSA/>)を開く
- 興味がある酵素のサイトを開いてみる。

本日の課題

- 授業の感想
- 課題1 Her2とハーセプチンの結合の図を製作
- 課題2 リパーゼと基質との複合体の図を作成する。
- メールに画像データとして貼り付け、
bioinfo@molbiotech-nagoya.orgに送る