

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".

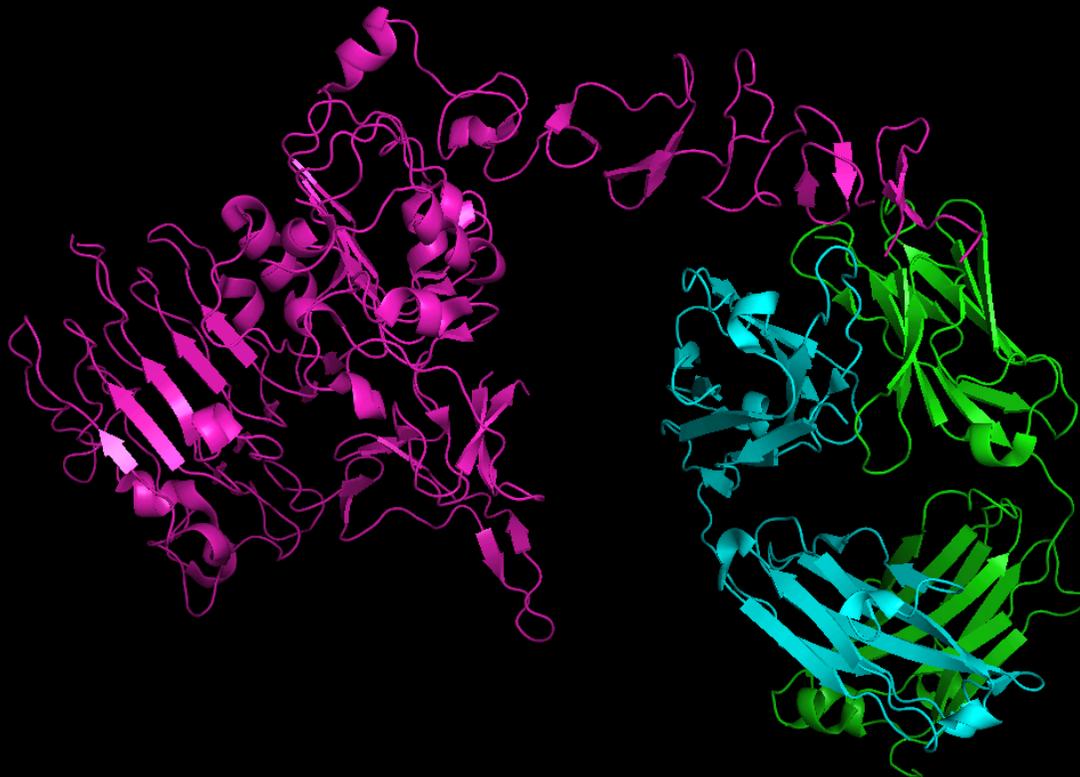
Reset Zoom Orient Draw Ray
 Unpick Deselect Rock Get View
 < < Stop Play > >| MClear

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 all
DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDVNTAVAMVQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQIKVDNAL
  
```

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 Pk1 MovS2
 CtSh Sele Orig Clip MovZ
 SngClk +/- Cent Menu
 DbClk Menu - PkAt
 Selecting Residues
 State 1/ 1

PyMOL>

Navigation icons: back, forward, home, end, search, refresh.

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

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//A/TYR'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//A/TYR'92/CA -> (pk1)
 You clicked /pdb1n8z//A/TYR'92/CA -> (pk1)

Reset Zoom Orient Draw Ray

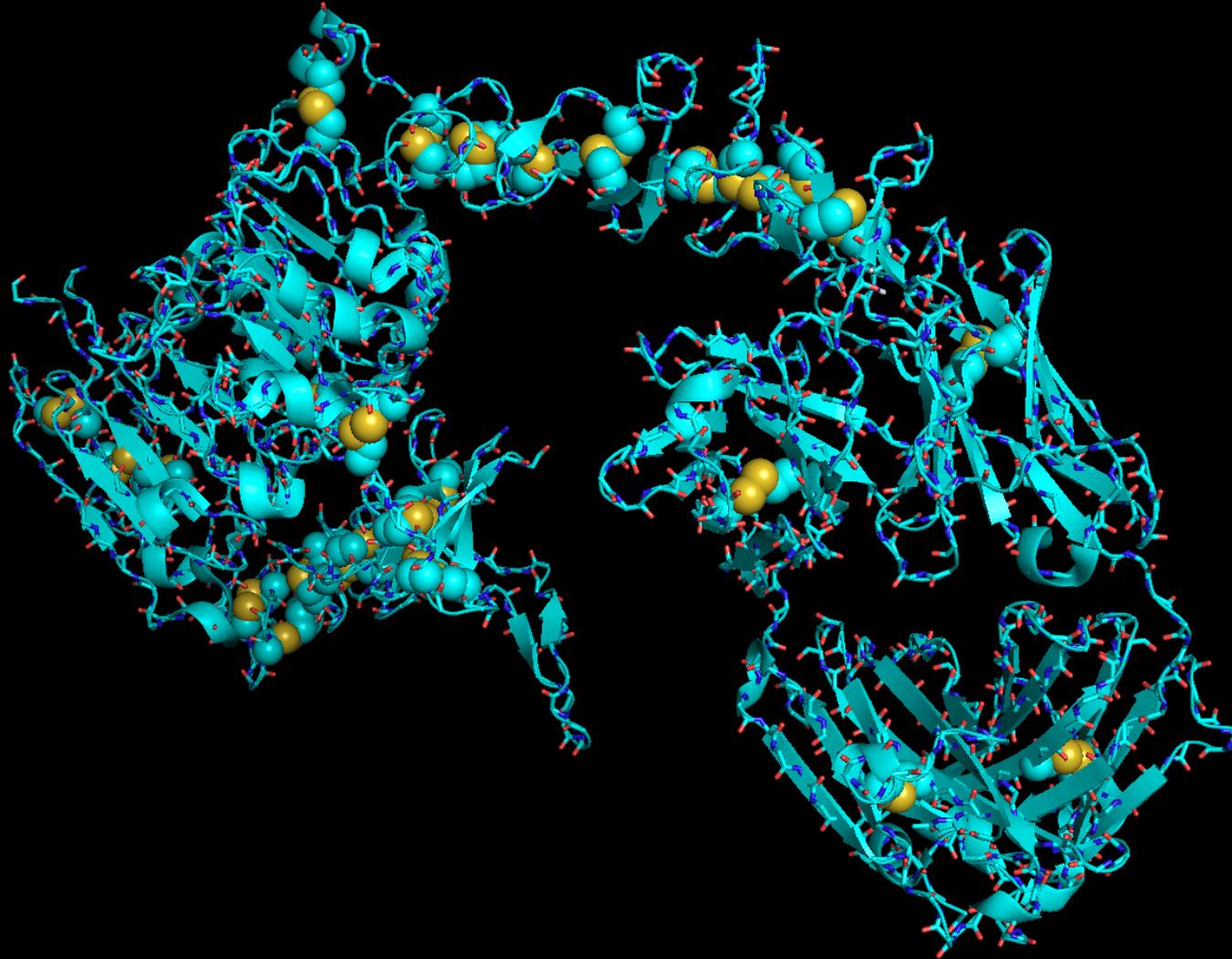
Unpick Deselect Rock Get View

< < 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
SVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKVEP000000000000 TQVCTGTDMLKRLPASPETHLDMRLHLYQGCQVVGQHNLELTYLPTNASLSFLQDIQ
```

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

e Keys Rota Move MovZ Slab

Shft RotV MovV MovZ MovS

Ctrl MovA PKAt PKTB MovSZ

CtSh MvAZ Orig Clip MovZ

SngIClk PKAt Cent Menu

DbIClk MovA DrgM PKTB

Picking Atoms (and Joints)

State 1/ 1

PyMOL>

蛋白質の構造と機能

酵素編

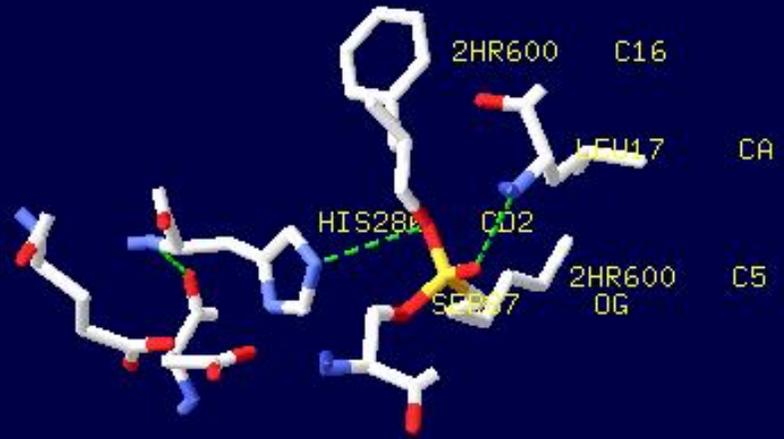
酵素の活性中心を表示してみよう

- 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)

(1060 x 650)



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