

5. 利用者より

生体物質立体構造表示ソフトウェア BIORESEARCH/3Dの利用

薬学部医薬品資源学講座

芳本 忠

1 はじめに

蛋白質や核酸の生理的機能や触媒機能を研究する上で、その構造を立体的にとらえることは必須のこととなってきた。近年、遺伝子組換え法や細胞融合法など、いわゆるバイオテクノロジーの発達と、X-線結晶解析法やNMRの発達に伴い、蛋白質や核酸の立体構造のデータは急速に増えつつある。現在、この立体構造のデータはアメリカのブルックヘブン国立研究所でまとめられ、世界中の研究者にPDB(Protein data bank)データベースとして配布されている。日本では大阪大学蛋白質研究所が中継の役割をしており、研究への利用であれば、申し込むと無料でCDや磁気テープに入った形で入手できる。

複雑な構造を持つ生体物質を立体的に表現するのは容易ではないが、次の2つの方法が使分けられている。1つは、モニター上またはXY-プロッターで線画表示し、角度を変えた2枚の図を立体メガネ等を用い見ると空間に浮かび上がって見える方法である。他方、コンピュータグラフィックスの進歩により、平面図に絵画的に遠近や陰つけをし、立体表示する方法が用いられ、スライドにしてもそのまま空間配置が分かる方法である。

今回、総合情報処理センターのワークステーションに導入された富士通BIORESEARCH/3Dシステムは、この2つの方法を選択でき、蛋白質や核酸など生体物質の立体構造をワークステーション上にグラフィックス表示したり、解析に用いたりするものである。

2 BIORESEARCH/3Dの特徴

本システムの1番の特徴はアミノ酸配列データと立体構造の連動表示機能と言える。すなわち、立体図に下にアミノ酸配列を同時に示し、配列上でのアミノ酸の色を変えると立体図も連動して変わるので、その位置がつかみ易い。そのため、化学的方法や遺伝子工学的方法で特定のアミノ酸を変化させ触媒機能を解析するような場合、非常に有用な機能である。さらに、ボール&スティック、スペースフィル、リボン、二次元構造モデルなど各種スタイルによる表示や、部分的に表示スタイルを変更して表示することが可能である。また、二次構造やアミノ酸残基ごとの各種色分け表示や、アミノ酸残基種名、アミノ酸残基番号を立体構造に重ねて表示するなど豊富な補助表示機能が用意されている。

さらに、コンタクトマップや ϕ マップなどの構造データ特有の解析機能を有しており、あらゆる角度から構造データの解析を行うことが可能である。カラープリンターも設置されており、画面をハードコピーして利用できる。

3 グラフィックスの実際

多機能で、その詳細は操作マニュアルを見ていただくとして、基本操作を記す。なお、第1回目の立ち上げ時のみ、ログイン後、biostart1 というコマンドを走らせなければならない。(以下、下線部は入力部分)

a、ログインの手順

```
escher login: f0000
password: xxxxxxxx
## Which do you want as your default window system ? ##
(type the letter next to your choice, then press the <RETURN>)
(or just press <RETURN> to use the default)
```

```
o - - - - > OpenWindows
s - - - - > SunView
n - - - - > none(Default)
```

```
= = > s
```

画面が Sun View のモードになる

b、Biosearch/3D プログラムの利用

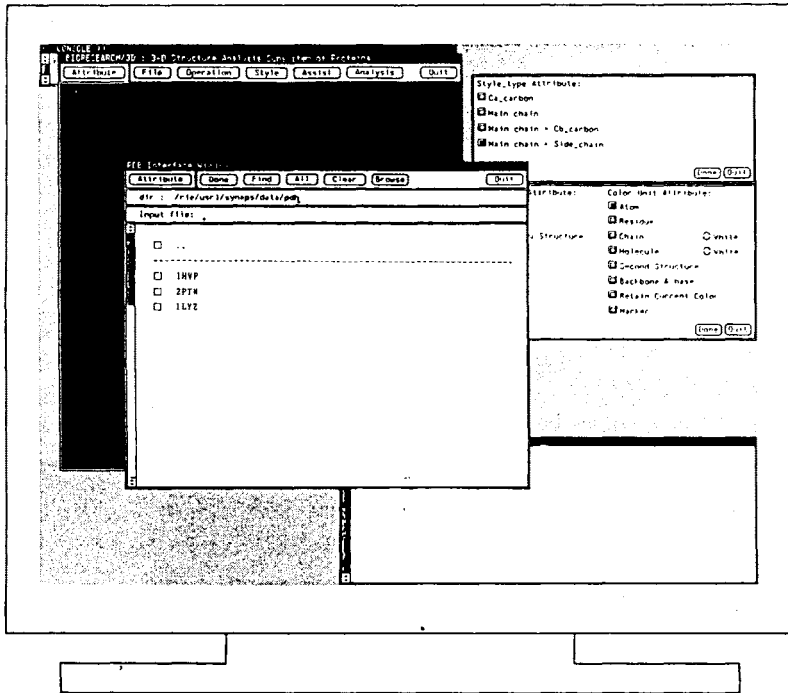
ピンク色の窓の中で、

```
/home/re/f0000 escher%(f0000)1 bio
```

Biosearch/3D のウィンドウ (最初黒) が開く。

c、蛋白質データの取り込み

File メニューをクリックすると新しいウインドウが開き、データのメニューが示される。



○ CD-ROM から蛋白質データの取り込み：

実際には CD-ROM からデータを取り込むことになるが、方法は同じで dir:/CD-ROM と書き換えるとよい。CD-ROM にある蛋白質データのメニューが出るので目的のデータを選ぶ。蛋白質のデータ量は多く、名前は記号化されているので、CD-ROM と同時に送られてくるユーザガイドを見ないと分かりにくい。

例 エイズウイルス・プロテアーゼ (HIV-1 Protease) については、基質や阻害剤との複合体も解析されており、次のようなデータがある

- 9HVP Complex with A-74704
- 1HVP Complex with substrate
- 5HVP Complex with acetyl-pepstatin

d、蛋白質の立体表示

まず初期条件として、骨格構造で描かれる。Style から 2nd-Struct を選ぶと、図1のごとく 2次構造模式図(ヘリックス、β-構造など)が描かれる。

ドットを選ぶと図2のファンデルワールス半径で描いた図が表示される。

e、目的の側鎖部分だけ色を変える

立体図で特定の位置を捜し出すのは容易ではないが、本システムは配列上の位置にマークすると、図の中にも同じ色で表示される。具体的には、カーソルをマークするアミノ酸へ持って行き、マウスの左ボタンで選ぶ、次いでマウスの中ボタンで決定する。この様にマークした後、OperationのPaintを選び色を指定すると蛋白の構造の中にマークと同じ色で側鎖が描かれる(図3)。複雑な構造になるほど、この機能は非常に便利である。

f、終了

Quitを押し、ウインドウを閉じた後、カーソルを空いたところへ持ってゆきマウスの右ボタンを押し、小さなウインドウを開きExitをマウスの左ボタンで選び終了する。その後は、通常の方法でlogoutをすればよい。

4 その他の表示

蛋白質の表示は全体をチューブ構造で示し、2次構造を色で区別し、更に、活性部位など強調したいところをボール&スティックで示したり、ファンデルワールス半径で示すことができる。なお、これら図の見る角度を変えるには、マウスの左ボタンを押しながら移動させると比較的スムーズに構造を回転させることができる。これを立体表示させながら回転させると、より分かりやすいが、少し遅くなる。任意の2つの側鎖間の距離や、指定した原子から与えられた範囲内にある原子までの直線距離を示すことができ、有用な機能である。

また、S-S結合、HETERO分子(金属やNADなど)の表示等もそろっている。

5 まとめ

本ソフトは、既に座標の分かった蛋白質の表示のソフトであり、表示も速く美しく、原子間距離も瞬時に表示され、研究に有用である。時々、アミノ酸配列から立体図を描けないかとの相談を受けるが、このソフトに限らず現在最高のコンピュータとソフトでも無理と結論したほうがよい。ただ、既に解析された蛋白質の一部アミノ酸を部位特異的変異法などで変えたときの構造を、エネルギー計算させ表示するソフトが富士通で開発されており、希望者が多いとセンターでの設置が可能かも知れない。

図の説明

- 図 1 エイズ・ウイルスのプロテアーゼ (HIV Protease のモノマー) を 2 次構造で示したもので、構造を大きく把握するのにこの表示法は適している。
- 図 2 プロテアーゼ (図 1) をファンデルワールス半径でドット表示したものである。基質や阻害剤との接触を調べるのに適している表示法。
- 図 3 25 番目のアスパラギン酸 (D) を配列上で指定すると (図下のラインの水色) 構造上でアスパラギン酸が水色に変わる。右のウィンドウは拡大表示している。

