

## タンパク質立体構造データベースシステム

## PSILO : PSILOとMOEを利用した解析事例



PSILO(サイロ)はタンパク質立体構造データの共有を支援するデータベースシステムです。公共データベースとインハウスのタンパク質立体構造データを統合し、Webベースのインターフェースから多様な条件で検索できます。検索結果について PDBデータのすべてのレコードを整理して見やすく表示し、必要とするデータをさまざまな形式で出力できます。ここでは PSILOと統合計算化学システム MOEを利用した解析について紹介します。

## ■ PSILOによる検索とレコード表示

PSILOは、タンパク質立体構造データを整理してデータベースに登録し、高速なテキスト検索、リガンド構造/部分構造/類似構造検索、タンパク質-リガンド3D相互作用検索、類似ポケット構造検索などさまざまな検索が行えます。ここでは、寿命延長作用の研究報告<sup>1)</sup>がされている ResveratrolとSirtuinタンパク質(SIRT)の複合体構造を例に、PSILOとMOEを利用した解析について紹介します。

ResveratrolのSMILES検索より、SIRT1タンパク質との複合体構造(PDB ID: 5BTR)が検出されます。このデータではSIRT1に、3分子のResveratrolが結合部位に配置していることがわかります(図1)。

PSILOにより、SIRT1の活性部位と似た残基の立体配置をもつタンパク質立体構造を検索すると、Resveratrol様リガンドのPiceatannolとSIRT3の複合体構造(PDB ID: 4HD8)がヒットします。これらの活性部位を重ね合わせて比較すると、SIRT3のリガンド結合部位ではPiceatannolが1分子のみ存在しており、その配置が異なることが解ります(図2)。

## ■ MOEへの出力とPSILOへのフィードバック

PSILOで重ね合わせた立体構造は、そのままMOEに出力できます。本例ではMOEの配列アラインメントよりSIRT1とSIRT3のN末端の長さが異なることが解ります。その部位がリガンドとの相互作用の差異に寄与していることも示唆されます。

リガンドの配置の違いが、N末端領域の差異か、あるいは結晶化条件等に起因するかを、再度PSILOのデータに戻り検証できます。Health Reportから結晶構造の構造妥当性を確認できます。Entities情報では関連配列とのアラインメントやドメイン情報が表示され、結晶化条件や分解能、その他結晶化条件などの実験情報も確認できます。

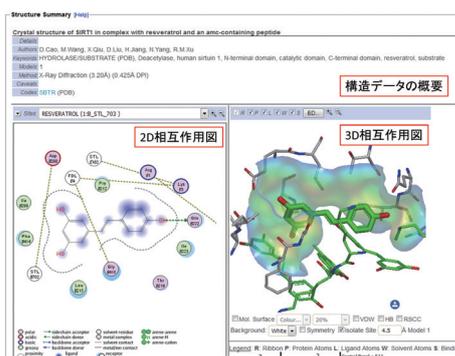


図1 PSILOのレコード表示 (PDB ID: 5BTR)

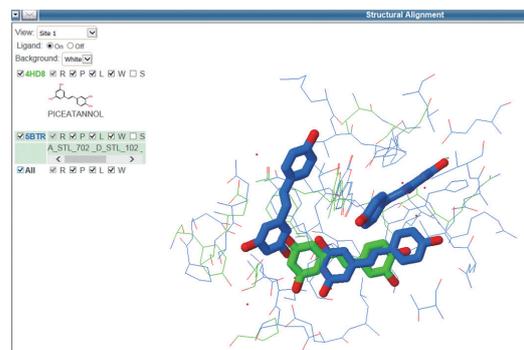


図2 PSILOの重ね合わせ表示 青: 5BTR 緑: 4HD8

SIRT1とSIRT3は、どちらもほぼドメイン全長の結晶構造が解かれており、N末端領域に大きな欠損が無いこと、また結晶化条件も問題が無いことが確認できました。その結果、SIRT1とSIRT3ではN末端領域の長さが異なることがリガンド結合様式の差異に関与していると考えられます。このように検索から解析までを一括して行えるので、情報抽出までに要する時間を短縮することができます(図3)。

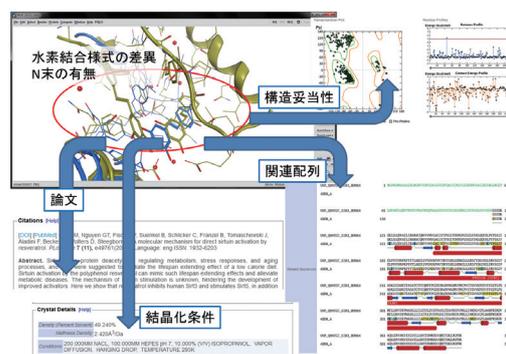


図3 MOEからPSILOへのフィードバック

## ■ MOE ProjectとPSILOの連携

さらに、MOE Project機能とPSILOの連携により、公共データベースとインハウスデータから、タンパク質ファミリーデータベースの作成と管理が行えます。Sirtuinタンパク質のファミリーデータベースを作成することで、研究グループ内のデータ共有化が図れます。

PSILOはファミリーデータベースを自動で更新し、重ね合わせやアノテーション付けなどの前処理が行われたMOE形式のデータベースを出力します。この機能によりタンパク質のファミリー構造の管理と解析を強力に支援します。

1) Baur J.A., et al., *Nature* 444, 337-342 (2006)