

VaProS チュートリアル

## アミノ酸残基の変異が病気に関連するかを立体構造情報から解析する

## 概要

あるタンパク質の変異が病気に関連する疑いがあり、病気の原因になるかどうかタンパク質の 立体構造をもとに考えたい。対象のタンパク質として、ヒトの Arylsulfatase A を用いた場合の VaProS の使い方を、3D Interaction のサービスを中心に説明する。

3D Interaction は、立体構造データベース PDB に対する配列相同性検索の結果をまとめた データベースである。ホモロジーモデリングの鋳型の情報を集めたデータベースであるともいえる。 対象はヒトだけに特化している。単量体だけではなく、複合体の情報も含まれているため、タンパ ク質、核酸、低分子化合物、金属イオンなど複合体に含まれている分子から得られた予測結合部 位の情報を PDB から得ることができる。よって、変異による他の分子との相互作用の変化の解析 として使用することができる。

## 解説

VaProS のトップページからのタンパク質名による検索

VaProSトップ画面にアクセスし、図1Aのようにキーワードのフォームにタンパク質名(ここでは Arylsulfatase A)と入力し、Search ボタンをクリックする(図1A①)。UniProt の ID(例えば、 ARSA\_HUMAN)を入れてもよい。すると、図1Bのような検索結果のオーバービューが現れる。 ヒットしたタンパク質が1行ずつ表示される。ここでは先頭の行をマウスで選択し(図1B②)、次に、 Details(Go)のボタンをクリックする(図1B③)。

Variation effect on PROving Structure and function VaProS	HOME	ABOUT	STATISTICS	MANUAL	TUTORIAL	form for Drug Discovery, atics, and Structural Life Sicience
Keyword Sequence ID List		_	· (	1		Éa
Arylsulfatase A arylsulfatase a [gene/protein]		, EMBL, E	Search	as, 🖊		
Elaryisuinatase a denciency [phenotype] (earylsulfatase a pseudogene 1 [gene/protein] arylsulfatase a, isoform cra_a [gene/protein]		507, AC11	12211)			

Copyright  $\ensuremath{\mathbb{C}}$  2015 National Institute of Genetics



図1A. キーワードによるタンパク質の検索。トップページにキーワード "Arylsulfatase A"を入力 する。

VaP	ros o	0	HOME ABOU	JT STATISTI	CS MA	NUAL	TUTORI	Platform 1 Informatics, a	for Dr ind Str.	rug Disc uctural Life 1	Sicience
<											
Query: "arylsulfatase a"											
	Hits										
Gene/Protein	10										
Ligand	<u>0</u>										
Phenotype	<u>0</u>										
Details (Go)	Organism :		1 <b>V</b>	TrEMBL: TrEME			×				
Details (Co)	I Organism : Trpe	lorganisn Mama	n 🗸	TrEMBL : TrEME	EnterGene ID	LindPretKIE	<b>T</b>	Molecular Interactions >	PPI	30 Interaction	NLD8
Details (Go) (3) ered by: yee: Innotectule hype 2 I <sup>F</sup> [synonym] Aryisulfatase A	Crganism :	lorgatusn Mame	▼ Fut Namis Arylsultatase A	TrEMBL : TreMe Organism Homo sapiens	EnterGene (D)	11ndPictore P15289	THE MEN	Molecular Interactions 19	PF1	30 Interaction	NLD6
Details (Go) (3) ered by:	Organism :     Type     gene/protein     gene/protein	Name ARSA Arsa	Ful Name Arylsulfatase A Arylsulfatase A	TrEMBL : TrEME Orpanism Homo sapiens Mus musculus	Entracióna 10 410 11883	LiniPice03 P15289 P50428	Trease none none	Molecular Interactions 11 20 2	PF1 20 2	30 Interaction 1	N.DB
Details (Go) (3) ered by: pre-innoiscule hype (2) 1 [7] [synonym] Anyisulfatase A 1 [5] [synonym] Anyisulfatase A 2 [5] [synonym] Anyisulfatase A 3 [5] [synonym] Anyisulfatase A	Organism :     Tripe     gene/protein     gene/protein     protein	ARSA Arsa	Full Xionis Arytsulfatase A Arytsulfatase A Arytsulfatase A	TrEMBL : TrEME Organism Homo sapiens Mus musculus Rattus norvegicus	Entractions ID 410 11883	UniPice03 P15289 P50428 Q3KR80	THEMEN none none yes	Molecular Interactions = 20 2 1	PFI 20 2	20 Interaction 1 0 0	NLDB 1 1
Details (Co)	Crganism : 7jp= gene/protein gene/protein protein gene/protein	ARSA Arsa Arsa Arsa	Fut Nome Arytsulfatase A Arytsulfatase A Arytsulfatase A Arytsulfatase A Arytsulfatase A	Drpaskim Drpaskim Homo sapiens Mus musculus Rattus norvegicus Rattus norvegicus	EntrarGene (2) 410 11883 315222	LindPicto03 P15289 P50428 Q3KR80 Q32KK2	Trebel none none yes yes	Molecular Interactions = 20 2 1 1	20 2 1 1	20 Interaction 1 0 0 0	1 1 0 1

図1B. 検索結果。先頭のタンパク質を選択し、Details(Go)をクリックする。

3D Interaction のバー表示のサマリー(Contact Bar 表示)

前項のような検索を行うと、検索したタンパク質の解析結果が図2Aのように表示される。画面 左端に、[Tag Cloud]、[Molecular Interactions]などのアイコンが並ぶ。この中から図2A①のよ うに、[3D Interaction]のアイコンを選ぶ。すると図2Aのように 3D Interaction ウインドウの画 面(Contact Bar 表示)になる。

Contact Bar 表示の先頭には、"MONOMER"という項目があり、単量体の立体構造の情報 が、二次構造による色分け(赤: α ヘリックス、黄: β シート)で示されている。ここから 3D のアイコ ンのついた PDBID をクリックすると(図2A②)、図2Bのように、単量体の立体構造が表示される。 ブラウザでの表示は、Jmol pluginを使用している。立体構造のファイルをダウンロードすることも 可能である(図2B)。



0≣⊠≎ <	☑ × 3D Interaction			VaPros Platform for Drug Discovery
	DOTTA DOT DT ARSA HOWANE TO2000 Full=Arylsu	lfatase A o	omponent B;Contains: RecName: Full=Arylsulfa	atase A component C;Flags: Precursor;
Tag Cloud	INDERS.LLALABLANDRENIN, IFADD (YOLGYNEPSSTERII) DLAADDE INDERNINTERPTODODOL VIPIL MAI SASAPPEN POLEMAN AND OUERYSEO (XGTTEGGREPALAFWP0HAPGYTHELASSLDLPTLAALAGAPLENYTLDGFUS EV. OALKOLOLIKALDAN/FIPSGYNAGEIPALDICOFGGTPARACH20HA (BLAST file for POB) ( <u>clain</u> ) (bar) (BLAST for UniProt ( <u>clain</u> ) (bar) (multiple alignme	TDFYVPVSLI MADACRODRPI PLLLGTGKSI nt) (PSSM 1	2TERRAULTIGRUPVIRKUMPGV VPSSROBUPLEVT FLYVASHHTHYPGFSOLSFAERSORGPGDSLMELDA RODLFFYPSYPDEVRGVFAVRTGKYKAHFFTGGSAKS [hig]]	AEVLAGNUT ITSMARVHELDVØFEDARLPPHOEHRELDFYS NGTLMTALODLOLLEETLVIFTADNOPE TMMSRODSSOLLRC TIT ADPACHASSS, TAHEPPLLYDLSKOPGENYNLLBSVAGATP
	UniProt Feature Tables [P15289(ARSA HUMAN)]			
	507			
	Letter i region	name	description	
Molecular Interactions	1-18	SIGNAL		
	19-507	CHAIN	Arylsulfatase A. /FTId=PRO_0000033417.	
	19-444	CHAIN	Arylsulfatase A component B. /FTId=PRO_0	000033418
	448-50	7 CHAIN	Arylsulfatase A component C. /FTId=PRO_0	000083419.
3D Interaction	125-12	5 ACT_SITE		
	29-29	METAL	Calcium.	
	30-30	METAL	Calcium	
- <u>- ()</u>	1 69-69	METAL	Calcium; via 3-oxoalanine.	
	281-28	1 METAL	Calcium.	
Natural Ligand DB	282-28	2 METAL	Calcium.	
	123-12	3 BINDING	Substrate.	
	150-15	OBINDING	Substrate.	
TOP	229-22	9 BINDING	Substrate.	
	302-30	2  BINDING	Substrate.	
hGtoP		)		
	507	<b>-</b> 1		
	db_id	dentity	description	
GNP Expression	asym_ic			
		<u>a</u> 100.0	JARSA HUMAN ARYLSULFATASE A	L
	507	contac	t mol	homologue
	L	asym_id	d description	asym_id SqID(%) description
COX() ISab			NDG	

図2A. Contact Bar 表示。

Protein Model on 1n2I\_A\_1 (TEMPLATE: PDBj<u>1n2I</u>)



Copyright  $\ensuremath{\mathbb C}$  2015 National Institute of Genetics



図2B. 単量体(MONOMER)の構造。

図2Aの画面を下にスクロールすると、複合体立体構造のサマリーが Contact Bar で表示され る(図3A)。立体構造とアラインメントされた領域が灰色のバーで、他の分子との結合部位が赤で 示されている(図3A, B)。バーの横にある3Dのアイコンが付いた PDB ID をクリックすると(図3 B①)、図3Cのように、タンパク質と他の分子の結合状態(複合体)の立体構造が表示される。こ の場合、結合分子はカルシウムイオン(Ca)である。図3Cには配位に関与するアミノ酸部位(29D, 30D, 69C, 281D, 282N)も表示される。これらの中に、注目する変異の部位が入っていれば、変 異により、このカルシウムの配位に支障が生じるかもしれない。

X 3D Interaction actions (Powered by Cytoscape js)						VaPros D manufacture
	pdb_id asym.id	identity	description	1		
	11/21 A	100.0	ARSA HUMAN ARYLSULFATASE A			
COMPOUND						
507	7	contac	t mol	homo	logue	
	pdb_id	asymj	d description	asym	id SqID(%	) description
	\$ <u>1r2k</u> [4]	c	NDG 	A	100.0	<u>ARSA HUMAN</u> ARYLSULFATASE A
a a , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	\$ <u>1e2s[</u> 2]	D	N4-DIHYDROXY- N-0X0- S-(SULFOXY)BENZENAMINU/25 a.	A	99.8	ARSA HUMAN ARYLSULFATASE A
	<mark>\$24fdi[</mark> 5]	D	NAG 	A	41,7	<u>GALNS HUMAN</u> N-acetylgalactosamine=6-sulfatase
	<mark>\$24mhx[</mark> 7]	G	NAG SUGAR (N-ACETYL- D-GLUCOSAMINE)[14 atoms]	A	35.3	SPHM HUMAN N-sulphoglucceamine sulphohydrolase
	82 <u>4miv</u> [2]	QA	NAG SUGAR (N-ACETYL- D-GLUCOSAMINE)[10 atoms]	G	35,1	SPHM HUMAN N-sulphoglucosamine sulphohydrolase
	1049[3]	F	NAG LIM	A	40.4	STS HUMAN STERYL-SULFATASE

図3A. 低分子化合物(COMPOUND)の Contact Bar 表示。

V	創薬等支援技術基盤プラットフォーム ››› 情報拠点

3 × 3D Interaction					VaPros Pattorn to Drug Die
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	82 <u>4cxs</u> [1]	F PHENYLPHOSPHONIC ACID[10 atoms]	A	36.9	<u>USAITI PSEAI</u> ARYLSULFATASE
	<b>≈</b> 4 <u>cxu</u> [2]	D HYDROGEN (S)-PHENYLPHOSPHONATE[17 at.	A	36.7	<u>UGAITI PSEAI</u> ARYLSULFATASE
. METAL					
	507 odb id	contact mol	homo	logue	
		asym_id description	asym	id SqID(%	) description
	83 <u>1n21[</u> 4]	CALCIUM ION[1 atoms]	A	100.0	ARSA HUMAN ARYLSULFATASE A
	8 <u>1hdh[</u> 16]	H CALCIUM ION[1 atoms]	в	35.5	AAG03573 ARYLSULFATASE
	81 <u>p49[</u> 3]	F CALCIUM ION[1 atoms]	A	40.4	STS HUMAN STERYL-SULFATASE
	<mark>84/miv[</mark> 10]	FA CALCIUM ION[1 atoms]	E	35.3	SPHM HUMAN N-sulphoglucosamine sulphohydrolase
( de de e de	<mark>82<sub>1 fsu</sub>[</mark> 1]	D CA * CALCIUM ION[1 atoms]	A	35.4	ARSE HUMAN N-ACETYLGALACTOSAMINE- 4-SULFATASE
al-ales and succession and	- 82 <u>4uph</u> [4]	I MG * MAGNESIUM ION[1 atoms]	с	34.4	B9JE48 AGRRK SULFATASE (SULFURIC ESTER HYDROLASE) PROTEIN
		C MG * MAGNESIUM ION[1 atoms]	A	100.0	ARSA HUMAN ARYLSULFATASE A
	82 <u>imhs[</u> 1]	M MG MAGNESIUM ION[1 atoms]	в	35.3	SPHM HUMAN N=sulphoglucosamine sulphohydrolese
	Etmby[1]	N MG	B	25.3	SPHM HUMAN N-sulphoglucosamine

図3B. 金属イオン(METAL)の Contact Bar 表示。

<b>30</b> F	rote	in Model on 1n2l_	A_2_D_2 (TEM	PLATE: PDBj <u>1n2I</u> )			
seque	nce-free	eplaced 3D model		TML5 Change to UAVA	Ca <sup>2+</sup>	DOWNLOAD: Sequence-repl Download: Downloa	aced 3D model] ] IN THE BIOLOGICAL UNIT: [1]
model	marl	k query	asym_id oper (auth asym_id)	type	description	contact sites	
1 🔽	a	A(ARSA HUMAN)	A 2 (A)	polymer(polypeptide(L))	ARYLSULFATASE A ARSA HUMAN	a(query A)	
2 1	6		D2(A)	non-polymer( CA )	CALCIUMION	29D 30D 69C 281D 282N	
MODE	L[1]	Protein A "queryA"	TEMPLATE:	n21_A 2 SeqID=99.2%	Received a construction of the construction of	·	
query	4	19:RPPNIVLIF	ADDLGYGDLGCY	GHPSSTTPNLDQLAAGGLRFT	DFYVPVSLCTPSRAALLTGRLPVRMGMYPGVL	VPSSRGGLPLEEVTVAEVLAARGYL	T: 118
1n21_ SecSt ExpBu Conta	4_2 r r ct	: ********* 1:RPPNIVLIF : eebbbbbbbb	ADDLGYGDLGCY SS TT SGGG bbbbbbbbbeeb bb	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	*: T: 100 b:
query 1n21 SecSt ExpBu	4 4_2 r	119:GMAGKWHLC ;********* 101:GMAGKWHLC :FFFF SE ;bbbbbbbb	GVGPEGAFLPPHG **************** GVGPEGAFLPPHG SSSTTSHHHH obbeebebbbeeb	GFHRFLGIPYSHDOGPCONLT XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	CFPPATPCDGGCDOGLVPIPLLANLSVEAOP CFPPATPCDGGCDOGLVPIPLLANLSVEAOP ETTTLE TTSSSEFTTELBS	PWLPGLEARYMAFAHDLMADAORODR XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	P: 218 *: P: 200 b:
query 1n21_ SecSt ExpBu Conta	4_2 r r ct	219: FFLYYASH ; ******** 201: FFLYYASH : FFLYYASH ; bbbbbbbbb ;	HTHYPOFSGOSFA HTHYPOFSGOSFA ITSSS TTTT obbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbb	ERSGRGPFGDSLMELDAAVG1 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	LMTAIGOLGLLEETLVIFTADNGPETMMSR LMTAIGOLGLLEETLVIFTADNGPETMMSR IndetHehtT GGGFFFFFS GGGGGG bbebbeebebeeebbbbbbbbbbbbbbbbbbb	GCSGLLRCGKGTTYEGGVREPALAF GCSGLLRCGKGTTYEGGVREPALAF S TT3 TTSSHHHB LFFE obebeebbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbbb	W: 318 *: W: 300 : b:

図3C. カルシウムイオンの結合部位の立体構造の表示。



3D Interaction のサイトごとのサマリー(Site Table 表示)

次に、具体的に変異の生じた部位の残基番号がわかっている場合に、その変異の影響を解析 する方法を説明する。タンパク質のサイト(部位)ごとの表示にするには、画面上部の Site Table のアイコンをクリックすればよい(図4A①)。すると、図4Bのように、各部位の情報が1行ずつ詳 細に表示される(Site Table 表示)。Site Table では、二次構造、溶媒露出度(acc)、ホモログに現 れるアミノ酸(Observed aa)、そのサイトに結合する他の分子、UniProt のアノテーション、 UniProt に記載されている変異体の情報などがまとめられている(図4B)。埋もれた残基(溶媒 露出度が低い部位)に変異が入ると、タンパク質の天然立体構造全体が不安定になり、機能を失 って、病気を引き起こすことが多いといわれている(1. Wang, Z. and Moult, J. (2001) SNPs, protein structure, and disease. Hum Mutat, 17, 263-270.)。

			the second s				
			<b>50</b> a	BD Interac	tion: Cont	act Bar(summary)[0.0 %]	
		[bars fo	Eeq.id(%): [0]	] [30] [40]	[50] [60] [1	10 [20] [25] [20] (21] [22] [22] [23] [23] [23] [23]	5
1D	QueryLength	Homolgous Sequence in PDB	UniProt Query T	TITLE			
5114	507	57	ARSA HUMAN(P15289)	RecName: F ull=Arylsult	ull=Arylsul atase A co	fatase A, Short=ASA, EC=3168,AltName: Full=Cerebrosid omponent B;Contains: RecName: Full=AryIsulfatase A comp	e-sulfatase,Contains: RecName ponent C;Flags: Precursor,
UERYSE	MGAPRSELLEAL HDOGPOONLTC EQ GKGTTYEGGVR EVLOALKOLOL	AAGLAVARPPNIVLIFA FPPATPCDGGCDOGLVP EPALAFWPGHIAPGVTH LKAOLDAAVTFGPSOVA	DDLGYGDLGCYGHPSSTTPNLDO IPLLANLSVEAOPPWLPGLEAR IELASSLDLLPTLAALAGAPLPN RGEDPALDICCHPGCTPRPACCH	DLAAGGLRFT /MAFAHOLM/ /TLOGFDLSF /CPOPHA	DFYVPVSLO DAORODRPP LLLGTGKSP	21PSRAALTORLPYRMOMPOW V9SROELPLEEVTVAEVLAARGYL FFLYYASHHTHYPOFSOOSFAERSCROPFCDSLMELDAAVOTLMTATOD PROELFFYPSYPDEVRGVFAVRTGKYKAHFFTOSSAHSDITADPACHAS	TOMAGKNINLGVOPEGAFLPPHOOFHRFLGIPYS LGLLEETLVIFTADNOPETMRMSRGOCSGLLRC SSLTAHEPPLLYDLSKOPGENYNLLGGVAGATP
AST fil	le for PDB] (plain	n) (bar) [BLAST for I	UniProt. (plain) (bar) (multip	le alignmen	t) (PSSM f	ile)]	
AST fil	le for PDB] (plain eature Tables	n) (bar) [BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignman	t) (PSSM f	Ne)]	
.AST fil	le for PDB] (plair eature Tables	n) (bar) [BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen )7 II (region	t) (PSSM f	description	
LAST fil	le for PDB] <u>(plair</u> eature Tables	n) (bar) (BLAST for I (P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen )7 II region 1-18	name SIGNAL	description	
AST fil	le for PDB] ( <u>plai</u> eature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen )7 II region 1-18 19-507	name SIGNAL CHAIN	description Arylsuffatase A /FTId=PR0_0000083417.	
LAST fil iProt F	le for PDB] <u>(plain</u> ceature Tables	n) (bar) [BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip (MAN)] 50	le alignmen )7 U region 1-18 19-507 19-444	name SIGNAL CHAIN	description Arylsuffatase A. /FTId=FR0_0000033417 Arylsuffatase A component B. /FTId=FR0_0000033418.	
LAST fil	le for PDB] (plain ceature Tables	n) (bar) (BLAST for I (P15289(ARSA HL	UniProt (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen )7 U region 1-18 19-507 19-444 448-507	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN	description Arylsulfatase A. /FTId=PR0_0000033417. Arylsulfatase A component B. /FTId=PR0_0000033418. Arylsulfatase A component C. /FTId=PR0_0000033419.	
AST fil	ie for POB] (claim reature Tables	n) (bar) (BLAST for I (P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen 17 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 20-00	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE	description Arylsulfatase A /FTId=FRO_0000038417 Arylsulfatase A component B /FTId=FRO_0000038418 Arylsulfatase A component C /FTId=FRO_0000038419	
LAST fil	ie for PDB] (claim reature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)] 50	le alignmen 17 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 20-29	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL	description Arylsulfatase A /FTId=PR0_0000033417 Arylsulfatase A component B /FTId=PR0_0000033418 Arylsulfatase A component C /FTId=PR0_0000033419 Calcium	
LAST fil iProt F	ie for PDB] (claim ieature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL	UnProt. (plain) (bar) (multip IMAN)] 50	le alignmen 1 region 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL METAL	description Arylsulfatase A. /FTId=PRO_0000033417. Arylsulfatase A component B. /FTId=PRO_0000033418. Arylsulfatase A component C. /FTId=PRO_0000033419. Calcium. Calcium. Calcium.	
LAST fil iProt F	le for PDB] (claim feature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)]	le alignmen II region 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69 281-281	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL METAL METAL	description Arylsuffatase A. /FTId=PR0_0000033417. Arylsuffatase A component B. /FTId=PR0_0000033419. Calcium. Calcium. Calcium. Calcium.	
I I	ie for POB) (clein feature Tables ,	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL , , ,	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)]	le alignmen Jr le region 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69 281-281 282-282	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL METAL METAL METAL	description Arylsuffatase A. /FTId=FRO_0000033417. Arylsuffatase A component B. /FTId=FRO_0000033419. Arylsuffatase A component C. /FTId=FRO_0000033419. Calcium. Calcium. Calcium. Calcium. Calcium. Calcium.	
LAST fil iiProt F	ie for PDB) (clair coature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL	JnProt. (plain) (bar) (multip IMAN)]	le alignmen J7 Jregion 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69 281-281 282-282 122-125	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL METAL METAL METAL METAL	description Arylsuffatase A. /FTId=FR0_0000033417 Arylsuffatase A component B. /FTId=FR0_0000033418 Arylsuffatase A component C. /FTId=FR0_0000033419 Calcium Calcium Calcium Calcium Calcium Calcium Calcium	
LAST fil iiProt F	ie for PDB) (plain feature Tables	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL , , ,	JniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)]	le alignmen Iregion 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69 281-281 282-282 123-123 150-150	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN CHAIN CHAIN ACT SITE METAL METAL METAL BINDING BINDING	description Arylsuffatase A /FTId=FRO_0000033417. Arylsuffatase A component B /FTId=PRO_0000033419. Calcium. Cal	
I I	ie for PDB) (claim foaturo Tablos	n) (bar) (BLAST for I [P15289(ARSA HL , ,	UniProt. (plain) (bar) (multip JMAN)]	le alignmen 1 region 1-18 19-507 19-444 448-507 125-125 29-29 30-30 69-69 281-281 282-282 123-123 150-150 229-29	name SIGNAL CHAIN CHAIN CHAIN ACT_SITE METAL METAL METAL METAL BINDING BINDING BINDING	description Arylsulfatase A. /FTId=PR0_0000053417. Arylsulfatase A component B. /FTId=PR0_0000033418. Arylsulfatase A component C. /FTId=PR0_0000033419. Calcium. Calcium. Calcium. Calcium. Substrate. Substrate. Substrate.	

図4A. バー表示(Contact Bar 表示)の画面上部に[Site Table]のアイコンがある。これをクリック するとサイトごとの表示に変わる。



n a	s e acc	pdb	contact mols	observed aa	feature table	variant
ATE 1 M		-		M	S IGNAL	
SITE 2 G	p p p m	-		AKG	SIGNAL	
		-		Al	SIGNAL	
SITE 4 P	FFF-	-		<u>PA</u>	SIGNAL	
SITE 5 R		-		VFR	SIGNAL	
SITE <u>6</u> S		-		SLT	SIGNAL	
SITE 7		-		LMVA	SIGNAL	
SITE B		-		LIF	SIGNAL	
SITE	FFF	-		LFEVG	SIGNAL	
SITE 10 A		-		LGASOF	SIGNAL	
SITE 11	FFF	-		LSVAG	SIGNAL	
SITE 12		-		ASGVNE	SIGNAL	
SITE 13 A		-		ASOLEGR	SIGNAL	
SITE 14 G		-		GHAEN	SIGNAL	
SITE 15		-		ALNSREKVITMG	SIGNAL	
SITE 16 A		-		AGSTOKHL	S IGNAL	
SITE 17		-		AREPOTVGMSN	SIGNAL	
	e 60.	7 <b>\$</b> 1p49	<u>A</u>	ASTEOLOOP	S IGNAL	A->D:Disease

図4B. サイトごとのサマリーの表示(Site Table)。

ここでは、図4Bの画面を下にスクロールして、288番目のサイトに注目することにする。図5A に示したように、288番目のRは、homo、compound、metalとあり、ホモ多量体、低分子複合体、 金属複合体との結合部位になっていることがわかる。また、UniProtには"R->C Disease Leukodystrophy metachromatics (MLD)"などの記述があり、R->C や R->H の変異と病気と の関連が記載されていることがわかる。ここで、図5Aの画面の左端の[Site 288]をクリックすると、 図5Bのようにより詳細な288番目のサイトの情報のページが表示される。画面下の Templates for 3D Complexes の欄の 3D の付いたアイコンをクリックすると、ホモ(homo)、低分子 (compound)、金属(metal)の複合体の立体構造が表示される。この中の低分子の化合物 N,4-DIHYDROXY-N-OXO-3-(SULFOOXY)BENZENAMINIUM(CSN)の 3D のアイコンを クリックすると、図5Cのように、CSN と Arylsulfatase の複合体の立体構造が表示される。これ からわかるように、288番目のRは化合物 CSN との結合部位になっていることがわかる。よって、 この R が他のアミノ酸(例えば、C や H)に変異した場合、タンパク質の機能に影響を及ぼす可能 性があると推測できる。

V	創薬等支援技術基盤プラットフォーム>>> 情報拠点

🖉 🔀 3D Interaction		VaPro.	Informatice, and Structural Life Sicience
STTE 282 N S b 0.0 Stan 2 A MG ZN NA MN FE	NHQ	METAL Calcium.	N->S:Disease
STTE 283 G b 0.0 \$1021 A	G		
STTE <u>284</u> P b 0.0 😂 <u>1n21 A</u>	APYGEDINVKLORST		
STTE 285 E b 5.5 State Compound 62Y CSN	HEOLAMWPVRGKST		
STTE 286 T G b 11.7 WIn21 A homo	ATLGIVMPRDEKNGS		T->P:Disease
STTE 287 M G e 32.4 State A Compound 62Y CSN homo	MGEQF ISAL WVDKPRTCHNY		
STE288 Ge 26.9 State A compound CSN metal NA homo	EASVKRLOYTODF INPCHM		R->C:Disease R->H:Disease
STTE 289 M G e 58.0 2011 A compound 62Y homo	HLCAVEMPETGSDIKNORWY		
STTE 290 \$ G e 89.1 \$1000 homo	RSENGPOTADKL IVCFHMY		
STTE 291 R G e 38.3 \$21n21 A homo	LESARHFOMGKNYDIPTVCW		
STTE 292 G S b 6.0 \$1021 A	GADHLSE IKNPORTVCFMY		
STTE 293 G b 15.5 State A precipitant	GNARPYLSDEFH1KMQTV		G->D:Disease G->S:Disease
STE 294 C e 26.0 SITE 294 C e 26.0 SITE 294 C e 26.0 STE 294 C e 294 STE 294 C e 26.0 STE 294 C e 26.0 STE 294 S	SDQANLYCETFHWGKVIMPR	3	C->Y:Disease
STTE 295 S b 13.3 State Compound SV7	NFSHAVPRLTDEGKCIMOY		S->Y:Disease
STTE 296 G T e 50.0 121 A homo	GWSNKILQAETVCDFHMPRY	2	
STTE 297 L T e 61.2 Stand homo		<u> </u>	
STTE 293 L S b 3.9 21n2 L A homo	LF I VKWYEQTADGNPRS		L->S:Disease
STTE 299 R b 18.6 Stan homo	RKOPELGSNAV		
STTE <u>300</u> C b 5.3 Stand homo precipitant	GECIWALTKSNODEPRV	DISULFID	C->F:Disease
STTE <u>301</u> G b 0.0 Stant homo precipitant	GYRSAHKDOF		
STTE 302 K T b 1.4 Sance in itent	KRGOL	<u>BINDING</u> Substrate.	K->N:Disease

図5A. Site Table の288番目付近の表示。図4Bの画面を下にスクロールする。左端の[Site 288]をクリックするとより詳細なページが表示される。

	SITE Summary for the 288-th Site(R)
PID QueryLength FocusSit	e TITLE
55114 507 288 R	RecName: Full=Arylsulfatase A; Short=ASA; EC=3.1.6.8;AltName: Full=Cerebroside=sulfatase;Contains: RecName: Full=Arylsulfatase A component B;Contains: RecName: Full=Arylsulfatase A component C;Flags: Precursor;
UniProt Information	
AC/ID	AC:P15289 ID:ARSA_HUMAN
Feature Table for 288-th site	VARIANT_R         R         C (in MLD; dbSNP:rs74315473). [EC0:0000269]PubMed:         20339381). /FTId=VAR_007272.           VARIANT_R         H (in MLD; adult form, dbSNP:rs199476355). [EC0:0000269]PubMed:         10477432].           /FTId=VAR_054192.         H         Hellx:         [EC0:0000249]PubMed:         10477432].           /FELIX_[EC0:0000244]PDB:1AUK].         HellX:         [EC0:000033418.         [EC0:000033417.
VARIANT for 288 <del>-</del> th site	R->C Disease <u>dbSNP:rs74315473</u> Leukodystrophy metachromatic (MLD) [MIM:250100] R->H Disease <u>dbSNP:rs199476355</u> Leukodystrophy metachromatic (MLD) [MIM: <u>250100]</u>
Evolutionary Information	1
Percentage of Amino Acids in E:17% A:10% S:9% V:9% <u>R</u> :1	n <u>Homologous Protein</u> 3% K:8% Q:6% L:6% Y:5% T:4% G:3% N:2% D:2% I:2% F:2% P:2% C:1% H:1% M:1% W:1%
3D Structure Information	
Template For Monomer predi	cted SecStripredicted ExpBur Predicted Relative Acc(%)
😂 <u>1n2l</u> G ( <i>3</i> ,	(10-helix)
3D Complex Information	
Predicted Bind Molecules	
metal:4 homo:4 compound:2	
Templates for 3D complexes	
metal [ <u>NA</u> ] <sup>(20</sup> 3ed4 A 1 F 1 <sup>(20</sup> 3ed4 B 1 A 1 <sup>(20</sup> 3ed4 D 1 C	\$33ed4 C 1 O 1 \$33ed4 B 1 F 1 \$33ed4 D 1 O 1 homo [15212:08FLC3 ECOL6 ] \$33ed4 A 1 B 1 \$33ed4 C 1 D 1 1 compound [CSN ] \$1e2s A 2 D 2 \$31e2s A 1 D 1

図5B. 288 番目のサイトのより詳細な情報のページ。画面下の Templates for 3D Complexs の 欄から、低分子化合物 CSN との複合体の PDB\_ID をクリックすると、立体構造の表示のページ が表示される。



Protein Model on 1e2s\_A\_1\_D\_1 focusing on 288-th site (TEMPLATE: PDBj1e2s) focused Query Site template(1e2s\_A auth\_asym\_id:P) site number <mark>amino acid label seq\_id auth\_seq\_id amino acid</mark> 288 R 270 288 R 288 WNLOAD: DOWNLOAD: Sequence=replaced 3D model] SO template] [Modeller script] sequence-replaced 3D model 💌 CurrentVie WHTML5 C HTMLS asym\_id oper (auth\_asym\_id) type contact sites nodel mark query description a(query A) 
 Bitquery AJ
 Bitquery AJ

 polymer(polypeptide(L))
 ARYLSULFATASE A (<u>ARSA HUMAN</u>

 non-polymer(
 N4-DIHYDROXY-N -0X0-3-(SULFOOX Y)BENZENAMINUM
 P A A(ARSA HUMAN) A 1 (P) 
 2 P
 b
 D1 (P)
 portpolymet (SN)
 pv4=UIT12FUCK1FW-0-K-1000EUCK1FUECK4FW-0-K-1000EUCK4FW-0-K-1000EUCK4FUECK4FW-queryA 1e2s\_A\_1 SecStr ExpBur Contact 219:FFLYYASHHTHYPOFSGOSFAERSGROPFGDSLMELDAAVGTLMTAIGDLGLLEETLVIFTADNGPETMRMSRGGCSGLLRCGKGTTYEGGVREPALAFW: 318 queryA

図5C. 低分子化合物 CSN との複合体の立体構造の表示。288 番目の R が結合に関与している ことがわかる。

以上