

先進・創出分野

巨大蛋白質の高次構造変化の リアルなシミュレーション

弘前大学

斎藤稔（代表）

岡崎功

種田晃人

ヘモグロビン

誰もが知っている蛋白質
血流に乗って酸素分子を運搬する

Nobel Prize

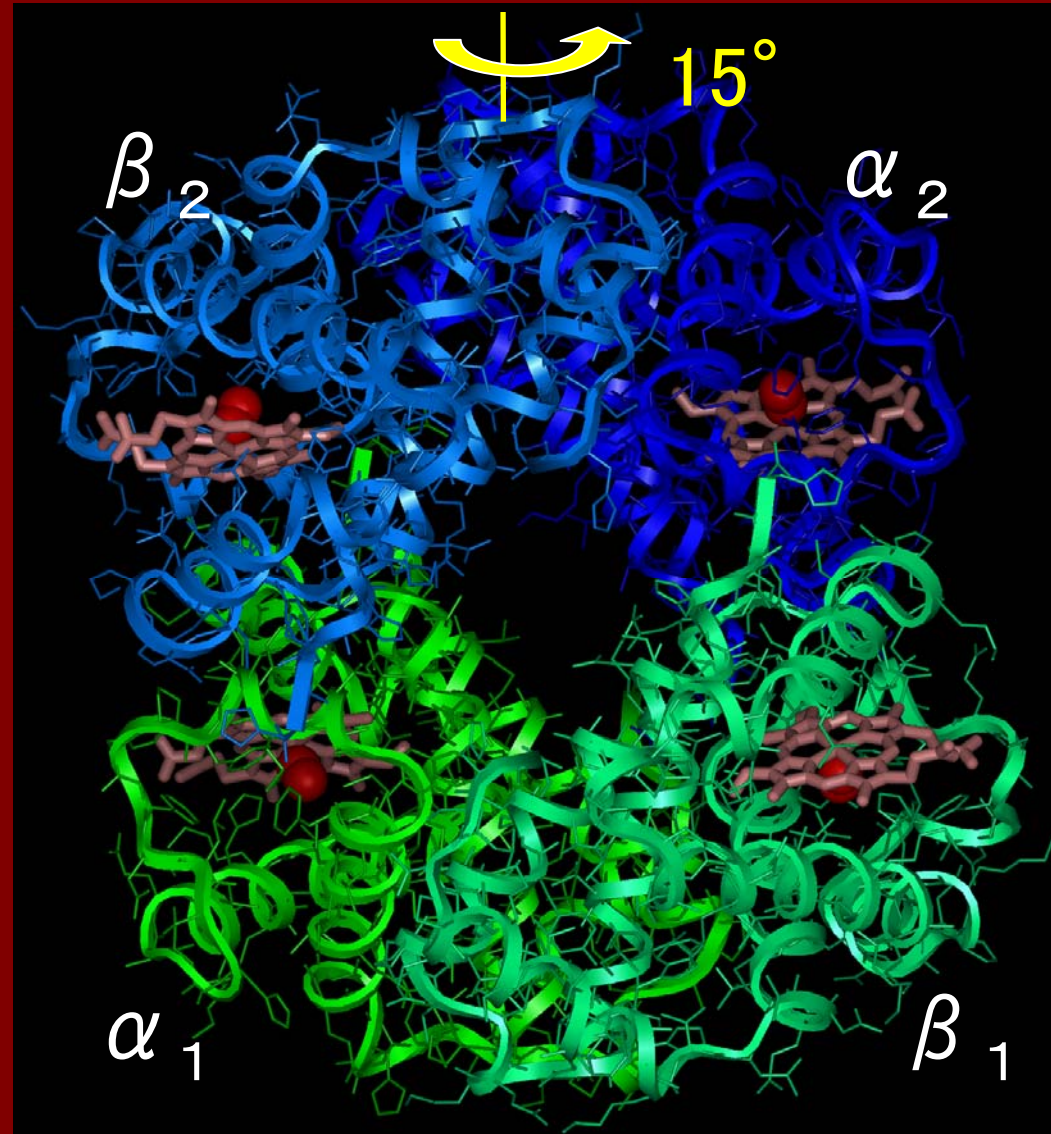
1962 Perutz&Kendrew

(蛋白質研究の先駆け)

酸素分子がくっつくとダンベルが
回転し、更にくっつきやすくなる

allosteric effect

(アロステリック効果の先駆け)



単純に回転しているのか？

結晶中の構造
(近傍分子と接触)



拡大解釈

水中の構造

水中の構造を知る実験手段が無い

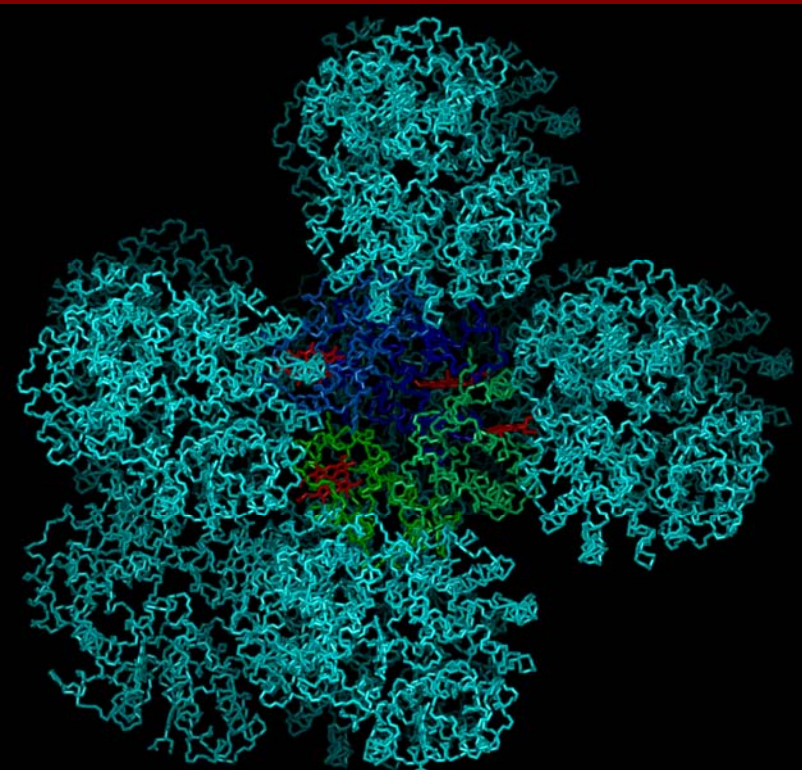
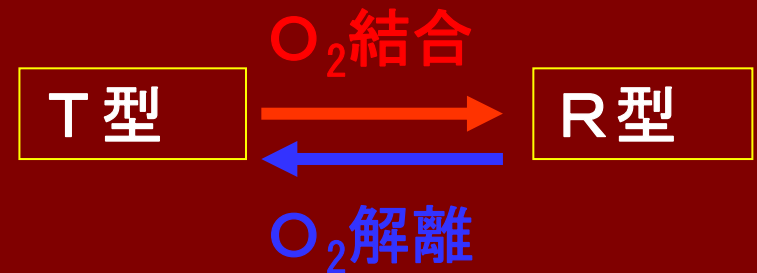
Staticな構造(T,R型)



拡大解釈

Dynamicな構造変化

途中の構造を見る実験手段が無い



海外の計算例



L.Mouawad et al. Biophysical Journal, vol.82, p.3224-3245 (2002)
66723 atoms, 200ps, 11A cutoff, Path Exploration with Distance Constraints (PEDC)

強制的に回転させるシミュレーション

C.Xu, et al. J.Mol.Biol. Vol.333, p.153-168 (2003)
A purely mechanical model: Gaussian network model (GNM)

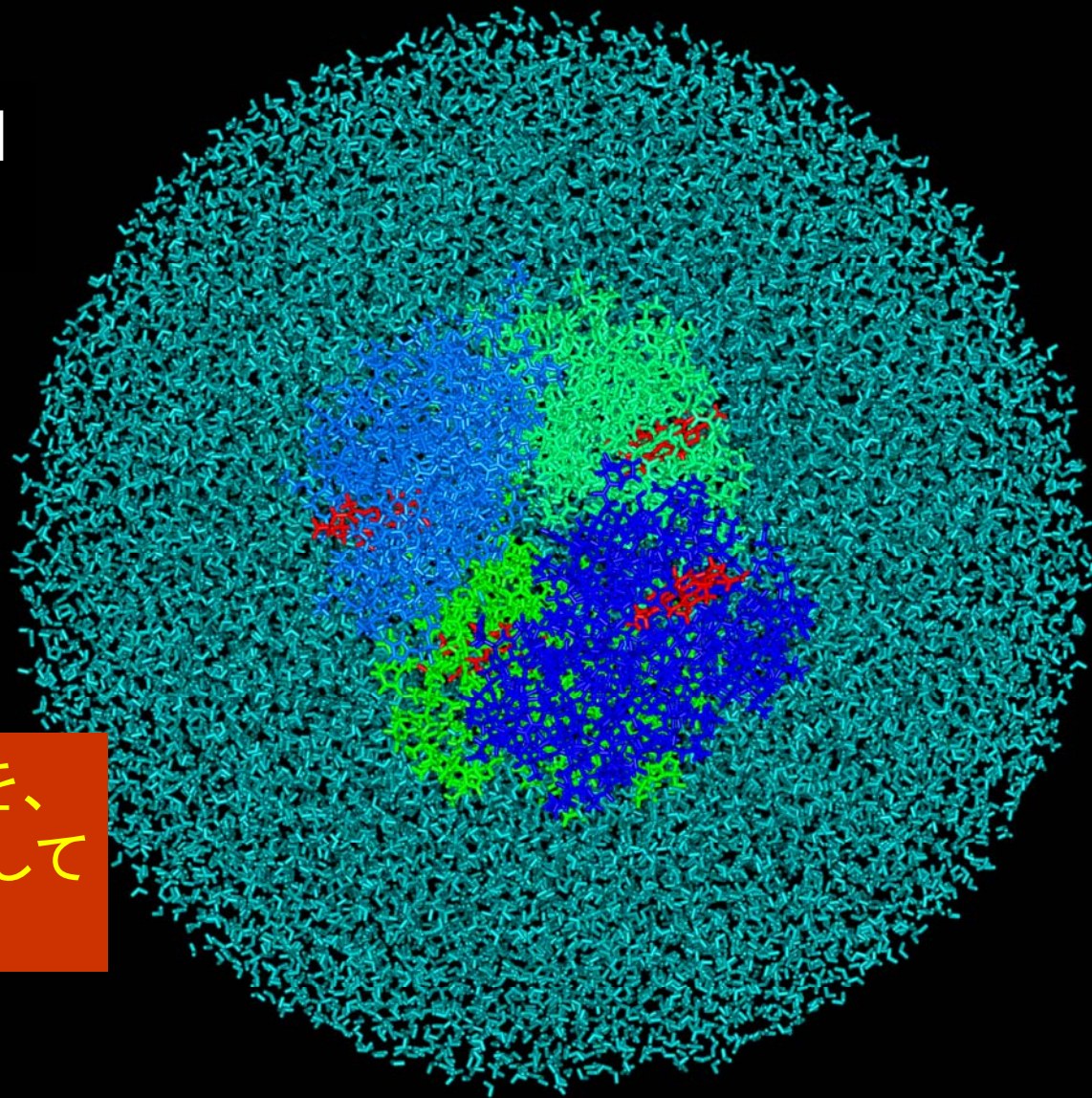
力学的モデルについての計算

水中、全原子、全自由度、全相互作用を考慮した
長時間のMDシミュレーションはない

水中のヘモグロビン

全原子数:119,421

水分子数: 36,781



水中のヘモグロビンを、
すべての自由度を許して
シミュレーションする

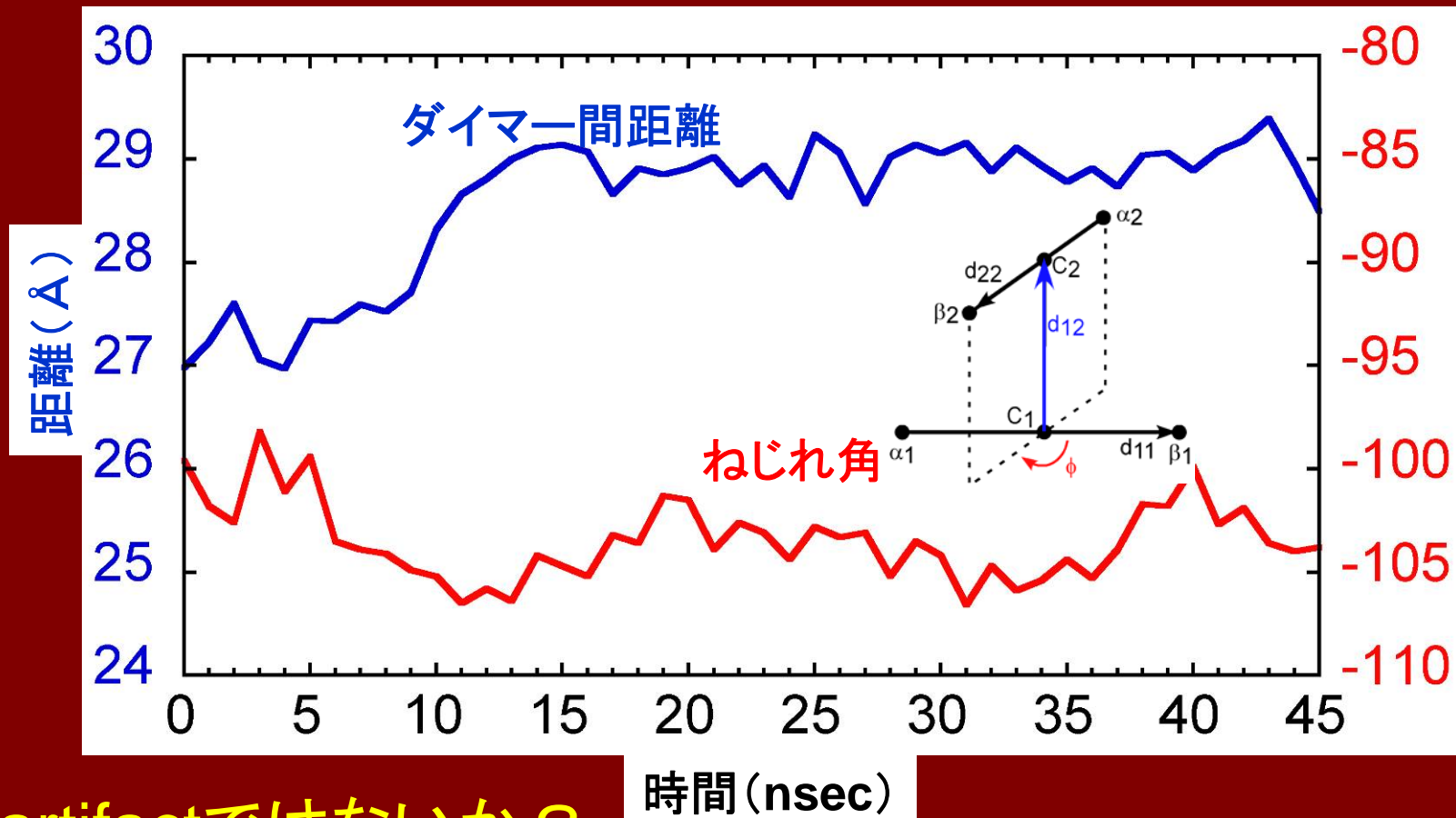
OxyT構造からのスタート

前回まで

酸素が結合しているが回転していない(結晶中の構造)

ダイマー間距離が伸びる

M.Saito&I.Okazaki, J.Comp.Chem.(2007)



計算のartifactではないか？

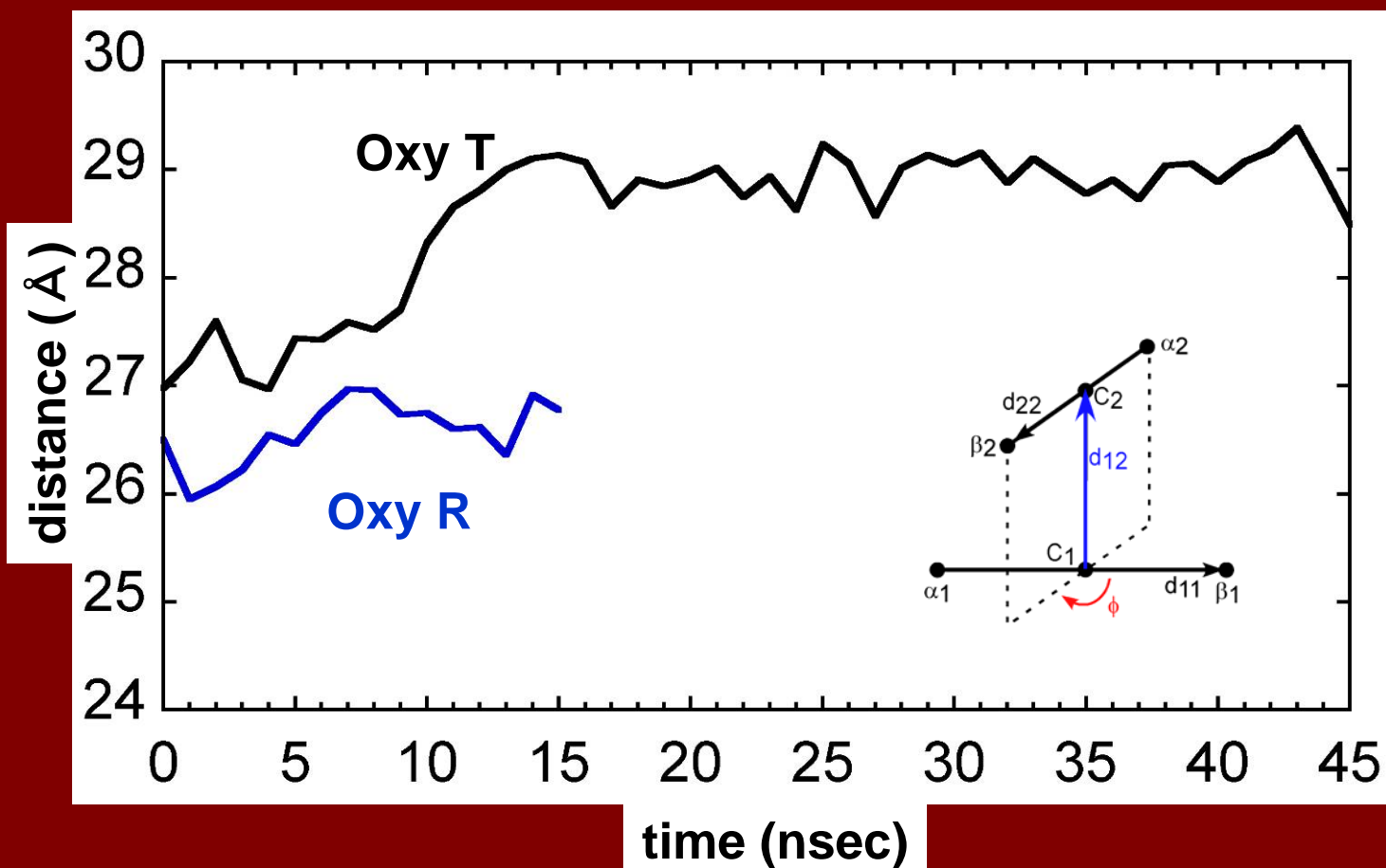
時間 (nsec)

OxyR構造からスタート(1)

今年度

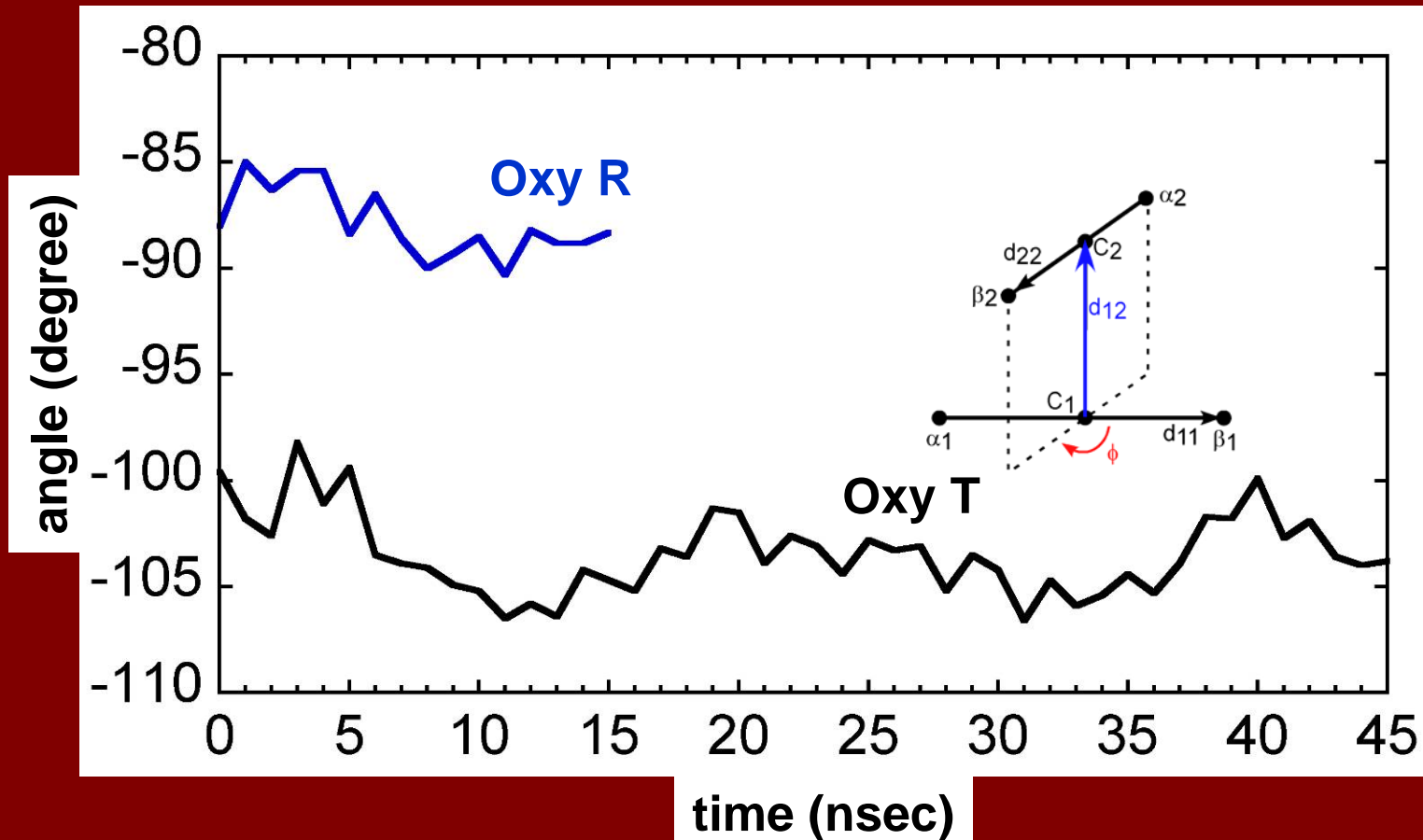
酸素が結合している安定構造—水中でも構造が保たれるはず

ダイマー間距離は保たれる \Rightarrow artifactではない



OxyR構造からスタート(2)

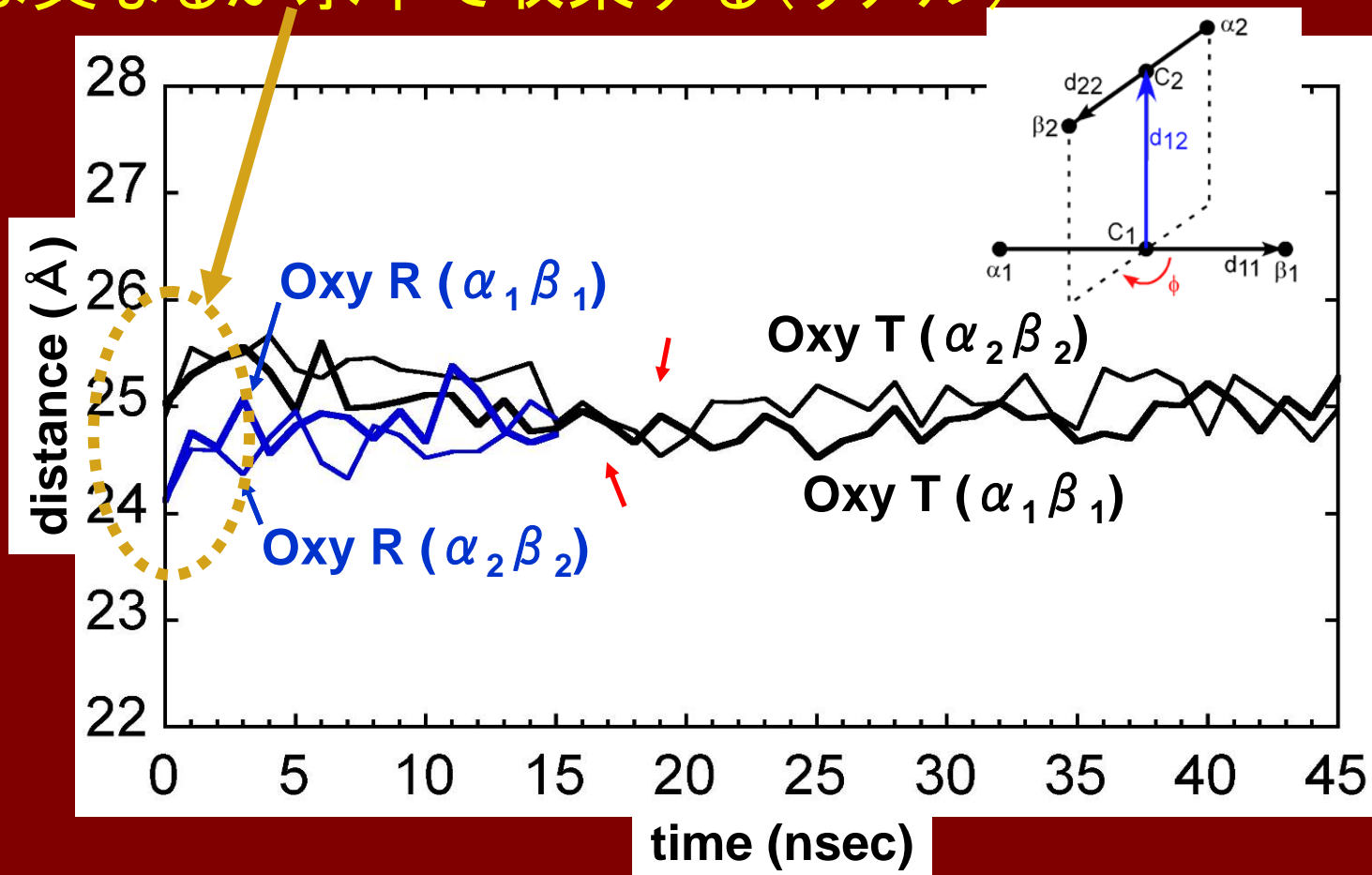
ダイマー間ねじれ角も保たれる



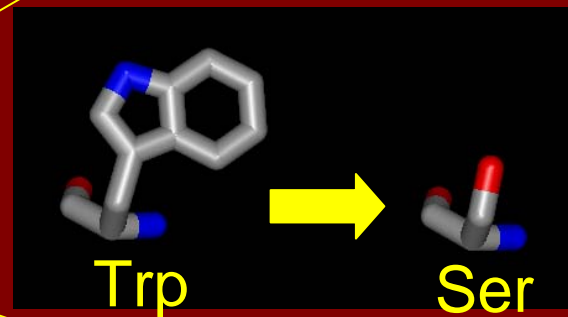
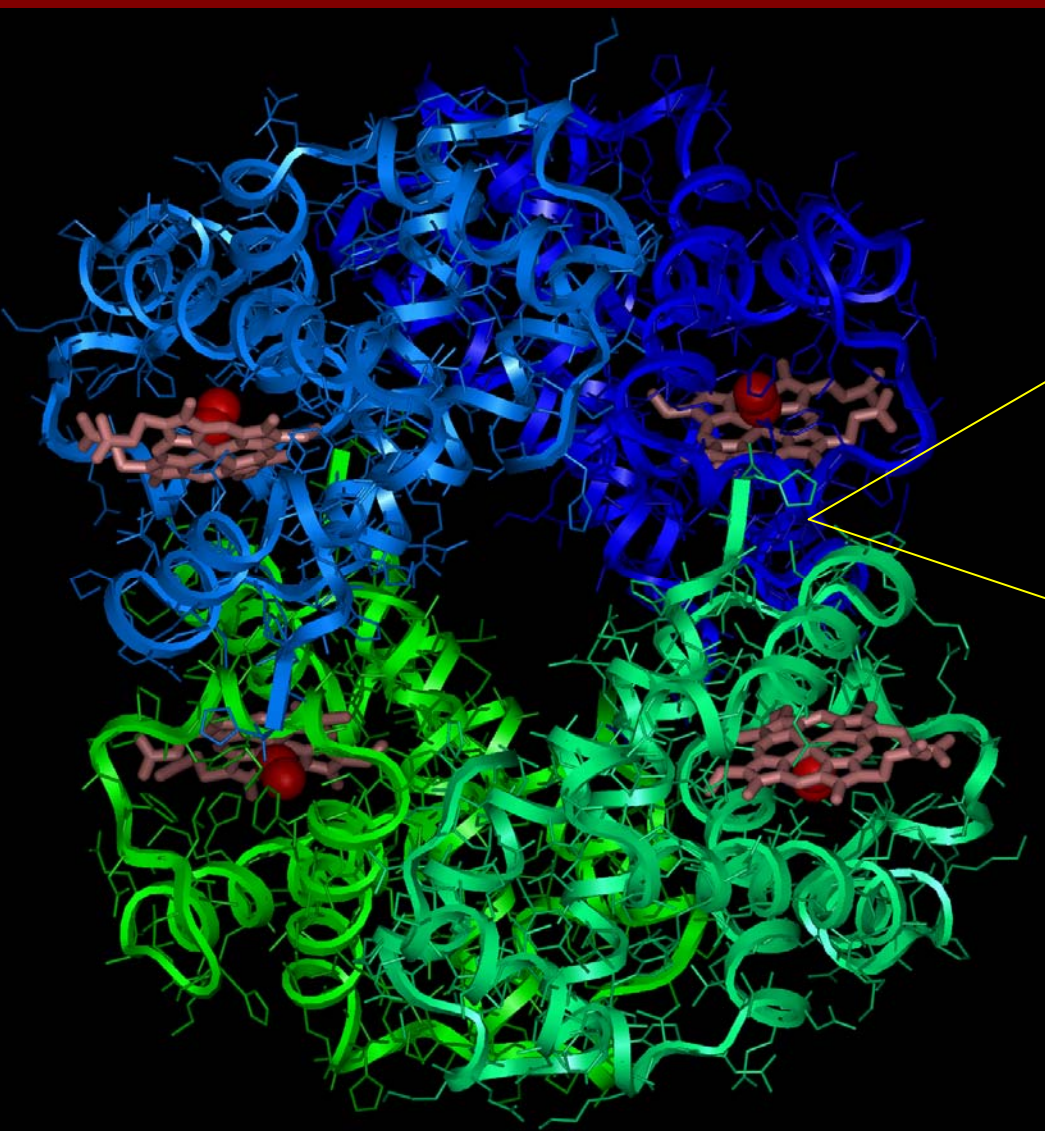
OxyR構造からスタート(3)

ダイマーの長さも保たれる

結晶中では異なるが水中で収束する(リアル)



Mutantのシミュレーション(1)

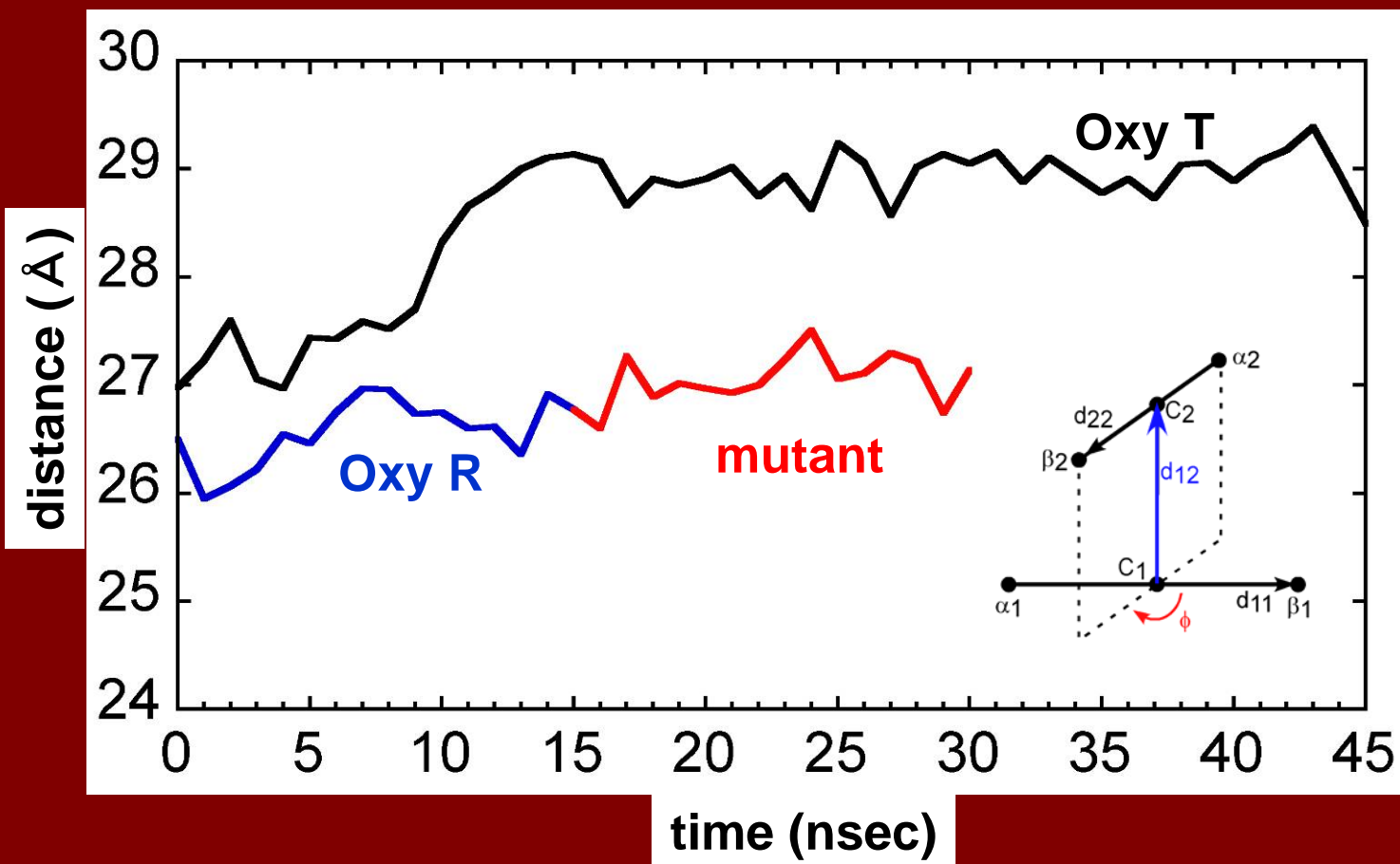


574個のアミノ酸の1個を変える
ダイマーが解離する(実験事実)

Mutantのシミュレーション(2)

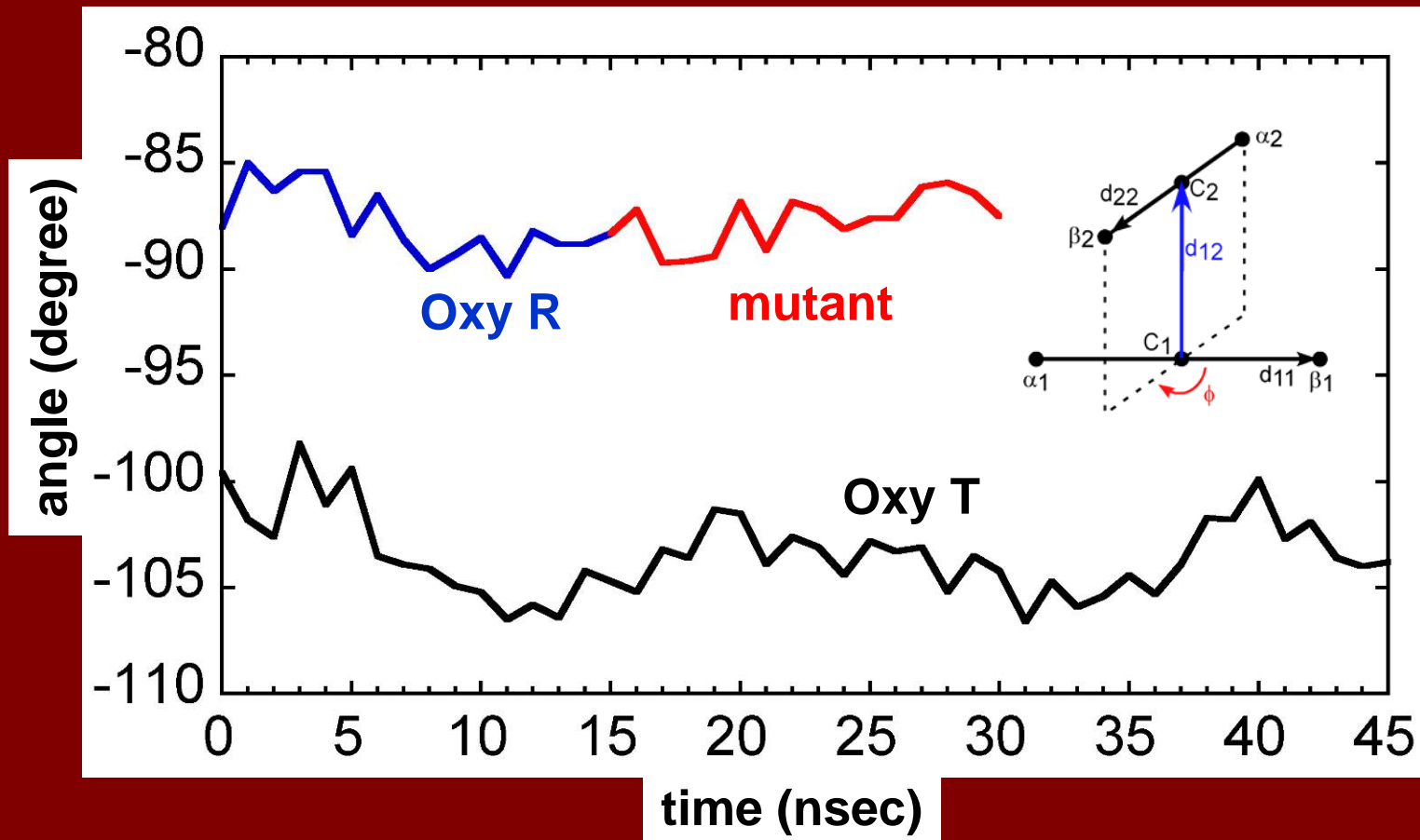
ダイマー間距離が若干伸びた(ゆらぎ)

時間がかかりすぎる



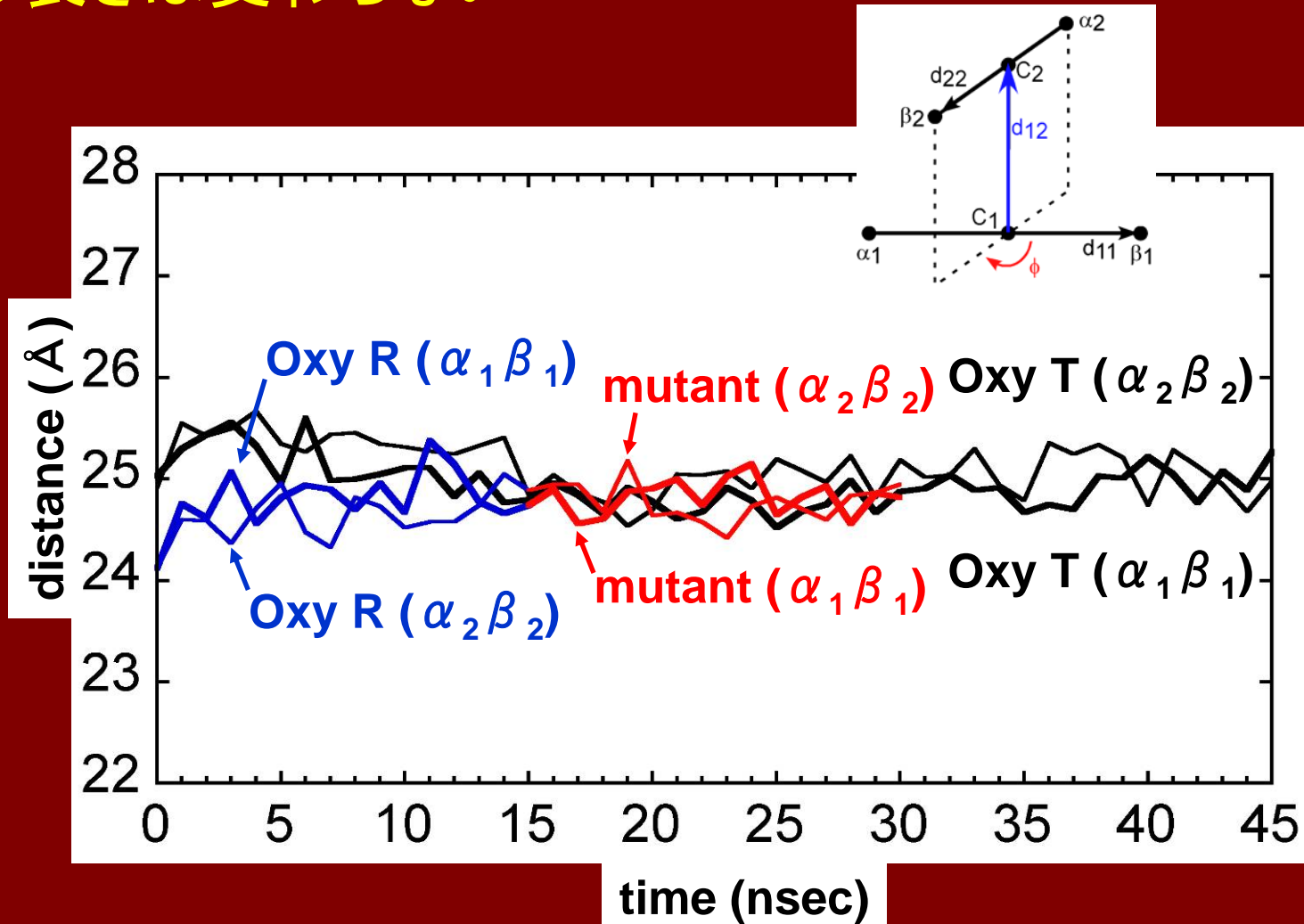
Mutantのシミュレーション(3)

Mutantのダイマー間ねじれ角は変わらない



Mutantのシミュレーション(4)

ダイマーの長さは変わらない



目標達成度

60%

許可時間: 15,000
使用時間: 13,152 (Dec.2007)

- OxyR (酸素結合型安定) 構造が水中のシミュレーションで、ダイマー間距離が保たれることを確認。期待通りの結果が得られた。
- ダイマーが解離するmutantについてのシミュレーションは、期待した傾向を示すものの、許可時間内に終了できなかった。
- 後は時間の問題

COSMOS90 (M.Saito)

