

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 齋藤稔 (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

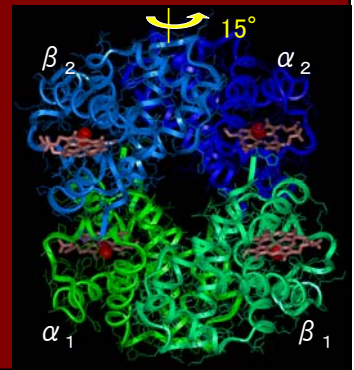
Nobel Prize
1962 Perutz&Kendrew

(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)

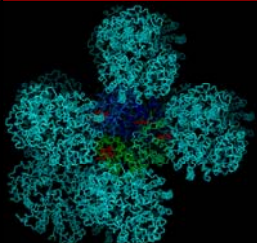


単純に回転しているのか？

結晶中の構造
(近傍分子と接触)

水中の構造も同じ？

水中の構造を知る実験手段が無い

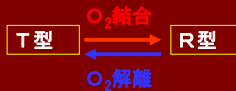


Staticな2種の構造 (T,R型)



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

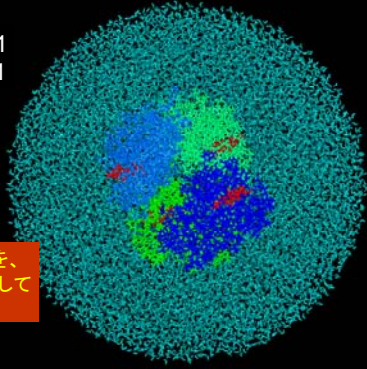
いずれも構造を拘束している

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

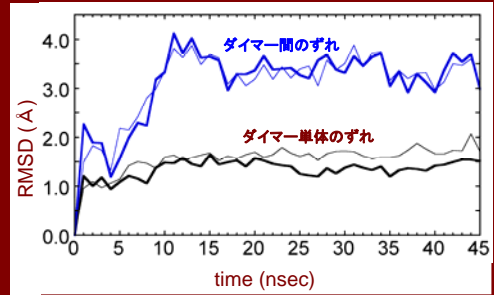
水中のヘモグロビンを、
すべての自由度を許して
シミュレーションする



OxyT構造からのスタート(1)

前年度まで

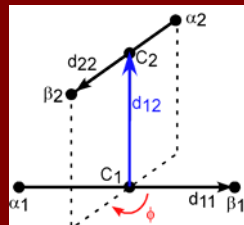
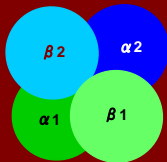
酸素が結合しているが回転していない(結晶中の構造)
初期構造からの全体構造のずれRMSD



四次構造変化のモデル化

前年度まで

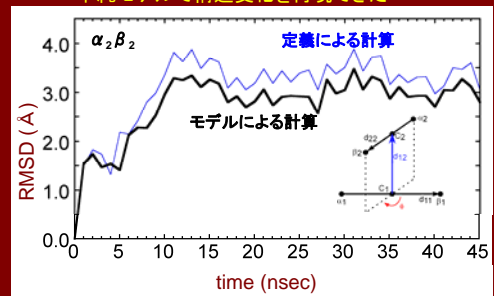
ダイマーの回転だけでなく距離も



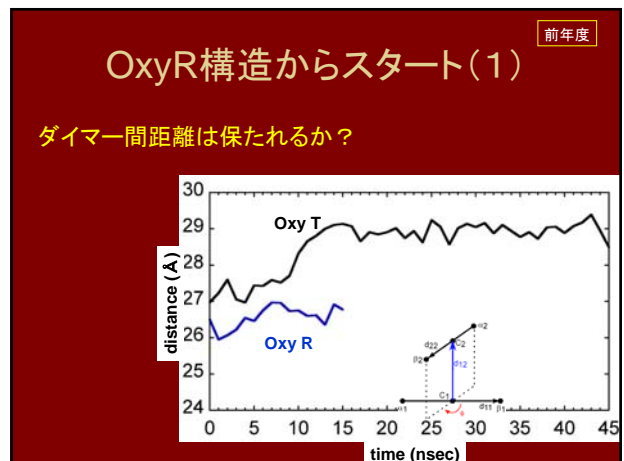
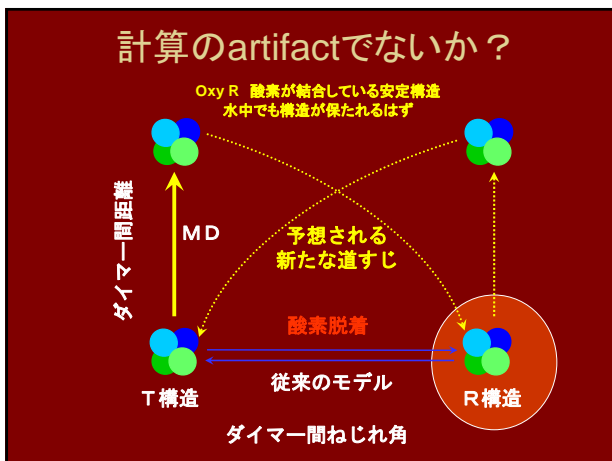
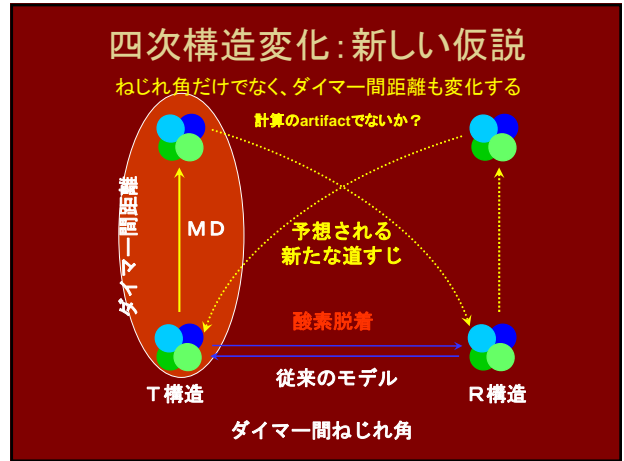
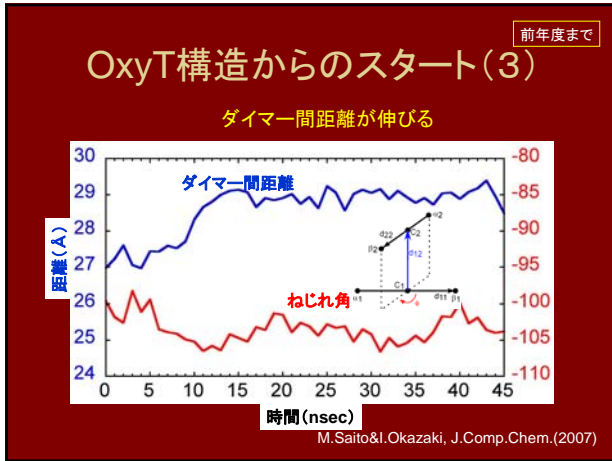
OxyT構造からのスタート(2)

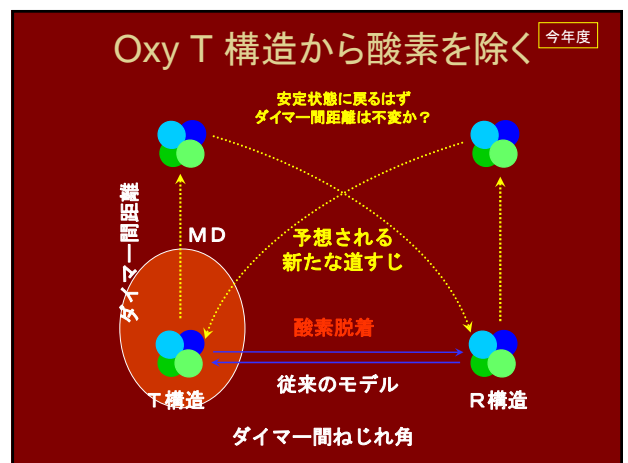
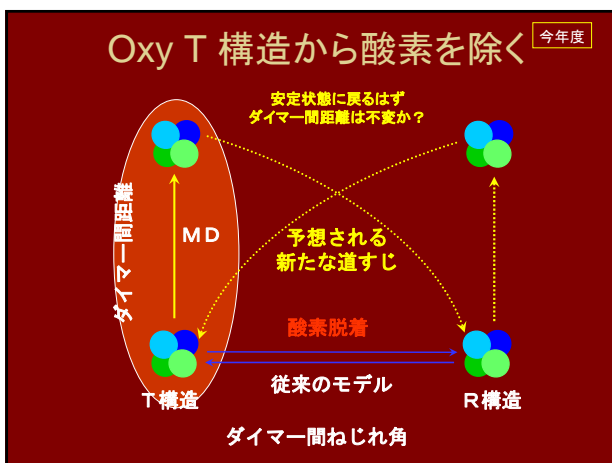
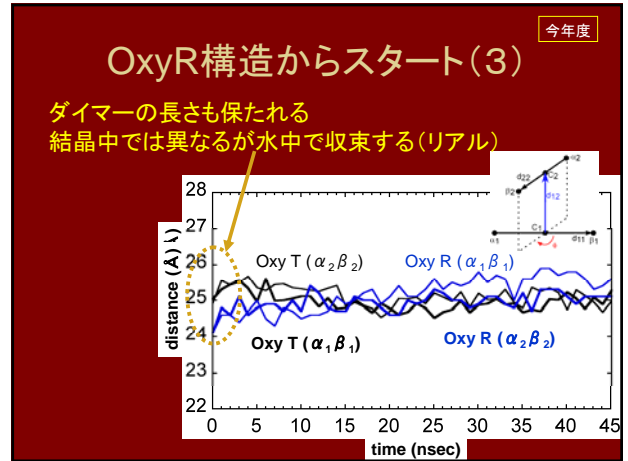
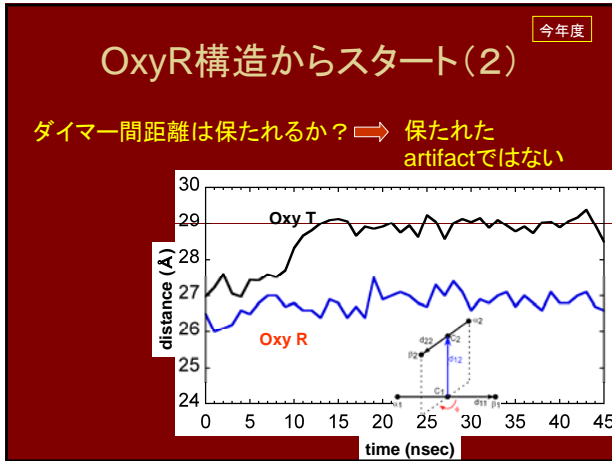
前年度まで

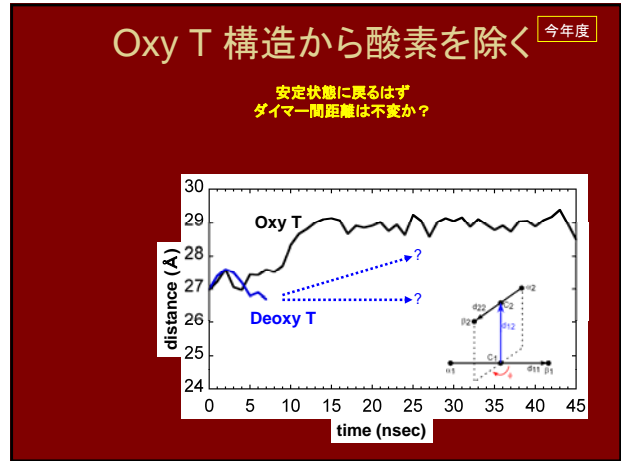
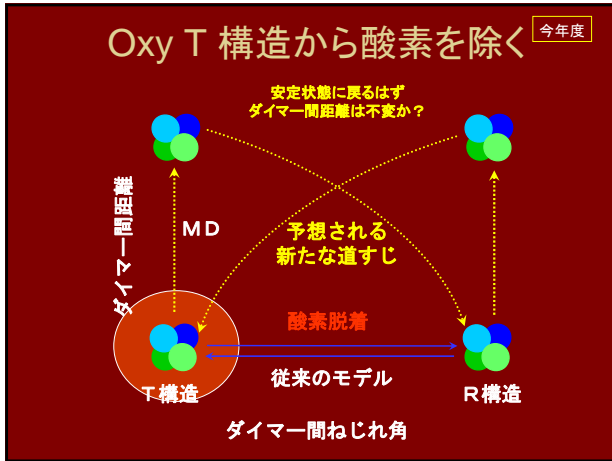
単純モデルで構造変化を再現できた



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







目標達成度

60%

許可時間: 10,000
使用時間: 9,845 (Sept.2008)

- Oxy R (酸素結合型安定) 構造:
水中の45ns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。
- Oxy T (酸素結合型不安定) 構造から酸素を取り除くシミュレーション:
期待した傾向を示すものの、更にシミュレーションを継続する必要がある。国立共同利用研のスパコンで計算を継続する。

