

スーパーコンピュータ「京」を知る集い

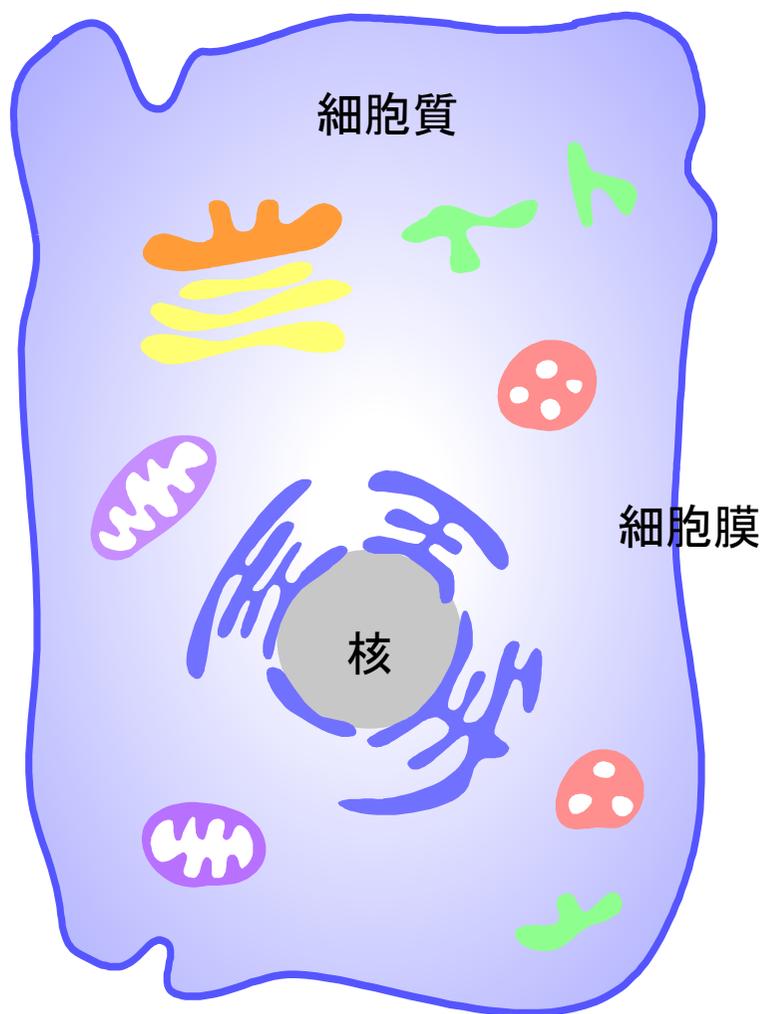
計算機で観る蛋白質の形と動き

理化学研究所計算科学研究機構
粒子系生物物理研究チーム

杉田有治

細胞内環境でのタンパク質

細胞の模式図



細胞内には様々なオル
ガネラ(細胞内小器官)
が存在



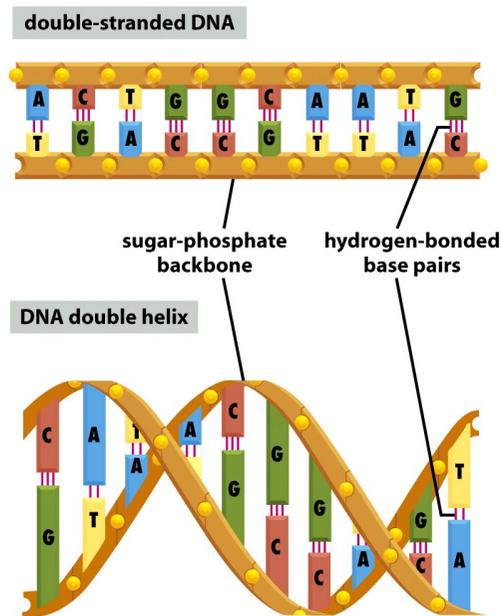
それぞれの環境で異なる
タンパク質が働く

1. 細胞質→水溶性タンパク質
2. 細胞膜→膜タンパク質
3. 核内→DNA結合タンパク質

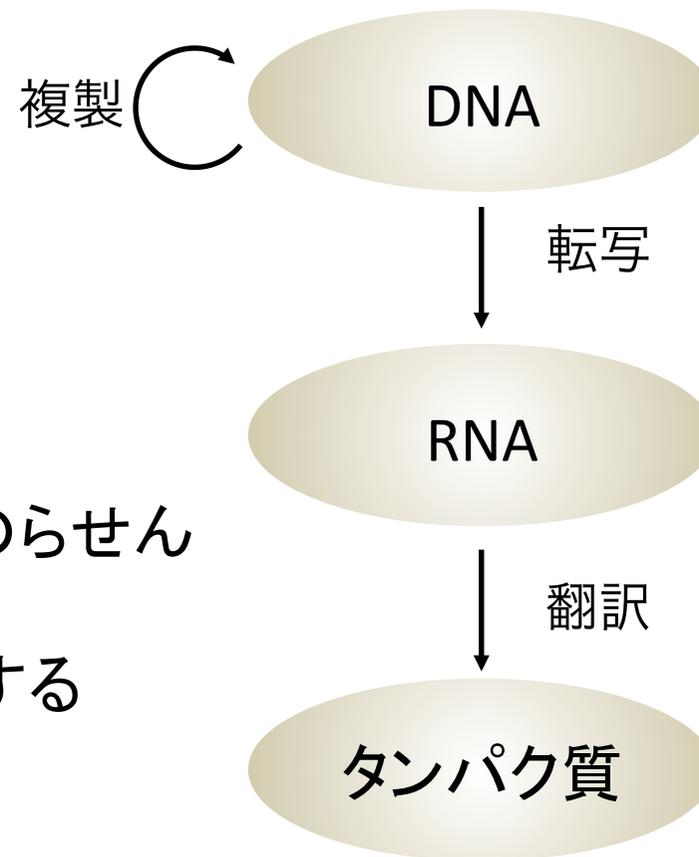
DNAとタンパク質

遺伝情報に基づいて必要なタンパク質をつくる

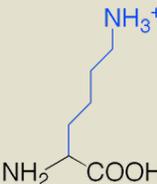
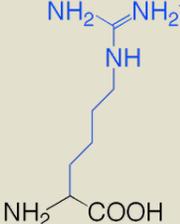
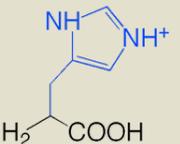
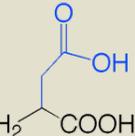
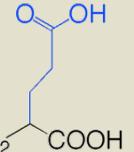
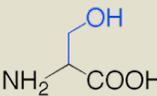
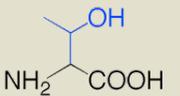
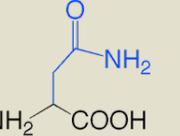
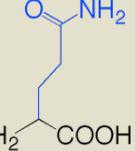
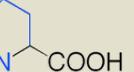
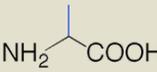
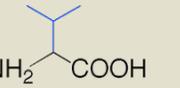
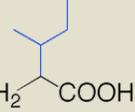
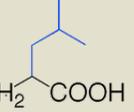
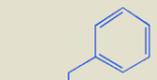
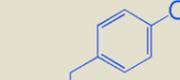
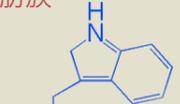
DNAに含まれる遺伝情報：
4つの塩基の並び(配列)



DNAは2重のらせん構造をとり、情報を複製する



タンパク質の成分： 20種類のアミノ酸

親水性アミノ酸	 * リジン (Lys)	 アルギニン(Arg)	 * ヒスチジン(His)	 アスパラギン酸(Asp)	 グルタミン酸(Glu)
	塩基性			酸性	
	 セリン(Ser)	 * トレオニン(Thr)	 アスパラギン(Asn)	 グルタミン (Gln)	 プロリン (Pro)
	中性			特殊アミノ酸	
	 アラニン(Ala)	 グリシン(Gly)	 * バリン(Val)	 * イソロイシン(Ile)	 * ロイシン(Leu)
	脂肪族				
	 * フェニルアラニン(Phe)	 チロシン(Try)	 * トリプトファン(Trp)	 * メチオニン(Met)	 システイン(Cys)
	芳香族			含硫	

(*必須アミノ酸)

タンパク質はアミノ酸がペプチド結合で繋がった鎖状の分子

ミオグロビンのアミノ酸配列

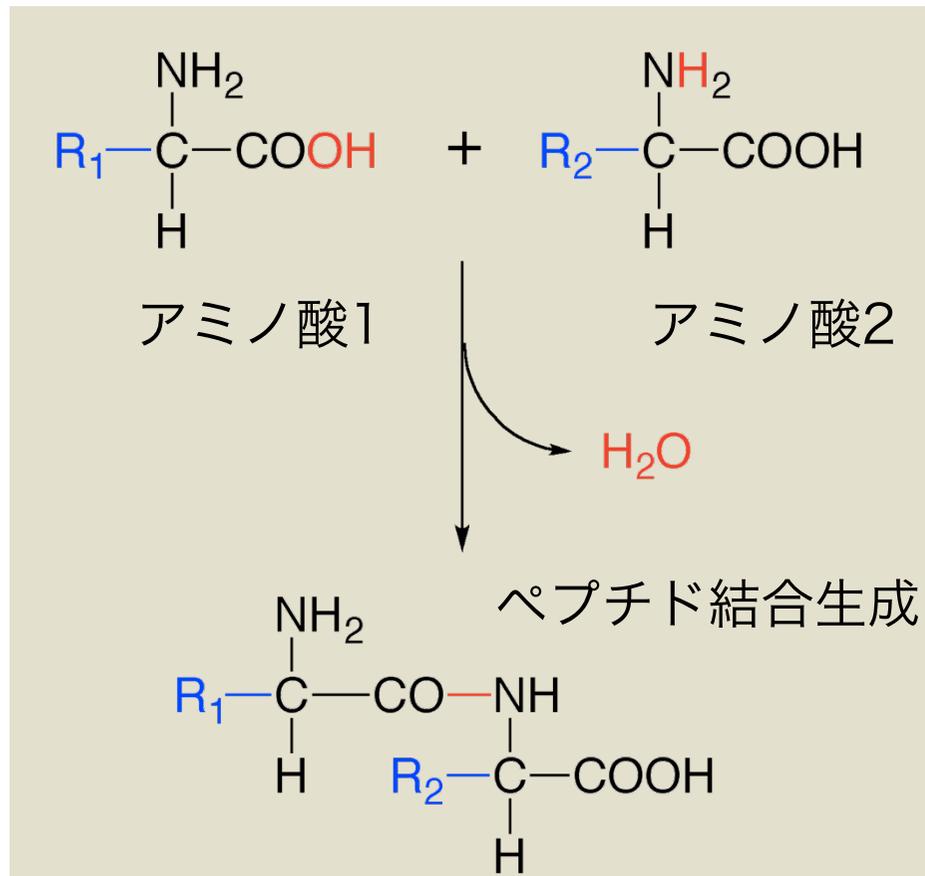
1 VLSEGEWQLV LHVWAKVEAD
VAGHGQDILI RLFKSHPETL
EKFDRFKHLK

51 TEAEMKASED LKKHGVTVLT
ALGAILKKKG HHEAELKPLA
QSHATKHKIP

101 IKYLEFISEA IIHVLHSRHP
GDFGADAQGA MNKALELFRK
DIAAKYKELG

151 YQG

(1MBN Chain A)

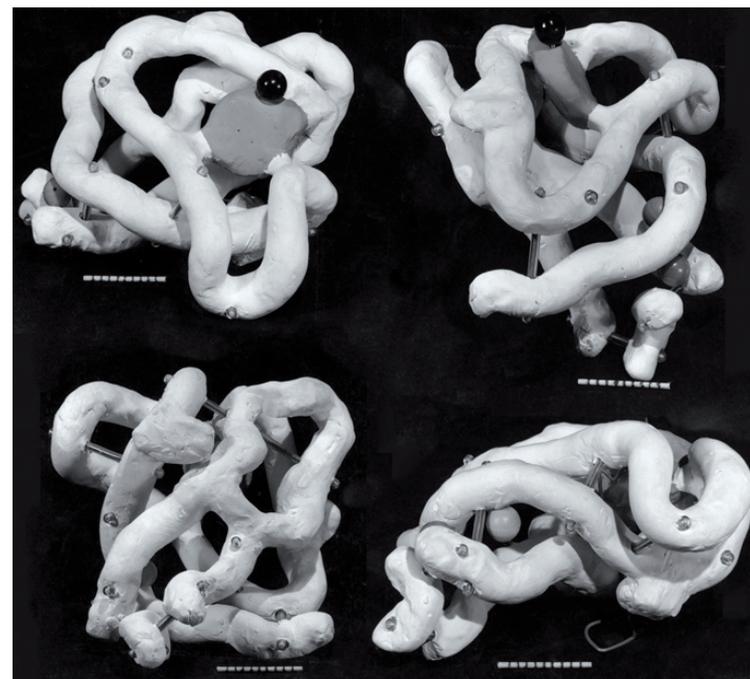
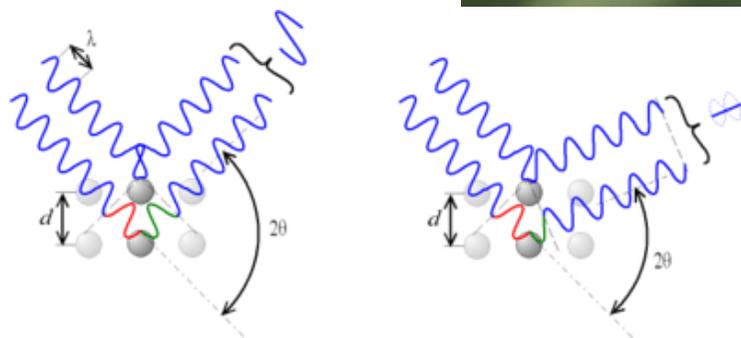


X線結晶解析による構造決定



英国のジョン・ケンドルーらが、血液中で酸素を貯蔵・運搬する“ミオグロビン”の結晶をつくってX線を照射し、原子レベルで立体構造を明らかにした(1962年ノーベル化学賞受賞)

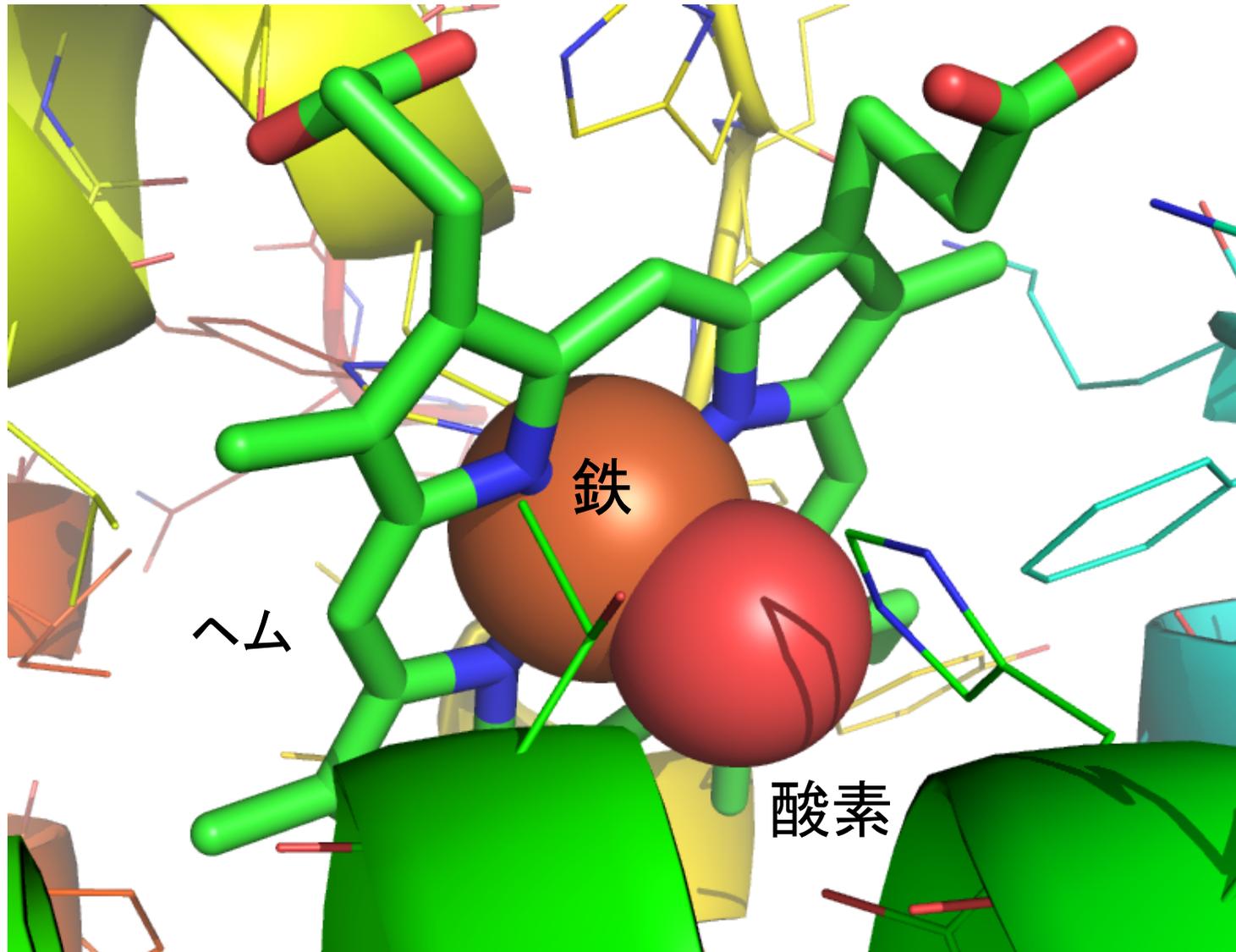
タンパク質結晶の例と、結晶構造解析で用いられるブラッグ反射の原理図



(参考: Fersht, A. R. (2008) Nature 9:650-654.)

タンパク質の形と表現

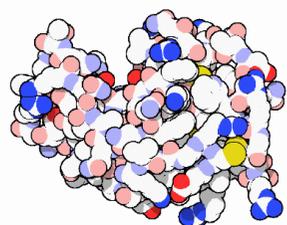
ヘムに含まれる鉄が酸素原子を吸着



いろいろなタンパク質とその形

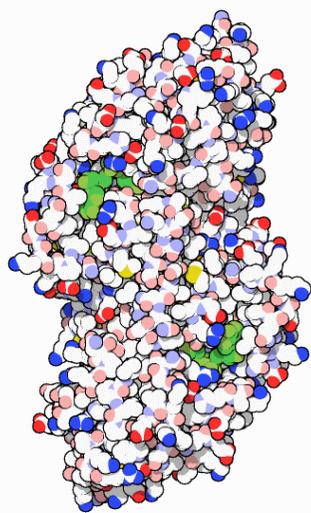
リゾチーム

細菌の膜を壊す



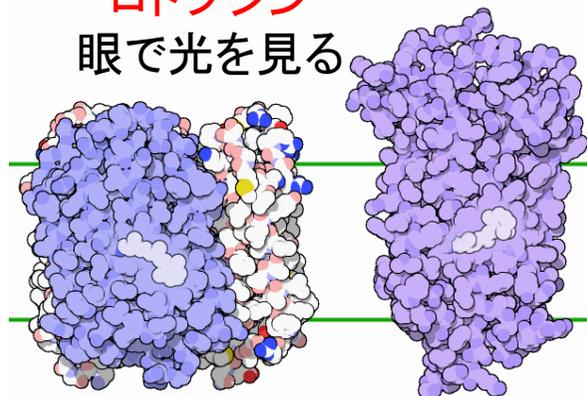
アルコール脱水素酵素

アルコールを解毒する



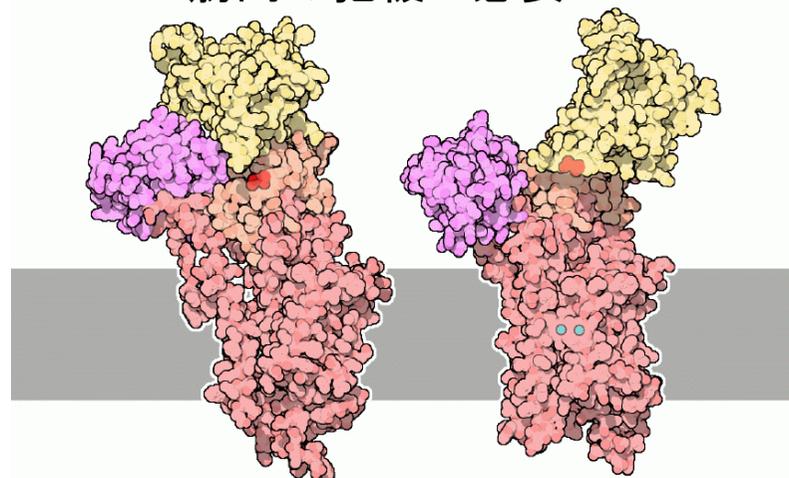
ロドプシン

眼で光を見る



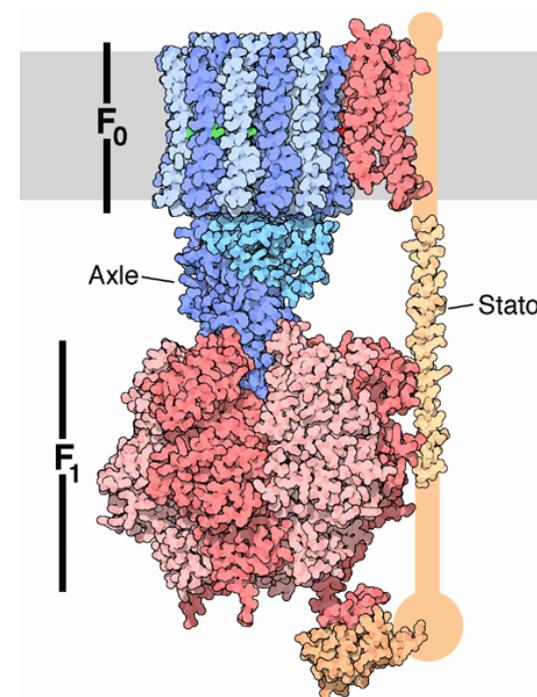
カルシウムイオンポンプ

筋肉の弛緩に必要

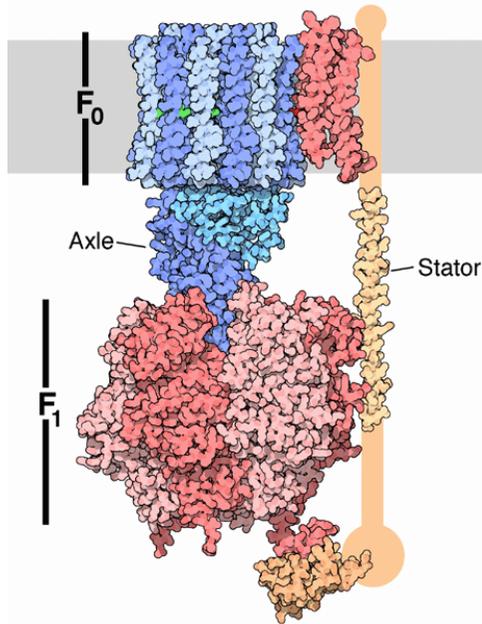


ATP合成酵素

細胞における反応過程
の動力を供給する
ATPの大半を作る

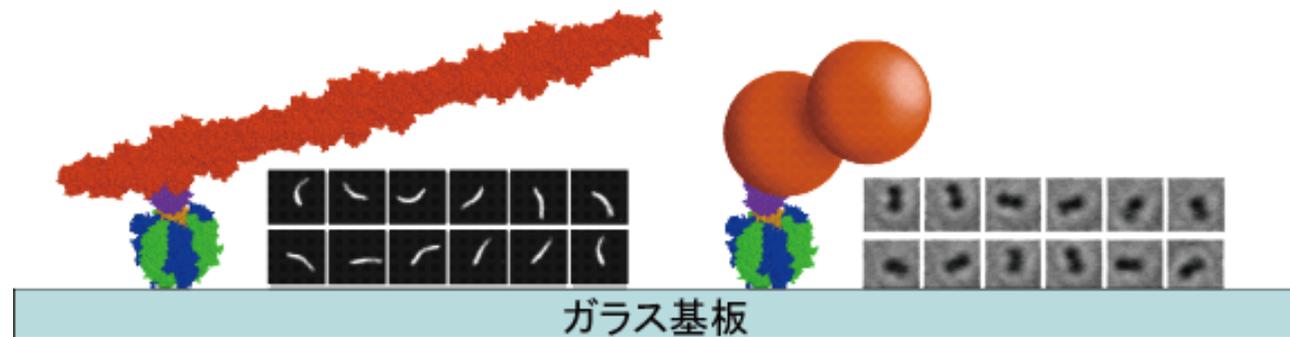


タンパク質は動いている(1)



ATP合成酵素は回転する分子モーター

野地らは、1998年に世界に先駆けて、ATP合成酵素の一部であるF1-ATPaseが回転する分子モーターであることを実験的に示した。(Noji, H. Science (1998) など)



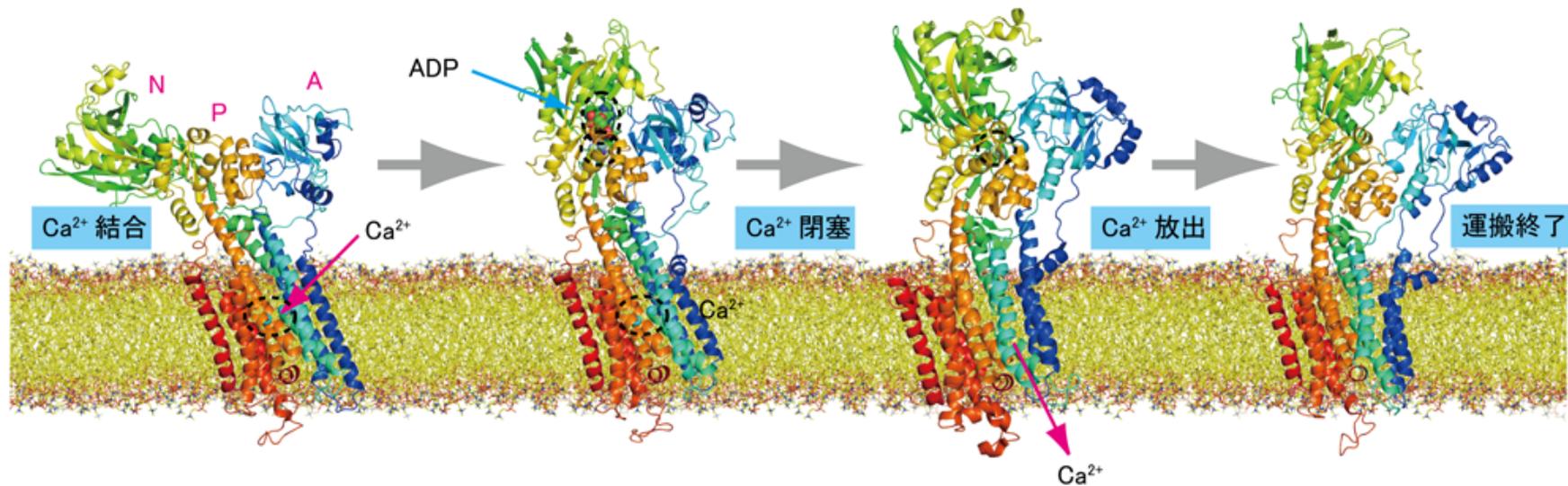
東大野地研究室のホームページ参照

<http://www.nojilab.t.u-tokyo.ac.jp/index.html>

タンパク質は動いている(2)

イオンポンプは、ATPを動力源としてイオンを輸送する

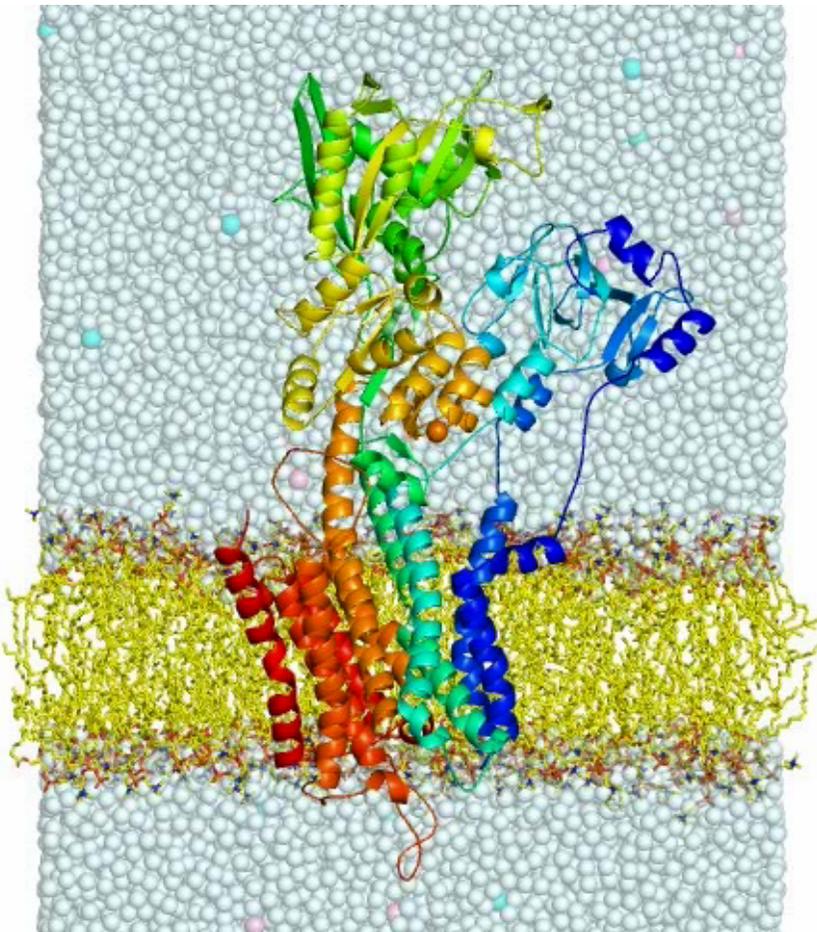
豊島らは、複数のX線結晶構造を解くことで、イオンポンプがATPを動力源としてカルシウムイオンを輸送する機構を解明した。
(Toyoshima et al, Nature (2000) など)



東大豊島研究室のホームページ参照 <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/StrBiol/jp/>

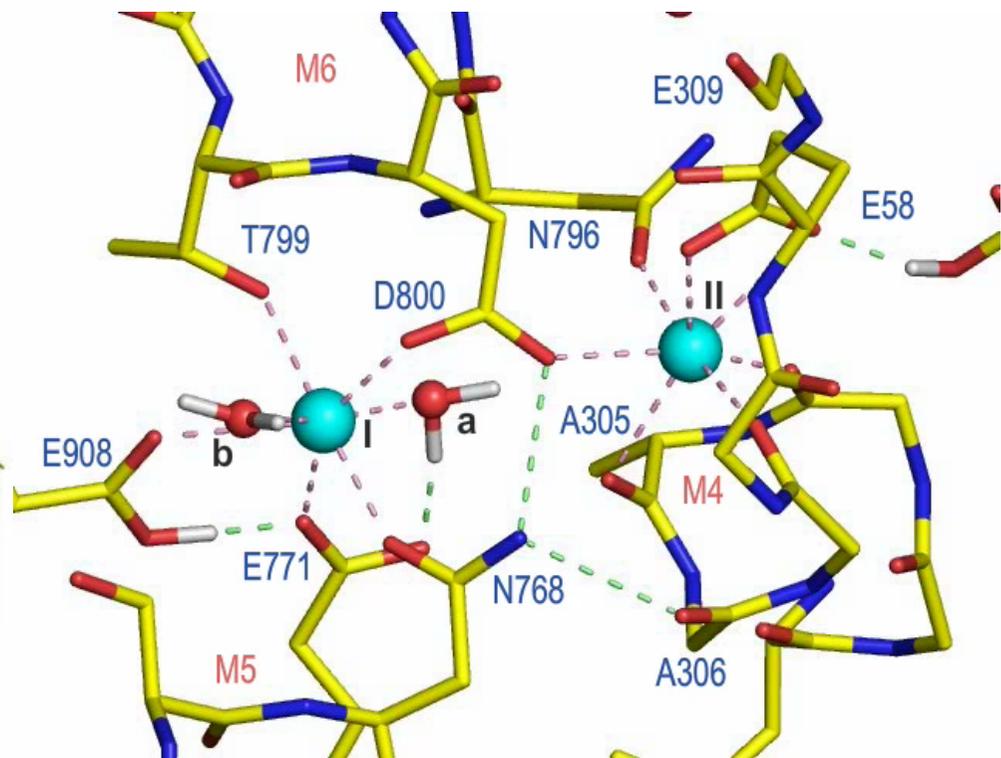
計算機でタンパク質の動きを観る

イオンポンプの生体膜中での分子運動



イオンポンプのイオン結合部位の運動

黄色:炭素、赤:酸素、青:窒素、
水色:カルシウムイオン



計算機でタンパク質の動きを観る

Newtonの運動方程式を解く → タンパク質中の原子の運動が分かる

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = \mathbf{F}_i(t) = - \frac{dU(\mathbf{r}^N)}{d\mathbf{r}_i}$$

上の式のままでは解けないので、繰り返し計算を実行する

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \mathbf{v}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right),$$
$$\mathbf{v}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) = \mathbf{v}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) + \Delta t \frac{\mathbf{F}_i(t)}{m_i}$$

時間刻み Δt は、フェムト秒(10^{-15} 秒 = 千兆分の1秒)に制限される

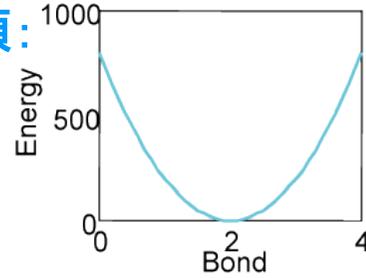
→ 1秒の運動を観るためには千兆回の繰り返し計算が必要

→ 現在の計算機の演算量ではマイクロ秒(百万分の1秒)程度が限界
(それでも、十億回の繰り返し計算を実行)

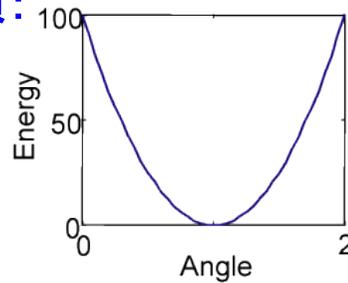
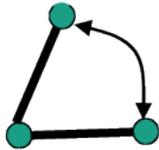
計算機でタンパク質の動きを観る

分子内相互作用

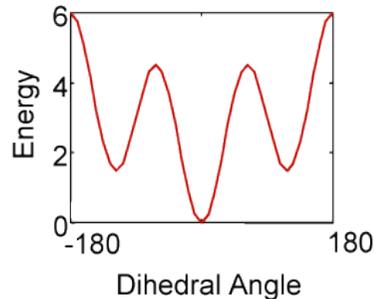
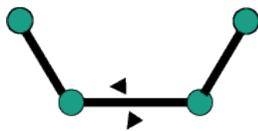
結合長エネルギー項:



結合角エネルギー項:

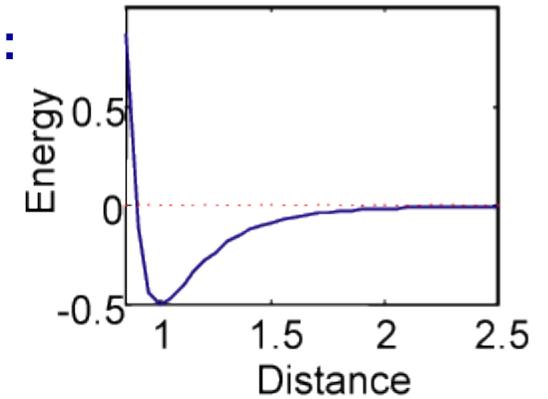


二面角エネルギー項:

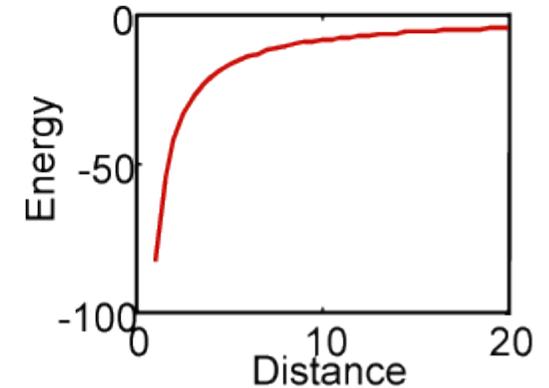


分子間相互作用

Lennard-Jones :

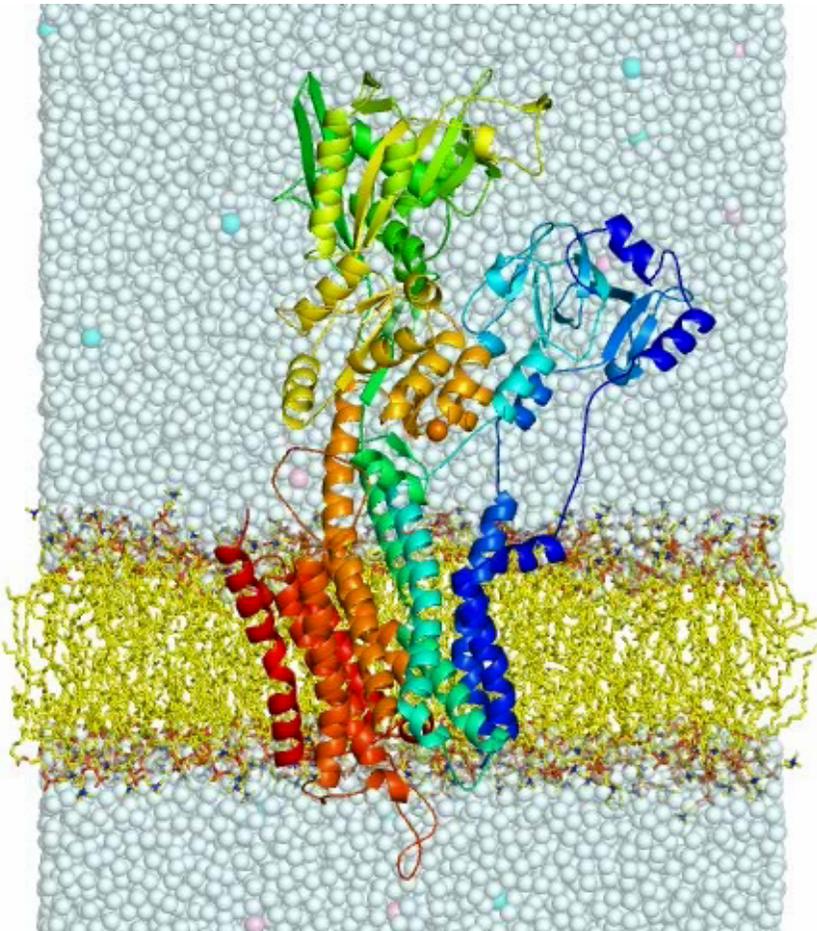


静電相互作用 :



計算機でタンパク質の動きを観る

イオンポンプの生体膜中での分子運動



シミュレーションの原子数

タンパク質の原子数: 約15000

生体膜の原子数: 約50000

水やイオンの原子数: 約200000

莫大な分子間相互作用

原子数 × 原子数

= 26万 × 26万

= 約600億回の計算量(毎ステップ)

1マイクロ秒の計算をするため

600億回(相互作用) × 10億回(繰り返し)

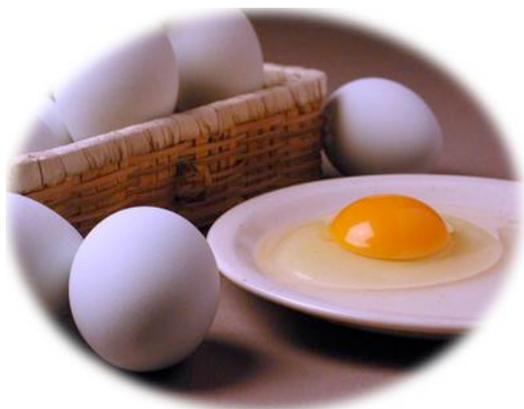
「京」やもっと速い計算機が必要

タンパク質の計算からわかること

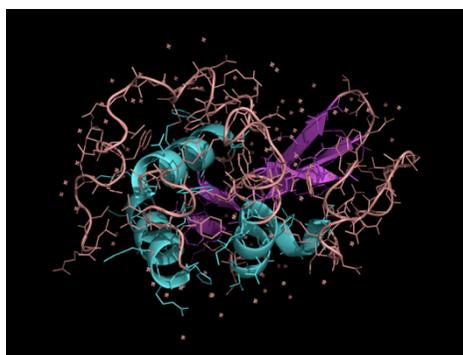
- 立体構造形成
 - 立体構造予測、新しいタンパク質のデザイン
- 変性と凝集
 - アルツハイマー病などの原因解明へ
- 分子認識
 - 創薬、分子設計への応用
- 細胞内分子ダイナミクス
 - 細胞まるごとモデリングへ

タンパク質の立体構造形成

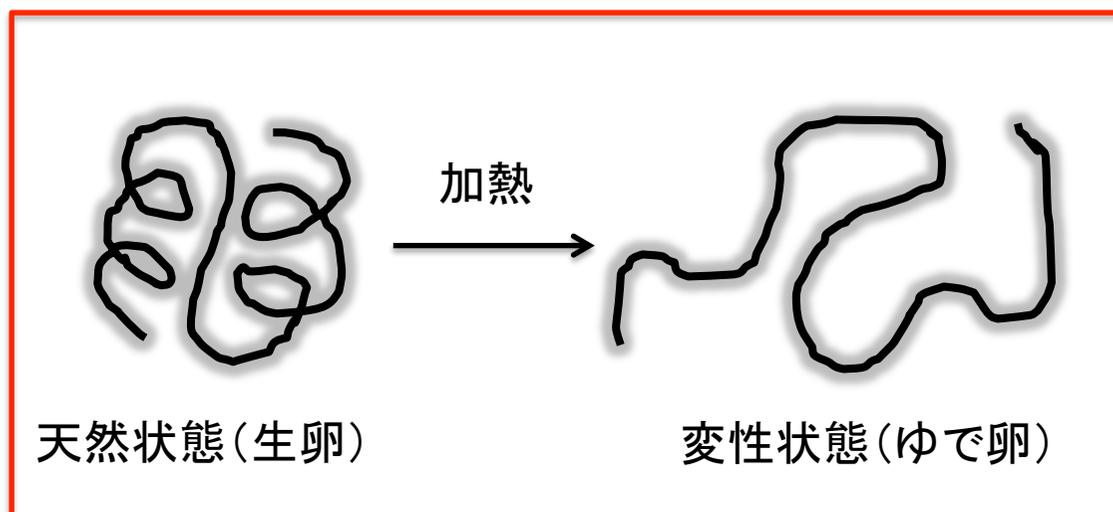
ゆで卵と生卵ではどちらが長持ちするでしょう？



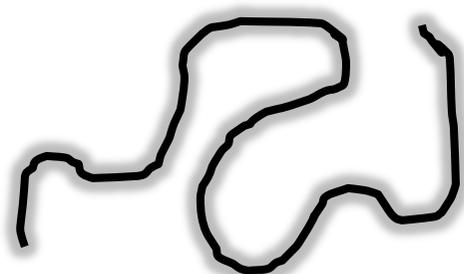
茹でると抗菌作用を担うリゾチームというタンパク質のかたちが変わってしまい機能しなくなる



リゾチームの結晶構造 (PDB:2LYZ)

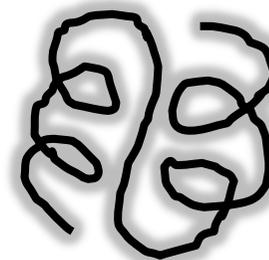


タンパク質の立体構造形成

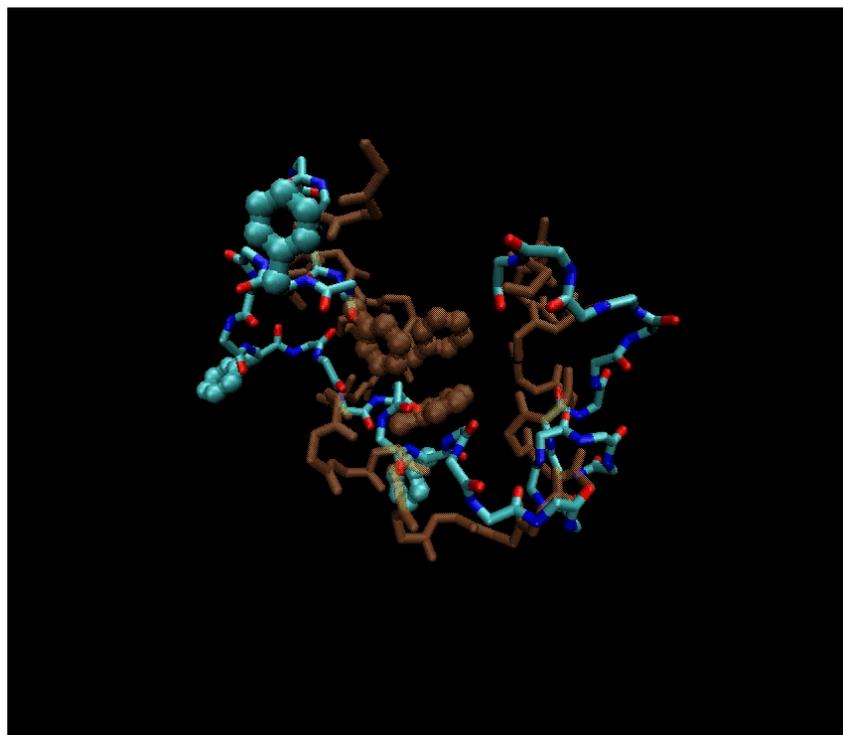


変性状態

生理的条件下での
自発的巻き戻り



天然状態



タンパク質折れ畳みの
シミュレーション

Villin (アミノ酸36残基)
マイクロ秒で折れ畳む
小タンパク質

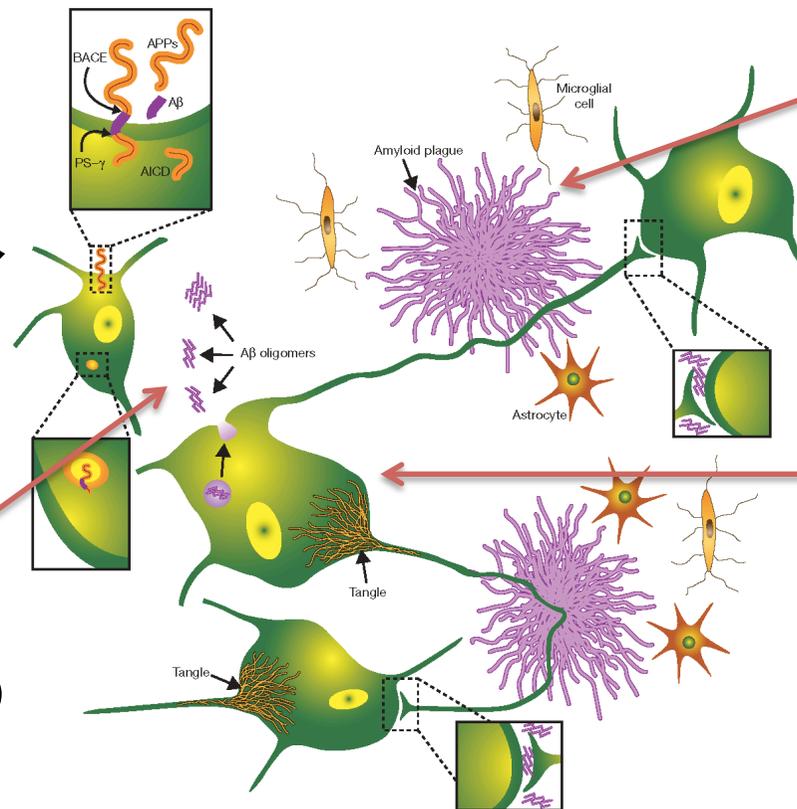
Yoda et al. Biophys. J. (2010)

タンパク質の変性と凝集

アルツハイマー病の原因は、アミロイドベータタンパク質の変性と凝集であると考えられている

アミロイド前駆体
から
アミロイドベータへ

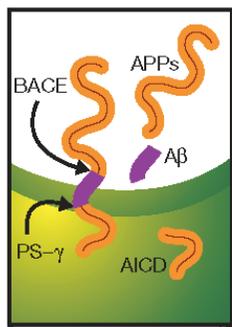
細胞外での
アミロイドベータの
凝集



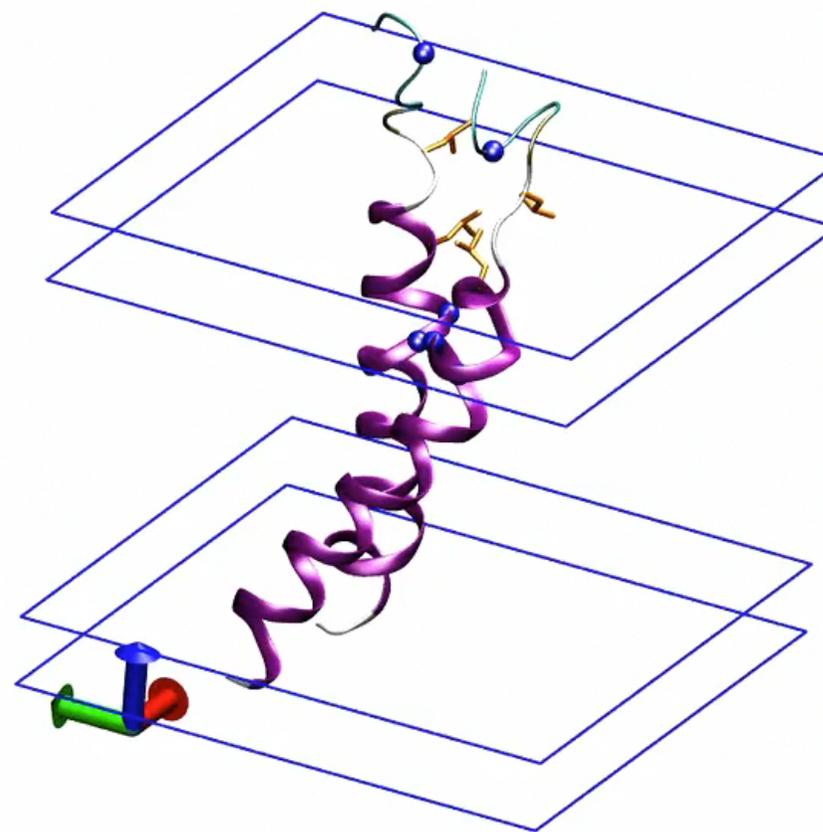
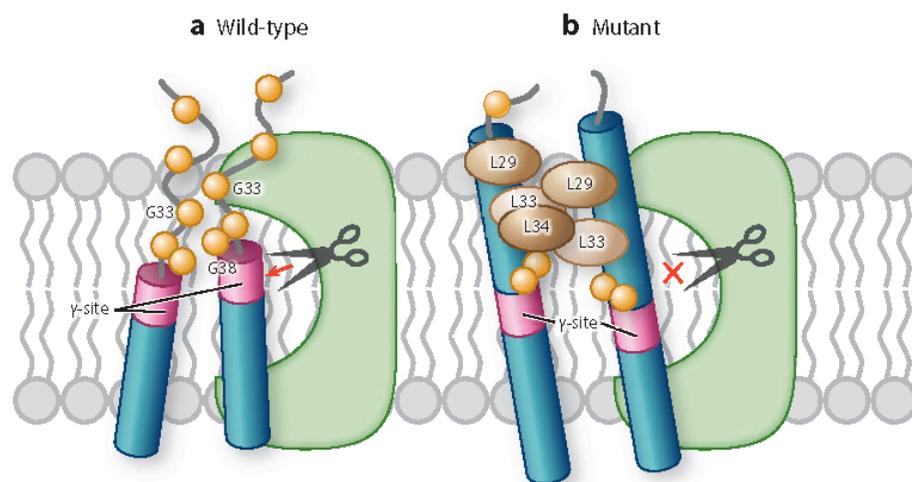
老人斑の形成

神経細胞の
ダメージと
失活

タンパク質の変性と凝集

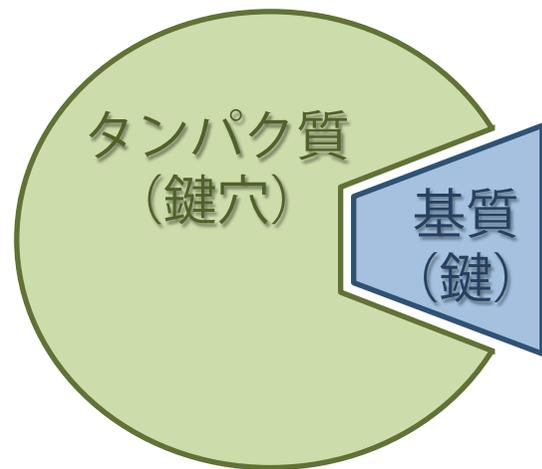


実験的によくわからない
アミロイド前駆体の膜中での
構造(二量体)を
分子シミュレーションで解明
Miyashita et al. JACS (2009)

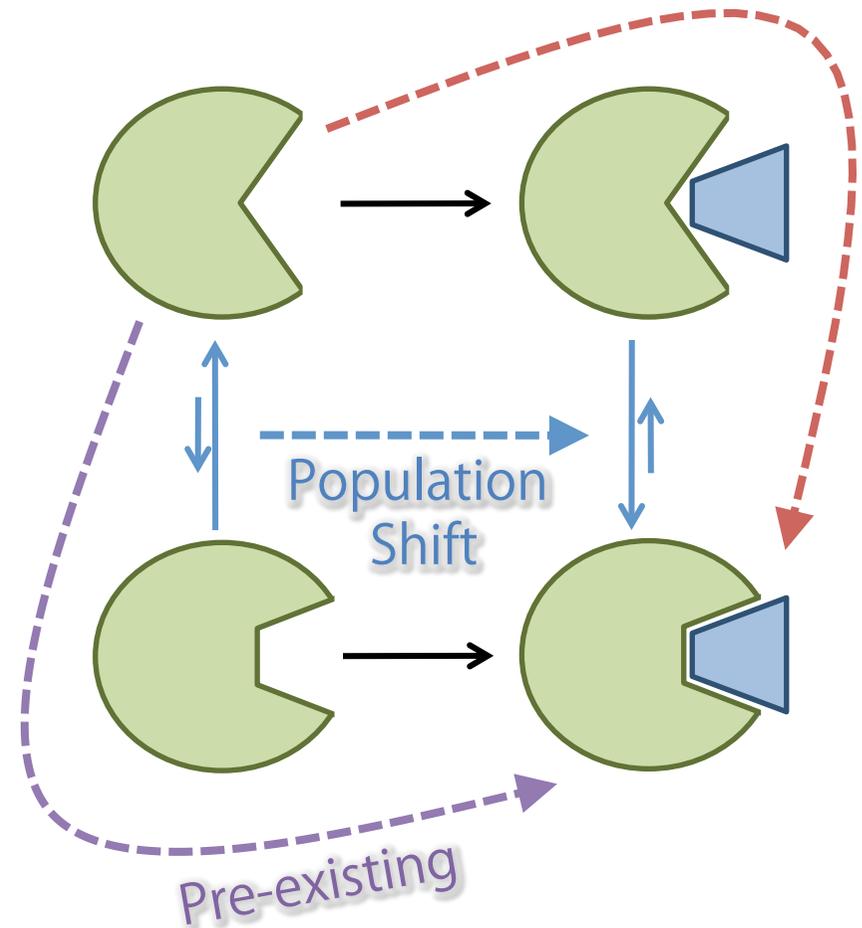


タンパク質の分子認識： 創薬への応用

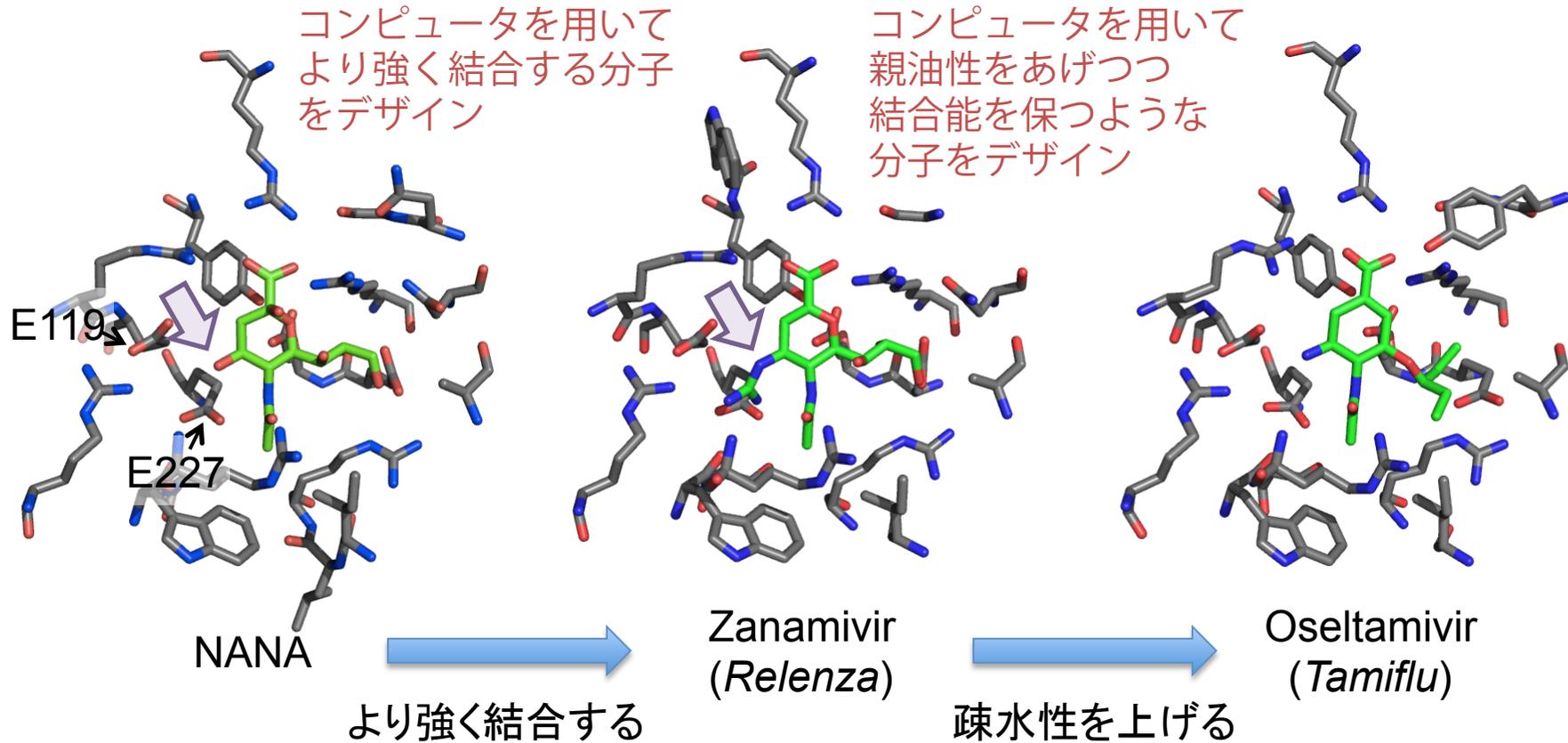
- タンパク質は、特定の分子(基質)を認識し機能を発現する



古典的な「鍵と鍵穴モデル」(左)と、
ダイナミクスを考慮した「平衡シフト
モデル」(右)



創薬への応用



Relenzaは、親水性が高すぎるので腸から吸収されない。

Inhaled drug 吸入薬
粉末状の薬を専用の吸入器によって吸い込む



まとめ

- タンパク質の分子動力学計算は、分子間相互作用を繰り返し解く必要があるため莫大な計算量を必要とする。
- しかし、この計算は
 - タンパク質の構造形成
 - タンパク質の凝集と変性
 - タンパク質の分子認識と創薬応用
 - 細胞内でのタンパク質ダイナミクスなどの原子レベルの情報を得るために不可欠な方法である。