

タンパク質による光情報処理と光エネルギー変換の分子機構

倭 剛 久

I. はじめに —この10年の間に—

「なぜ生物を研究するのか、それは自分が生物だから」なにやら禅問答のようだ。筆者をこのような想いに駆り立てるのは名古屋大学が日本における生物物理学発祥の地だからなのか？ 理学研究科での研究生活も、もうすぐ十年目を迎える。COE プロジェクト [1,2] のパンフレットでは「物理の言葉で生命を語る」を我が研究のキャッチコピーにしている。実はこのフレーズは郷通子先生が以前そう言っておられたのをそっくりそのまま借りてしまった。とは言っても、タンパク質のダイナミクスや機能を物理の言葉であらわすことが自分にとって本当に面白いのは間違いない。学生時代も研究生活にふくめると、10年以上前の当時は想像を絶する不便さであった。例えば大型計算機のプログラムをネットワーク経由で編集していたとする。音響カプラという代物に受話器を直接のせて端末をネットワークにつなぐのだが、データ転送速度がものすごく遅い。一画面スクロールする間にコーヒーを一杯飲めるほどであった。あるいは、タンパク質分子の空間充填モデルをディスプレイ上に表示したいとする。いまでこそ数万円のパソコンで十分であるが、当時は数千万円のグラフィックス・ワークステーションを使わねば不可能であった。このようなことを学生諸君に語ると、戦争を知らない子供たちに戦争を語るかのように煙たがられるかもしれないが、この10年を考えると電子計算機の性能以外に、もうひとつ重大な変化が起こってきた。

II. 生物情報の時代

DNA という言葉が単なる科学用語としてではなく、普通名詞として一般社会に定着してきたことはおそらく間違いないだろう。ゲノムプロジェクトにより多種多様な生物の遺伝情報が網羅的に解読された。生命科学における重要な進歩である。この10年の間、生物情報の蓄積とIT革命がタイミングよく共鳴し、研究者のみならずどんな人でもインターネットを活用して遺伝子配列やタンパク質の立体構造情報を入手できるようになってきた。いわば研究の民主化ともいえる。

III. 生物学のセントラルドグマ

(I) DNA の遺伝情報 → (II) タンパク質のアミノ酸配列 → (III) タンパク質の立体構造 → (IV) タンパク質の機能、という一方向的な情報の流れは生物学におけるセントラルドグマと呼ばれている。(I) は「A, T, G, C」の文字列で、(II) は20個のアミノ酸の配列で表現できる。(II) から (III) を予測するタンパク質の構造予測問題は非経験的手法と経験的手法に大きく分

けられる。前者はタンパク質がほどけた状態から折りたたんでいく過程を物理の法則に忠実にしたがって再現し、そのメカニズムの理解とともに折りたたみ構造の予測を実現しようというアプローチである。しかしこの手法には大きな困難がある。生体分子の分子動力学シミュレーションを実行するときに通常用いられる時間刻みは1フェムト秒(=10のマイナス15乗秒)である。かりに1ミリ秒(=10のマイナス3乗秒)の過程を再現しようとする、分子内の各原子に働く力の計算を10の12乗回も繰り返さなくてはならない。仮に1回の計算に1秒かかるとすると、10の12乗秒の計算時間をようすることになってしまう。この問題に対してスタンフォード大学のパンデという人は、面白い試みをした[3]。「世界中の計算機をつかって、それぞれに短いシミュレーションを実行させる。それらの軌跡をかき集め、長い時間シミュレーションしたことにする」というアイデアである。数の論理を活用して広い構造空間のサンプリングを実現した例である。パンデの試みは小柴先生の陽子崩壊の観測を連想させる[4,5]。小柴先生は「陽子の寿命が10の30乗年だとすると一個の陽子をながめているだけではいつまでたっても崩壊を検出できない。しかし、10の30乗個の陽子を何年か観察すれば崩壊を検出できるだろう」これも数の論理である。パンデのアプローチ以外に、タンパク質の構造サンプリングのアルゴリズムを工夫して、折りたたみ研究に挑戦している岡本らの研究事例もある[6]。タンパク質の構造予測の非経験的アプローチに対して、ホモロジーモデリングという経験的アプローチが近年さかんになっている。タンパク質立体構造情報の蓄積の恩恵をフルに享受する方法である。立体構造未知のタンパク質のアミノ酸配列があたえられたとき、配列類似性の高い立体構造既知のタンパク質を探しだして、立体構造の予測を行う方法である。UCSFのSaliらにより開発されたモデラーというプログラムはホモロジーモデリングの有名なプログラムのひとつである[7]。

さて、(I)から(III)までの流れをここまで見てきたが、(III)から(IV)を予測する問題は生命科学におけるさらに重要な課題である。

IV. タンパク質の機能に迫る ー光とタンパク質を例にしてー

1990年代の半ばごろ、筆者は研究上大きな壁にぶち当たっていた。当時タンパク質にたいする圧力効果を計算機シミュレーションで調べていた。タンパク質の圧力変性など興味深いテーマも多かったのだが、どうしても前述した「計算時間」の壁に行く手を阻まれてしまった。タンパク質構造の広範な構造空間におけるサンプリングは計算資源が欠乏した若手研究者にとって困難であったのだ。

そうこうしているうち、一筋の光明が見えてきた。北海道で生物物理学会があった年、講演会場の近くをふらふらしていると郷信広先生(現在、原子力研究機構)に呼び止められた。「ちょっとちょっと倭さん、面白い話がありますよ。大阪大学の徳永史生先生がイエロープロテインというタンパク質を調べています。バクテリアが光から逃げるときに働くセンサータンパク質なのですが、ものすごく速い時間スケール(1ピコ秒=10のマイナス12乗秒)で光反応を起こします。そのプロセスは計算機シミュレーションでフルに追跡することができる。分子サイズもアミノ酸残基長が125残基で小さいし、水溶性だから実験的にも研究しやすい。これから注目があつま

るでしょう」この言葉におおいに触発されて、私は光受容タンパク質 [8] を研究することにした。あとから考えると 1 ピコ秒という時間スケールは非常に実に魅力的だったのだが、タンパク質が光を吸収するので精密な量子化学計算を必要とし、別の意味で困難 [9] もあった。というわけで、結局は大規模な計算機資源が必要となったわけである。しかし、当時は研究上の壁を打開しようと必死だったので、そんなことはお構いなしにガリガリとプログラムの並列化や発色団の量子化学計算などをやり始めた。しばらく腰をすえて光受容タンパク質の機能発現機構を徹底的に調べることにした。

ここで、生物物理学者の視点でみたタンパク質の機能について少し考えてみる。木寺詔紀先生（横浜市大）によるとタンパク質の機能とは「リガンドの結合や、光の照射などの外界からの摂動に応答してはじまる一連の構造変化と化学変化」となる。筆者はこの考え方が好きなのだが、さらに補足させていただき、「結合するリガンドの特異性、吸収する波長の制御など、入力刺激を適切に選択し、…」という役割を付け加えたい。すると、イエロープロテインの機能は (A) 吸収波長の制御、(B) 光吸収後の構造変化、(C) 二次メッセンジャ分子への情報伝達。と記述できる。(B) の構造変化はいくつもの中間構造をとることが知られているので、さらに細分化できる。

1997 年に名古屋大学に移り、垣谷俊昭先生（現名城大）と仕事をしはじめた。イエロープロテインの世界初の分子動力学シミュレーションに成功し、翌年パブリッシュした [10]。この仕事では、入力刺激に応答するタンパク質の構造変化を記述する手法を開発したが、神経伝達物質の結合によっておこる神経伝達物質受容体の構造変化にも応用された [11]。2002 年にはロドプシンという光受容タンパク質の構造を計算機的に調べた [12]。非経験的分子軌道法と古典的力場計算を組み合わせたハイブリッド法をロドプシンに適用した研究例は世界初であった。2004 年にはイエロープロテインに光があたったとき最初におこる発色団の光異性化反応の制御機構を調べた [13,14]。特に文献 11 はノーベル賞受賞者の Zewail 先生（カルテク）に引用していただいたことが最近わかり、大いに興奮した。現在、JST・CREST のマルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション研究領域では、生体系の高精度計算に適した階層的量子化学計算システム構築 [15] にとりくんでいる。イエロープロテインの吸収波長制御機構を解明するため、CASPT2 法と FMO 法を自己無撞着に組合せる、MLSCMO 法を新規に開発した。この手法でイエロープロテインの吸収波長やアミノ酸置換による吸収波長のシフトを精度良く計算することができた。また、イエロープロテインの分子内部で発色団の光異性化反応が、発色団と遠く離れた部位の大きな構造変化にむすびつく機構を調べるため、原子間エネルギー流束の時間相関関数を用いて microscopic site-site energy conductivity を計算する新手法を発表し [16]、タンパク質内部のエネルギー伝達経路を調べている。[16] の国際学会の Closing Remark で Tom Ebrey 先生は、光生物学においてまさに今、“Golden Era for Theoretical Study” が訪れていると述べていた。若いみなさんがますますこの分野に興味をもってくれることを祈りつつ…。

参考文献

1. 21世紀 COE プロジェクト「計算科学フロンティア」<http://fcs.coe.nagoya-u.ac.jp>
2. 美宅成樹, 金田行雄, 2005年, COE プログラム「計算科学フロンティア」のスタートにあたって, 名古屋大学情報連携基盤センターニュース第10号 28-32
3. Folding@home <http://folding.stanford.edu/index.html>
4. 倭 剛久, 2004年11月4-6日, 生物の中の陽子, シンポジウム「物質の創生と発展」特定領域研究「電子・陽子衝突による素粒子構造の研究」
<http://research.kek.jp/group/zeus/nikko/index-f.htm>
5. 倭 剛久, 2004年6月10-11日, 生命科学における理論物理・化学の役割 筑波大学計算科学研究センター発足シンポジウム「計算科学による新たな知の発見・統合・創出」
<http://www.ccs.tsukuba.ac.jp/workshop/ccs-sympo04>
6. 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 TB研究室
<http://jegog.phys.nagoya-u.ac.jp/tb/>
7. <http://salilab.org/modeller/modeller.html>
8. 倭 剛久, 生物における光エネルギー・光情報, 講談社ブルーバックス 新生物物理の最前線 第5章 丸善, 123-148
9. 倭 剛久, 2004年, タンパク質における量子力学の導入, 特集:物理科学, この1年 パリティ丸善 Vol.19, No.01, 56-58
10. T. Yamato, N. Niimura, N. Go, Molecular dynamics study of femtosecond events in photoactive yellow protein after photoexcitation of the chromophore, *Proteins* 32: 268-275, 1998
11. M. Kubo, E. Shiomitsu, K. Odai, T. Sugimoto, H. Suzuki, E. Ito, Picosecond dynamics of the glutamate receptor in response to agonist-induced vibrational excitation, *Proteins* 54, 231-236, 2004
12. A. Yamada, T. Kakitani, S. Yamamoto, T. Yamato, A computational study on the stability of the protonated Schiff base of retinal in rhodopsin, *Chem. Phys. Lett.* 366: 670-675, 2002
13. A. Yamada, T. Ishikura, T. Yamato, Role of protein in the primary step of the photoreaction of yellow protein, *Proteins*, 55: 1063-1069, 2004
14. A. Yamada, T. Ishikura, T. Yamato, Direct measure of functional importance visualized atom-by-atom for photoactive yellow protein: Application to photoisomerization reaction, *Proteins*, 55: 1070-1077, 2004
15. JST CREST, http://www.multi.jst.go.jp/theme/01_Ten-no.html
16. 12th International Conference on Retinal Proteins, June 4-8, 2006, Awaji, Japan

(やまと たかひさ: 名古屋大学大学院理学研究科・科学技術振興機構, CREST)