

研究会報告

複雑な多谷ポテンシャルエネルギー面上 で生起する動力学諸問題

— タンパク質とその周辺 —

期間：2005年3月14日から16日まで

場所：神戸大学理学部

タンパク質が内在的にもつ「やわらかさ」は多様なダイナミクスを産み出す。タンパク質の「やわらかさ」を端的に表す特徴的なダイナミクスとして、タンパク質の自発的な折れ畳みや基質との特異的結合による立体構造変化などが挙げられる。このようなタンパク質が集合してできる複合体においては、分子モーターに代表される生体ナノマシンとしての精緻なダイナミクスが実現されている。また、タンパク質間の相互作用は複雑な時空間ネットワークを形成しており、高次のネットワーク・ダイナミクスが実現され、細胞における情報伝達の基盤となっている。本研究会は、タンパク質に起原をもつあらゆる階層のダイナミクスを原子レベルから細胞レベルまで幅広く議論の俎上に載せ、これらのダイナミクスの背後に潜む原理や相互の関係性などについて徹底的な議論を行う場として企画された。研究会には、タンパク質を専門とする研究者はもとより、化学反応論や非線形力学、非平衡統計力学など関連する幅広い分野から多くの参加者が集まり、各分野における研究の現状や最先端の手法、問題意識などが発表されたとともに、参加者の多様なバックグラウンドを反映して様々な視点からの意見が忌憚なくぶつけ合われた。ここにその報告を行う。

1 タンパク質が産み出す多様なダイナミクス

ヒトゲノムの解読がほぼ終了した今、人々の興味は遺伝子そのものから遺伝子の産物であるタンパク質へと移りつつある。事実、タンパク質の立体構造決定が最重要課題のひとつと認識されており、日本におけるタンパク 3000 プロジェクトをはじめとして世界各地で大規模なプロジェクトが進行している。その結果として、タンパク質の立体構造データを集めたデータベース Protein Data Bank (PDB) に登録されているエントリーの数は増加の一途をたどっている。タンパク質の立体構造は α ヘリックスや β ストランドといった2次構造が3次元的に組み合わせられてきているが、タンパク質の配列長は有限であるため、その組み合わせパターンもまた有限であると考えら

れる。網羅的な立体構造決定はやがてこのパターンを全て尽くし、タンパク質がつくり出すことのできるトポロジーの全容が解明されるものと期待される。また、タンパク質立体構造の膨大なデータには、構造の多様性だけでなく、タンパク質の機能や進化的関係などについての豊富な情報が含まれており、この情報を有効に活用すべくバイオインフォマティクスが隆盛を極めている。

しかし、立体構造をもとにした解析はタンパク質の一側面を捉えるに過ぎない。立体構造を形成するに至る過程や立体構造の変化など、タンパク質が産み出すダイナミクスもまた多種多様であり、立体構造そのものにもまして重要で、かつ、魅力的な研究対象である。このようなタンパク質に内在する巧妙な動的側面に関しても、実験・理論を問わず、種々の手法を駆使した多角的なアプローチによって精力的に研究が進められている。特に、近年の一分子計測をはじめとする数々の高度な実験手法の確立によって、原子レベルにせまる微細な現象を追跡することが可能となってきたおり、タンパク質ダイナミクスに関する新たな知見と膨大なデータが蓄積されつつある。

これらの実験データに含まれているダイナミクスの情報を取り出すことは時としてそれほど容易なことではなく、データの洪水の中に埋もれたままになってしまっているものも少なくないであろう。このような有用な情報の取りこぼしを減らし、実験データから可能な限りの情報を抽出するために、分子動力学法をはじめとする各種シミュレーションとの連携や時系列解析をはじめとする解析手法の充実が早急に望まれるところである。また、多様な実験手法があるとはいえ、すべての時空間スケールをカバーできるわけではなく、実験データとして入手できる情報にも限りがある。それを補うためにも分子動力学シミュレーションをはじめとする理論的な貢献が必要不可欠であり、実際、大規模な全原子計算や粗視化モデルによってタンパク質ダイナミクスの特質が明らかにされてきている。

以下では、このようなタンパク質のダイナミクスについて、現在精力的に研究を進めておられる研究者の方々に研究会でご講演いただいた内容に触れながら、その概要を紹介したいと思う。

1.1 タンパク質の立体構造形成

タンパク質は、ランダムな構造から特定の立体構造へと自発的に折れ畳むことができる。この過程では、無数にある立体構造の可能性の中から特定の立体構造が短時間内に効率的に選ばれるわけだが、その分子機構はいまだ十分に理解されていない。高橋聡氏（阪大）と木下雅仁氏（京大）による講演では、タンパク質の折れ畳みの初期段階に形成される収縮状態について、超高速一分子観測をはじめとする様々な実験手法を駆使した結果が、種々のタンパク質について総合的に語られた。と同時に、実験で得られた時系列データにはまだ多くの情報が隠されていると考えられ、その情報を取り出すためのデータ解析の重要性が指摘された。一方、伊藤一仁氏（名大）はタンパク質

のフォールディングを粗視化自由エネルギー地形上の運動としてモデル化し、フォールディング／アンフォールディングの過程においてエネルギーとエントロピーのトレード・オフを適切に取り込むことの重要性を示した。

タンパク質が機能を果たすためには、特定の立体構造を形成することが重要である。しかし、必ずしも立体構造を形成しなくても機能を果たし得るタンパク質が数多く存在することも明らかになってきている。このようなタンパク質、もしくはタンパク質の部分領域は disorder 領域と呼ばれ、DNA 結合をはじめとする多くの分子認識に関わっていることが実験的に示されている。石田貴士氏（東大）からは、このような disorder 領域について、基礎的な事項からその予測法の実際まで幅広い紹介がなされた。

1.2 タンパク質の大振幅振動・構造変化

タンパク質が機能を発揮する際、その立体構造を大きく変化させることは珍しいことではない。この構造変化もタンパク質が示す特異的なダイナミクスのひとつと言える。タンパク質の構造変化は、リガンドとの結合やリン酸化・糖鎖付加などのアミノ酸残基の修飾、他のタンパク質との複合体形成など様々な要因を契機として引き起こされる。その変化は高度に調節されており、タンパク質の巧みな機能を実現するのに欠かすことができない。このようなタンパク質の立体構造変化は、タンパク質の低振動モードと強い相関があることが知られている。タンパク質の低振動モードは多くの自由度が関与する集団的な運動であり、平衡状態においてタンパク質の揺らぎの大部分を占める大振幅運動である。

このようなタンパク質の遅い振動運動を観測する手段として、主に中性子散乱が利用されているが、別の実験法としてテラヘルツ分光法による観測の試みが、山口真理子氏（阪大）から紹介された。現状では、まだタンパク質に対する実用段階に至っておらず、実験データからタンパク質のダイナミクスに関する情報を抽出するための理論的枠組みも不十分であるものの、中性子散乱に比べてはるかに短い測定時間や実験設備の導入のしやすさなどの利点は魅力的であり、今後の発展が大いに期待される。

タンパク質の大規模な構造変化は、様々な機能実現において利用されているが、そのようなタンパク質のひとつとして化学反応を触媒する酵素が挙げられる。淵上壮太郎氏（横浜市大）は酵素のひとつを取り上げ、基質が結合することによってタンパク質の大規模な立体構造変化がどのように生じるかについて、全原子分子動力学シミュレーションを行った結果を報告した。条件さえ整えば、タンパク質の構造変化が計算機時間内で再現可能であることは驚きである。

また、タンパク質の立体構造変化がその機能実現に直結するものとして代表的なものは分子モー

ターである。近年の実験技術の格段の進歩によって、分子モーターの動きを個々の分子に対して実験的に観察・制御できるようになっている。このような一分子測定の例として、ATPの加水分解エネルギーを利用して回転するモータータンパク質である F_1 -ATPaseについて、島袋勝弥氏（東工大）からその動作機構を解明するために行われた精緻な実験の結果が発表された。この実験により、分子モーターの回転を産み出す複数のATPの加水分解反応の素過程が必ずしも厳密な順序で起こっているわけではなく、複数のパターンが許容されるということが示唆され、分子モーターが機能を発揮する際の新たな頑健性が明らかにされた。一方、古賀信康氏（神戸大）からは、同じく F_1 ATPaseについて、その回転運動をGōモデルを用いた分子動力学シミュレーションによって計算機上で再現する試みが紹介された。この粗視化モデルによるシミュレーションでは、 F_1 ATPaseのサブユニットの立体構造変化とそれに伴う立体障害のみにもとづいて、一方向的な回転がみごとに再現されており、分子モーターの機能実現メカニズムを理解するうえで、タンパク質の立体構造変化の重要性が改めて指摘された。また、高城史子氏（阪大）からも分子モーターであるミオシンの構造変化に関するシミュレーション結果が報告された。このシミュレーションでは、モデルの単純さにも関わらず、実験的に観測されている構造緩和過程の中間状態の存在が示唆された。

1.3 タンパク質群が織り成すネットワーク

細胞における機能は、細胞内におけるタンパク質をはじめとする生体分子が作り出す反応ネットワークにより発現される。したがって、細胞の機能発現を理解するためにはこのネットワークの詳細を知る必要がある。現在、ネットワークの構成要素と基本構造はかなり明らかになってきているが、ネットワークの動的構造についてはまだまだ不明なところが多い。この動的構造を理解するためには、各反応素過程における分子の動的挙動と反応速度の解析が必須である。佐甲靖志氏（阪大）はこの問題に1分子計測によって取り組んでおり、本研究会では、細胞増殖の情報処理にかかわる反応ネットワークにおける情報分子の動的組織化についての実験結果が報告された。一方、柴田達夫氏（広島大）はこのようなネットワークにおけるゆらぎの役割に着目し、シグナル増幅反応におけるノイズの性質、および、ノイズの挙動からの理解という方向性を示した。また、古澤力氏（阪大）からは、細胞状態の安定化や遷移が実現される際の化学反応ネットワークにおける揺らぎに着目した議論が展開された。

2 タンパク質ダイナミクスの物理的理解

2.1 大自由度系としてのタンパク質ダイナミクス

タンパク質のダイナミクスは大自由度系としても非常に魅力的な研究対象である。タンパク質を力学系として考えてみると、「多くの局所安定点を持つ複雑な multi-basin ポテンシャル」によって特徴付けることができる。したがって、タンパク質のダイナミクスでは多数の極小点を経巡るカオス的な運動が支配的であると考えられ、調和振動子的な描像はもはや意味をなさない。かといって、1分子であるが故に平衡統計力学的な記述は必ずしも成立するとは限らず、その運動に動的相関が存在することが容易に想起される。そして、このような状況こそがタンパク質らしいダイナミクスを産み出していると考えられる。

このような複雑なダイナミクスを産み出す大自由度系を理解・解析する方法として、Liu Chun Biu 氏（神戸大）から、非線形力学において有用な概念として知られている法双曲的不変多様体 (NHIM) の活用が紹介された。NHIM は高次元カオス力学系において安定に存在することができるため、化学反応が生起するための必要十分条件やタンパク質フォールディングのおける一方向性の力学的原理を議論する際の基盤となり得る。また、森田英俊氏（東大）からは、大自由度 Hamilton 系において新規に発見された巨視的物理量が時間周期的に振舞う現象が紹介され、その物理的意味や非平衡統計力学への展望が議論された。

2.2 非平衡系としてのタンパク質

タンパク質では統計力学の基本原則である時間・空間スケールの分離自体が破れており、これらの問題を扱うには局所平衡を仮定するといった従来の統計反応論の枠組みを越えた理論が必要である。非平衡系に理解に向けて、非平衡状態を局所平衡分布からのずれとして特徴づける試みが上田彰氏（阪府大）から紹介された。また、原田崇広氏（京大）からは、非平衡状態における実験結果を説明するための枠組みとして、実験的に測定可能な量だけで閉じた、エネルギー消費率と他の測定量とを関係づける新しい等式が提出された。この等式の実験結果に対する応用が期待される。

藤崎弘士氏（ボストン大）からは、タンパク質における非平衡過程として、タンパク質において生じる振動エネルギー緩和について量子効果を取り込んだ解析結果が発表された。また同時に、タンパク質の協同的な運動について見られる異常な拡散運動が報告され、周りとの水の相互作用をもとにした議論が展開された。

3 研究会を終えて

分野の違う人が集まれば、ものの見方も個々それぞれである。本研究会では、それぞれの分野独自の多彩な視点・研究の切り口が紹介され、すべてを理解することができた参加者はほとんどいなかったに違いない。しかし、このような各分野特有の考え方を異分野の研究者の前で披露する場というのはなかなかないであろう。まして、提出された議題に関して、それぞれの分野からの視点での理解を試み、疑問点を提示し、納得のいくまで議論できるということは稀有であろう。本研究会の目指すところはまさのこの稀有の事象を具現化することであり、個々の発表後の議論とは別に、木寺詔紀氏（横浜市大）と小西哲郎氏（名大）をリーダーとしたディスカッションの時間を設け、より抽象的かつ観念的な部分についても包括的な議論を行った。

時間の制約があったため、この試みは十二分に達成されたとは言えない。しかし、このような研究会が成立し得ること、また、お互いの立場を越えて議論が行われたときにはじめて見えてくるであろう新しい理解への可能性を十分に感じさせるものであった。また、それと同時に、境界領域といえども、お互いの立場・述語・常識が異なり、分野間を越えた議論の難しさも改めて思い知らされた。このような研究会が、すぐに学際的な研究にまで発展することはないだろう。しかし、このような場を設け、異分野間の交流を進めることによってはじめて見えてくる展望もあるだろう。想像をはるかに越えるような今後の展開を期待しつつ、このような研究会を続けて行きたいと思う。

4 さいごに

ここでは紹介できなかったが、本研究会ではポスター発表も行われ、活発な議論がなされた。詳細は各発表の報告を参照していただきたい。

また、発表内容が最先端のものばかりであったため、論文投稿等の都合により、一部の発表に関してはその内容を掲載していない。大変心苦しい限りであるが、ご了解いただきたい。

本研究会は、日本学術振興会日米共同研究事業「タンパク質系における機能発現のダイナミクス基盤」の活動の一環として開催されました。また、神戸大学理学部小松崎研究室の皆さんのご協力により、研究会をつつがなく進行することができました。ここに感謝の意を表します。

世話人： 瀧上壮太郎（横浜市立大学 国際総合科学研究科）
小松崎民樹（神戸大学 理学部）
戸田幹人（奈良女子大学 理学部）