

基調講演：これからの生命科学、数学に求めること

藤吉 好則 （京都大学理学研究科生物物理学教室）

RIMS 共同研究：数理研究所シンポジウム

organized by 加藤先生、上田先生

これからの生命科学と数学に求めること

- 1) これからの生命科学と数学に求めること
（ただし、数学の力がないことを予めお断りする）
- 2) 異分野間の意味のある相互作用について

- ① 差異・パターン形成と拡散方程式の現在
- ② シグナル伝達と符号暗号
- ③ 神経システムと代数幾何
- ④ タンパク質構造と情報幾何
- ⑤ 進化とネットワーク

学問領域の関係

基礎科学から応用科学まで、広い学問領域が影響を与え合っている。

実際、フーリエ変換などのように、一方的に数学が生物学を発展させる例は、知られている



しかし、限られた例外を除いて、数学と生物学が密に関係を持つ例は、現状ではほとんど知らない

応用科学も含む

ただし

無理に数学と生物学の境界領域を作ろうとすると

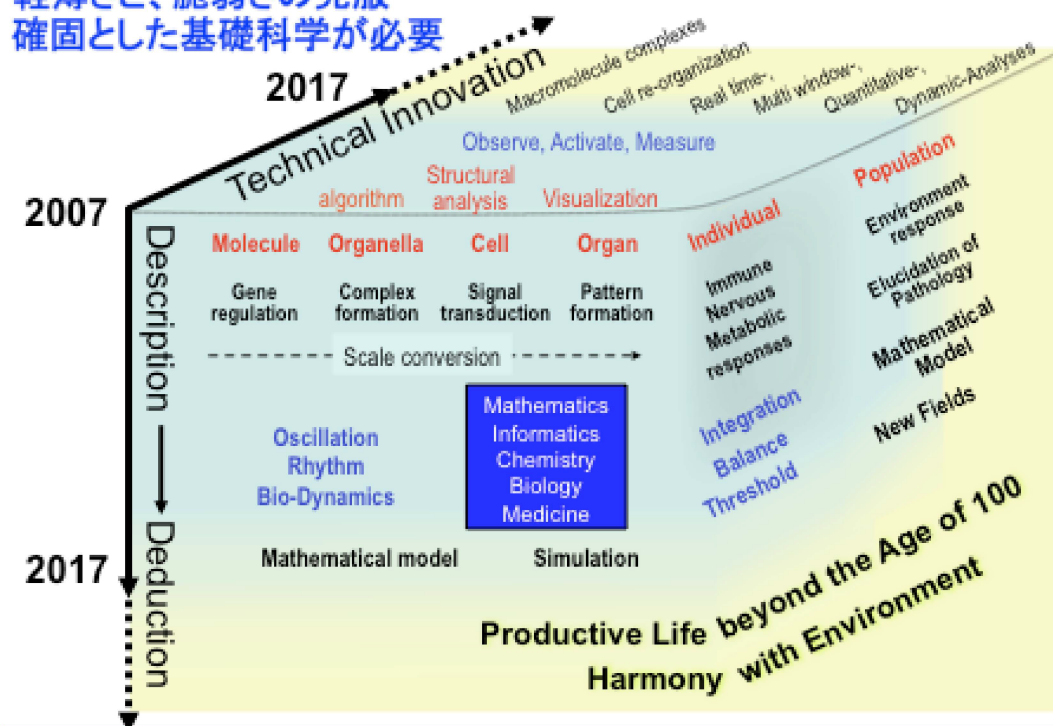


学問としての必要なレベルが達成されなくて失敗する

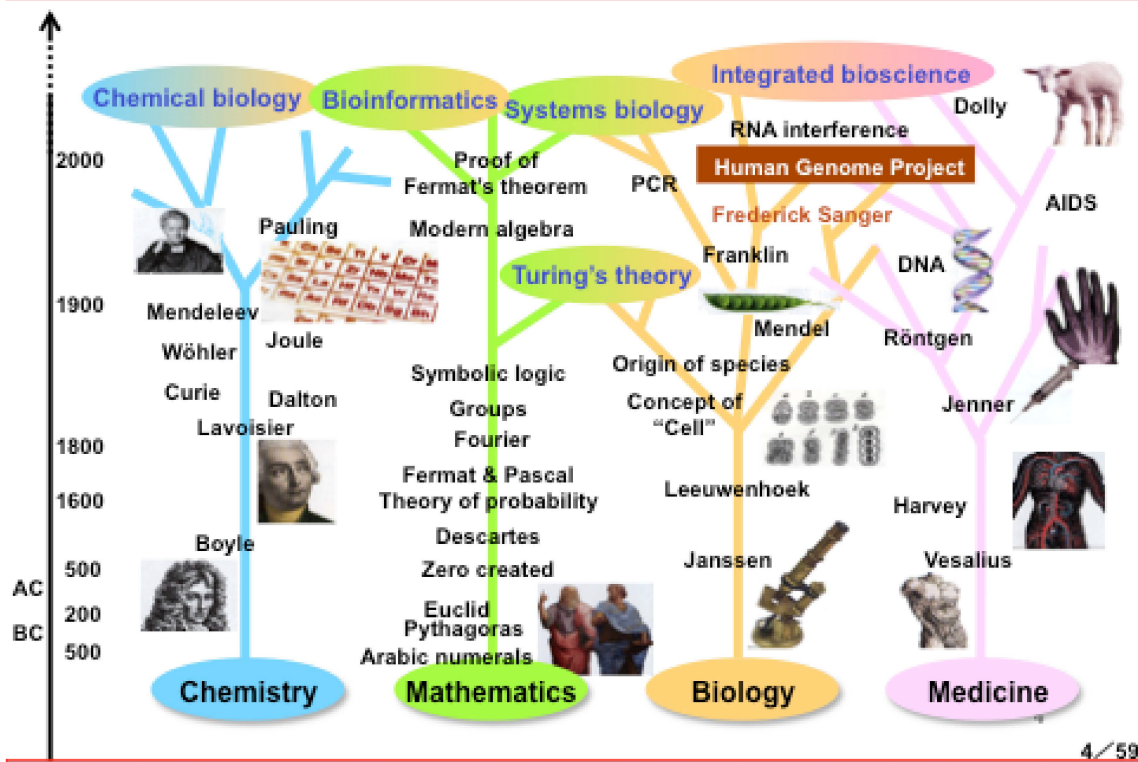
2

Multidimensional view

軽薄さと、脆弱さの克服
確固とした基礎科学が必要



We are entering a new era of multidisciplinary convergence



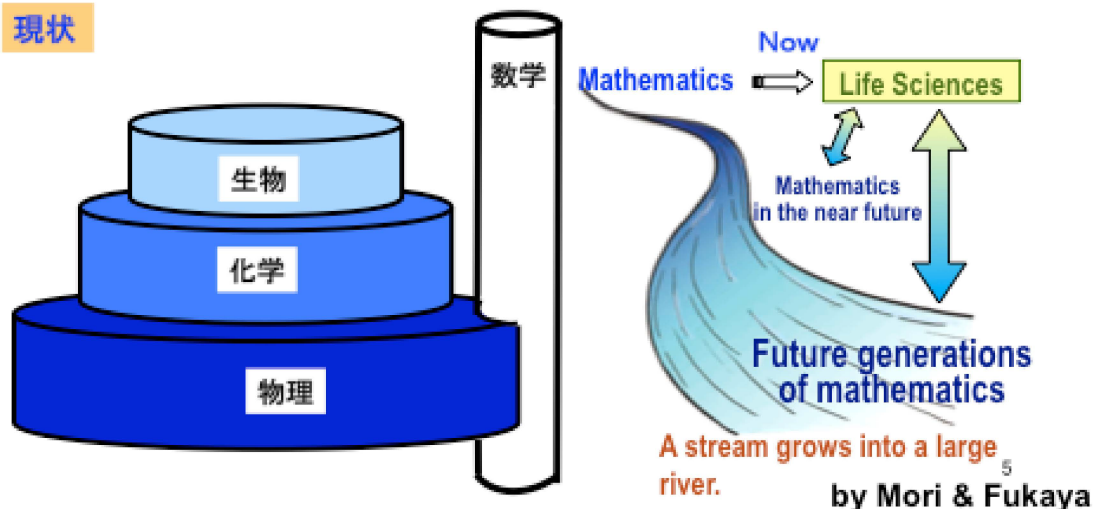
4/59

Mathematics is key to analyzing the real world

Mathematics influences many scientific areas:

- 'Group theory' (1830~) is used in the study of Symmetry, e.g. in crystallography (1900~).
- The Fourier transform (1820~) is used in MRI, X-ray CT, and crystallography.
- Finite fields (1830~) are used in Coding theory (1980~).

現状



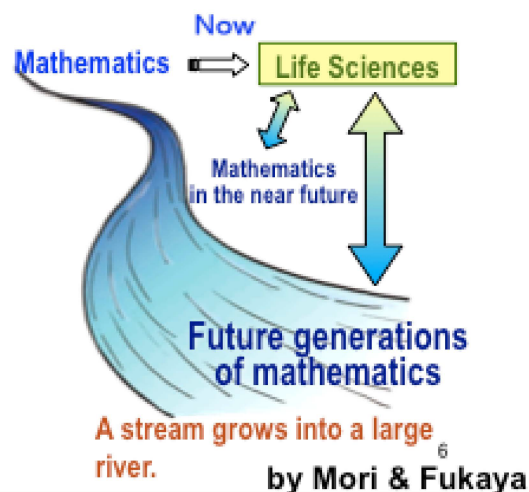
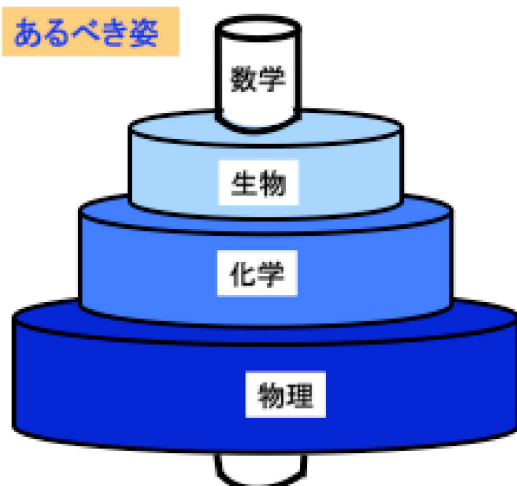
by Mori & Fukaya

Mathematics is key to analyzing the real world

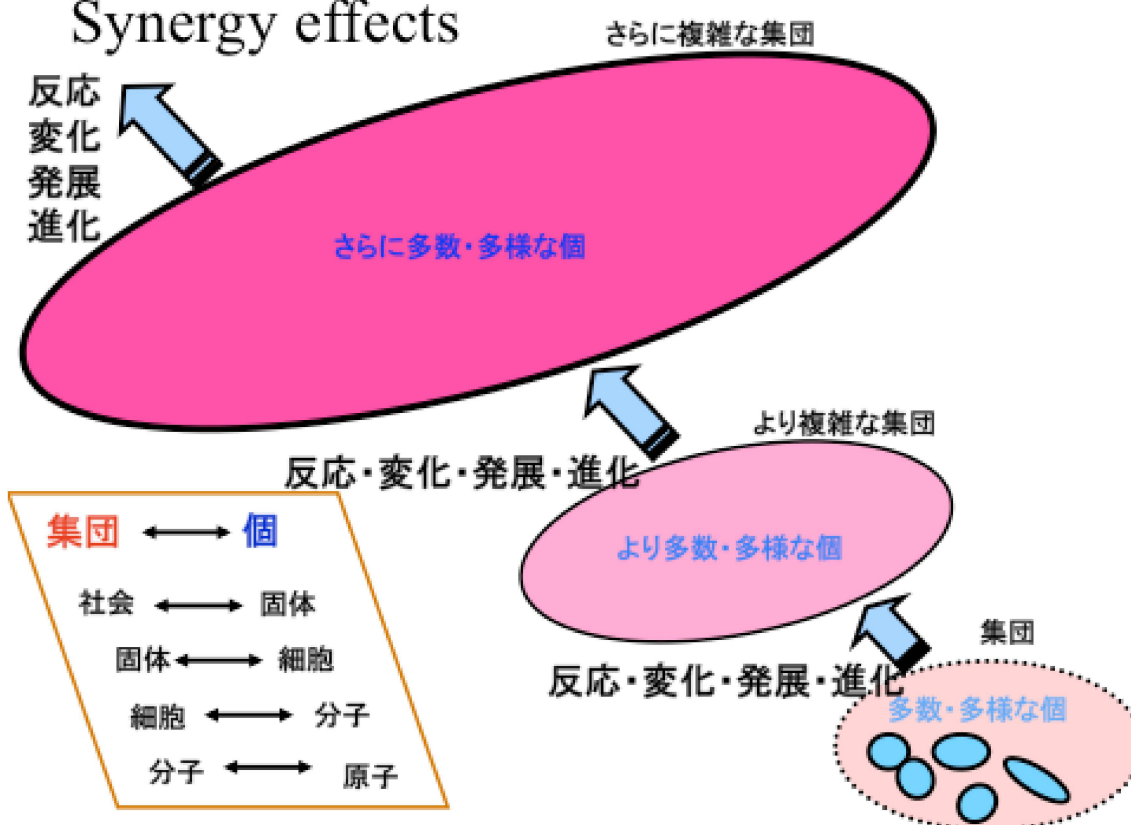
Mathematics influences many scientific areas:

- 'Group theory' (1830~) is used in the study of Symmetry, e.g. in crystallography (1900~).
- The Fourier transform (1820~) is used in MRI, X-ray CT, and crystallography.
- Finite fields (1830~) are used in Coding theory (1980~).

あるべき姿



Synergy effects

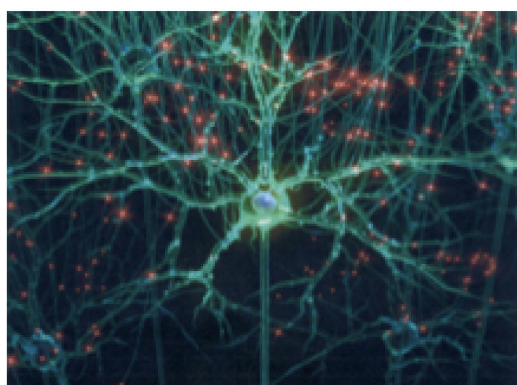


自己紹介を少し: 何を目標として研究しているか?

個人的興味

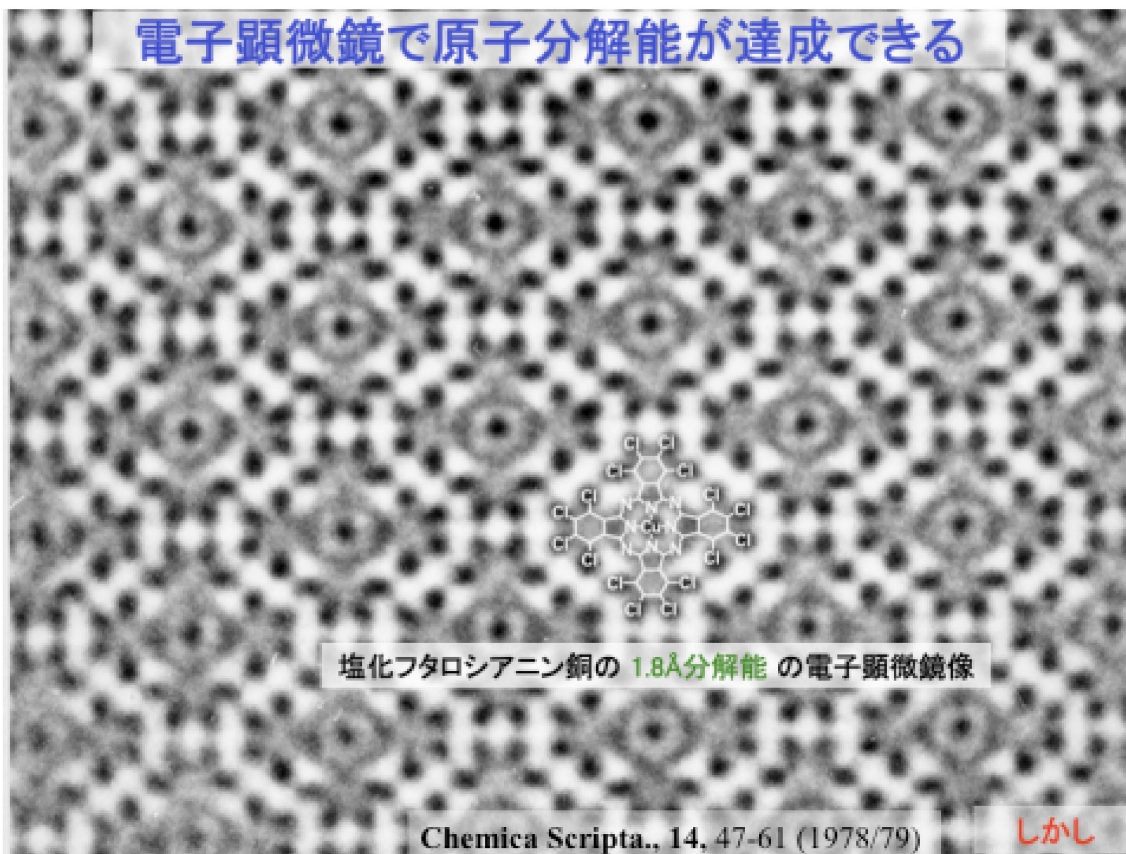
ヒトの個性や能力の
形成機構を分子レベ
ルから理解したい

1000億の神経細胞、 10^{15} の
シナプスなど、
複雑な神経ネットワークの形
成制御機構など多くの興味深
い問題が存在



8

電子顕微鏡で原子分解能が達成できる



塩化フタロシアニン銅の 1.8Å分解能 の電子顕微鏡像

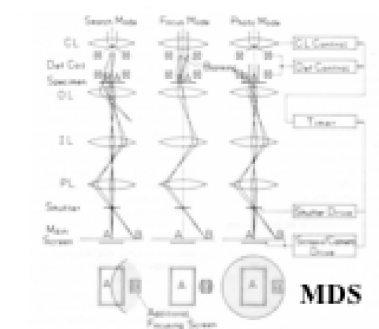
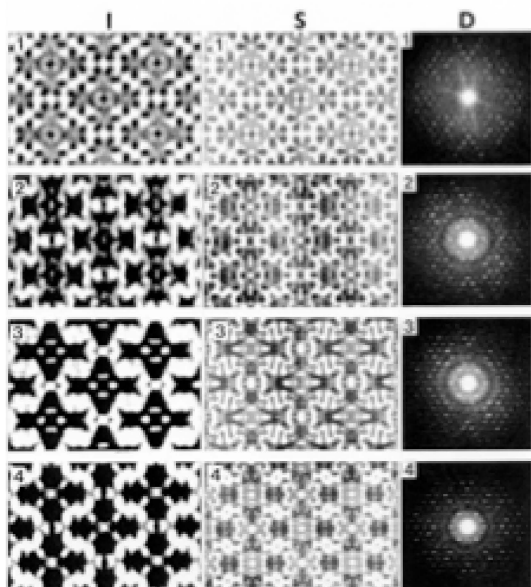
Chemica Scripta., 14, 47-61 (1978/79)

しかし

MDS (Minimum Dose System)の開発

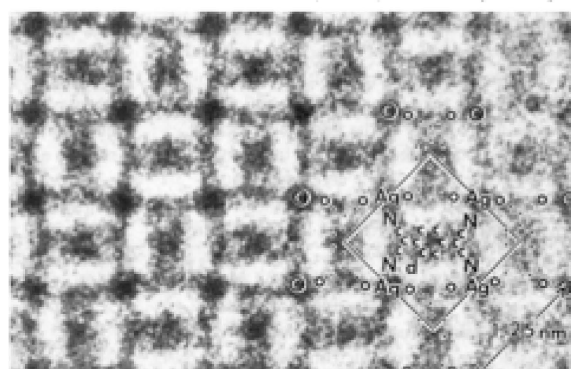
有機分子を2Å より高い分解能で容易に観察

1枚の正焦点の像を撮るのに1ヶ月以上を要した
焦点条件により像の大きな変化



電荷移動錯体:Ag-TCNQの分子像

Nature, 285, 95-97 (1980)



電子線損傷による分解能限界

Adv. Biophys. 35, 25-80 (1998)

電子線損傷の軽減が必須

冷却

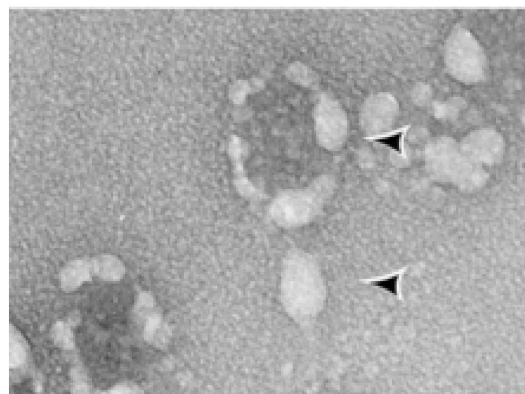
8K以下で、室温の20倍の電子線照射が可能

電子線損傷のために、100Åより高い分解能での観察は不可能

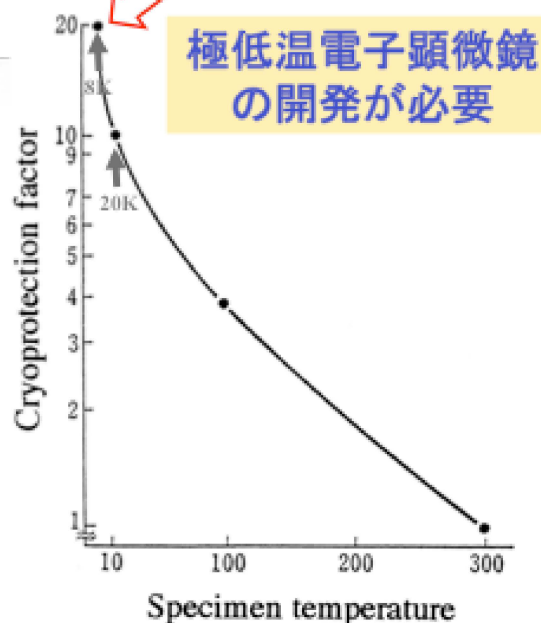
$$\sqrt{n} \geq \kappa/C, \text{ A. Rose}$$

$$\delta \geq 5.2/C\sqrt{RD}$$

原子爆弾の爆心地と同じ程度のエネルギー



T4ファージの電子線損傷

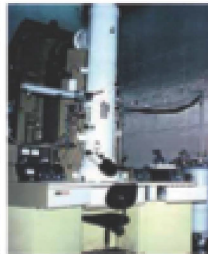


極低温電子顕微鏡開発の歴史: 第7世代まで

独自に開発した極低温電子顕微鏡



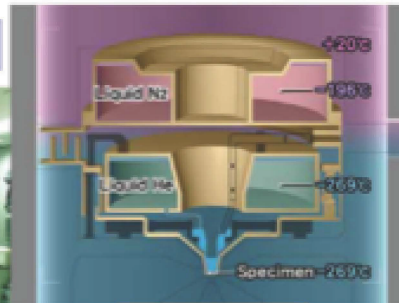
1st G Kyoto U
1986



2nd G PERI
1988

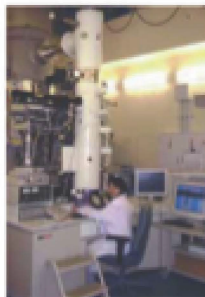


3rd G Kyoto U
1994



Helium stage

Review:
Adv. Biophys. 35, 25-80 (1998)



4th G Harima, Tokyo
2001



5th G Tokyo
2004

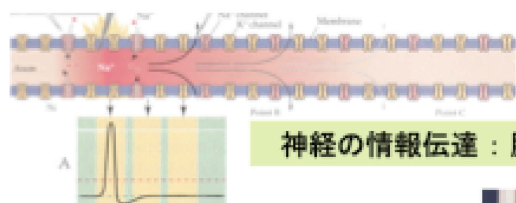


6th G Kyoto U
2006



7th G with U-SET system

情報の伝達: イオンチャネル

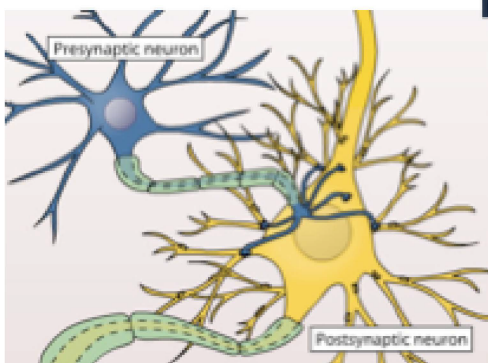


神経の情報伝達: 膜電位の伝播

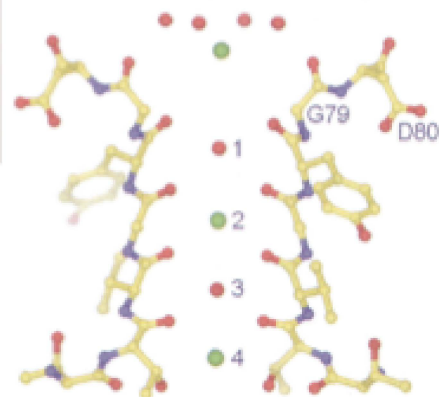
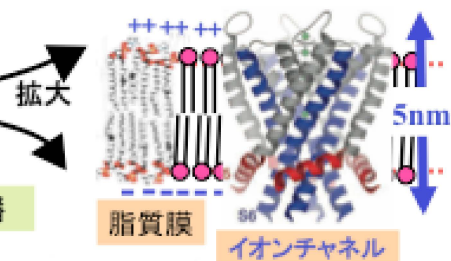
Roderick MacKinnon
(2003年ノーベル化学賞)



教科書(Neuro Science)などから借用



S. B. Long et al., *Nature* 450,
376-382 (2007)

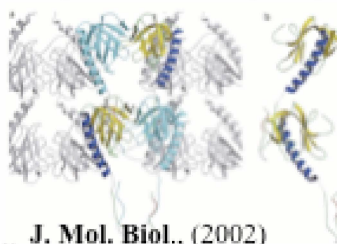


D. A. Doyle et al. *Science* 280, 69-77 (1998)

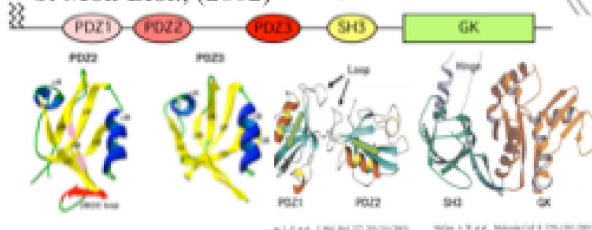
Y. Zhou et al. *Nature* 414, 43-48 (2001)

シナプスの分子レベルでの理解

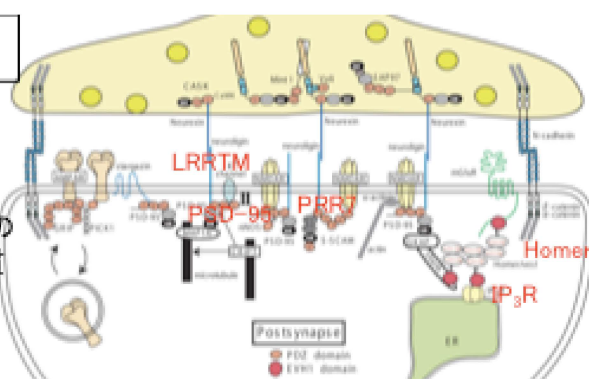
Structure of Homer 1 (GRH1)



J. Mol. Biol., (2002)



Postsynapseの
足場蛋白質



BBRC, 327, 183-191 (2005)
New membrane protein
associated with PSD-95,
NMDAR

J. Neuroscience, 18,
763-774 (2006)

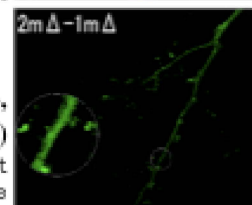
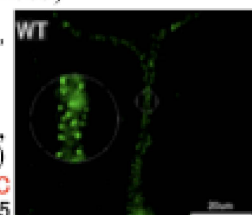
Importance of bB/bC
loop of PDZ in PSD-95

Importance of 2nd PDZ in PSD-95

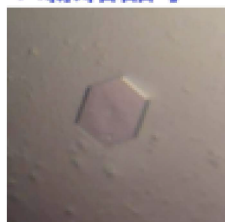
PSD-95:



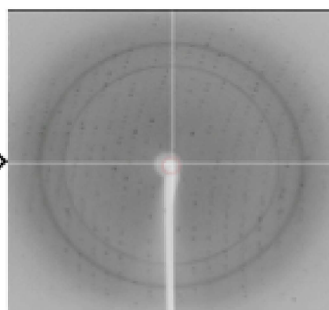
Eur. J. Neurosci., 24,
1955-1966 (2006)
Neurosteroid at
presynapse



X線結晶学



三次元結晶



回折像

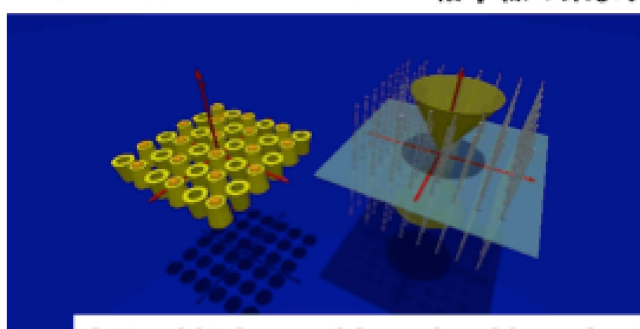
電子線結晶学

フーリエ変換

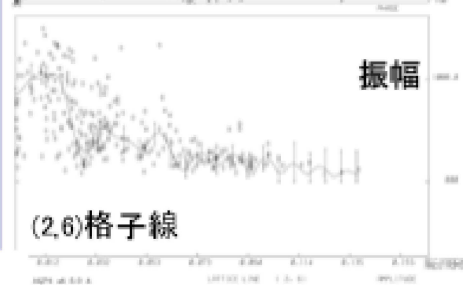
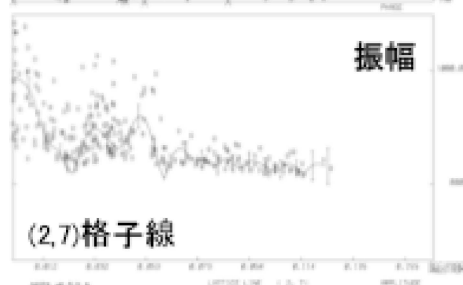
実空間 $\longleftrightarrow$ フーリエ空間

二次元結晶

逆フーリエ変換 格子線の集まり



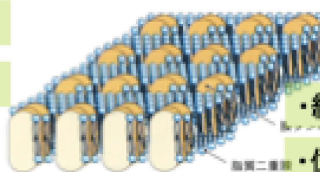
<http://2dx.org/download/movies/>



膜タンパク質研究には電子線結晶学が適している

・膜の中で構造研究が出来る

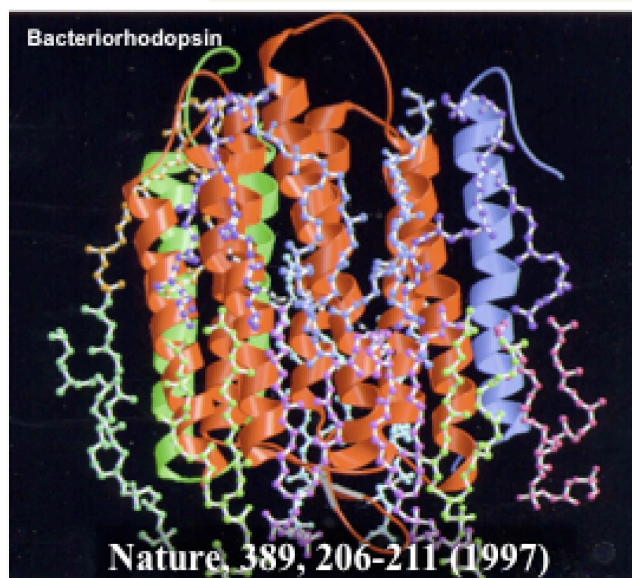
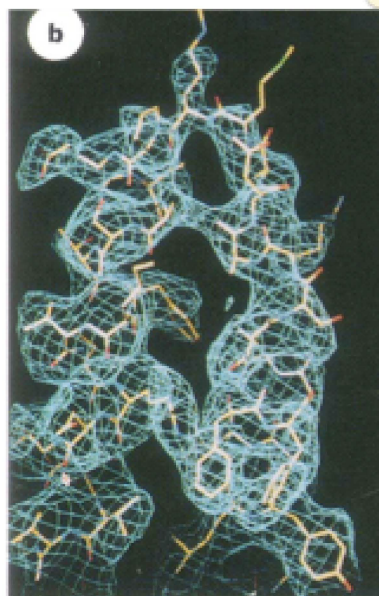
・結晶内の相互作用の影響少



結晶の両側が開いている

・結晶性の悪い結晶でも構造解析可

・位相が直接像から計算される

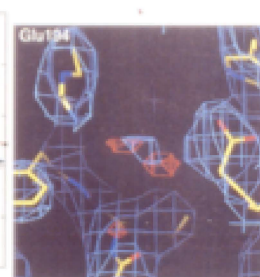
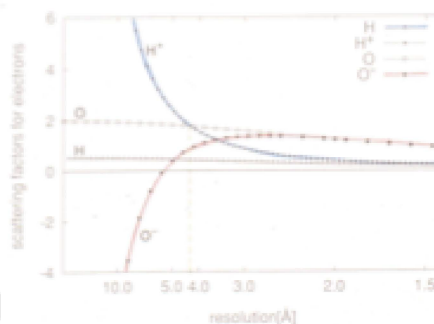
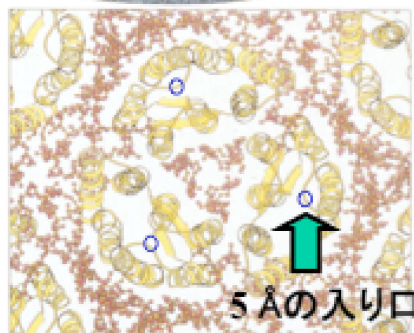
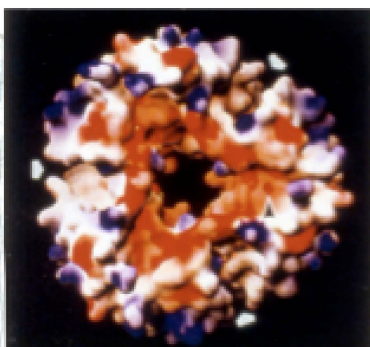
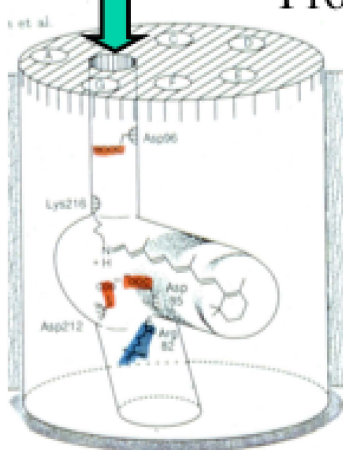


5 Åの入り口

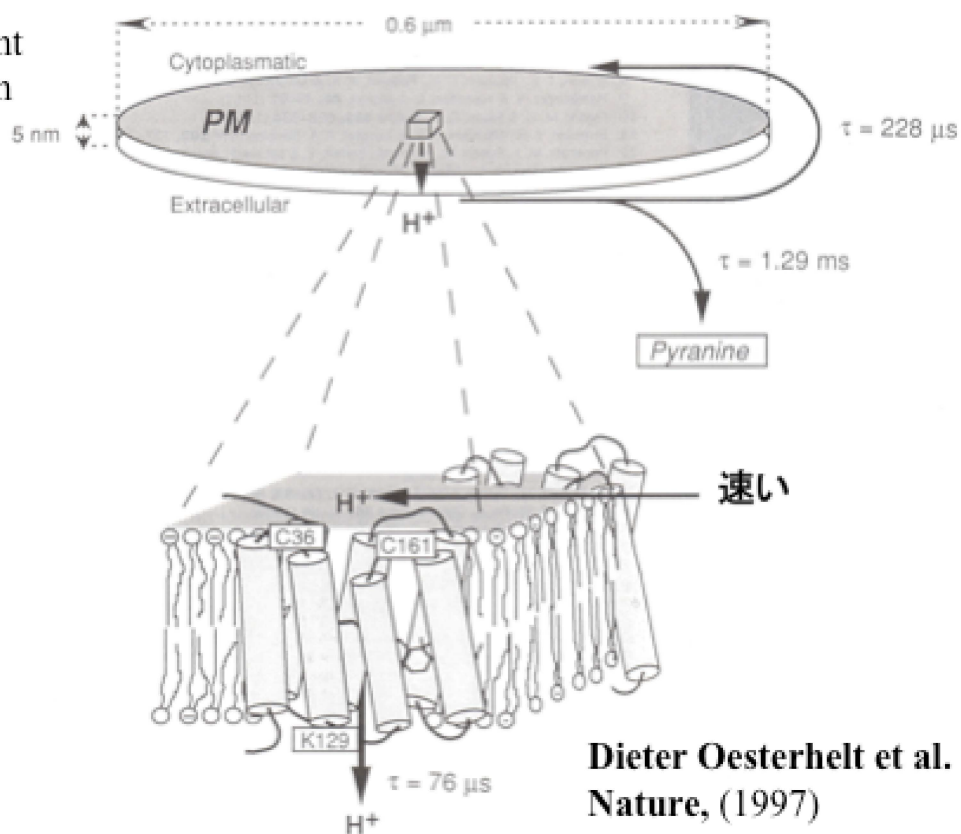
Proton pump: bR

JMB, 286, 861-882 (1999)

Nature, 389, 206-211 (1997)

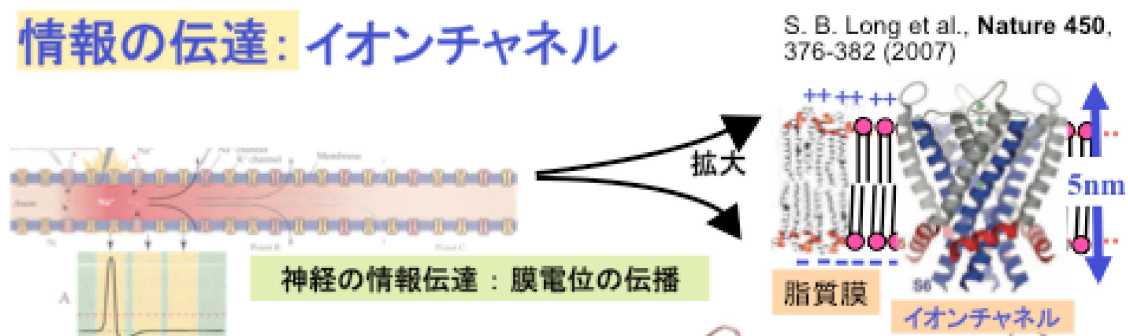


Movement of Proton



Dieter Oesterhelt et al.
Nature, (1997)

情報の伝達: イオンチャネル

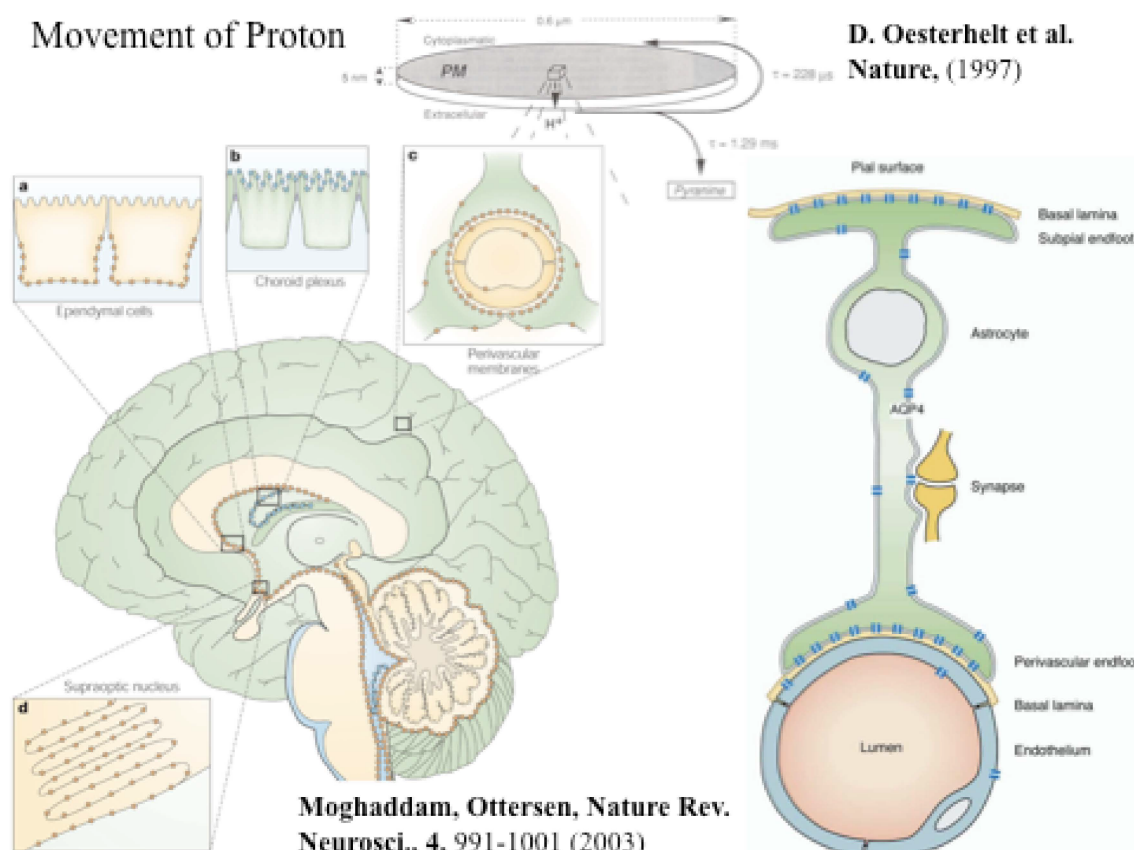


教科書 (Neuro Science) などから借用

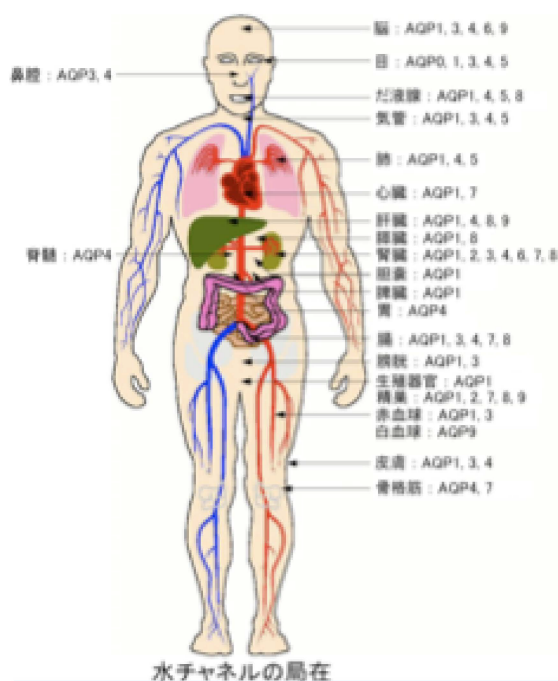
D. A. Doyle et al. *Science* **280**, 69-77 (1998)

Y. Zhou et al. *Nature* **414**, 43-48 (2001)

Movement of Proton



水チャネルとその機能



Good to see Takata K, et al: *Prog. Histochem. Cytochem.* (2004) 39: 1-83

AQP0: 白内障、細胞接着

AQP1: 腎臓はじめ多くの場所に発現

AQP2: ダイナミックな機構、心臓疾患等多くの病気治療対象

AQP3: 水だけでなくグリセロール透過、美容、怪我などに関係: 結晶化に成功

AQP4: 細胞接着、躁鬱病や多発性硬化症等にも関連し高次の脳機能と

AQP5: ドライアイ、唾液分泌

AQP6: 水チャネルのファミリーながら、陰イオンチャネル、脳での機能等

AQP7: グリセロール透過、脂肪細胞、肥満

AQP8: 消化管、膵臓、腺房、肝臓

AQP9: グリセロール、肝細胞

AQP10: グリセロール、消化管

AQP11: NPAがNPC腎性嚢胞症

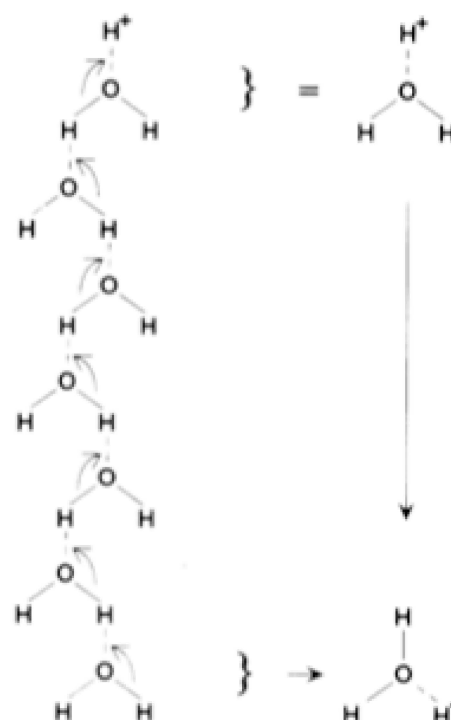
AQP12: NPAがNPT、オルガネラに発現

Function of aquaporin-1

1) どのような機構で水だけを選択透過するのか? = 高い水選択性

2) 非常に速い水の透過性はどのようにして実現されるか (1秒間に30億以上もの水分子を透過)?
= 速い水透過

3) 速い水透過をしながらプロトンをも透過しない機構は? = プロトン透過阻止(pH変化なし)



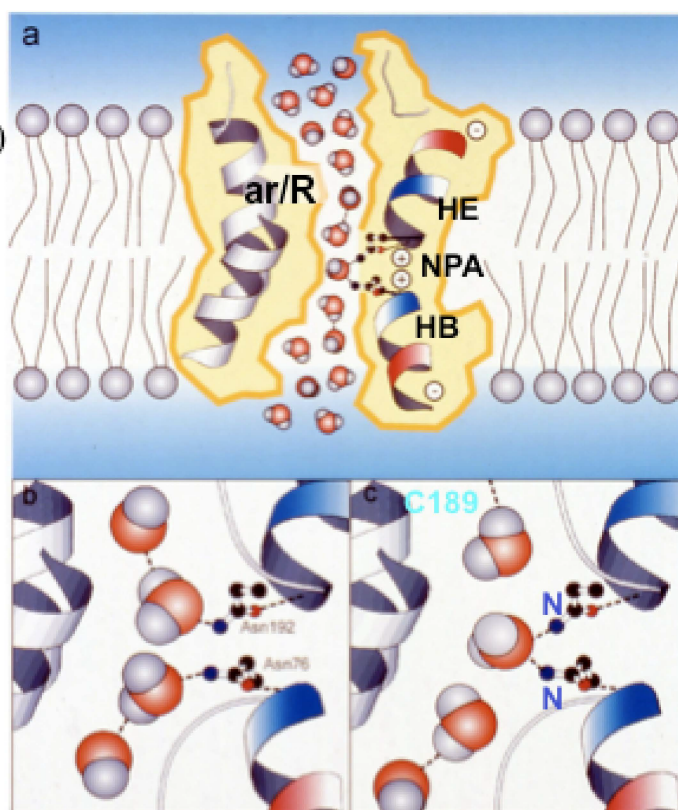
Domino toppling

水選択透過の分子機構

Nature, 387, 624-627 (1997)

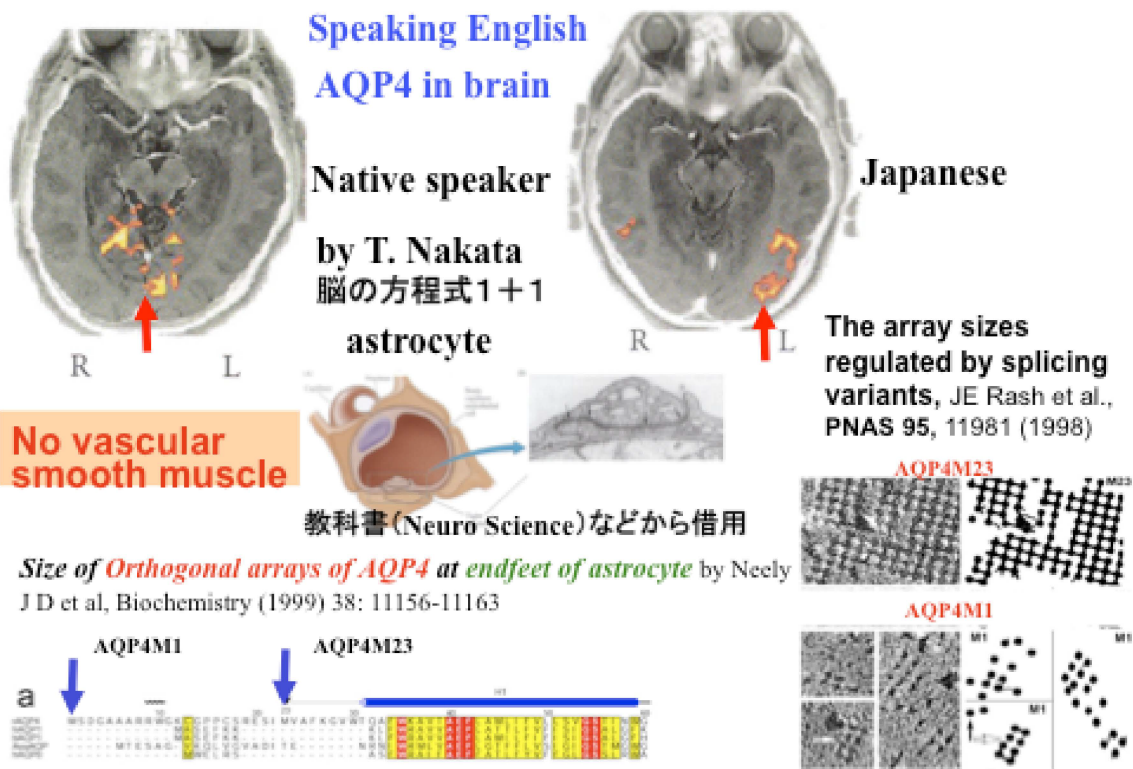
Nature, 407, 599-605 (2000)

・いかなるイオンもプロトンさえも透過しない高い選択性を示しながら、速い水の透過(6×10^8 molecule/sec per channel)機構を説明。Agreがノーベル賞受賞



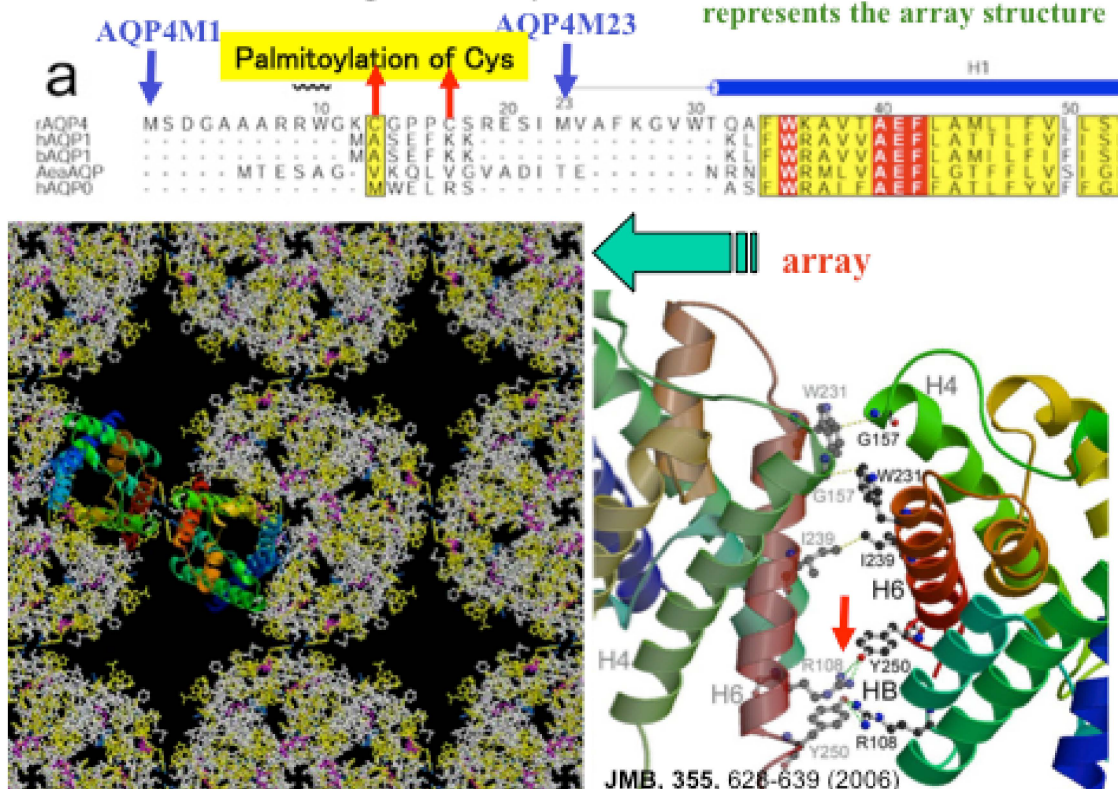
H-bond isolation mechanism

How is blood flow regulated in brain?



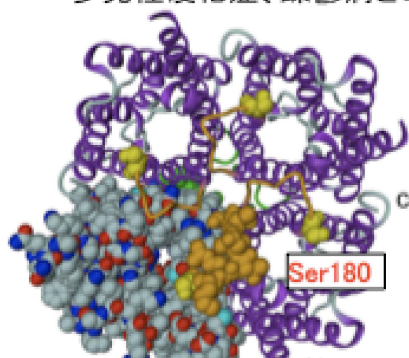
Stabilization of orthogonal array

The analyzed structure represents the array structure



dopamine, protein kinase CによるAQP4のgating機構

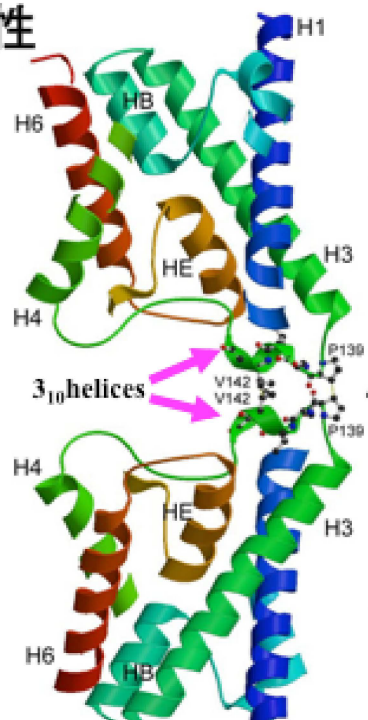
- 1) 水選択性チャネル
- 2) 細胞接着機能
- 3) Orthogonal array 形成とその大きさ制御: 脂質修飾
- 4) PDZ domainとの結合
- 5) 神経伝達物質によるgating
- 6) bipolar disorder, Mesial temporal lobe epilepsyと関係
- 7) Multiple sclerosis and Manic-depressive: 多発性硬化症、躁鬱病との関連も



Ser180のリン酸化によるgating

AQP1もAQP4も1秒間に5～6億もの水分子を透過する

脳における水チャネルの重要性



新しい機能細胞接着

新しい生理学的機構を提案:

Adhennels 多機能性チャネル

Multifunctional cell adhesive channels

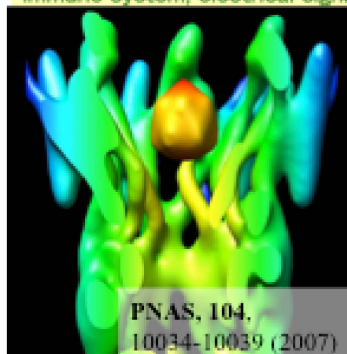
TRP & IP₃R

JMB, 367, 373-383 (2007)

JMB, 336, 155-164 (2004)

Gap Junctions

Cardiac development, fertility, the immune system, electrical signalling



PNAS, 104, 10034-10039 (2007)

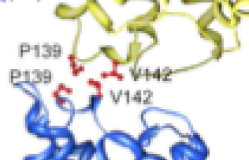
Cell adhesive water channels

AQP0



Nature, 438, 633-638 (2005)

AQP4



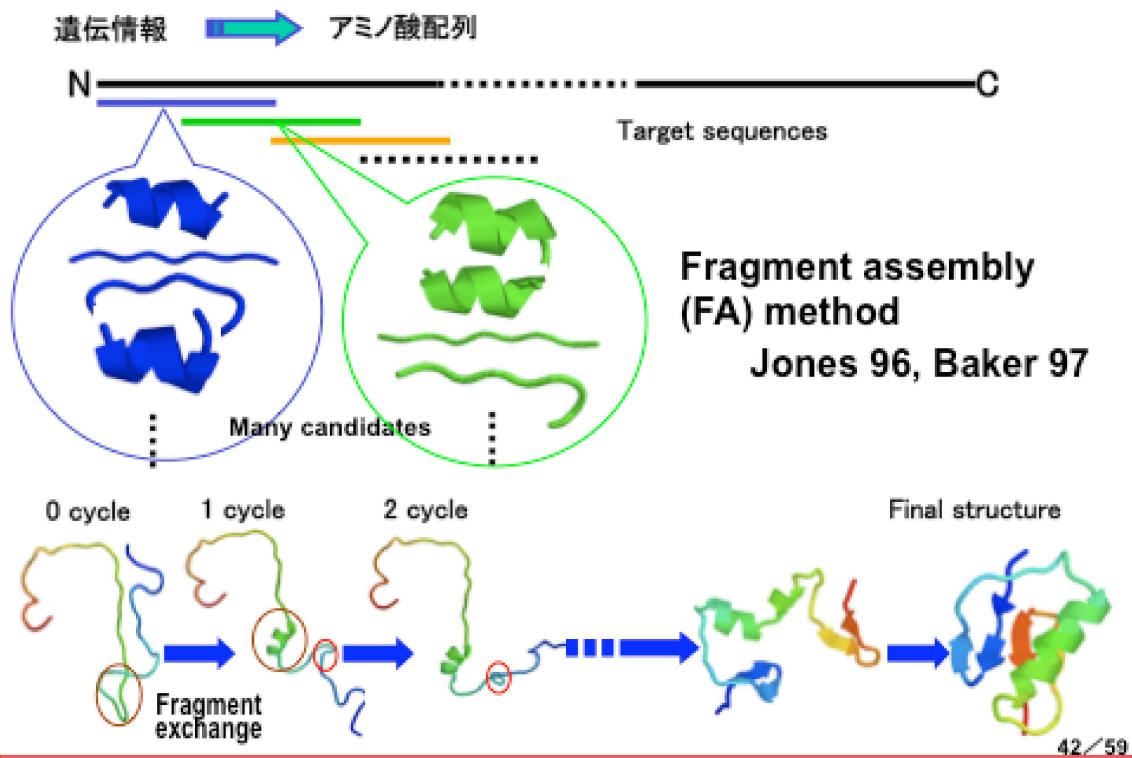
JMB, 355, 628-639 (2006)

細胞接着性・電位依存性イオンチャネルX



阿修羅: 興福寺

Protein structure prediction

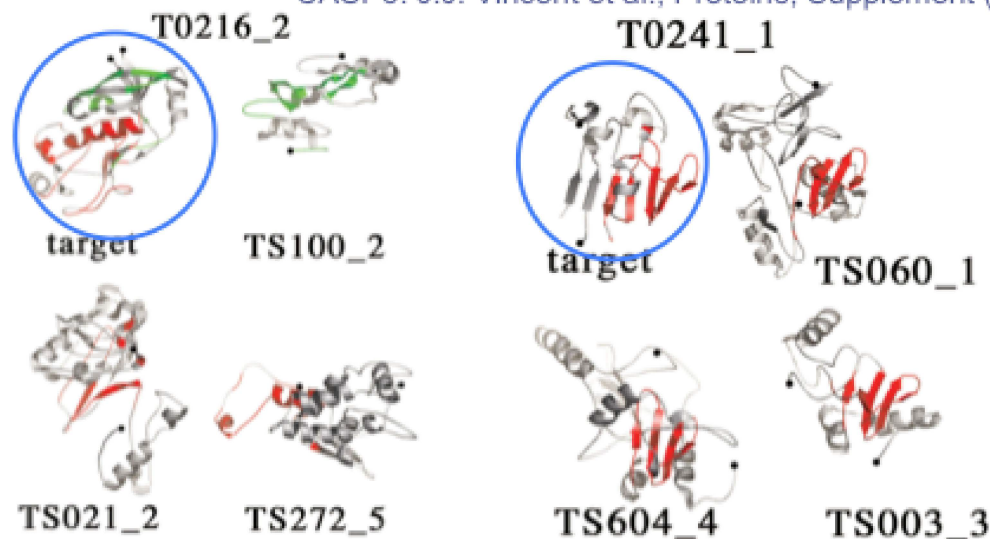


Protein structure prediction

Prediction of domain structure is still difficult!

Best 3 models selected from many prediction trials

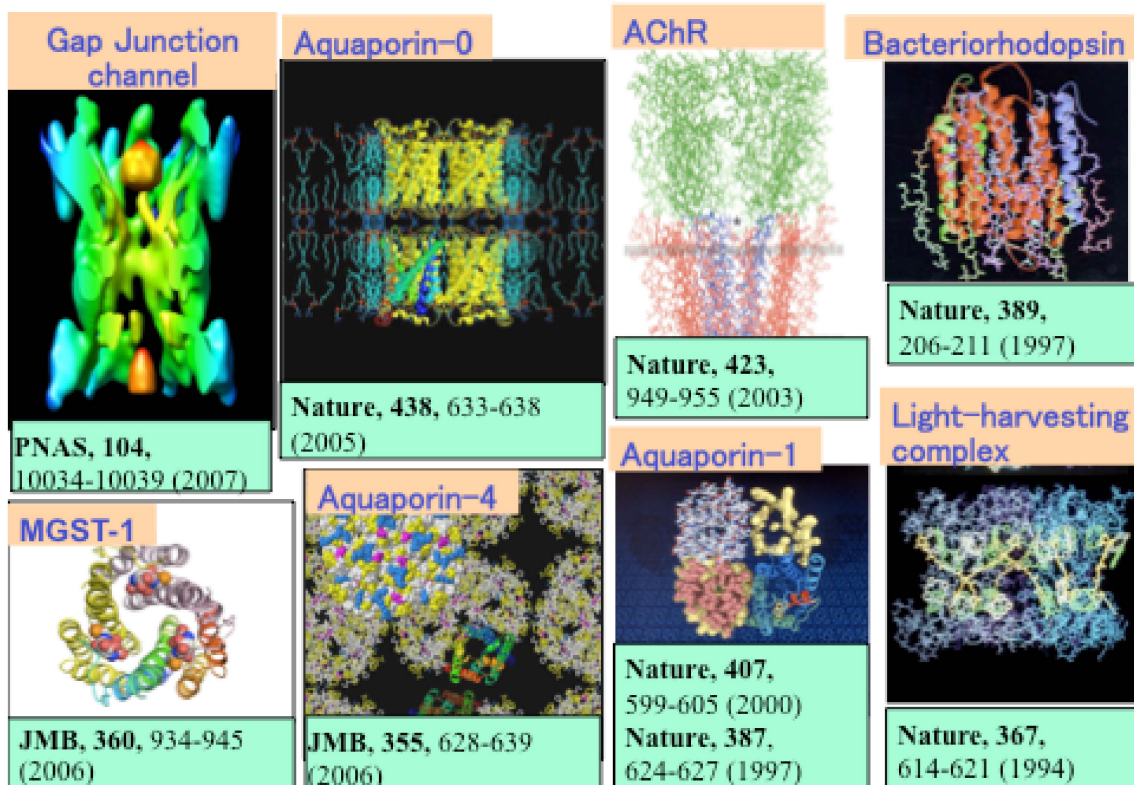
CASP6: J.J. Vincent et al., Proteins, Supplement (2005)



Necessity of multidisciplinary collaboration by merging
mathematics, information sciences and life sciences

41/59

やむをえないので、1つ1つ構造を解く: 電子線結晶学で構造解析された膜蛋白質

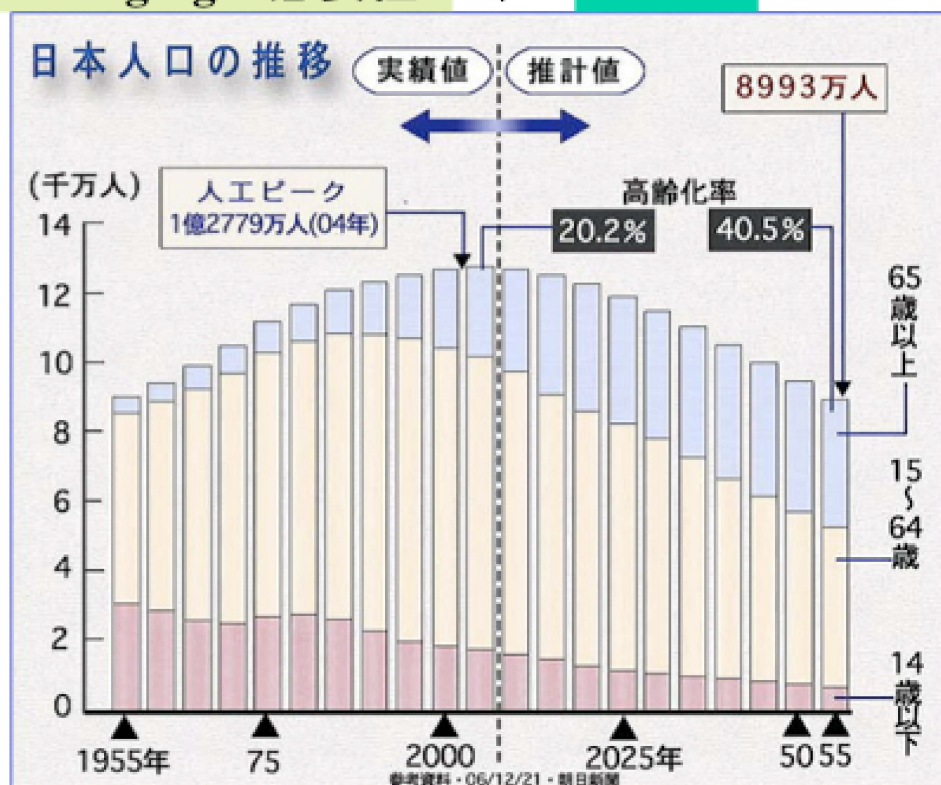


Productive agingの必要性

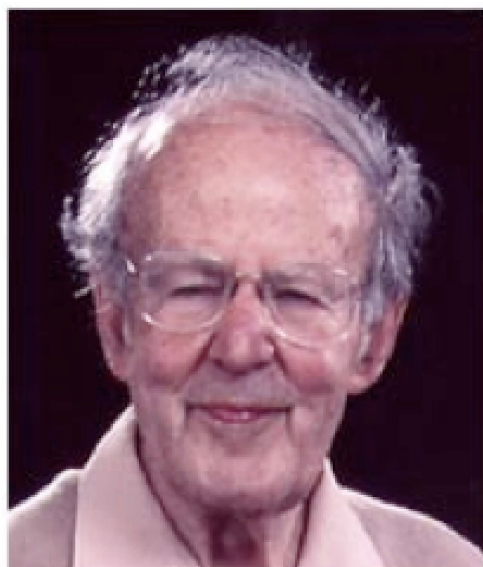
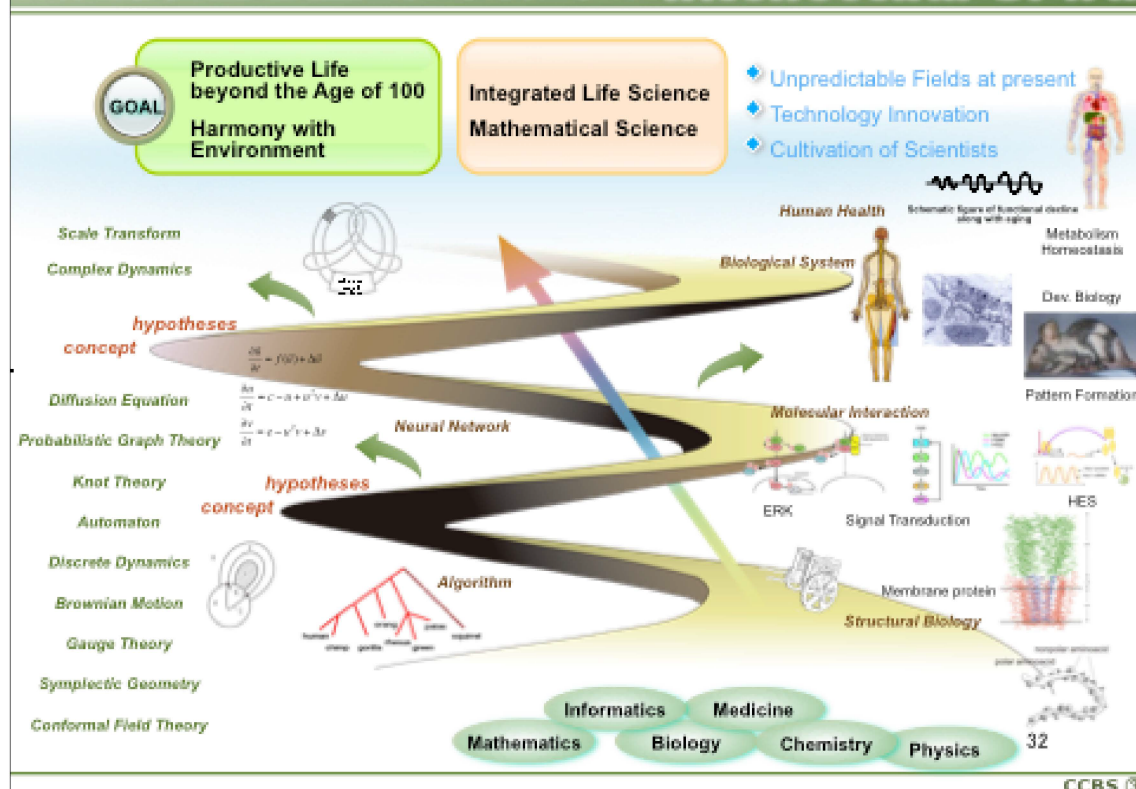
科学の課題

深刻な問題

朝日新聞2006年12月21日から借用



研究課題を立てて解く：Intellectual Spiral



Max Perutz
May 19, 1914 ~ February 6, 2002

Max Perutzの言葉 MRCLMBのシステムと歴史的
重み



科学において、いつも真実が勝利する
科学において、真実は歴史が証明する

優れた指導的研究者や研究システムは1日にしてならず
研究は総力戦、個性を大切にしながら人格も含めて育てる³³