

生体高分子間特異的認識機構の解明をめざして ナノとバイオとインフォの融合は化学から

相田美砂子

広島大学大学院理学研究科化学専攻・量子生命科学プロジェクト研究センター 教授



化学を基盤としたナノ・バイオ・インフォの融合領域の教育と研究を、広島大学で展開している。特に、核酸の塩基配列をタンパク質はいかにして特異的に認識しているのかを明らかにすることをめざしている。

融合領域

私は大学院理学研究科化学専攻修了後1979年に、国立の医学系研究所に就職した。私の研究者としての人生は、一つの「融合領域」において始まったように思う。しかし、その頃は、まだ「融合領域」という表現はなかった。計算機を用いた量子化学計算という私の中の筋は変えず、研究の対象を生体高分子とし、医学・生物・化学の実験研究者が多い研究所で「厳しく」鍛えられた。自慢というものは持ち合わせていないが、あえて挙げるとすれば、何があってもヘコタレナイ強い気持ちを持っていること、かもしれない。広島大学に異動してから10年になろうとしている今、これまでその強い気持ちを持って広島大学で展開してきたこと、これから展開したいことを、まとめてみようと思う。

2004年から毎年、広島大学でナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウムを開催し

ている¹⁾。ナノとバイオは全く別の研究領域であると捉えられがちであるが、そうではない。両者とも、その基盤は化学であり、その根本原理は量子力学が与える。また、計算機の進歩は情報科学との融合も引き起こした。

物理と生物と情報と化学

高等学校の新学習指導要領の記載は、興味深い。「生物Ⅱ」の内容のうち「生物現象と物質」の部分に、「生物体内の化学変化やエネルギー変換、様々な生物現象を支えるタンパク質や核酸などの働きを(略)探求し、(略)生物現象を分子レベルでとらえることができるようにする」と記載されている。一方、「化学Ⅱ」の内容のうち「生命と物質」の部分に、「生命体を構成する物質、生命現象と関係する化学反応、医薬品(略)探究し、それらの性質や利用について理解させ、化学の成果が日常生活に役立っていることを認識させる」と記載されている。化学を指す言葉である「分子レベル」という表現が、化学ではなく生物の分野で使われているのである。

DNAの分子構造とその意義を明らかにした功績でCrick, Watson, Wilkinsがノーベル生理学・医学賞を受賞したのは1962年であった。その後、DNAを扱う分野が進展し、1980年代に「分子生物学」という分野が確立した。生物が分子から成り立っていることを、明確に意識した名称である。また、「構造生物学」はタンパク質等の生体構成高分子の構造を知るという点が魅力的であり、華々しく発展している。

物理学は20世紀初頭の量子力学の確立によって大きく変革した。それを利用した物性研究に代表される物質科学は、20世紀の中頃に大きく進展した。生物学は20世紀半ばのDNA分子モデルの確立によって、大きく変わった。生命科学は、生命体構成成分を実体のある分子として取り扱うという点において、物質科学の一部とみなしてもよい内容になった。物理学と生物学という異なる分野における大変革の影響を大きく受け、化学における研究の基盤が大

大きく変化した。さらに、20世紀後半からの計算機能力(速さと容量とネットワーク)の拡大も、化学に大きな変化を与えている。

生体高分子のサイズは、ナノのオーダーである。すなわち、構成している分子という観点からは、バイオとナノテクは区別すべきものではない。バイオ研究にナノテクは不可欠であり、また、ナノテクをさらに精密にするために生体系にその材料を求めることが不可欠となっている。

生体系を構成する分子の実体は次々に明らかにされている。しかし、それらがどのように組み合わせることによって生体系が成立するのか、という観点が残されている。20世紀後半になって、計算機の能力拡大に伴い情報科学の概念が生命科学に入ってきた。また、多くの構成要素から構成されている複雑系に対する取り扱いについての研究も物理学の分野で盛んに行われるようになった。20世紀後半から、化学の分野の研究と、物理・生物・情報とを区別することは無意味になったのである。今後、ナノ・バイオ・インフォの融合領域がさらに進展していくためには、化学を基盤とした研究の推進が不可欠である。化学には、その構成要素である分子を(単なる名前ではなく)実体として、ときには量子化学の手法を用いて、量子力学に基づいて解明する、という概念があるからである。

広島大学における融合領域

平成10(1998)年10月に、私は19年半在籍した国立がんセンター研究所の研究者から広島大学教授に「転身」した。官の研究職と学の教授とは、全く違う世界であることに、異動してから気づいた。しかし、一生懸命やるっきゃない、ということに変わりはない。平成15(2003)年4月に、広島大学のプロジェクト研究センター構想の一つとして、量子生命科学プロジェクト研究センター(QuLiSセンター)²⁾を立ちあげた。タンパク質や核酸等の生体高分子の構造や反応性を予測し得るように、さらには創薬をめざすために、コンピュータケミ

ストリー、バイオインフォマティクス、計算機科学、生化学、遺伝子科学、構造生物学、有機合成化学の研究者が、所属する研究科の枠を越えて密接に連携をはかることができる場所としてのセンターである。

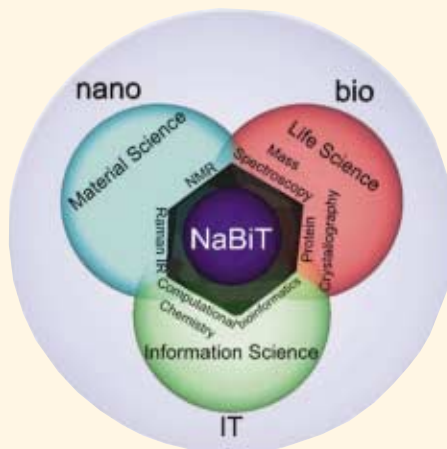


図1 ナノテク・バイオ・IT融合教育プログラム(NaBiT)

同時に、平成15年度科学技術振興調整費新興分野人材養成「ナノテク・バイオ・IT融合教育プログラム」³⁾がスタートした。このプログラムは、略称をNaBiTとしている。広島大学内では、ナビットという愛称で呼ばれている(図1)。

DNAとタンパク質

生体にとって最も重要な特徴は、「特異性」である。ある特異的な場所で、ある特異的なタイミングで、ある特異的な相互作用が生じることによって、生体は正常に機能していく。この「特異性」が崩れると、遺伝情報が正しく保存されなくなったり、癌化したり病気になったりする。すなわち、生体が「機能」するとは、「特異性」が正しく成り立っている、ということである。

「特異性」は、構造と反応性の二種類に分けることができる。遺伝情報の保存は、構造における特異性に大きく依存する。タンパク質の酵素としての働きは、構造だけでなく反応性における特異性にも大きく依存する。時間的な「特異的なタイミング」も、これらの二種類の特異性の連続によって構成されている。すなわち、これらの構造と反応性における「特異性」の源を理解し、さらにそれらが連続していることをあ



あいだ・みさこ

広島大学大学院理学研究科教授。1979年お茶の水女子大学大学院理学研究科修士課程修了。国立がんセンター研究所生物物理部研究員を経て、98年10月広島大学理学部教授。2000年4月から現職。03年4月から量子生命科学プロジェクト研究センター長。専門：量子化学。

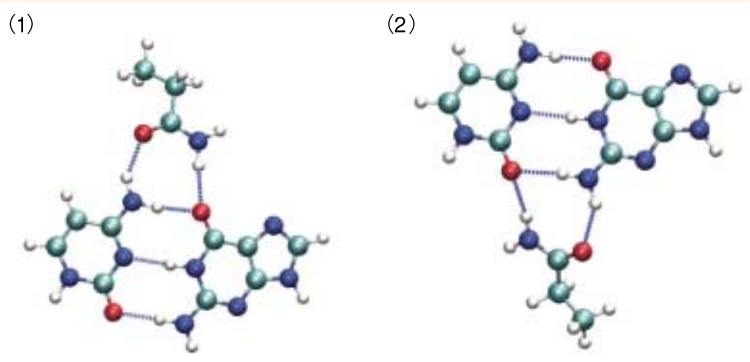


図2 GC塩基対とアスパラギンの相互作用パターン。(1) major groove側 (2) minor groove側

らわに取り扱うことができるようになって初めて、生体系を理解することができる。

構造生物学の発展によって、DNAとそれを特異的に認識するタンパク質との構造が数多く発表されている。しかし、いまだに、その特異性が何に基づいて確立しているのか、が明らかになっていない。つまり、この特異性の予測が、今の生命科学にはまだできていない。

計算機能力が大きくなったため、かなり大きな分子についても量子化学計算によってポテンシャルエネルギー曲面を得ることは可能になっている。しかし、生体系においては、単にエネルギー的に安定ということだけでなく、取りうる可能性が高い構造が重要な役割を果たしている可能性がある。これを「自由エネルギー的に安定」と呼ぶことにする。しかし、多様な構造を取りうる生体高分子に対して、それを示すことができる量子化学計算を実行するにはまだ計算機の能力が足りない。そこで、量子化学計算によるエネルギーを再現するようなポテンシャル関数をまず導出し⁴⁾、次にそれを用いた大量計算を実行することにより広い座標空間を網羅した計算をする、という手法をとった⁵⁾。そのような計算に基づいて、核酸塩基対とタンパク質側鎖間の自由エネルギー曲面を求めたところ、最も自由エネルギー的に安定なパターンが結晶構造中に見いだされる相互作用形式とほぼ一致することがわかった。生体において機能している構造は必ずしもエネルギー最安定構造ではない、ということは、非常に重要である。

一方、核酸塩基とタンパク質側鎖間の相

互作用エネルギーを正しく理解することも重要である。特に、多体効果は、分子間相互作用において重要な概念であるが、核酸塩基とアミノ酸側鎖の相互作用にこの多体効果が重要かどうかについては、これまで全く知られていなかった。

DNAのGC塩基対とアスパラギン側鎖の相互作用の場合について、この多体効果を取り上げた⁶⁾(図2)。この系の場合、GC塩基対のmajor groove側とminor groove側での相互作用パターンは、官能基という観点からは区別がない。つまり、官能基のパターンだけからは、安定性に違いがないように見える。BSSEを考慮に入れた量子化学計算(MP2/6-31G*)の結果、major groove側の相互作用エネルギーの方がminor groove側より6.6 kcal/mol安定であった。さらに、この場合、二体エネルギーと三体エネルギーがほぼ同じ程度の寄与をしていた。また、双極子モーメントの向きの違いが、相互作用エネルギーの違いに重要な役割を果たしていることを見いだした。この結果は、生体高分子間の相互作用エネルギーには多体効果も重要な役割を果たしている可能性がある、ということを示している。

in silicoという表現は「コンピュータを用いて」という意味で使われるようになった。これは、in vivo(生体内で)やin vitro(試験管内で)という細胞生物学や分子生物学の分野での表現と対応させて使われる。

私がこれまで進めてきたこと、また、これからも進めていきたいと思っているのは、「量子化学に基づいた‘in silico biology’」、いわば‘quantum bio in silico’、「量子生命科学」である。これからも様々な分野間の融合をはかって、「生命」に取り組んでいきたいと思っている。

- 1) <http://www.nabit.hiroshima-u.ac.jp/kagaku-sympo/>
- 2) <http://www.qulis.org/>
- 3) <http://www.nabit.hiroshima-u.ac.jp/>
- 4) M. Aida, G. Corongiu, E. Clementi, *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 42, 1353.
- 5) T. Yoshida, T. Nishimura, M. Aida, F. Pichierri, M. M. Gromiha, A. Sarai, *Biopolymers* **2002**, 61, 84.
- 6) T. Yoshida, M. Aida, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 124.