

タンパク質の分子論的研究はいずこへ



安達 基泰
Adachi Motoyasu

1 はじめに

タンパク質（プロテイン）が、健康や筋肉づくりをサポートする栄養剤としてだけでなく、タンパク質分子が、様々な生命活動の根幹を担った物質であることは、今や広く知れ渡っていることである。生命活動の源は、高度な制御を獲得してきたタンパク質分子それぞれの機能の集大成ではあるのだが、ひとつひとつ分子を見たものとして分子論がある。これまでにタンパク質の分子論を大きく発展させた要素技術をいま一度考えてみると、遺伝子組換えによるタンパク質の作製技術と、放射光 X 線 / クライオ電顕 / NMR 等の分光による構造解析技術が挙げられる。もちろん、その他に同位体を用いた酵素反応の速度論的解析、分子動力学計算や量子科学計算、質量分析等、重要な役割を果たしているものは枚挙にいとまがない。クライオ電顕は、近年、発展と普及を続けており、巨大なタンパク質複合体の立体構造データを提供する驚くべき状況ではある¹⁾。様々な技術要素の上で成り立った分子論的研究において、これから将来どの領域が新しい方向性をもって発展していくか、ここでは希望的観測も含めて考えてみたい。

2 タンパク質

そもそも、研究と技術的な発展が目覚ましい中で、

どうして今でもタンパク質の分子論を追究することが、魅力なのかということであるが、まずは生物の進化が 30 億年以上のような地球の歴史に匹敵する年月を経てきていることを前提としている。20 種類のアミノ酸から成る重合体の多様な組み合わせが、自然淘汰によって選別されて今の姿があるということが根拠である。そこでは、決してタンパク質の機能が、試験管内で最高の効率を発揮することを要求されてきてはいないが、まだ明らかになっていない巧妙な仕組みが期待できる点にある。その中で、新しい方向性をもって発展していくとするならば、ひとつの答えは量子効果の追究ではないだろうか。これまでの研究で、ヒトや大腸菌、植物をはじめ、様々な生物種で、そこに存在する様々なタンパク質分子を対象とした膨大な知見の蓄積があり、酵素による化学反応触媒を例にとってみても、タンパク質しか成し得ないような機能が示されてきている。ウイルスに対する抗体をとっても、社会的なインパクトが比較できないくらい非常に高い。しかしながら、量子効果に関しては、機能性との関係性が明確になっていないものが多く、そのため分子の巧みなメカニズムを深く知るための要素が潜んでいる可能性が期待できる。次に、タンパク質の量子効果に係る研究において、タンパク質の特徴として鍵となる点を 5 つに絞って挙げたい。

3 タンパク質の特徴

1つ目は、「アミノ酸が重合した高分子であるタンパク質分子が、固有の立体構造を形成する」ことである。例えば、分子量が2万程度の比較的小さなタンパク質でも、陽子・中性子・電子の数でとらえると、それぞれ数万の量子から構成される。もちろん分子は熱運動して、その中で電子が軌道内を高速で移動しているが、それら非常に多くの量子が、ある範囲内で規則正しく配置されることで、タンパク質にしかできないような特殊な環境があつて良い。2つ目は、「可視光を吸収する色素あるいは金属原子を決まった配置・配向で結合する」ことである。視覚や光合成は、可視光を利用した生命機能であるが、アミノ酸が可視光を吸収しないことに重要な意味があることを再認識しても良いのではないだろうか。逆に言うと、アミノ酸のみからなる骨格に、色素あるいは金属原子を自由度高く決まった配置・配向で結合することができるのが、タンパク質の大きな特徴の1つと言える。可視光に吸収のないタンパク質骨格に色素を取り込みながら、色素間の距離や色素の構造を固定して配置していることに、進化の過程で獲得された特別な機能性が潜んでいるものと思われる。3つ目は、「タンパク質同士が自己組織化し、多量体構造を形成する」ことである。例えば、参考文献1)の光合成の光捕集複合体は、巨大な多量体構造を形成している。そのような巨大で複雑な分子をタンパク質以外の物質で作ることは、とても考えられない。そして、多量体構造の実現によって成し得る機能性があるものと期待できる。4つ目は「遺伝子を改変することでアミノ酸を置換し、改変したものが容易に作製できる」ことである。分子論として、分子の性質を深く理解するためには、少しずつ違う一連の分子を作製して、それらを慎重に比較することが、とても有効な戦略である。そのためには、少しでも違う分子を作製ができるかどうかということがポイントとなる。アミノ酸の候補は20種類とほぼ限られているなかでも、遺伝子組換え技術によって、容易にアミノ酸を置換した変異タンパク質を作製することが可能である。一方で、経済的や技術的な課題はあるが、水素と重水素という安定同位体をつかって、少しでも異なる分子を作製することは、将来での大きな可能性を秘めている。

5つ目が「再生が容易な地球にやさしい素材（元素）で構成されている」ことである。これからも大いなる発展を期待するタンパク質の分子論的研究の1つの出口として、機能性分子材料の創製が考えられる。タンパク質分子そのものはエコな地球にやさしい元素からなる有機物で、そのものが利用されることには夢がある。

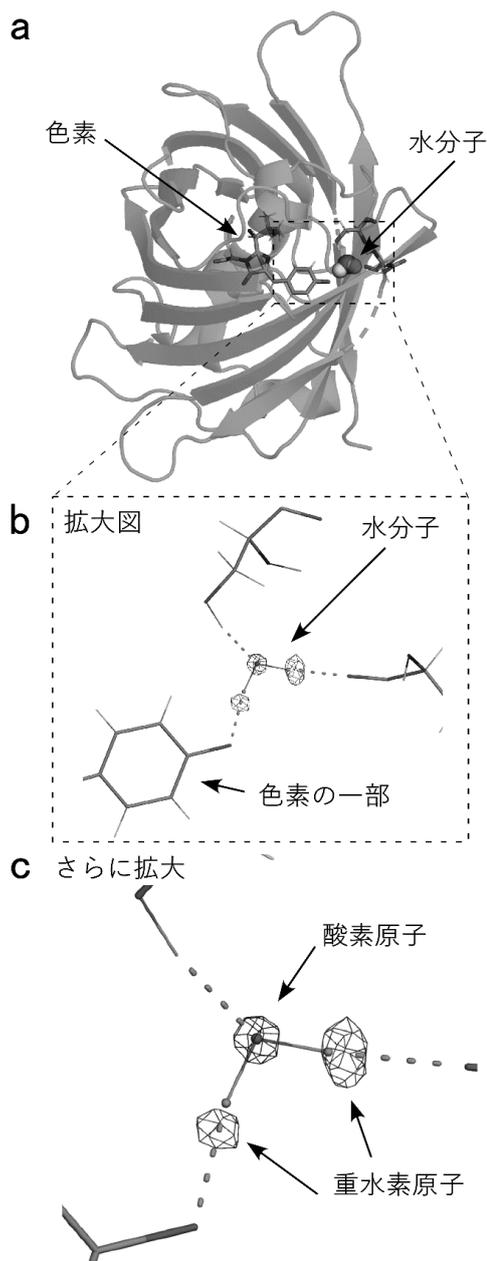


図1 緑色蛍光タンパク質の結晶構造解析²⁾

a: 全体構造。アミノ酸の重合体はリボンモデルで示し、色素と相互作用する水分子を球モデルで、自己触媒でつくっている色素と水分子と水素結合を形成するアミノ酸を棒モデルで示している。b:aの点線四角部分の拡大図。c:bを更に拡大した図。メッシュのマップは、原子の存在を示す

4 タンパク質の特殊な環境— GFP を例に—

これまでに筆者らが行った研究の中で、タンパク質にしかできないような特殊な環境の存在を示唆する一例を紹介したい。図1は、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質（GFP）の立体構造を結晶構造解析によって、水素（重水素）原子を含めて、解析した例になる²⁾。GFPは、バレルと言われる円柱様の構造（図1a）の中心に、自分自身の3つのアミノ酸を化学反応触媒して改変し、蛍光色素を作り出す極めてユニークな分子である。それが故、イメージング分野等において広く応用されているタンパク質分子である。X線と中性子の回折データを利用して、精密な解析を実施したところ、色素近くの水分子に予想外の構造を観測した。図1b及び図1cに拡大図を示しているが、注目すべき点は図1cの重水素原子の位置である。水分子の酸素原子と水素原子の距離は、気相中で0.95Åの距離をもつが、中性子結晶構造解析によって得られたマップの中心位置は、明らかにそれとはずれている。マップの中心位置と標準的な水分子のモデルとは0.2Åほどの違いがある。

これらのことは、タンパク質が単なる棒モデルを大きくしたような分子であるだけでなく、大きな分子の中でこそ形成可能な、特殊な静電ポテンシャル面が存在していることを示している。エネルギーは局部的に不利であるが、アミノ酸重合体が折りたたまれてタンパク質分子全体が決まった立体構造を形成する際に、特殊な環境を作るために不利な自由エネルギーを相殺できるだけのエネルギーを獲得している支えがあるものとして考えられる。実際に特殊な環境があったとして、それがどのように機能性に貢献するのかを示すことは、量子化学や量子力学と、実験科学との密な連携が必要であり、その理解を深化させるものが、タンパク質分子の量子ダイナミクスの追究と思われる。切り口に光と物質の相互作用からのアプローチをもって、理論と非線形分光学的な研究との連携が、新たな展望を拓くものと期待する。

5 量子効果との相関を探求する

2007年に、可視光を吸収する色素を複数もった

タンパク質

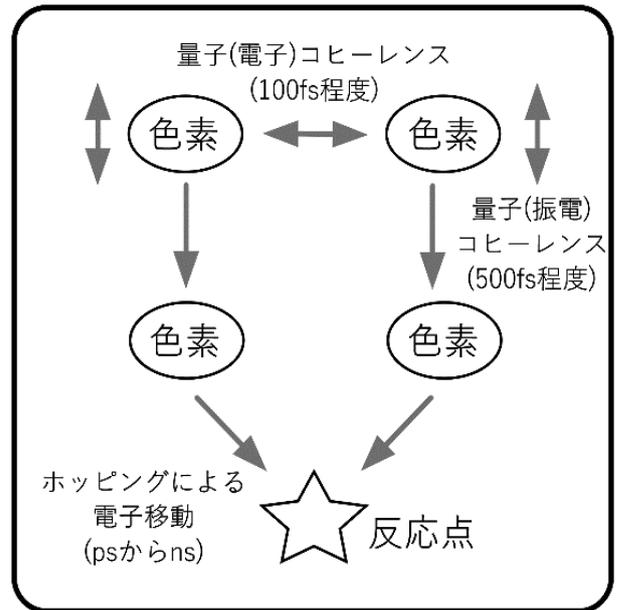


図2 タンパク質の中での電子の挙動

光合成の光捕集タンパク質に、量子コヒーレンスがピコ秒近いオーダーで持続するという、量子効果が光合成の高効率反応へ寄与することを期待させるセンセーショナルな報告があった³⁾。ただし、それから10年以上たった現在では、電子の励起エネルギーが伝わっていく色素間の電子のコヒーレンスをピコ秒近く観測したものではなく、電子と原子核振動がカップリングした振電コヒーレンスが見られたものとして解釈が進んでいる（図2）。少なくともピコ秒オーダーですすむ光合成反応への電子エネルギー移動に、電子の量子コヒーレンスは意外というほど長くなく、光合成の励起エネルギーや電子伝達の機能には寄与していないという考えが主流となっている。振電コヒーレンスもまた量子コヒーレンスであるが、光合成のタンパク質の中で、電子の励起エネルギーを伝達する過程において、機能性との関わりがどのようなものであるか、新しい領域が発展していく可能性が感じられる。量子コヒーレンスの観測には、フェムト秒オーダーの高度な高速非線形分光技術が少なくとも必要であるが、電子の動く速度を、0.1フェムト秒で原子の直径程度を移動するくらいと見積ってみると、いわば、その分光で観測し得る情報は、電子が歩いている姿に相当しているように感じる。そのような時間スケールで量子ダイナミク

.....

スをみることで、分子論や生物の進化の理解に新たな方向性を与えるタンパク質の巧妙さが明らかにならないだろうか。筆者の属する量研では、量子生命科学研究所が中心となり、機構内の異分野間の連携をもって、この課題に挑んでいる。

6 おわりに

この50年くらいにおけるタンパク質の分子論的な研究を自分の想像と知識の範囲内で振り返りながら、新たな方向性に関して展望を考えてみた。それは、立体構造解析や緻密な速度論的解析等を使って、魅惑的なタンパク質分子の機能を明らかにしていく研究の終わりを示唆するものではない。重水素やトリチウムという水素の同位体を用いた研究は、酵素反応のトンネリング効果を実験的に示す唯一の

伝統的な方法である。量子効果の機能性としては、ラジカル電子スピン間の量子もつれ効果が示唆される動物の地磁気感知と並んで、量子生物学という分野として新たな様相を見せている。光合成における量子コヒーレンスの機能性については、近年の楽観と悲観を交えた状況の中で、次のステージへのステップアップが、着実な学術的取り組みの下で進められることを期待したい。

参考文献

- 1) J. Zhang, *et al.*, *Nature*, **551**, 57 (2017)
- 2) C. Shibasaki, *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.*, **11**, 492 (2020)
- 3) G.S. Engel, *et al.*, *Nature*, **446**, 782 (2007)

((国研)量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所)