S1C05

脳内部モデルの計算理論

○川人 光男 (ATR)

脳の計算理論、もしくは計算論的神経科学は、次のように定義できる。脳の機能を、特に情報処理に焦点を当てて理解しようとする試みである。その時、脳が解いているのと同じ問題を、脳が用いているのと同じ原理で解くことのできる、計算機のプログラム、もしくは人工的な機械を作れる程度に脳を知ることを目指す。これによって、従来の神経科学のような、単なる場所と物質に関する知識の積み重ねの学問からの脱皮を計っているのである。キャッチフレーズとしては、脳を創ることによって、脳を知るのである。コミュニケーション、言語、意識などのヒトで著しく発達した高次認知機能が脳科学、神経科学の真面目な研究対象になるとは15年前には予想さえできなかった。これは、主に4つの駆動力によると考えられる。第1は実験的神経科学の急速な進歩である。第2は計算論的神経科学の勃興である。まだ歴史は浅いが、脳の特定の機能（視覚、運動制御）や特定の部位（小脳、大脳基底核、大脳皮質視覚野）については素晴らしい成果が得られた。第3は脳活動を外から、脳を傷つけずに測る手法（非侵襲計測法）の著しい発展である。第4は、心理学、認知科学、言語学、哲学などと、脳神経科学の境界が、ほやけながら、より高次へと移動する、研究者の心理と人気のある研究トピックスの動きである。我々は、ヒトの高次認知機能をなす神経回路や神経計算原理そのものには、ミクロなレベルでは、サルとの不連続がないと考える。すると、計算理論主導で、サルの神経生理学的研究を、ヒトを対象にした脳活動非侵襲計測研究、認知科学、心理学、言語研究などと結びつけるアプローチが有効となる。その計算理論とそれを支持する幅広いデータを紹介する。

M. Kawato : Computational theory of internal models in the brain.

S1E02

蛋白質構造揺らぎと水和構造の協奏

○中迫 雅由 (東大・分生研)

蛋白質の機能や物性を物理学的に理解するには、蛋白質が“なぜ揺らぐ”のか、“どのように揺らぐ”のかといった問題意識のもとに、蛋白質の立体構造を眺めてみる必要がある。実験的アプローチが困難なこの問題に対して、分子動力学計算や中性子非弾性散乱実験は、蛋白質が水との相互作用によって構造揺らぎを獲得しながら機能を発現するらしいことを指摘してきた。このような実験結果を細部にわたって検証するためには、水和構造を可視化しながら構造解析を行う必要がある。低温X線結晶解析を用いた系統的な水和構造解析は、蛋白質水和構造の一般的特徴の記述や、酵素の大規模ドメイン運動に伴う水和構造変化の可視化を可能とし、水環境での蛋白質の折れ畳み、蛋白質の安定性やダイナミクスについて、新たな実験的アプローチを提供し始めている。講演では、超高度好熱菌グルタミン酸脱水素酵素の水和構造と協奏した大規模なドメイン運動などを取り上げ、蛋白質揺らぎと水和構造の相関について議論を展開したい。(参考文献) 中迫 (1995) 日本結晶学会誌 36, 266., 中迫 (1999) 日本結晶学会誌 41, 47. 中迫 (1998) 日本結晶学会誌 40, 107., Nakasako (1999) J.Mol.Biol. 289, 547., Nakasako et al., (1999) Biochemistry 38, 9887., Nakasako et al. (1999) J.Mol.Biol. 291, 117., Nakasako et al. (2001) Biochemistry 40, 3069., Nakasako (2001) Cell.Mol.Biol.47 in press.

M. Nakasako : Collective dynamics between the fluctuation of proteins and their hydration

S1E01

蛋白質のダイナミクスをどのように観るか？

○北尾 彰朗 (京大・院理・化学)

蛋白質のダイナミクスは様々な形で蛋白質の機能と関わっている。ダイナミクスはある一定条件化で観測されるものと、条件（温度・圧力やリガンドの有無等）を変化させることによって観測されるものがある。前者に対応するものとしては天然状態の研究がある。これまで様々な研究から、天然状態であっても蛋白質の立体構造はいくつかの準安定な状態のアンサンブルとして理解すべきであることが明らかになってきた。

我々はこのような蛋白質の構造変化の物理化学的な特徴を記述する方法として、JAM (Jumping-Among-Minima) モデルという描像を提案している [1]。このモデルでは、蛋白質の構造変化を蛋白質のほとんどの自由度が関わる振幅の小さなゆらぎと少数の自由度が関わる構造遷移からなると考える。前者は基準振動モードのような振動的なゆらぎであり、後者はエネルギーバリアを超えてある準安定な状態から別の準安定状態に移る立体構造間のジャンプである。我々はこれまでに、この描像をベースに蛋白質の構造変化を物理化学的な特徴を解明し [1]、更に NMR と分子シミュレーションによる動的構造解析を中心に [2]、機能との関係を探ってきた。今回はこれらを踏まえ、理論的な観点から蛋白質のゆらぎをどのように観るかという問題に迫っていきたいと考えている。

文献

- [1] A. Kitao, S. Hayward and N. Go, PROTEINS, 33, 496-517 (1998); A. Kitao and N. Go, Cur.Opin.Struct.Biol., 9, 164-169 (1999)
- [2] A. Kitao and G. Wagner, Proc.Natl.Acad.Sci., 97, 2064-2068 (2000)

A.Kitao : Elucidating Protein Dynamics in relation to Function

S1E03

1分子から見た蛋白質構造のダイナミクス

○石井 由晴 (科学技術振興事業団・1分子過程プロジェクト)

蛋白質は動的に状態・構造を変え、他の分子の相互作用をし、分子集合体を構成し機能している。このような蛋白質分子の挙動は、これまでは非常に多数の分子の集合からの平均値を計測することにより調べられていた。しかし、このような系での計測では、個々の分子のダイナミックな変化は平均値に隠れて計測できない。そこで蛋白質分子の動的挙動を観察するために、我々は1分子からの信号を直接計測した。蛋白質1分子の動的構造変化は、蛋白質の特定の部位に蛍光色素を導入し、その蛍光スペクトルの変化や、蛍光エネルギー移動効率の変化を測定することで決定した。比較的小さな蛋白質では溶液条件によりネイティブ・変性・モルテングロビュールなどいくつかの形態をとることが知られており、その境界の溶液条件では状態間の平衡が成り立っている。そのような境界で蛋白質1分子の振る舞いを観察してみると、動的に異なった形態の間を行き来していることが直接確認できた。さらに大きな蛋白質ではもっと複雑な挙動がみられる。ミオシン、アクチン、トロポニンなどの蛋白質で同じ環境下でもひとつのユニークな形態をとるのではなく、いくつかの構造をとっていることが示唆された。しかもその時間変化を観察すると、秒あるいはサブ秒のゆっくりした時間スケールで、その間の状態を転移していることが分かった。これは蛋白質が局所平衡に対応するいくつかの準安定な状態を取って、その間のエネルギー障壁を越えて転移していることを反映しているものと思われる。このような蛋白質の動的な挙動は、機能を考えるときに非常に重要であるように思われる。機能の観察と動的構造変化を結びつけながら計測することが重要であり、1分子計測で直接そのカップリングを決定することを目指している。

Y.Ishii : Dynamic structure of proteins revealed by single molecule imaging