1SA54

磁気共鳴映像法 (MRI) 顕微鏡の開発計画と磁気情報の可視化

○水崎 隆雄¹ (¹ 京大院・理学研究科・物理学宇宙物理学専攻、² 低温物質科学研究センター)

磁気共鳴映像法 (MRI) は磁場勾配下での磁気共鳴スペクトルの解析から非破壊的に被検体の画像の構築 (空間情報) を行う方法であり、医学の分野において有力な診断技術をして広く普及している。特に最近では Functional MRI という細胞の機能に比重をおいた可視化技術の利用が活発に行われ、MRI の有力な特徴としてクローズアップされている。しかしながら、MRI の空間分解能は通常の場合高くなく、微細構造の可視化を目的とした MRI (顕微鏡) においても概ね 10 ミクロン程度の分解能に留まっているのが現状である。本講演では、超強磁場や超強磁場勾配、極低温環境などの極限技術を駆使し、ナノスケールの分解能を有するナノスケール MRI 顕微鏡の開発について報告する。まず、京都大学でこれまで行って来た超低温の MRI 顕微鏡の現状とその応用例 (2 液混合溶液の相分離界面の形状、空間的に非一様なスピン緩和機構、磁区構造の成長) などについて示し、MRI 顕微鏡が単なる非破壊非侵襲の 3 次元の構造可視化にとどまらず、多彩な磁気情報 (スピン緩和係数 T_1 、 T_2 、拡散、流れ、化学シフト等) の空間分布を画像化することが出来る事を示す。ついで、現在の MRI 顕微鏡技術を改良し、(1) 試料温度に関する極限状態に加えて、(2) 超強磁場環境、超強磁場勾配下での MRI、(3) NMR 信号検出コイルの縮小化と、計測器等の極低温環境下設置による信号雑音比の最適化、(4) 汎用性の向上のための試料の 3 軸方向の移動・回転の高精度位置制御と操作性向上と分解の限界 (サブミクロン) について調べる。細胞内組織の外部刺激に対する反応や血流の制御可視化等の生物物理への応用の可能性について述べる。

T. Mizusaki : Development of Magnetic Resonance Imaging Microscope and Visualization of Magnetic Information in Space

1SB52

蛋白質フォールディングの強力なドライビングフォース

○木下 正弘 (京大・エネルギー理工)

天然の蛋白質は、主鎖や側鎖が密に充填された極めてコンパクトな構造に常にフォールドする。それに伴う膨大な構造エントロピー損失を補償する因子として、分子内水素結合や塩橋の形成 (因子 1)、疎水性側鎖の埋没 (因子 2) などが提案されている。しかし、因子 1 は脱水和という大きなペナルティを伴う。因子 2 は、疎水性原子と親水性原子がかなり不規則に分布しているという蛋白質のヘテロな特性のため、極性の高い主鎖の埋没は避けられず、極性側鎖や荷電側鎖をも道連れにしてしまう。要するに、両親媒性分子が親水性部位を完全に露出させつつ疎水性部位を埋没させることができる、ミセル形成の場合とは本質的に異なる。よって、これら自体は強力な因子にはなり得ない。本研究では、「水分子の熱運動が蛋白質をフォールドさせる」という新しい視点に立ち、3 次元積分方程式論を用いてモデル蛋白質の水和自由エネルギーを計算する。その結果に基づき、水の並進エントロピー利得こそが、フォールディングの強力なドライビングフォースであることを提案する。また、「疎水性」の意味について考察し、小さな溶質ではその周りの水の構造化による回転エントロピー損失 (これが従来の疎水性の解釈) が支配的であるが、大きな溶質では水の並進エントロピー損失が支配的であることを示す。蛋白質の水和特性を低分子のその単純な延長で考える従来法は見直す必要がある。蛋白質が大きいことおよびヘテロな特性を有すること、水分子が小さいこと、さらに塩 (NaCl) の存在で静電相互作用がしゃへいされることが、水の並進エントロピー効果を重大化している。蛋白質の高次構造形成、蛋白質の生体膜中への貫入、分子認識など、生命現象の発現に関連するプロセスには、生体分子系の大きなエントロピー損失を伴うが、水の並進エントロピー利得がその大部分を補償するものと考えられる。

M. Kinoshita : A powerful driving force in protein folding

1SB51

蛋白質のフォールディング機構

○桑島 邦博 (東大院・理学系)

蛋白質のフォールディングは、遺伝情報から生物機能が発現される過程の最終段階であり、生命現象のもっとも基本的な過程である。一方、蛋白質のフォールディングに必要なすべての構造情報はそのアミノ酸配列中に含まれており、天然構造は蛋白質分子とまわりの水を含んだ全系の熱力学的最安定 (自由エネルギー最小) 状態でもある。このように、蛋白質のフォールディング現象は生命現象と物理化学現象の境界に位置するものであり、蛋白質フォールディングの研究は学際的な性格を持っている。

蛋白質のフォールディング機構を物理化学的立場から解き明かす上で、現在、(1) 蛋白質の熱力学的安定性やフォールディング速度過程に関する実験的な研究結果を、いかに計算機シミュレーションで再現し、フォールディング反応の原子的詳細を明らかにすることができるかが重要な課題となりつつある。また、(2) 蛋白質のフォールディング速度を決める普遍的因子は何であるか、(3) 蛋白質の細胞内フォールディングに関わる分子シャペロンとの関係、なども重要な問題となっている。ここでは、これらそれぞれについて、最近のわれわれの研究結果を報告する。

K. Kuwajima : Folding Mechanism of Proteins

1SB53

タンパク質のフォールディングにおける溶媒クラスターの役割

○山口 敏男 (福岡大理)

タンパク質は両親媒性物質であり、アミノ酸残基の親水性-親油性バランス (Hydrophilic - Lipophilic Balance, HLB) により α -ヘリックス構造などの 2 次構造、ひいては高次構造が決まる。また、アルコール添加・温度や圧力により変化する溶媒の HLB の変化も、タンパク質の構造形成に影響を与えると考えられる。我々は、従来タンパク質のフォールディング機構が必ずしも十分に説明できていない要因は、溶媒水分子クラスターのマイクロ・メゾスコピック構造とタンパク質の溶媒和構造が統一的に十分に明らかにされていないことにありと考えている。講演では、タンパク質の変性によく用いられているトリフルオロエタノール (TFE) を始め、種々のアルコール (メタノール、エタノール、ヘキサフルオロイソプロパノール HFIP) の水溶液について、X 線・中性子回折・小角中性子散乱から得られた分子レベルでのマイクロ構造とメゾスコピック構造を紹介する。また、これらのアルコール水溶液中におけるタンパク質や合成ペプチドの二次構造変化を溶媒クラスター構造の観点から考察する。さらに、水・アルコール中における小ペプチドに適用したレプリカ交換分子動力学計算の最近の結果を紹介する。文献 T. Yamaguchi, Pure Appl. Chem. 71, 1741 (1999); M. Matsumoto, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 68, 1775 (1995); T. Takamuku, et al. Z. Naturforsch. 55a, 513 (2000); K. Yoshida, et al. J. Chem. Phys. 119, 6132 (2003).

T. Yamaguchi : Role of solvent clusters in protein folding