

コンタクティクス

— 生体情報処理の分子機構 —



徳永史生*

Contactics

— Molecular Mechanism of Bio-Information Processing —

Key Words : Proteins, Bio-information, Contactics, Visual transduction, Molecular device

1. はじめに

人類はここ50年ほどの間に、半導体を駆使した高速度高機能の情報処理系を作り上げた。それに用いられている集積回路は結線幅が100ナノメートルほどに達し、現在さらにそれを越えたナノスペースマシンの実現が叫ばれている。ところで生物は38億年ほどの歳月を掛けて、驚くほど精巧なシステムを作り上げてきた。それは蛋白質というナノメートルの大きさの機能性素子を用いた、細胞内やさらに狭いオルガネラスペースでの情報処理系である。そして高集積度、高信頼性、低エネルギーコストを実現している。ここではこの生物の系をまねた21世紀の工学の可能性を考えてみたい。

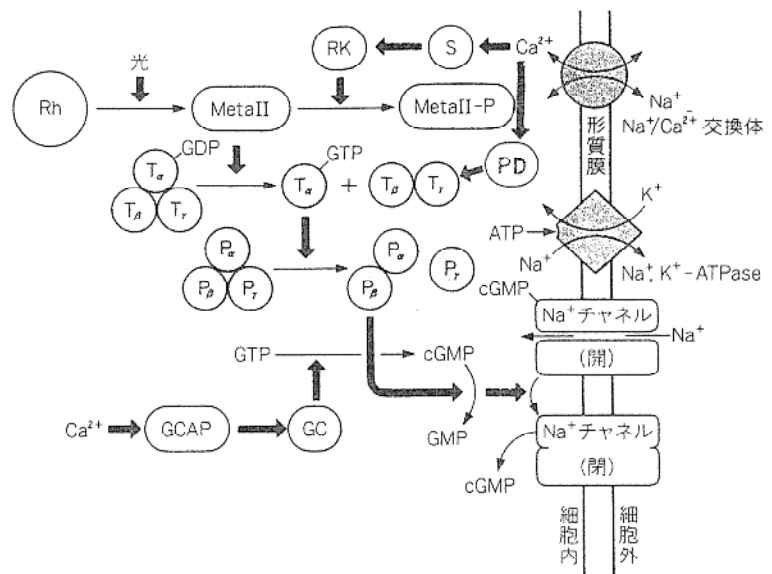


図1 視細胞内情報伝達の模式図。
Rh: ロドプシン, Meta II: メタロドプシン II, Meta II-P: リン酸化型メタロドプシン II, RK: ロドプシンキナーゼ, T: トランスデュースン, P: ホスホジエステラーゼ, S: Sモジュリン, PD: ホスデュースン. 太い矢印⇨は作用を, 細い矢印→は反応を示す。

2. 生体情報処理系の例としての視細胞の光電変換システム

生体情報処理系として最も研究が進んでいる

のは、脊椎動物の眼についての研究であろう。眼に入った光は、網膜で神経の信号に変換されて脳に送られる。光信号は視細胞で電気信号に変換される(光電変換)。そこでは機能性蛋白質が効率よく働いており、高感度、高信頼性定、低エネルギーコストで変換している。視細胞における光電変換機構について眺めてみる(図1)。視細胞外節は特に光をよく吸収できるように分化しており、生体膜からなる膜が幾重にも折れ畳まれた構造をしている。その膜中に光を吸収する視物質がある。視物質は色素タンパク質で、発色団(補欠分子)としてレチナール(ビタミン

* Fumio TOKUNAGA
1944年8月25日生
大阪大学理学部生物学科卒業
現在、大阪大学大学院、理学研究科、宇宙地球科学専攻、極限生物学、教授、理学博士(大阪大学)、生物物理学
TEL 06-850-5499
FAX 06-850-5542
E-Mail tokunaga@ess.sci.osaka-u.ac.jp



Aアルデヒド)を含んでいる。レチナールには炭素・炭素の二重結合が連なった共役二重結合系があり、そこにある π 電子が光を吸収する。視物質の色は桿体の視物質であるロドプシンで500 nm 付近、錐体の視物質で340 nm 付近から640 nm 付近までわたっている。これらの吸収極大波長は、一部は発色団の修飾と多くは蛋白質オプシンの発色団近傍のアミノ酸残基の違いによって決まっていると考えられている。

脊椎動物の視物質は光を吸収すると、室温ではレチナールがオプシンから離れ、色が消える。視物質の退色過程で中間体メタロドプシン^{II}は、トランスデューシン(T_α , T_β , T_γ の三量体)に作用して、 T_α と T_β , T_γ とに分離させる。トランスデューシンは細胞内情報伝達に働くGTP結合蛋白質(G蛋白質)の1種で視細胞特異的な蛋白質である。三量体の T_α にはグアノシン二リン酸(GDP)が結合しているが、分離した T_α ではグアノシン三リン酸(GTP)に置き変わる。 T_α のN末端はミリスチン酸などの脂肪酸が翻訳後修飾で付加しており、三量体形成などに重要な働きを持っている(図2)。また T_γ のC末端近傍のシステイン残基は翻訳後修飾でフェルニル化され、C末端はメチル化されている。これらの脂肪酸修飾がなされていないと、生理活性がない。GTPを結合した T_α はホスホジエステラーゼ(PDE, P_α , P_β , P_γ の四量体)から、活性を抑えている P_γ サブユニットを引き離し、10倍程活性化する。PDEは環状グアノシン一リン酸(cGMP)をグアノシン一リン酸(GMP)に加水分解する酵素である。視細胞内節の形質膜にはNa/K-ATPアーゼがあり、ATP加水分解のエネルギーを使ってNaイオンを細胞内から汲み出している。外節の形質膜のNaチャンネルはcGMPが3分子結合すると開き、Naイオンが細胞内へ流入する。PDEの活性が上がり、

cGMP濃度が低下するとNaチャンネルに結合していたcGMPが離脱し、Naチャンネルは閉じられる。その結果、Naイオンの流入は止まり静止状態で視細胞内の電位(-30 mV程度)がさらに数10 mV下がる。これが視細胞の興奮と呼ばれ、電気的信号となる。cGMPはグアニル酸シクラーゼ(GC)が働いてGTPから合成され、供給されている。ロドプシンリン酸化酵素(RK)は、メタロドプシン^{II}になったとき、表面に露出するであろうC末端付近のセリン残基をリン酸化する。そのリン酸化されたメタロドプシン^{II}にアレスチン(48K蛋白質)が結合して、G蛋白質を活性化出来なくする。これによりメタロドプシン^{II}からの信号は停止される。

非常に明るいところや、非常に暗いところに移ったとき、はじめはよく見えないがしばらくすると見えるようになる、いわゆる順応という現象がある。これには2から3時間かかる視物質の再生が関係した光化学的順応と5~10分以内に完了する速やかな神経的順応がある。視細胞形質膜にはNa/Ca交換体があり、またNaチャンネルはCaイオンも通すので、暗状態では細胞内Caイオン濃度が高くなっている。他方明状態では低くなっている。Sモジュリン(S)はCaイオン濃度依存的にロドプシンキナーゼ活性を制御しメタロドプシン^{II}のリン酸化に影響を与えて、活性化されるトランスデューシンの量を変化させる。そしてPDEを通して加水分解されるcGMP量を制御している。また、グアニル酸シクラーゼ活性化タンパク質(GCAP)はCaイオン濃度に依存してグアニル酸シクラーゼの活性を調節して、合成されるcGMP量を変える。このようにしてSモジュリンとGCAPはCaイオン濃度によって間接的cGMP濃度を変化させ、最終的にはNaチャンネルの開閉量を制御し、光信号に対し最もよく電気信号が出るように制御している。

3. 蛋白質の本質的役割

以上のように視細胞における光信号→電気信号変換においては、十数種類の蛋白質がシステマチックに働いている。個々の機能性蛋白質に目を移すと、それは他の蛋白質あるいは低分

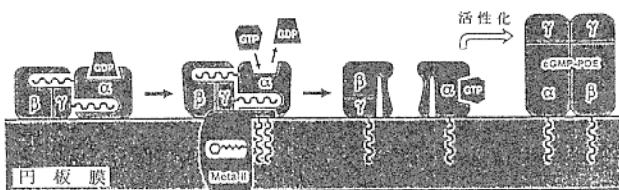


図2 視細胞外節円板膜における光情報変換の模式図

子と接触し、構造変化し、自己の構造を変化させ、機能性部位の構造を変化させ、機能変化を生んでいる。例えば、ロドプシンは光と相互作用することにより、構造変化し、トランスデューシン($T_\alpha, T_\beta, T_\gamma$)と相互作用できるようになる。相互作用したトランスデューシンは T_α と T_β, T_γ とに解離する。 T_α はホスホジエステラーゼ($P_\alpha, P_\beta, P_\gamma$)と接触し P_α, P_β と P_γ に解離させる。ここで、最も重要なことは分子と分子が相互作用し、その相互作用したことが、分子の構造変化を引き起こし、分子の別の部位の構造変化を引き起こして低分子と、あるいは他の蛋白質と相互作用できるようになることである。即ちここで最も重要なことは相互作用すること、即ち接触(Contact)することである。この時相互作用する度合は化学量論的であり、それぞれの濃度に比例するはずである。今AとBとの相互作用を考えると、 $A + B \rightleftharpoons AB$ と表せ、濃度を[]で表すと、相互作用の度合いはABの量、即ち[AB]と考えて $[AB] = K[A][B]$ 、(K:結合定数)と表せる。溶液状態では単純にそれぞれの濃度で式を考えられるが、視細胞の光電変換にかかわる蛋白質ではそれほど単純ではない。それらの蛋白質はパルミチン酸やミリスチン酸による脂肪酸修飾を受けており、構造変化に伴ってそれが蛋白質の内に入ったり、外に出たりする(図2)。脂肪酸は生体膜成分であるので、蛋白質から突き出した脂肪酸は生体膜に突っ込み、蛋白質が生体膜表面に止められる。従って、ある場合には[A],[B]は実質上大きくなり、相互作用する確立が非常に上がることになる。この機構が生体中の情報変換の高集積度、高信頼性、低エネルギーコストの実現に大いに貢献している。以上のように生体情報処理では分子どうしの相互作用(接触)が基本にある。このような系をコンタクティクス(Contactics)と名付けている。

4. 実現に向けて解決すべき課題と現状

情報処理系を上を示したような系で構成するためには、各パーツにあたる蛋白質を作らなければならない。蛋白質は20種類のアミノ酸が

1次につながったものである。遺伝子はこのアミノ酸の並び方のみを指定している。生体中ではそれが色々な働きをするように立体的に折れ畳まれる。どのようなアミノ酸配列がどのような立体構造を作るのかは現在よく分かっていない。しかし最近蛋白質の立体構造解析が急速に進展しており、機能性部位の構造とアミノ酸配列との相関についての知識が多く得られてきている。また放射光を使った、蛋白質の作動中の構造変化の解析も始まっているので、目的の機能を持つ蛋白質をデザインできるようになるのも時間の問題といえよう。

次にデザインして作った蛋白質素子をうまく相互作用できるように配置あるいは並べる技術が必要である。これにはやはり2次元結晶を形成する蛋白質バクテリオロドプシンが利用できる。または脂質小胞に閉じこめるという方法が可能であろう。次に外部からの情報の読み込み、読み出しについては光を用いることが可能と考えられる。

以上のように人工設計蛋白質素子によるナノスペース情報処理回路作成の可能性がある。紙面の都合で、可能な具体的素子、目的の演算回路に即した可能な機能性蛋白質、可能な素子配列方法、エネルギー導入と見積もり、読み込み読み出し方法などについては割愛してしまったが、いずれかの機会に詳しく述べたい。

参 考 文 献

- 1) 徳永史生(1993)ナノメーター単位で任意にものを並べることができるか。生産と技術, 45(1), 46-49.
- 2) 徳永史生(1993)感覚受容システム。蛋白質・核酸・酵素, 38(7), 505-517.
- 3) 徳永史生(1995)視覚・分子生理学ノート(中村隆雄, 山本泰望編)pp19-39, 学会出版センター.
- 4) 徳永史生(1995)光受容の分子機構, 光と人間の生活ハンドブック(佐藤愛子, 利島保, 大石 正, 井深信男編)pp2-10, 朝倉書店.
- 5) 前田章夫(1996)視覚のメカニズム, 裳華房