

Q1. 何故生物はself-oscillationする必要があるか
太陽光への引き込みではいけないのか

A1. self-oscillationは2つの安定状態(KaiCであれば比リン酸化/リン酸化状態)を行き来するdynamic stabilityを持ちます。そうすると外部刺激によるゆらぎ(温度変化や他分子濃度の増減)をキャンセルして(動的に)安定化することができるので、体内調節の機構として適しているのだと思います。

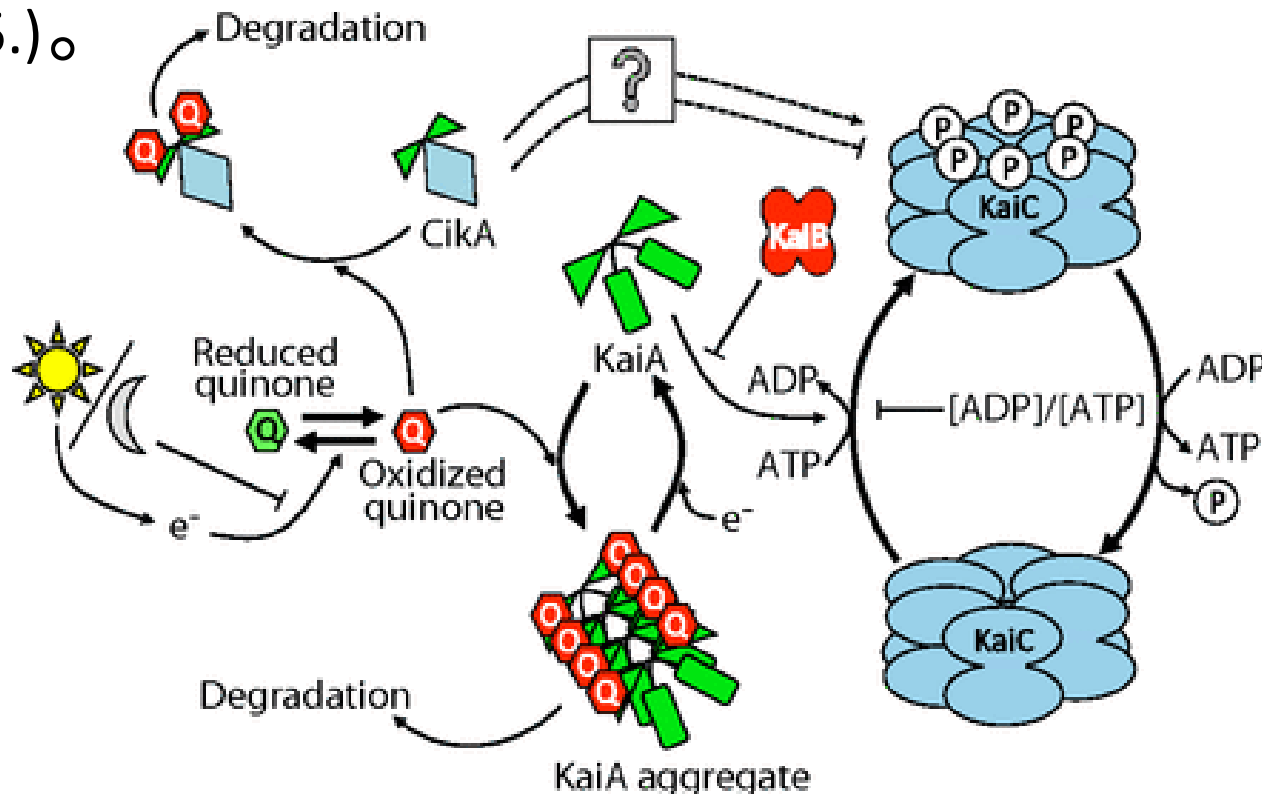
Q2. 集団としてのoscillationはどう説明するの？

A2. KaiC hexamer間でのモノマー交換が重要であることがわかっています(app.1-3参照)。

Q & A

Q3. KaiCは時計タンパク質の一種ですが、光調節もここに関与しているのか

A3. Vitroでは関係しません。Vivoでは下図のような機構で光が関与することが報告されています (PNAS, 2012, 109, 17765.)。



Q4. 各モノマーのC2部位はお互いに独立している？

A4. 同期についての論文によると、隣接モノマー間での位相引き込みを仮定していますので、おそらくC2部位の修飾状態はお互いに何らかの相互作用をしていると思われる。勉強不足でわかりません。

Q5. 化学反応で振動させたい場合にBZ反応のような既存の系を活かすことはできるか。

A5. オリジナルの振動系(BZ反応)をmodifyした振動系はたくさんの変種があります。

例えばメタルをRuに変え、redox activeリガンドを用いて光応答性にすることで振動のタイミングなどを自由に操ることができます。

ただ、新しい振動系を立ち上げることが次の大きなステップだと思います。

Q & A

Q6. 振動を医療に適用するとして、再生医療のほう
が先に実現してしまいそう？化学分野での技術進展
を加速するmethodologyはどのようにあればよいと思
う？

A6. 振動を用いる場合には外科的な操作が不要なの
である程度の住み分けは可能かと思います。

化学分野を加速するためには、おいさきさんがまず
ベンチャーを立ち上げるところからだと思います。

Q & A

Q7. 有機化学においてこのような修飾・脱修飾システムは今あるのか？またどのような結合生成が重要になると思うか？

A7. 僕が知る限りありません。惜しいもの、転用できそうな(気がする)反応はたまに見かけるので、あとは分子デザインをしっかりと行えるかどうかかなあと思います。

使用する結合(または反応)の種類は分子デザインに適したものを選ぶべきで今のところあまりアイデアはありません。

Q8. simulation studyで得られたシステムは生体応用以外にも何か応用先がありますか？

A8. 僕としては理学的な意義が一番大きいと思っています(生命現象の理解への寄与(Q12)、とか)。生体医療材料への応用を目指している研究を除くと、視覚的なおもちゃになりえますね(BZとかは化学演習によく使われます。)

Q9. 生体内で、ほかのoscillationの仕組みはどうなっている？

A9. 今のところ発見されているほぼ全ての振動系は feedback mechanism です (app. 5 参照)。
具体的なメカニズムを考えていくとそれぞれの系にかなり個性があって一概には言えません。

Q10. 12時間周期を早めたりすることはできるか？

A10. 例えばこのKaiCの系では温度保障性という性質もあって、温度をあげただけでは周期は変わりません。タンパク質の構造を改変すればもちろん周期をいじることは可能だと思います。

また、KaiCではありませんが、名古屋大の伊丹先生が小分子を用いて概日周期を変化させる分子群を見出しています。

Q & A

Q11. Feedback typeのほうがchemistにとってaccessし易いということはないでしょうか？

A11. 十分に考えられます。勉強中です。
ただこちらのほうが複雑でデザインに求められるセンスのファクターが大きいような・・・

Q & A

Q12. 有機化学が振動する、ということが達成できたとしてどのようなoutputが得られたら大きなインパクトになるのか？

A12. 振動現象をもう少し大きな枠組で考えると、ノーベル化学賞を受賞したプリゴジンが提唱している「散逸構造」の一分野になります。

通常有機化学が熱力学的な(静的な)安定状態を扱うのに対して、この分野は(動的な)安定性を対象とします(今回のKaiC oscillationは非リン酸化・リン酸化を行き来するdynamic stabilityを持ちます)。

振動する化学反応系を自由にデザインできるようになることはこの分野の発展に寄与し、化学だけでなく生命(動的な安定性を持った個体)の理解につながると思っています。

Q & A

Q13. KaiCはリン酸化ですが、ほかの振動するタンパク質だとどのような化学反応を用いていますか？

A13. 現在発見されている中で最も多いのは、**遺伝子発現によるタンパク質合成(アミノ酸合成)**と、**ユビキチンなどによる分解経路(加水分解)**によってタンパク質濃度が振動する系だと思います。

KaiC以外では、グルタチンの酸化還元酵素である Peroxiredoxinの酸化状態が概日周期に連動して振動することがわかっています(生物の全ドメイン、すなわち真正細菌、古細菌、真核生物を通じて保存! *Nature*, 2012, **485**, 7399.)。

僕が知っている遺伝子が関与しない系はこの2例です。

Q14. アロステリックサイトを用意して別の部分の修飾・脱修飾、というのでもいける？

A14. 2箇所での修飾部位・2つの触媒を考えるよりデザインすべき部位は減らせるので魅力的だと思います(機構的にも面白い)。

メカニズムの的には可能だと思うので考えてみます。