

## 巻頭言「化学の見方と物理の見方」

タンパク質動態研究所所長 遠藤斗志也

いまから半世紀近く前、学部4年で卒研のために研究室(宮沢辰雄教授)に配属されたとき、研究室はNMRの「ランタニドプローブ法」を使った生体分子の分子構造の研究に取り組んでいた。常磁性の3価ランタニドイオンが生体分子の特定部位(カルボキシル基やリン酸基)に配位すると、ランタニドイオンの常磁性によって周囲の核のNMRシグナル(緩和時間や化学シフト)が変化し、この変化はランタニドイオンと核との距離や方位角に依存するため、構造情報が引き出せる。問題は分子が1つのコンホメーションに固定されている場合は簡単だが、分子がフレキシブルな場合は話が複雑になることである。分子がフレキシブルな場合は、考えられる様々なコンホメーションについて、それらの存在率を仮定してNMRシグナルの緩和時間や化学シフトの変化を計算し、計算値が実測データによりよく合うように、存在率と分子構造のパラメータを逐次改善していくことになる。この場合、分子が1つのコンホメーションに固定されていると仮定して「平均構造」を求めてしまうと、現実の分子の構造のあり方を反映しない、意味のない構造が得られてしまう。こうした解析は回転異性体の発見者である東大理学部化学教室の水島三郎教授の流れを汲む宮沢研ではごく自然な流れであったが、世の中ではそうでもなく、オックスフォード大学の生体分子のNMR解析のパイオニアとも言うべきグループでさえ、平均構造を求めようとする間違った解析をしてしまっていた。そんなわけで個人的には、学部生の頃から生体分子はフレキシブルであるのが当たり前であり、そうした揺らぎを考慮して構造を理解しなければならないという考えが、研究の基本的姿勢として身につけてしまった。これはタンパク質の様な巨大分子でも同じで、全体の大まかな構造はネイティブな構造として理解できるとしても細部の構造は揺らぎを考えないといけなわけである。

平均構造ではなくさまざまなコンホメーションの存在率を考えるというのは、分子がたくさん存在することを想定している。従来の分光学では集団の分子しか相手にできなかったから当然のことである。これはアボガドロ数の分子を取り扱う「化学的」な見方とすることができる。ところが1980年代くらいから1分子を見る1分子計測法が登場して、生命科学に大変革が起こった。多数の分子の平均値や存在率ではなく、1分子のふるまいを長時間にわたって高い時間分解能で追跡するこの計測法は、生体分子を「生物分子機械」として理解しようという、いわば「物理的」な見方を可能にした。しかし分子レベルで考えた場合、化学の世界でも従来の生化学でもあたりまえであった平衡定数のもとより、ギブスエネルギーやエントロピーといった熱力学的概念はどうなるのか・個人的には当惑することだらけだった。幸いネイティブ状態と変性状態の二状態転移を行うタンパク質

は、両者が同数存在する変性中間点(熱変性の変性温度など)では、一分子計測では時間とともにネイティブ構造と変性構造の間をジャンプする様子が観察され、従来の分光学で得られるタンパク質の集団平均は、一分子計測においては長時間の時間平均と同等と考えればよいことがわかって、つじつまが合うこととなった。当初の一分子計測は、実際には分子そのものを見るのではなく、分子につけた大きなプローブの観察を通して分子のふるまいを見るものであったが、やがて分子に結合した小さな蛍光色素を一分子レベルで観察したり、高速原子間力顕微鏡で分子のおよその形を観察する方法が開発され、生物分子機械が動く様子を高い時間分解能で追跡できるようになってきた。さらには細胞内の1分子蛍光顕微鏡観察やクライオ電子線トモグラフィにより、細胞内の1分子のふるまいの時間変化や1分子の構造状態を見ることも可能になりつつある。

今日では生化学的実験による分子集団の機能解析で得られた知見と1分子計測による分子のふるまいの知見を合わせて、生体分子が動き、働く様子を記述し、そのメカニズムを考えることができるようになってきた。こうした理解は、特に「動くこと」が仕事の分子モーターの研究分野で進んでいる。マクロの世界の機械と同様にタンパク質の構造変化と動きが共役する「パワーストローク」と、熱的な構造揺らぎの中から方向性をもった揺らぎだけを取り出すことで動くミクロの世界ならではの「ブラウニアンラチェット」、モーターを動かす原動力となるATP加水分解反応とモーターの仕事が1対1できちんと共役する「タイトカップリング」とそれらが共役せずに1分子の加水分解での動きの大きさがバラバラになる「ルースカップリング」といった、様々な対立する概念やメカニズムが議論されてきた。こうした議論は、タンパク質の膜透過(サイトゾルで作られたタンパク質がオルガネラ膜を通過してオルガネラ内に入るなど)やタンパク質をほどこいて分解する装置(プロテアソームなどのATP依存性プロテアーゼ)においても有効で、膜透過や分解装置におけるモーターの実体、基質の膜透過やアンフォールディングの原動力やメカニズムを考える際に、大いに参考になる。ただ、分子モーター分野のこれらの議論が、測定法の技術的進歩や研究の進展により、どのように進み、コンセンサスが形成されてきたのかは、分野外の人にはなかなかキャッチアップしにくかった。

そこで今回は直線的に動くリニアモータータンパク質を代表するミオシンと回転モータータンパク質を代表するATPシンターゼについて、それらが動いて働くメカニズムが現在どのように考えられているのか、高速原子間力顕微鏡のパイオニアである安藤敏夫さんとF1-ATPアーゼの回転を世界で最初に観察した吉田賢右さんをお招きして、2つの鼎談で詳しく伺うことにしました。

た。かなりマニアックな内容ではありますが、最新のモータータンパク質の作動機構の理解はどうなっているのか、他では見られない突っ込んだ議論をすることができたと思います。また、この2年間新型コロナウイルスの感染拡大により、動態研としてのイベント企画などができませんでしたが、今年に入ってから、「小胞体ストレス研究会記念大会」(本研究所の潮田准教授が大会長)を動態研として共催いたしました。2回の延期を経ての執念の開

催でした。本年報は2021年度の年報となりますが、充実した内容をホットなうちにご報告の方がよいと思い、今回の年報でその開催レポートを掲載することにしました。鼎談企画とともにお楽しみいただければと思います。

(2022.9.29)