

その後

吉田賢右

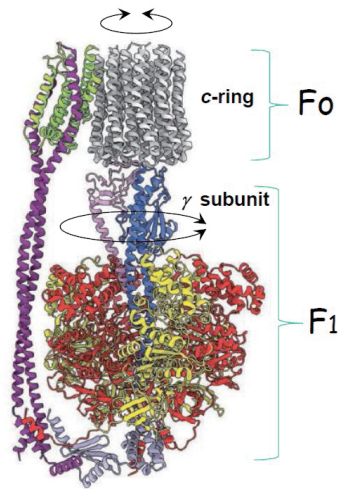
7年前の2014年、私は京都産業大学（タンパク質動態研究所）の研究室を閉じ、私の実験科学による研究は終わった。その後、自分の狭い研究分野から多少自由になって、気の向くままにジャーナル（の abstract と figures）を読みながらあれこれの知的探索を楽しんでいる。以下、そのいくつかをまとめてみる。

1. 我が亡き後に・・・

7年前、私たちの研究はどこまで到達していたか、残された課題は何か、そしてその後なにが解明されたのか（されなかったか）、メモしてみた。（👉）会心の発見、（😞）あれっという期待と違う発見、（?!）重要かどうか未知数の発見、（☆）他グループの発見。

1-a ATP合成酵素・・・酵素学の完成

この巨大な膜酵素は、地球のあらゆる生物に存在し、呼吸・光合成によって形成された膜内外のH⁺勾配を利用してATPを合成し細胞に供給している（逆反応ではATPを加水分解してH⁺輸送する）。膜に埋まったH⁺流駆動のFoモーターにF1が結合している。F1はそれ自身で、120°/ATPごとの回転をくりかえすATP駆動の回転モーターである（👉）。120°は、ATP



c-ringとγ subunitが回転する

Guo et al. Elife 2019; 8: e43128

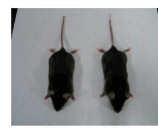
結合/解離で駆動する80°+ Pi解離/結合で駆動する40°のサブステップ回転からなる（👉）。また、この酵素の構成サブユニットの一つが状況によって腕を伸ばすように大きく構造変化し、反応（回転）にブレーキをかけ制御する（👉）。

ところが、京産大時代の研究により、上記のサブステップ回転も、ブレーキも、生物によりさまざまであることがわかってきた（😞 Suzuki 2014, ☆ Zarco-Zavala 2020, ☆ Varghese 2018）。進化する中で、もっとも基本的な構造と機構は維持されているが、生物種ごとに各々の生理的必要性に応じて改訂できる部分の多い酵素だった。すると、制御は生物種ごとに個別に研究

する必要があり、我々が去ったあと、あまり進んでいない。それでも、結核菌のATP合成酵素の研究からは、これに特異的に強く結合し回転を止める化合物（Bedaquilin）が発見され、多剤耐性結核菌の最後の切り札の薬となっている（☆Guo 2021）。

IF1-KO mouse; apparently normal

Nakamura, et al. Biosci Rep 2013, 33(5). pii: e00067



WT KO

However,

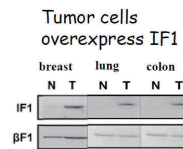
Transformed fibroblast cells from IF1-KO mouse did not develop cancer in nude mice.



Facceda, Nakamura, Yoshida et al. Cell Rep 2017; 18, 1869-83

normal

- breeding
- growth
- body weight
- starvation
- motion ability
- tissue anatomy
- mitochondria
- ATP synthase
- ATP synthesis



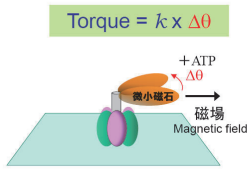
Sanchez-Cenizo et al. JBC. 2010; 285, 25308-13

動物ミトコンドリアのタンパク質 IF1 は、飢餓や酸素不足でATP合成のためのエネルギー（H⁺勾配）が乏しくなるとATP合成酵素に結合し、逆回転（ATP分解）を抑えて（👉）、ATPをむだに消費することを防ぐ。それなら、IF1がないと飢餓に弱いだろうとKOマウスを作ったが、KOマウスにはなんの障害も現れなかった（😞）。ただ最後に、KOマウスはガンになりにくいという可能性を見つけた（?!）。ガン細胞は、IF1を多量に合成している（☆）。ガン細胞は血管造成/酸素が間に合わずもっぱら解糖系でATPを作っているが、そのATPをATP合成酵素が逆反応で分解しないようにIF1で阻害していると考えられる。そこで、IF1に結合して機能を喪失させる化合物を見つければ、それは抗がん剤になるとの期待を抱いた。が、後継研究者は現れず、追究はできなかった（ちょっと残念）。

モーターたんぱく質の機構について、ランダムな熱ゆらぎ運動の一方向選択説（Brownian ratchet）と、ぐいぐい動かす説（power stroke）があった。ATP合成酵素は、ATPで回転を駆動する場合、約40°ごとに回転力がジャンプするpower strokeモーターであることを、自慢したくなるような巧妙な実験で発見した（👉）。かたや、Foについては、原子構造解明（☆Guo 2017）によって、Brownian ratchet motorであることはほぼ確実となった。ATP合成酵素は、原理のちがう2種のモーターが回転軸を共有して接合したものだっただ。

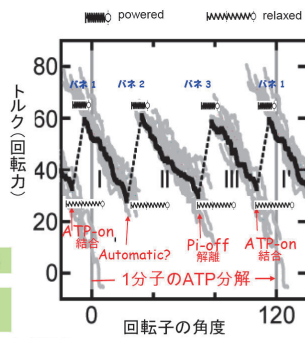
F₁ is a power stroke motor

Saita et al. PNAS, 2015; 112, 9626-31

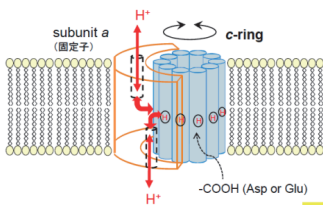


1. どの角度でもトルクが正、働いている
2. 約40度ごとにバネがあってトルクがジャンプする

Good! ~ 40° ≈ Fo-motor step (~ 36°)



F₀ is a Brownian ratchet motor



c-ring は熱揺らぎでぶらぶらと左右に回っている
 H⁺ は2つの出入り口があり、回転ドア方式で自由に出入りする
 膜内外にH⁺濃度差があると、一方方向に回転するmotorとなる

ギアチェンジのできるモーターだった!

c-ring を構成するサブユニットの数 (= 1回転で運ぶH⁺の数) が生物種ごとに違う

ウシ(ヒト)	3 ATP : 8 H ⁺
酵母	3 ATP : 10 H ⁺
細菌	3 ATP : 10 ~ 15 H ⁺
葉緑体	3 ATP : 14 H ⁺

ATP 合成酵素の初めての単離からスタートして40年、私が研究現場を離れるころにこの酵素の酵素学はほぼ完成した。全体構造の解明も、20年間の結晶化の骨折り損の末に、クライオ電子顕微鏡のグループに試料を送ったらあっさり決まった (☆Guo 2019)。

もう、個別の酵素学の時代は終わったのだ・・・

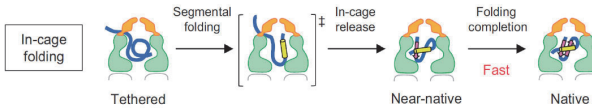
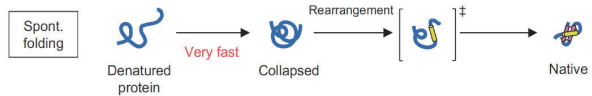
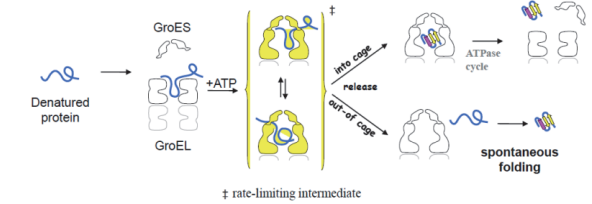
1-b 分子シャペロン・・・不本意な終わり

内部空洞 (カゴ) に変性タンパク質のポリペプチドのヒモをとりこんで立体構造への折りたたみ (folding) を補助するシャペロン (細菌の GroEL-ES) の研究は、苦い終わり方だった。カゴには外部に通じる隙間がいくつかあり、ヒモは隙間に可動的に繋留された状態 (dynamic tethering) で部分的 folding が進み、最後に繋留できる自由なヒモ部分がなくなりカゴの中に放出されて全体の folding が完成するという結果を得た (👍)。繋留されたヒモの一部は隙間から外に顔をだすし、全長が外に逃げ出す場合もある (👍)。

変性タンパク質は生理的な溶液条件では自分で folding する (spontaneous folding)。その時に、まずヒモは小さく不規則に丸まって揺らぎの多い毛玉ようになる。毛玉の中でたまに出現する動きの自由な部分から folding する。しかし、ヒモが繋留されると全体が毛玉になることはできず、自由な部分が多いので、そこから部分的な folding をする、それを繰り返す、というのが繋留の意味だろう (👍)。

シャペロニン (GroEL/ES) の folding 援助

Motojima et al. EMBO J 2010, BBRC 2015, JB 2018



細菌のシャペロニン GroEL/ES: tether, segmental folding, in-cage release

Motojima et al. J Biochem. 2018; 164: 369-79.

これは、「変性タンパク質は完全にカゴの中に閉じ込められて自由な分子として folding している」という学界の大御所たち (米国の A. Horwich、ドイツの U. Hartl) の教科書モデルと違っている。彼らがどこでまちがったか (実験は正しいが解釈が間違っているのである)、そこもやんわり指摘した。しかし、大御所とその門下はどうしても私たちの実験を認めなかった。誰がやっても簡単に再現できるのに・・・ (たとえばカゴのフタは閉まっているのに中のヒモが外に逃げ出すことは、ゲルろ過すればすぐわかる)。学会で私が発表しても反論も質問もないから論争にもならない。しかし、私たちの major journal 投稿は rejection の連続だった。そのうちに、大御所門下の一人 (J. Frydman) が、動物のシャペロニン (TRiC) では、ヒモはカゴのふちに結合しながら folding が進む、ということを見出した (下図、リングを上から見た図) (☆Joachimciak 2014)。私たちの結果とほぼ相同ではないか。それでも私たちの繋留モデルは無視されたままで、教科書のシャペロニンの作用機構モデルは今でも問題のあるままである。



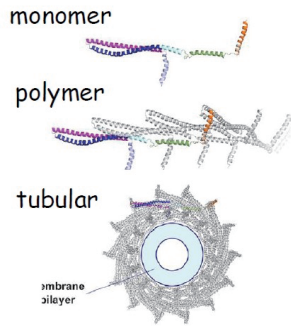
動物のシャペロニン TRiC: tether, segmental folding, in-cage release

Joachimciak et al. Cell 2014; 159, 1042

もう一つ、最近号の Cell 誌 (July 8, 2021) になんと3報続けて載った論文が、昔、私たちが論文1つで通り過ぎたあるタンパク質が実は流離異種だったことを報告していて、「うーん」と感銘したので、記しておきたい。好熱菌の ATP 合成酵素を大腸菌で大量発現すると、分子量 2.5 万のタンパク質も大量に合成誘導される。調べてみると、PspA というタンパク質で、ATP 合成酵素の大量発現で障害をうけた膜を直していた。さらに、PspA

は水溶性タンパク質であるが、多量体ポリマーとして精製され、膜脂質に直接結合し、エタノールなどに触れた脂質2重膜のイオンの漏れを抑える能力を持つことがわかった (👍 Kobayashi 2007)。膜にべたべた結合して膜を修復するタンパク質など聞いたことがなく、興味はあったが、それ以上の追及はしなかった。Cell誌の論文では、

PspA, membrane chaperone



Liu et al. Cell 2021; 184, 3660-73

PspA ポリマーは曲率の違うさまざまな大きさのリングをつくることができ、膜の表面に結合することが低温顕微鏡などで示されている。PspA は膜の融合や分離や修復などの機能をもつ、いわば生体膜の形態変化の producer であり (膜シャペロン) であり、あらゆる生物に分布する重要タンパク質 (ESCRT-III family) の細菌バージョンだった。論文を見ると、PspA は ATP 加水分解活性があり、それによってモノマーからポリマーになる、とある。そういえば、我々の実験でも、精製ポリマーを尿素変性してからまた folding させると、モノマーのまま度々2度とポリマーにならなかった。あの時、ATP を加えてみればよかった。

2. 新型コロナの感染防御・・・evidence-based policy

パンデミックが発生し無数の論文と情報があふれた。私は、我知らずのうちに科学者の目 (論文の査読者の目) で感染とその防御の方法について学術論文を読んでいた。

まず気がついたのは、「専門家」の単純な間違いである。例をあげると、始めのころ、マスクの有効性を疑う発言をする専門家もいた (WHO まで!)。マスクの網目が大きすぎる、とか、呼吸には有効だが吸気にはどうか、とか。しかし、マスクを通る空気は乱流だし揺らぎもあり、ウイルスを含む唾飛沫はマスクの繊維に衝突して吸着されるだろう。実際、有効性は実験で示された。

世界と日本のクラスター感染の分析論文から、「集まって歌う、食べながら喋る、飲みながら喋る」(それと、くしゃみ、せき) ときに感染が起きていることがわかる。要するに、唾の飛沫 (半乾きになった飛沫核) を吸い込むことで感染が起きている。静かに呼吸しているだけなら唾は飛ばないから、三蜜でも感染はおきないだろう。 μm 単位のエアロゾルの体積ではウイルスはほとんど含まれていないから、いわゆる空気感染はおきていないだろう。また、確実に接触感染だと言える報告を私は知らない。スチール表面に付着したウイルスが何時間生き延びた、などの論文はよく

読めばまったく日常には起こらない感染条件であることがわかる。手洗いをせよ、という。やらないよりいいだろう。しかし、手洗いでは感染は防げない。こういう evidence に基づいて考えれば (evidence-based policy)、現行の防御政策は、ずっと焦点をしぼることができ、みんなが順守できるものとなるはずである。このあたり詳しくは講演したので YouTube で見られる (https://www.brh.co.jp/event_lecture/detail/777)

うまくいけば、現在の蔓延防御策を一変させるかも、という以下の思いつきがある。

唾が感染源である。新型コロナウイルスは脂質膜で包まれているので 50%エタノール中で 1 分で全滅する (複数の実験報告がある)。泡盛で 50%エタノールのものがある。これでまず全員うがい (口の中を洗浄) してから (飲み込んでもいい、消化管からの感染は報告がない)、会食を始めたなら感染は起こらないのではないかな。

誰かにやってほしい簡単な実験

唾液のウイルスを、50%エタノールで絶滅できるか？
絶滅した場合、唾液中に再出現するまでの時間は？

1. 唾液にウイルスを多く含む感染者
10 ml の 50%エタノール or 水で1分間うがい
回収したうがい液のウイルスの数をかぞえる*
2. 水のうがいを10分ごとにくりかえす
回収したうがい液のウイルスの数をかぞえる*

* 培養細胞への感染でもいいが、ヒトACE2を上気道に発現するマウスで感染性ウイルスの定量ができる。PCRもやればもっといい。

3. 人類進化・・・投石によってその類猿人は草原に立った

有史以前のヒトの進化・移動・地域集団の成り立ちについての理解はこの20年で大変な進歩があった。古代ゲノムの解析ができるようになったからである。ヒトが、単線的な純粋系統ではなく、未知の古代人、ネアンデルタール人、デニソワ人と交雑してきたこと、いかなる民族も出アフリカの後たかだか5~6万年前に分岐した地域集団であること、先に移動した集団の後に次の集団が移動してくるなど複雑な過程を経て現在の地域集団が形成されたこと、などがはっきりとわかってきた。次々に発表される論文に感激し、一般向けに日本語で紹介することを考えたが、この分野で活躍している David Reich が「交雑する人類」(NHK出版) という研究の臨場感まで感じられるすばらしい本を書いたので (第一線の研究指揮をしながらよくこの大部の本を書けたと感心)、その気は失せてしまった。今でも新着論文は目を通しているが、最近は、もっと最初期のヒトの進化について考えている。そして、今まで主張する人がいなかった (と思う) 「投石こそ最初期の祖先の生存を可能にした」という説を考えている。

直立二足歩行がヒトの始まり



準備：森林中をぶら下がり移動
肩と腕の回転、手指で握り、まっすぐな背骨と首

- ～400万年前 直立二足歩行
- ～300万年前 石器
- ～140万年前 火の使用
- ～80万年前 脳の急速増大

330万年前、
タンザニアの湿った火山灰の上を、
連れだって歩いた親子がいる・

現代人なみ、ほぼ完全な二足歩行

のちにヒトへとつながる進化の道を進み始めたのは、森林から疎林あるいはサバンナに下り立った二足で直立歩行する類人猿である。直立二足歩行こそ、ヒトにつながる進化を特徴づける最初期の最重要な、他のいかなる生物にもみられない形質だった。では、なぜ直立二足歩行はサバンナに下り立ったばかりの類人猿の生存・繁殖を支えたのか。これには諸説ある。両手が使えるので石器など道具を作れる、重たい脳を支えられる、と言う。しかし、石器製作も脳の重量化も直立歩行開始の何百万年もあとのことである。二足歩行はエネルギー効率的であり、長距離の追跡で疲れた草食動物をしとめることができる、とも言う。しかし、そういう積極的な狩りができるようになったのもだいぶ後のことと思われる。私の思いつきでは、昼に直射日光は主に肩と頭に当たる（4足動物は背も首も）ので肩まで伸びる頭髪だけで日焼けを防げる、両手が使えるので身体のどこでも蚊やアブなど吸血虫（これはアフリカの動物にとっては大問題、ましてや暑さ対策として汗腺を発達する代わりに体毛を失った類人猿にとっては）を追い払うことができる、というのはある程度の利点だったかもしれない。

しかし思うのだが、裸でサバンナに下り立った直立二足歩行動物は、ただちに、何をおいてもまず、猛獣の餌食にならないように、そして、食料を確保しなければならない。それには飛び道具

投石による防衛、獲物横取り、狩り

直立二足歩行で
肩を回転させる 投擲(石、棒)
が可能になった

獣を追い払う(食われぬため)
獲物を横取りする(食うため)

だれかにやってほしい ちょっと危険な 実験

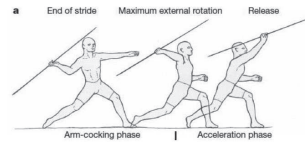
獲物を食うライオン、ハイエナなどに遠くから投石する
肉食獣は、逃げる？ or こちらに向かって攻撃してくる？

だ、と私は考えた。つまり投石（投擲）である。彼らの祖先は、木の枝にぶら下がりながら移動する懸垂移動によって、回転する腕と肩、他の4指に向かい合う親指、まっすぐな背と首、を備えていた。これは、そのまま、石などを高速で投げる動作に使える。

Supporting facts (1)

解剖学：ヒトの投げる動作は、独特で強力

Roach et al. Nature 2013; 498. 483.



腕の回転速度=40 m/秒=時速130 km

筋肉による投げる力は、
全体の半分

肩の靭帯と腱が伸びて
弾性バネエネルギーをためて、一気に放出

ウエストが長く柔軟で、
腕を大きく回転

200万年前のホモ・エレクトスは、現代人のように投げる事ができた

進化の中で、投石という飛び道具を武器に使う初めての大型生物が、サバンナに出現したのである。彼らは、投石で襲ってくる猛獣を撃退し、獲物をしとめた獣を投石で追い払い獲物を横取りすることができて、良質の食料を得ることができただろう。

他の説と同じく投石説もまだ決定的な証拠といえるものはないが、支持的なことはある。ヒトの投擲動作はまったく独特であり、現代の普通の男性でも時速60キロくらいのスピードで投石できるだろう（プロ野球投手は150キロ！）。200万年前の古代人の骨格から、かれらも同様に投石できただろう、という。

また、投石をくりかえせば右か左か、利き腕が生じると思う。

Supporting facts (2)

「利き腕」：投げれば、利き腕が生じる

チンパンジーには利き腕がない

160万年前、前歯の線状痕から右利き

200万年前の石器、右利きの者が作った

石の貯蔵：投石に手頃な石置き場らしき遺跡

期待：投石によって陥没した頭蓋骨の発見 等

検討：サバンナに石はある(あった)のか？

女性は石を投げたのか？

チンパンジーを観察するとかれらに利き腕はないそうだ。発掘された古代人の骨格から利き腕のありなしがわかるかと思っただが、それはわからないという。それでも、歯で皮をなめした時についた歯の線状痕から、160万年前の古代人は右利きとわかった。石器を作るときに削られた石の非対称な形で、作製者が右利きか左利きかわかるそうで、それによると200万年前の石器の製作者は右利きだった。

いくつか疑問がある。サバンナに投げやすい石はあったのだろうか。オーストラルピテクスの洞窟に石の集積所らしきものがあった、とどこかの記事で読んだが、投石用かどうかはわからない。投石は集団で行ったほうが安全で効果的だろう。そうすると、女性も？しかし、女性の投擲能力は男性よりもずっと低い（そうでもない？水滸伝では、女性のつづて名人が敵将を次々と倒す）。なぜ女性に発達しなかったか？サバンナには乾季に耐える根菜があるが、それまでこれを食料とする生き物は少なかった。そこで根菜を採取して両手で運搬する（これも直立二足歩行の利点）

のが女性の役割だったのだろうか。

古代人は初めのうちは自然石を投げていたが、そのうちに尖った石の方が効果があることに気がつき石を加工し始める。石器の製作である。尖った石は肉を削いだり切ったりすることにも使われた。石でなく棒も投げただろう。やがて、棒の先を鋭くして槍を作る、石器を棒に固定して手斧にする、石の矢じりを棒の先端に着ける、と飛び道具は高度化してゆく。そのころになると、獲物の横取りだけではなく、積極的に攻撃して獲物を得るようになる。この時、直立2足歩行の高いエネルギー効率が草食動物の長距離追跡に役立った。さらに弓が発明されて、直立2足歩行の類人猿は地球史上で最強のハンターとなってゆく。

こういう分野ではどうやって論文にまとめるのか、わからないが、もし、将来、「投石によって初期人類は立った」説が認められた時には吉田もそう言っていたと思い出してください。

「投石」から発展

尖った石が効果的 → 石器作製

サルが遊びで「石器」を作る

Proffitt et al. Nature 2016; 539, 85



石と木の組み合わせ → 手斧、槍

手斧は投げやすく命中すれば非常に破壊的

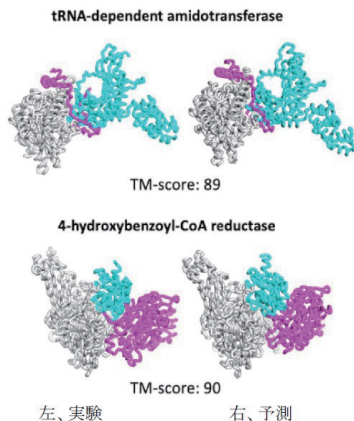
有史時代の投石; 最近まで有効な武器だった

投石機、石打ち刑、ダビデ、つぶて合戦(印地)...

4. 構造予測のその後・・・AIの勝利

3年前のこの年報に私は、アミノ酸配列からのタンパク質の立体構造予測について、molecular dynamics に特化した Anton 計算機 (D. Shaw) と統計力学による安定構造計算 (F. Hirata) に期待すると書いた。しかし、その後、どちらもそれほど展開していないようだ。早断できないが、問題があるのかもしれない。

RoseTTAfold の驚くべき予測力



アミノ酸配列だけから3種のタンパク質の複合体の構造を予測

Baek et al., Science 10.1126/science.abj8754 (2021).

かわりに、この2年でAI (artificial intelligence, 人工知能) による構造予測が飛び出した。この場合、AIとは、要するに膨大な構造データベースからの類推である。Google 傘下の英国の DeepMind 社の開発した AlphaFold2 が2020年の国際コンテストで完全に近い構造でみんなを驚かした。水や脂質との相互作用など考えなくてもいいので、膜タンパク質の構造も予測できる。そして、ごく最近、今度は米国のワシントン大学のグループから AlphaFold2 に匹敵する性能の RoseTTAFold が発表された。驚いたことに、これは2つ (or 3つ) のタンパク質のアミノ酸配列だけから両者 (or 3者) の結合した複合体の構造を、ほぼ正確に予測した (上図、Science, July 15, 2021 から引用)。AI法のいいところは、だれでもアミノ酸配列を入力すれば数十分のうちに予測結果が得られることである。

追記

上記で脱稿して送ったら、すぐに年報発行人の遠藤さんが、さらに最近、Nature on-line (出版前の論文の速報、<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03828-1>) に AlphaFold2 の新しい論文が公開された、と知らせてくれた。この論文を読んで仰天、DNA と言えば F. Sanger の塩基配列決定がゲノムの新しい世界を開いたように、タンパク質の関わる研究の全分野を革新する内容だった。2020年のコンクール優勝以来、AlphaFold2 はなりを潜めていたが、その間に、彼らはヒトのタンパク質 5万種のほとんど全て (!!) を AlphaFold2 で構造予測していたのだ。そうしたら、5万のうち、予測構造に確信のもてるものが約3万、さらにそのうち約2万はもう間違いないと言えるレベルだという (<http://alphafold.ebi.ac.uk>)。そして、構造がはっきり予測できないもののうち相当部分は本当に構造のない天然変性部分だろうという。アミノ酸側鎖の位置までわかるので、構造未知のいくつかのタンパク質を取り上げて構造を予測し、その活性中心の側鎖の配置から触媒作用機構を推定している。計算方法が詳述され、だれでも自由に使えるサイトまで公開された (下記)。

(<https://colab.research.google.com/drive/1LVPSOf4L502F21RWBmYJJYYLDIOU2NTL>) 試しに自分の扱うタンパク質のアミノ酸配列を入力してみたら、ほとんど正しい構造が予測されたという話があちこちから聞こえてきた。

だれかにすぐに始めてほしい研究

1年以内にできたらひよっとすると来年の3人目のノーベル賞かも

$y = f(x)$ は解けた、ならば

逆関数 $x = g(y)$ を解いて欲しい

Y (立体構造) を与えて x (アミノ酸配列) を求める

y: 立体構造
f: folding 関数
x: アミノ酸配列
g: 逆folding 関数

つまり、デザインした立体構造にfoldingするアミノ酸配列を見出すこと

あるタンパク質によく結合する別のタンパク質の3D構造をデザインし、そのアミノ酸配列を見出すこと

本当の「タンパク質工学」の始まり となる

これだけ信頼できる構造予測が簡単にできるとなると、研究者がやることは、ごく簡単な実験で（例えば予測 3D 構造で近接している 2 つアミノ酸をシステインに変えて酸化すれば S-S 架橋ができるとか）予測を正当化することですむ。予測構造を初期構造として分子動力学計算を実施すれば構造の変化もわかる。さらに特殊な情報の必要がないかぎり、結晶も電子顕微鏡もスキップできるのではなからうか・・・

とにかく、アミノ酸配列が 3 D 構造を決定するという Anfinsen の提案以来 50 年にわたり幾多の俊英たちの挑戦を退けてきた超難問がここにほぼ解かれた・・・来年のノーベル賞は英国と米国の 2 つのグループで決まりか。

文献

- Gestaut D, Limatola A, Joachimiak L, Frydman J (2019) The ATP-powered gymnastics of TRiC/CCT: an asymmetric protein folding machine with a symmetric origin story. *Curr Opin Struct Biol.* Apr; 55: 50–58 DOI: 10.1016/j.sbi.2019.03.002
- Guo H, Bueler SA, Rubinstein JL (2017) Atomic model for the dimeric FO region of mitochondrial ATP synthase. *Science* 358, 936–940 DOI: 10.1126/science.aao4815
- Guo H, Courbon GM, Bueler SA, Mai M, Liu J, Rubinstein JL (2021) Structure of mycobacterial ATP synthase bound to the tuberculosis drug bedaquiline *Nature* 589 143-147-DOI: 10.1038/s41586-020-3004-3
- Guo H, Suzuki T, Rubinstein JL (2019) Structure of a bacterial ATP synthase. *Elife.* 8:e43128 DOI: 10.7554/eLife.43128
- Joachimiak LA, T. Walzthoeni T, Liu CW, Aebersold R, Frydman J (2014) The structural basis of substrate recognition by the eukaryotic chaperonin TRiC/CCT. *Cell* 159, 1042 DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.042
- Kobayashi R, Suzuki T, Yoshida M.(2007) Escherichia coli phage-shock protein A (PspA) binds to membrane phospholipids and repairs proton leakage of the damaged membranes. *Mol Microbiol* 66(1):100-9. DOI:org/10.1111/j.1365-2958.2007.05893.x
- Suzuki T, Tanaka K, Wakabayashi C, Saita E, Yoshida M (2014) Chemomechanical coupling of human mitochondrial F₁-ATPase motor. *Nature Chem Biol.* 10, 930-936 DOI: 10.1038/nchembio.1635
- Varghese F, Blaza JN, Jones AJY, Jarman OD, Hirst J. (2018) Deleting the IF1-like z subunit from Paracoccus denitrificans ATP synthase is not sufficient to activate ATP hydrolysis. *Open Biol.* 8: 170206 DOI: org/10.1098/rsob.170206
- Zarco-Zavala M, Watanabe R, McMillan DGG, Suzuki T, Ueno H, Mendoza-Hoffmann F, García-Trejo JJ, Noji H. (2020) The 3 × 120° rotary mechanism of Paracoccus denitrificans F₁-ATPase is different from that of the bacterial and mitochondrial F₁-ATPases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 117(47):29647-29657 DOI: 10.1073/pnas.2003163117



著者：吉田賢右

JT 生命誌研究館顧問・研究ディレクター、東京工業大学名誉教授。

1944年群馬県出身。東京大学理学部生物化学科卒業。理学博士(東京大学)。自治医科大学第一生化学、東京工業大学理学部、同生命理工学部、同資源化学研究所所長、京都産業大学総合生命科学部教授、同タンパク質動態研究所シニアリサーチフェローを経て現職。