

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 優しく動かしてみる一分子生理学

早稲田大学・理工学術院・教授

きのした かずひこ
木下 一彦

研究課題番号: 26221102 研究者番号: 30124366

研究分野: 生物物理学

キーワード: 1分子計測・操作、タンパク質・核酸の構造・動態・機能

【研究の背景・目的】

たんぱく質の分子は、大きさが百万分の1 cmくらいしかありませんが、たった1個で見事な働きをします。たとえば、特定のイオンだけを選んで電気信号に応じて膜を通過させるイオンチャネルや、クルクル回りながら生体のエネルギー源であるATPを合成するF₁(エフワン)など、生体分子機械の名にふさわしい精緻さです。これら分子機械の仕組みを探索するため、顕微鏡下で個々の分子が働くところを観察し、さらに光や磁石などを使って操作してみるのが、一分子生理学です。

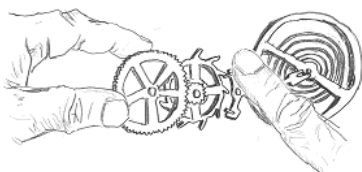


図1. 機械仕掛けの時計の心臓部を手で動かしてみる。

従来の一分子生理学は、観察が主で、操作する場合も本来の働きを邪魔してみるのが大部分でした。なるほどこういう仕掛けかも、という所までは迫

れるのですが、断定は難しいのです。複雑な機械、たとえば図1のテンプという時を刻む仕掛け、の働きを理解するには、自分の手で「働かせてやる」のが一番です。そっと優しい力でも動くのが正しい方向、抵抗も指先で感じ取れます。これを分子機械相手に試みます。本来の動力源や信号源、あるいは重要部品を取り去った上で、動かなくなるかどうかではなく、動かす道を探ります。

【研究の方法】

図2のabcを、当面の具体的研究目標に掲げます。

aでは、イオンチャネルの開閉の仕組みを追究します。電気信号に直接応答するのは、電位センサーと呼ばれる十の電荷をたくさん持つ部分で、これが電場により動くと、チャネルが開くというのが通説です。しかし電場は、他の部分にもいろいろな作用を及ぼします。そこで電場の代わりに、たとえば図のようにひもをつけて直接引っ張ってみたら、それだけで開くでしょうか(センサーの動きだけで十分であることの証明)。動かすのに必要な力は?

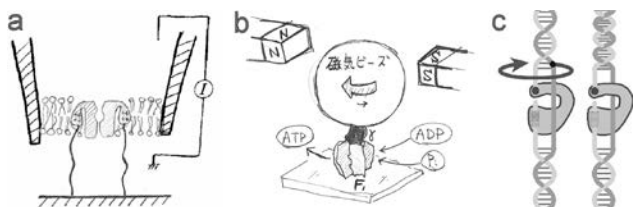


図2. たんぱく質分子機械を優しい力で動かしてやる。

bに示すF₁は、単独ではATPを分解しながら回る分子モーターなのですが、生体内ではF₀という別のモーターがF₁を逆回転させます。すると分解反応も逆転して、ATPが合成されるのです。その仕掛けの解明を目指し、磁石を使ってF₁を優しく逆回しします。どの角度でどんな抵抗があるか、あるいは逆回りでもすっと進む瞬間があるか、探ります。同時に、合成材料であるADPとリン酸(Pi)がどの角度で結合し、できたATPがどの角度で離れるのかも観ます。

cは reverse gyrase という分子機械で、右巻に捻れたDNAの二重鎖を、さらにきつく巻き上げます。高温でもDNAが簡単にほどけないようにして、温泉などに棲む好熱菌を守ると考えられています。やはり磁石を使ってDNAを捻り、reverse gyraseの働きを助けられるか、あるいは邪魔してしまうか、試します。

【期待される成果と意義】

分子を相手にして、働かせてやる、というのは至難の業です。しかし成功すれば、この力、この動きこそが鍵である、という、文字通り決定的な証拠が得られます。究極の一分子生理学の提唱です。

分子機械の部品間にはどのような力が働くのか、必要なのか、の解明とともに、新しい働き、新しい分子機械の創製にもつながり得ると期待しています。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- K. Adachi, K. Oiwa, M. Yoshida, T. Nishizaka, and K. Kinoshita Jr. "Controlled rotation of the F₁-ATPase reveals differential and continuous binding changes for ATP synthesis" *Nat. Commun.* **3** (2012) 1022.
- K. Yogo, T. Ogawa, M. Hayashi, Y. Harada, T. Nishizaka, and K. Kinoshita Jr. "Direct observation of strand passage by DNA-topoisomerase and its limited processivity" *PLoS ONE* **7** (2012) e34920.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-29年度
115,600千円

【ホームページ等】

<http://www.k2.phys.waseda.ac.jp>