

- 【生物種】 【ゲノムサイズ】
- 魚類
    - トラフグ.....3.5~4億
    - チョウザメ.....30億
    - ハイギョ.....1100億←ゲノムサイズ動物界最大
  - 両生類
    - トノサマガエル...17億
  - 哺乳類
    - マウス.....27億
    - イヌ.....24億
    - チンパンジー.....28億
    - ヒト.....29億
  - 植物
    - エンドウ.....48億
    - トウモロコシ.....50億
    - ユリ.....1200億
    - コムギ.....170億
    - マツバラン(シダ植物)1兆←生物最大のゲノムサイズ



## 生命は機械仕掛けなのか？



## 「回転するべん毛モーターから学ぶ生命原理」

## 機械論

### 唯物論(マテリアリズム)

「哲学で、精神的なものに対する物質的なものの根源性を主張し、精神的なものはその現象ないし仮象と見なす認識論的、形而上学的な立場。この考え方は古代のインド・中国や初期ギリシア哲学にもみられるが、近代以後では一八世紀のイギリス・フランスの唯物論、一九世紀のフォイエルバッハの唯物論を経て、マルクスとエンゲルスにより弁証法的唯物論として確立された。脳科学に基礎を置く現代の創発的唯物論に至るまでさまざまな形態をとって、哲学史上絶えず現れている。」

### 機械論

哲学で、すべての事象の生成変化を自然的、必然的な因果関係によって説明し、目的や意志の介入を認めない立場。  
生物を精緻な機械と考え、生命現象を物理化学的法則で解明しようとする立場

唯物論≡機械論≡分子生物学(生物物理学)

人が好きになったり、子供が生まれたりすることを、  
物理化学法則だけで説明できると思いませんか？  
神様は存在する？

## 生命とは何か

量子力学の建設者の一人、E・シュレディンガー  
1943年のイギリスで「What is Life? (生命とは何か)」と題する講演を行う。



それが翌1944年に一冊の本として出版。



物理学者として現代風生物機械論を展開

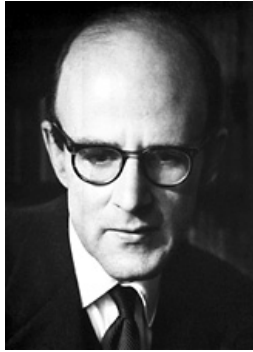
物理学者や生物学者を生物物理研究に向かわせる決定的な影響を与えた

F.H. ウィルキンス  
H.C. クリック  
J.D. ワトソン など



1951年に訳本が出版

## The Nobel Prize in Chemistry 1962



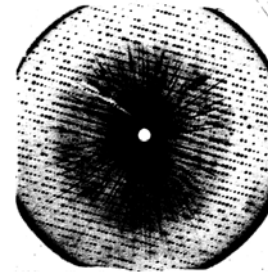
Max Ferdinand  
Perutz



John Cowdery  
Kendrew

ペルーツが、1953年にタンパク質に対して初めて重原子同型置換法を導入した。1959年にケンドリューはヘモシアニンの構造を2Å, ペルーツはヘモグロビンの構造を5.5Åで解明した。

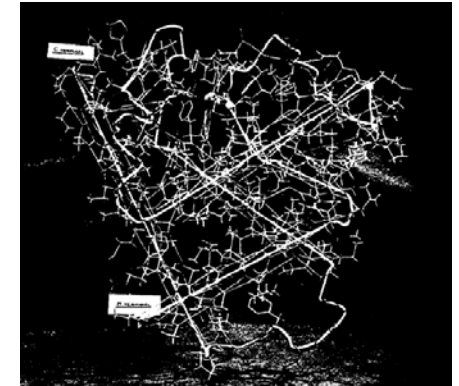
## ケンドリューによるミオグロビンの構造解析



X線回折像



6Åモデル



2Åモデル

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962



Francis Harry  
Compton Crick



James Dewey  
Watson



Maurice Hugh  
Frederick Wilkins

"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"

## ワトソン-クリックの2重らせん



ウィルキンスは、ロンドンのキングス・カレッジで同僚のロザリンド・フランクリンらとともにX線回折によるDNAの構造研究を始めた。ケンブリッジ大学のフランシス・クリックとジェームズ・ワトソンは、ウィルキンスらのX線回折の写真を参考にして、DNAの二重らせん構造を推定した。ウィルキンスは第三の男と呼ばれているが、実際に彼のデータなしには2重らせんのモデルは組立ったのかと思ってしまう。

得意になって説明するワトソン-クリックを見ると、プレゼンと宣伝のうまいワトソンにしてやられたのかと思ってしまう。

## The Nobel Prize in Chemistry 2012

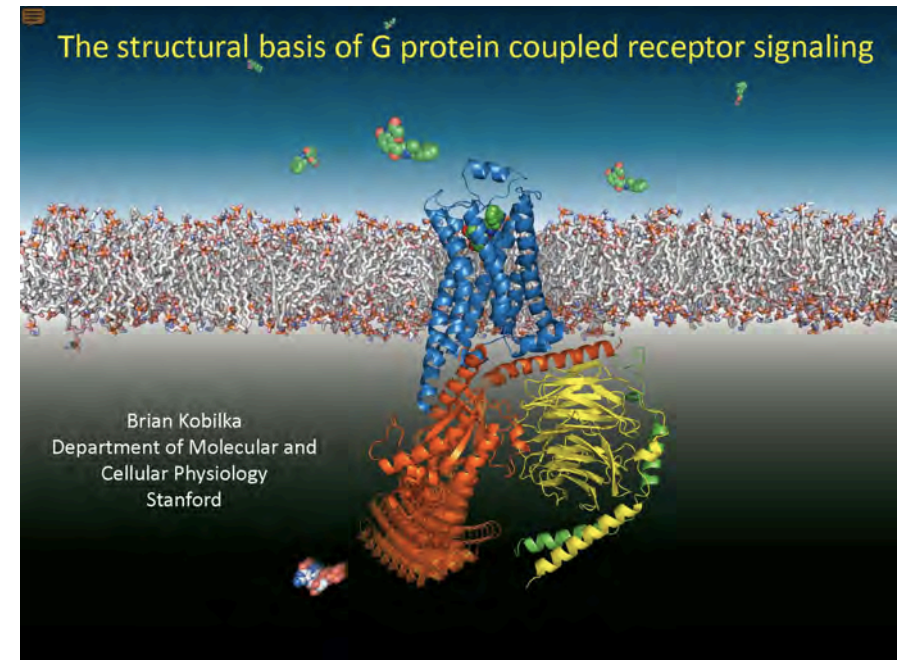


Robert J. Lefkowitz



Brian K. Kobilka

The Nobel Prize in Chemistry 2012 was awarded "for studies of G-protein-coupled receptors"



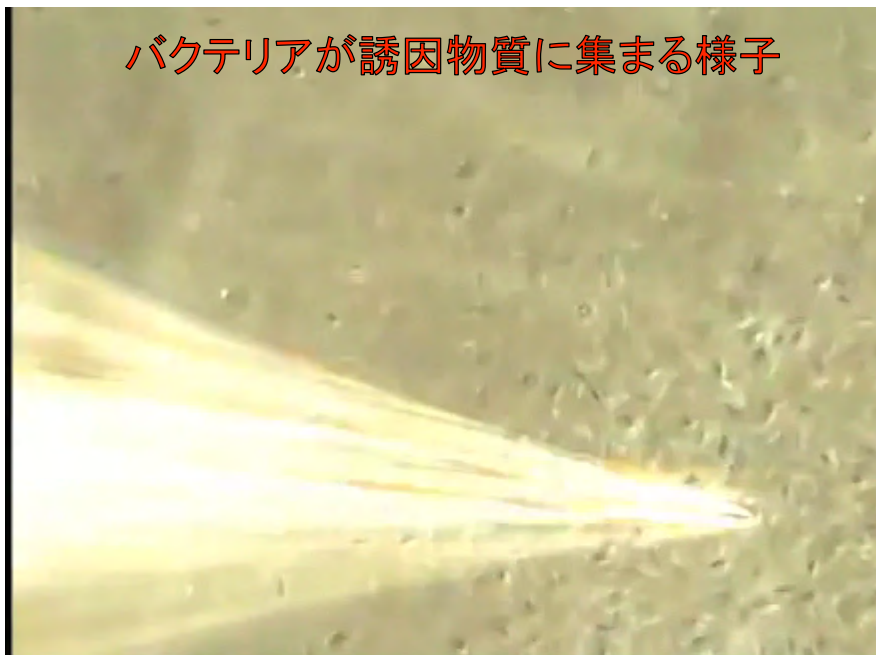
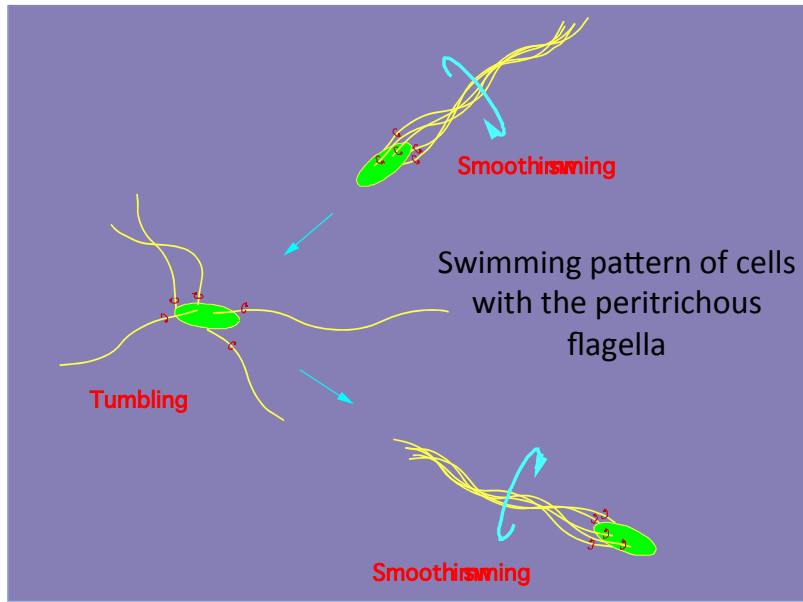
## 2014年1月名古屋大学豊田講堂にて



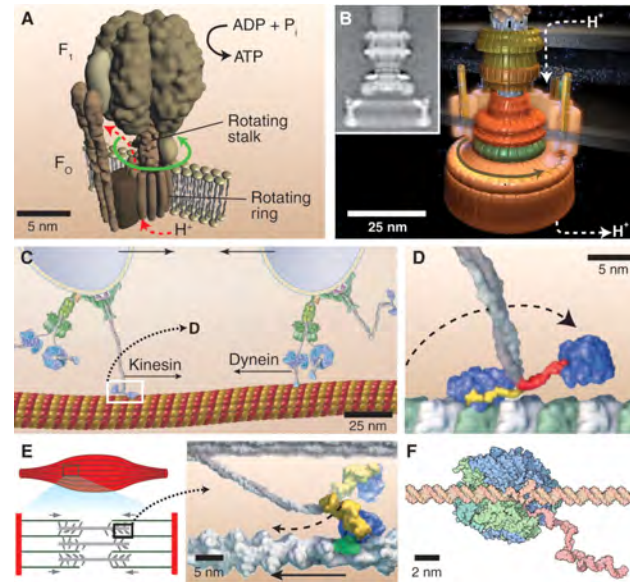
Brian K. Kobilka

## 暗視野顕微鏡で見るべん毛繊維と菌の運動





### いろいろな生物分子モーター

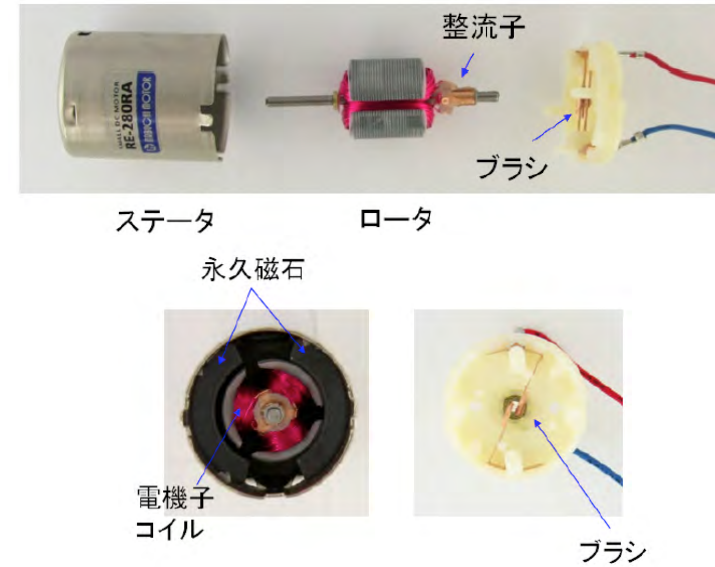


## モーター性能の比較表

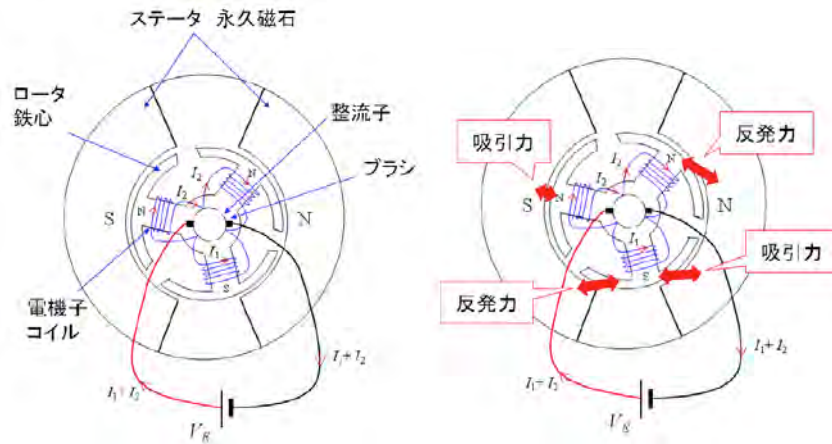
	Flagellar motor	FoF <sub>1</sub> -ATPase	Mabuchi FA-130
Torque/motor	4600 pN nm	40 pN nm	$3.9 \times 10^{17}$ pN nm
Size(diameter)	45 nm	10 nm	$2.5 \times 10^7$ nm
max.rotation rate	350 Hz	130 Hz	107 Hz

Power/generator =  $1.75 \times 10^6$  pN nm s<sup>-1</sup>  
 (x 70 of kinesin, x 400 of myosin, x 450 of F<sub>1</sub>-ATPase)

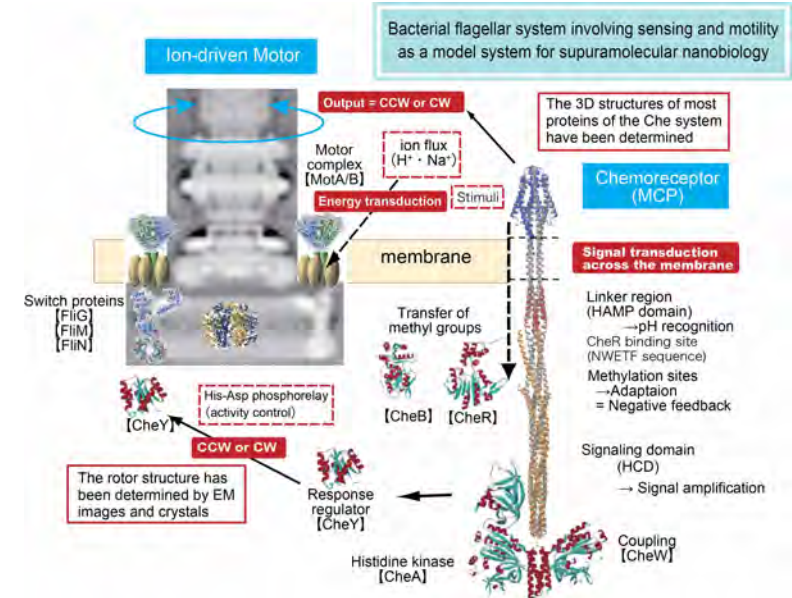
## マブチモーターの構造



## マブチモーターのトルク発生機構



## 細菌べん毛システム

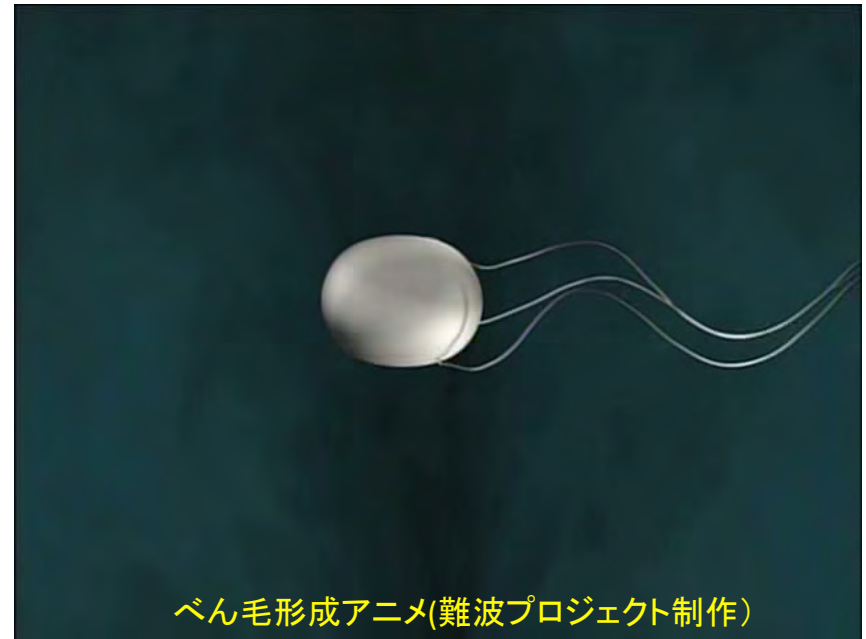




べん毛モーター回転アニメ(難波プロジェクト制作)

イオン流を回転エネルギーに変換する様子のアニメーション

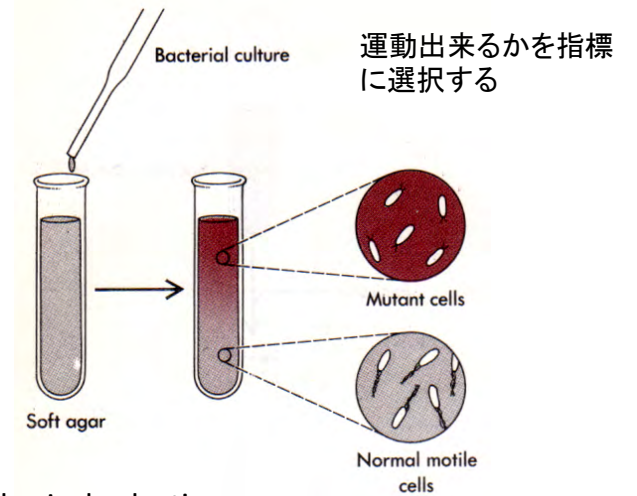
エネルギー変換装置の構造ダイナミクスと反応の  
共役についてはこのアニメーションは答えていない。



べん毛形成アニメ(難波プロジェクト制作)

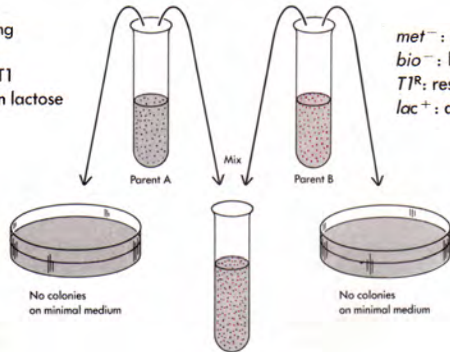
## べん毛の遺伝子

### べん毛遺伝子変異体の単離



## 大腸菌の遺伝子交配によるマッピング

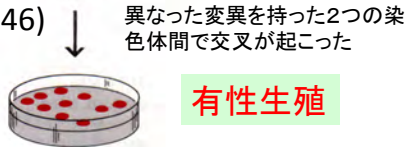
*thr*<sup>-</sup>: threonine-requiring  
*leu*<sup>-</sup>: leucine-requiring  
*T1*<sup>S</sup>: sensitive to phage T1  
*lac*<sup>-</sup>: unable to grow on lactose



*met*<sup>-</sup>: methionine-requiring  
*bio*<sup>-</sup>: biotin-requiring  
*T1*<sup>R</sup>: resistant to phage T1  
*lac*<sup>+</sup>: able to grow on lactose

J. Lederberg & Tatum (1946)

1958年にノーベル生理学・医学賞：  
 遺伝子組換えおよび細菌の遺伝物質  
 に関する発見



異なる変異を持った2つの染色  
 体間で交叉が起こった

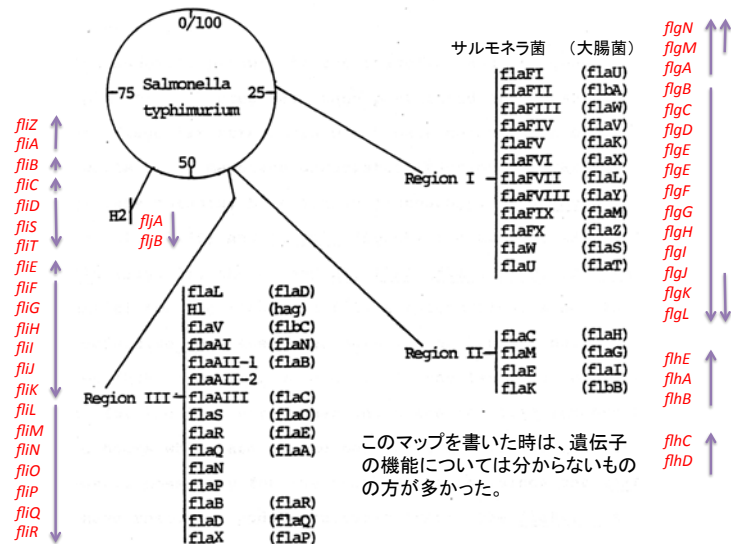
有性生殖

A very small fraction of the cells are *met*<sup>+</sup>, *bio*<sup>+</sup>, *thr*<sup>+</sup>, and *leu*<sup>+</sup>. They arise by genetic recombination, as shown by examination of the *lac* and *T1* markers. In addition to the parent *lac*<sup>-</sup> *T1*<sup>S</sup> and *lac*<sup>+</sup> *T1*<sup>R</sup> genotypes, there are found *lac*<sup>-</sup> *T1*<sup>R</sup> and *lac*<sup>+</sup> *T1*<sup>S</sup> cells.

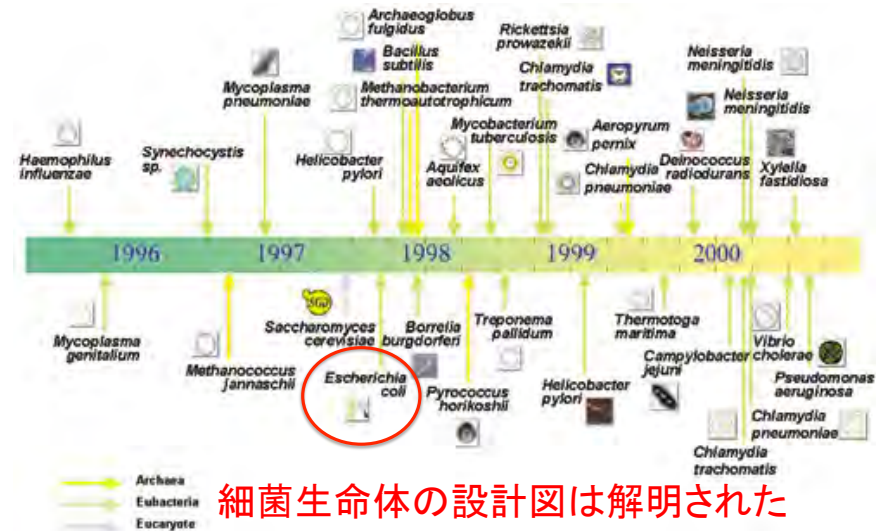
## 大腸菌の遺伝子マップ



## 染色体地図とべん毛形成と機能に必要な遺伝子



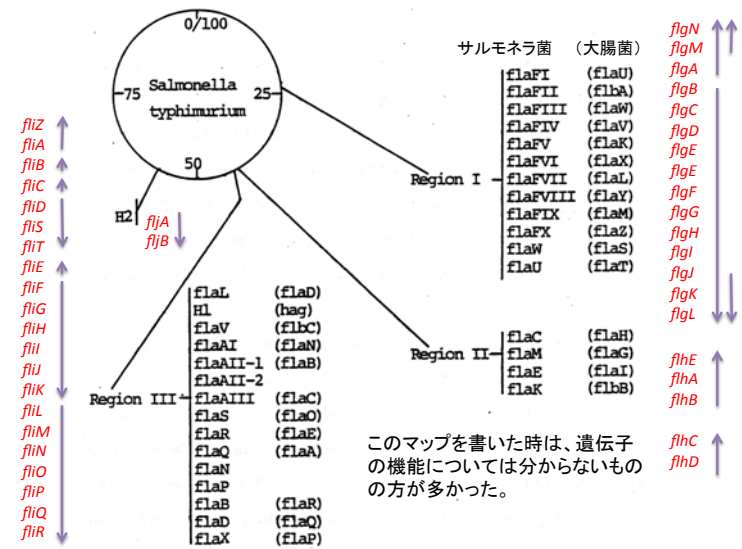
## 細菌ゲノム決定のタイムテーブル



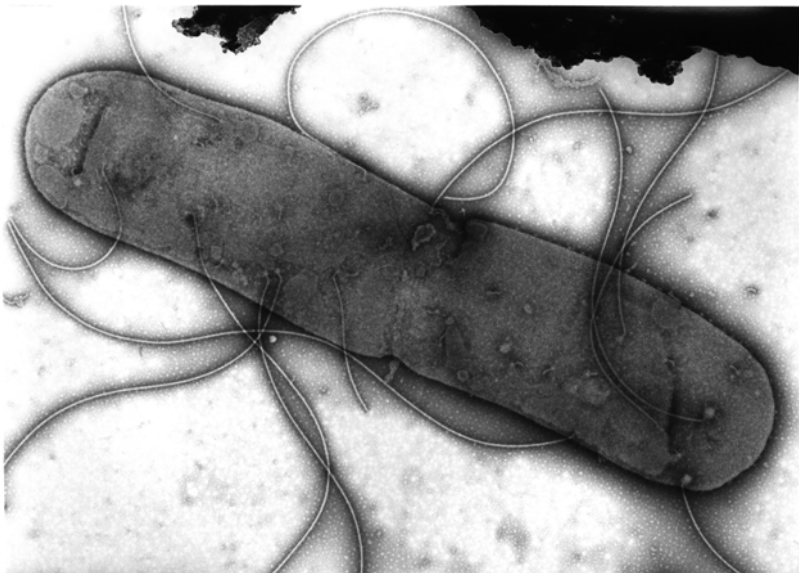
細菌生命体の設計図は解明された

# べん毛の構造

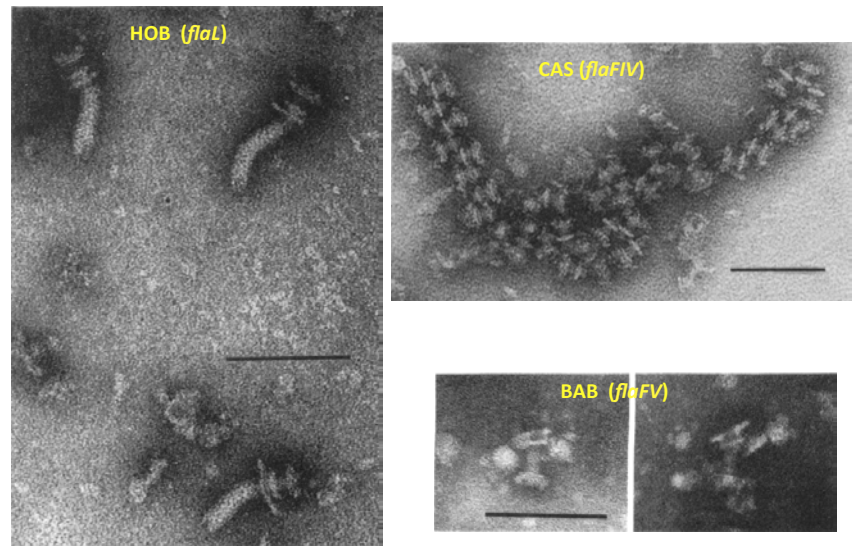
# 染色体地図とべん毛形成と機能に必要な遺伝子



# 浸透圧ショックをかけたサルモネラ菌の電子顕微鏡写真



# べん毛基部体の部分構造



Suzuki et al., J. Bacteriol. (1978)



Frequencies of flagellar structures detected in nonflagellate mutants<sup>a</sup>

Determination	Structural entity									
	IF	HOB	BAB	CAS	RIV	RCT	HCS	HRV	HOC	
Flagellate parent	++ <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>	+	+ or - <sup>d</sup>	+	+ or -	-	-	-	-
H <sup>1</sup> , H <sup>2</sup>	-	++	+	+ or -	+	-	-	-	-	-
flaL	-	++	+	+ or -	+	-	-	-	-	-
flaU	-	++	+	+ or -	+	-	-	-	-	-
flaR	-	++ <sup>e</sup>	+	+ or -	+	-	-	-	-	-
flaFV	-	+	+	+	++	++	-	-	-	-
flaFVIII	-	-	-	+	+	-	++	+ or -	+	-
flaFI	-	-	-	++	++	-	-	++	-	-
flaFIX	-	-	-	++	++	-	-	++	-	-
flaFIV	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-
flaAI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaAII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(motC)	++ <sup>f</sup>	+	+	+ or -	+	-	-	-	-	-
flaAIII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaFII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaFIII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaFVI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaFVII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaFX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flaM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> The frequencies of IF and flagellar basal structures detected in fraction BMII of flagellate parents and nonflagellate mutants are shown.

<sup>b</sup> ++, The count of each structural entity from 1/5 to 5x the count of IF in its flagellate parent.

<sup>c</sup> +, The count of each structural entity from 1/50 to 1/5 the count of IF in its flagellate parent.

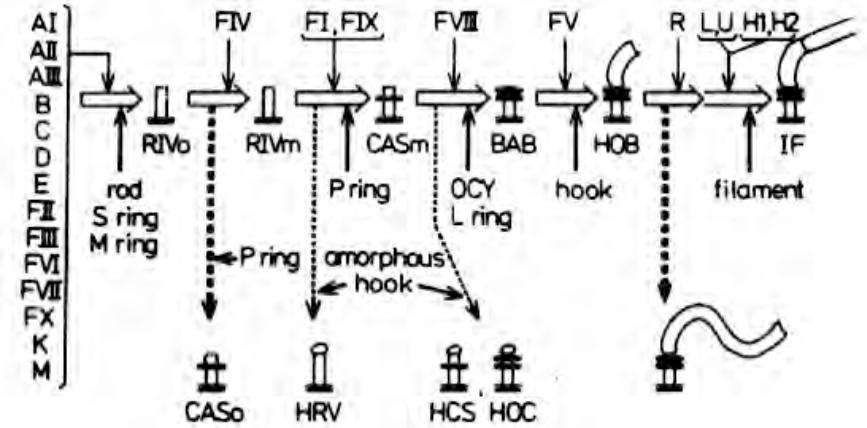
<sup>d</sup> -, The count of each structural entity less than 1/500 the count of IF in its flagellate parent.

<sup>e</sup> Polyhook basal body complexes were detected.

<sup>f</sup> Paralyzed flagella, which were not discriminated morphologically from the IF of their flagellate parent.

Suzuki et al., J. Bacteriol. (1978)

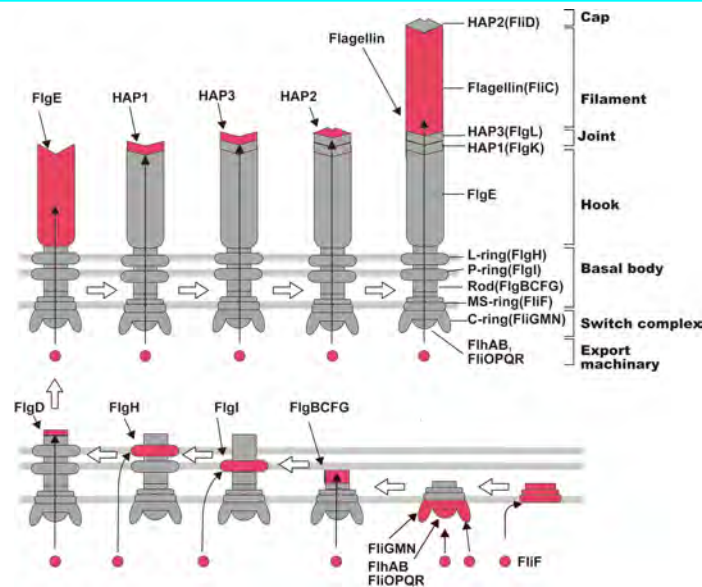
## べん毛形成過程の1978年モデル



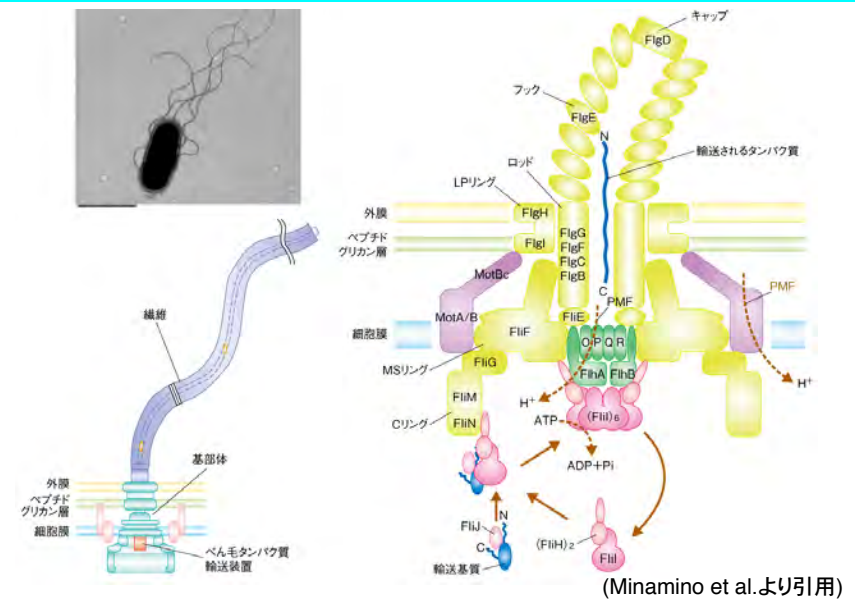
単純な構造から複雑な構造へ並べた

Suzuki et al., J. Bacteriol. (1978)

## 現在のべん毛形成過程のモデル

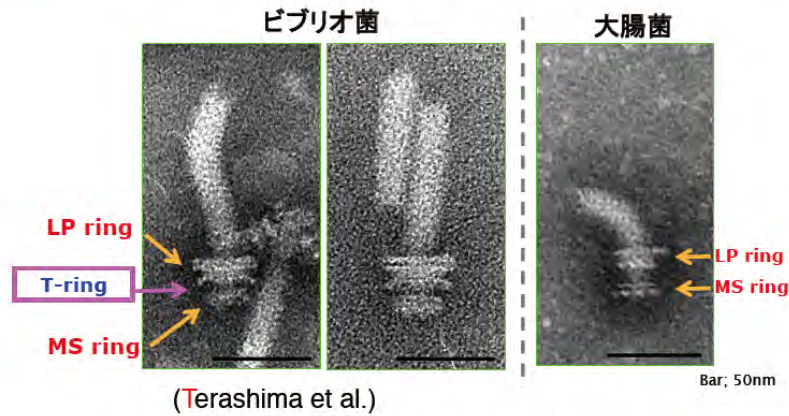


## サルモネラ菌べん毛輸送装置のモデル



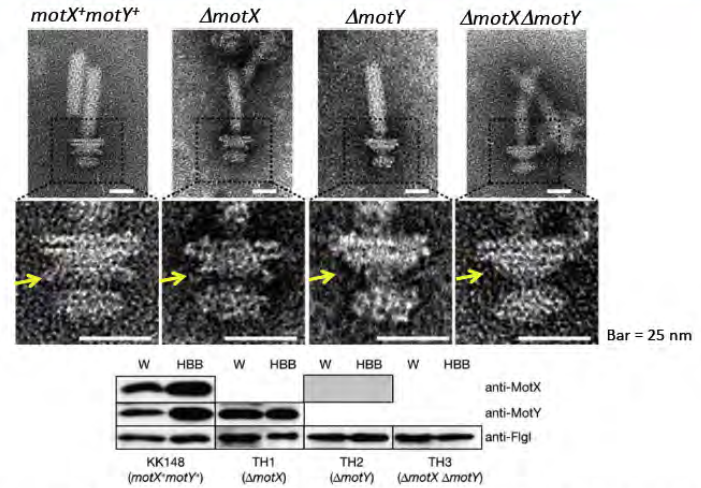
(Minamino et al.より引用)

## ビブリオ菌べん毛基部体の新しいリング構造



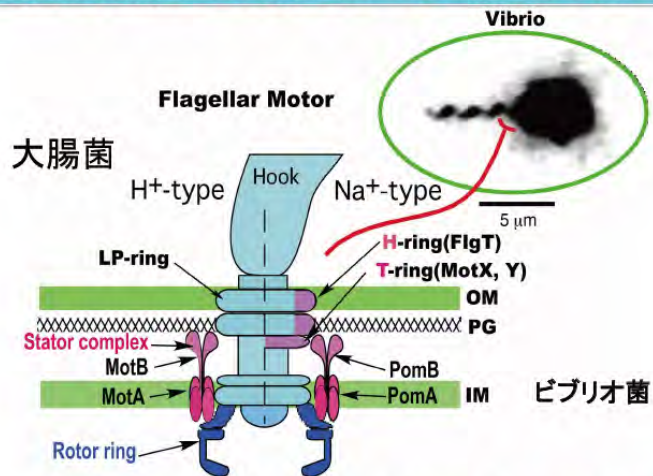
*V. alginolyticus* basal body contained an additional structure, **T-ring**, that does not exist in *E. coli* basal body.

## motXとmotY遺伝子がT-ringを構成している



Basal body of wild-type strain contains MotX and MotY, but not in their deletion strains

## 現在の大腸菌とビブリオ菌のべん毛構造のモデル



*Vibrio* sodium-driven motor has two new rings, called **H ring** and **T ring**

べん毛の機能: イオンで動くモーター



## The Nobel Prize in Chemistry 2003

"for discoveries concerning channels in cell membranes"

"for the discovery of water channels"



Peter Agre

"for structural and mechanistic studies of ion channels"



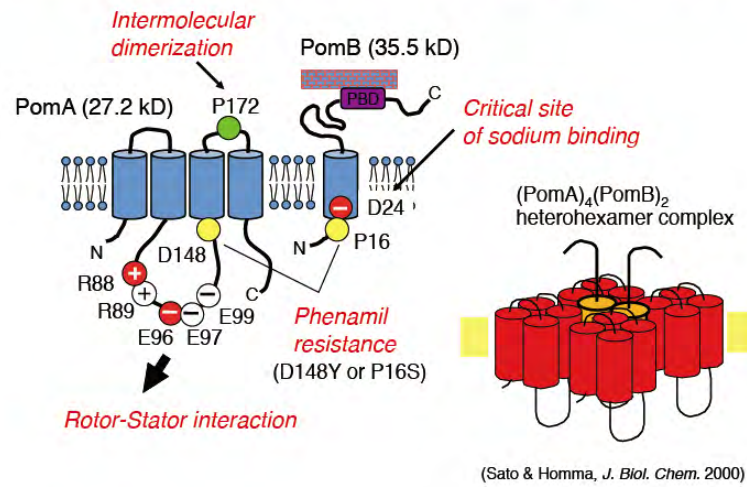
Roderick MacKinnon

## 2014年1月名古屋大学豊田講堂にて

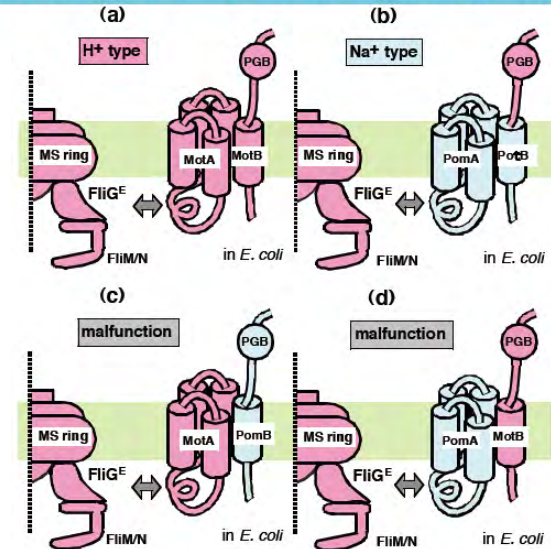


Roderick MacKinnon

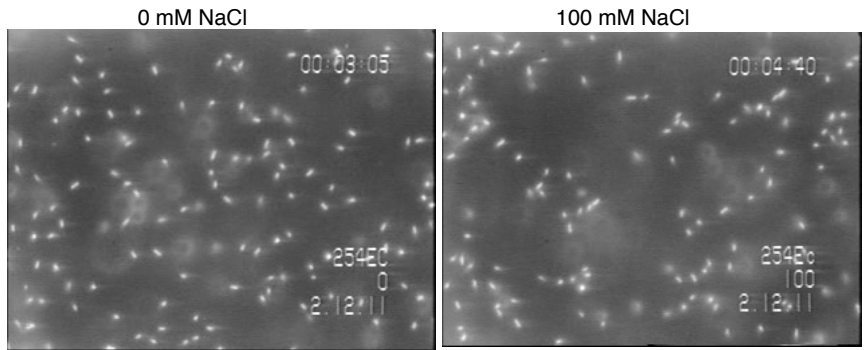
## エネルギー変換体であるPomA/PomB複合体の構造模式図



## ハイブリッドキメラモーターによる大腸菌の運動能力

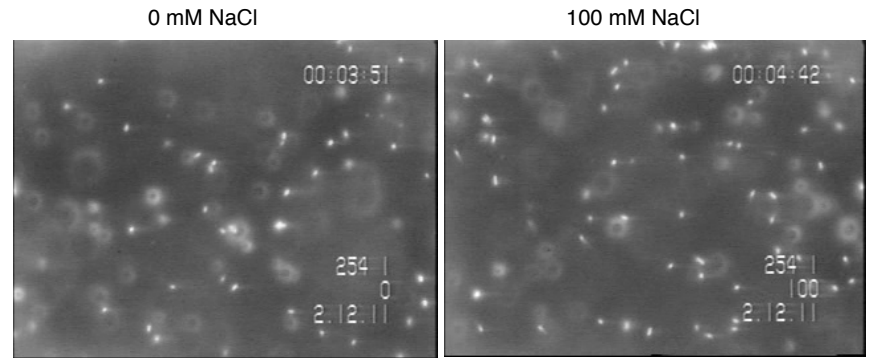


***E. coli* (大腸菌) の遊泳は塩 (NaCl) に依存しない**



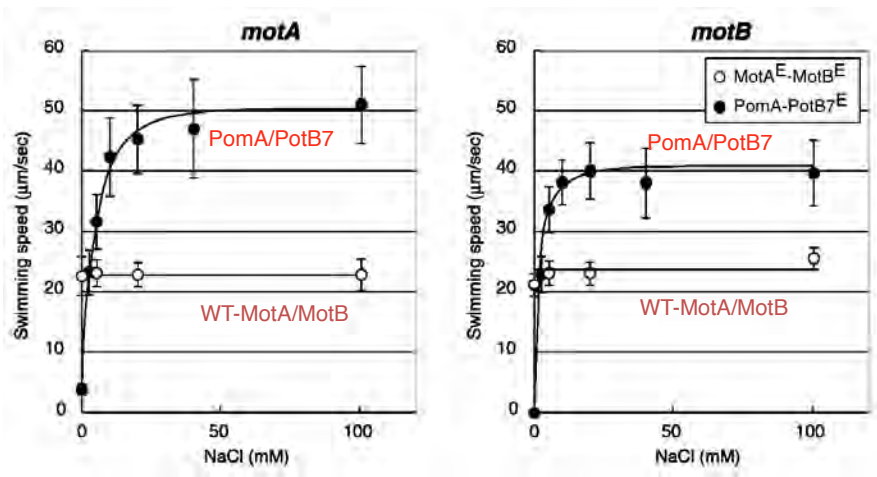
M254 (*motB* mutant) expressing MotA/MotB (WT)

**PomA/キメラBによるモーターで大腸菌 (*E. coli*) は塩 (NaCl) に依存して遊泳する**

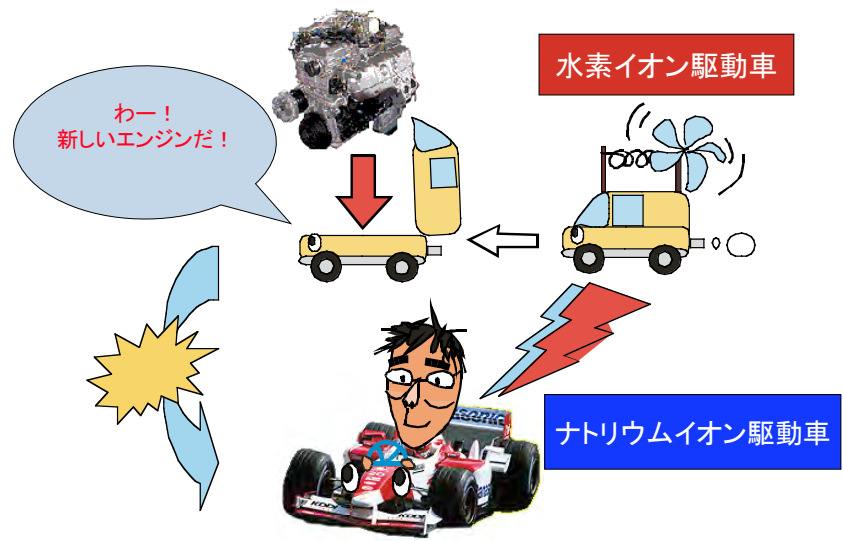


M254 (*motB* mutant) expressing PomA/PotB7

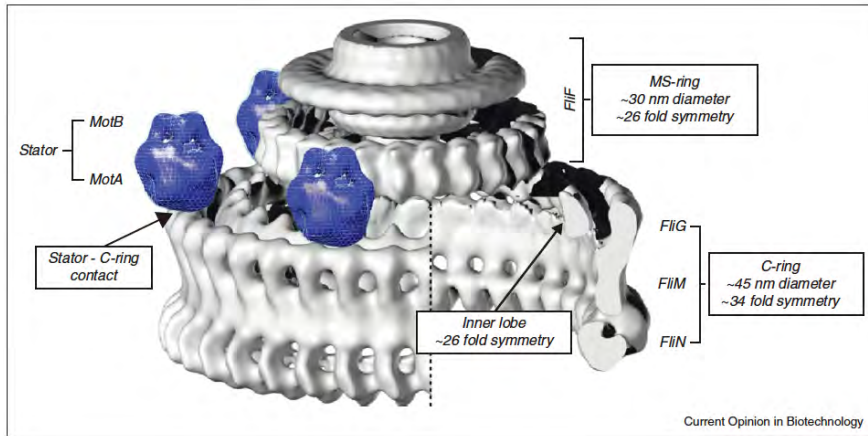
**PomA/キメラBによるモーターで大腸菌 (*E. coli*) の遊泳速度**



**ハイブリッドキメラモーターの構築:  
ナトリウムイオンで動く大腸菌**

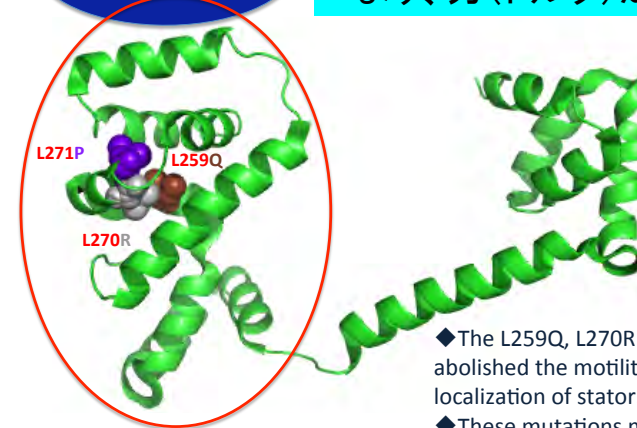


## べん毛モーター部分の構造



Cytoplasmic region of  
**PomA**

**FliG とPomAの間の相互作用により、カ(トルク)が作られる**

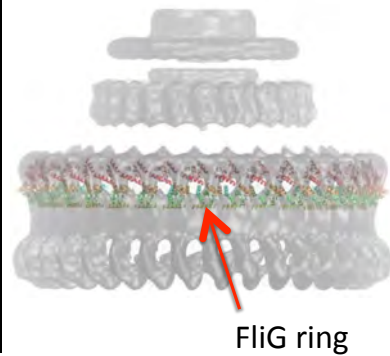
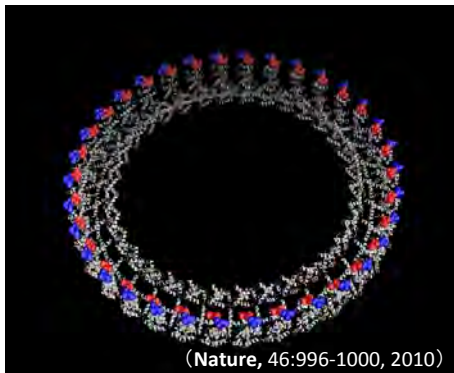


C-terminal region of FliG

- ◆ The L259Q, L270R and L271P mutations abolished the motility and the polar localization of stator.
- ◆ These mutations may cause structural change of the C-terminal domain and the mutant FliG is probably not able to interact with PomA.

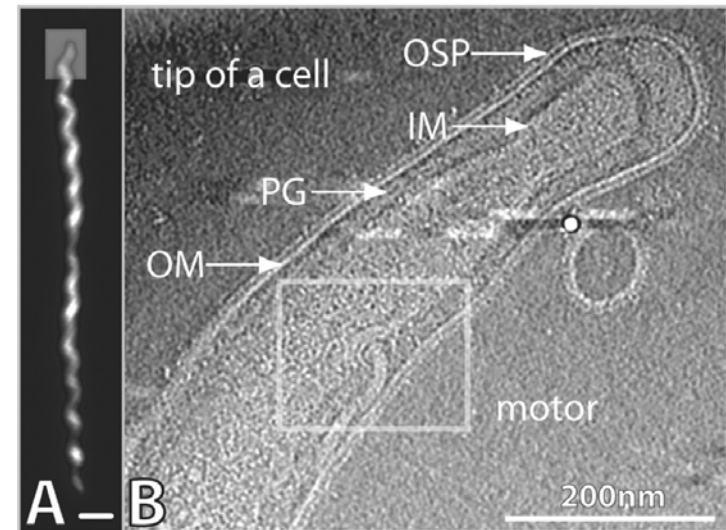
## FliGの予想されるダイナミックな動き

We want to directly detect the interaction between FliG and PomA to understand how to generate a torque

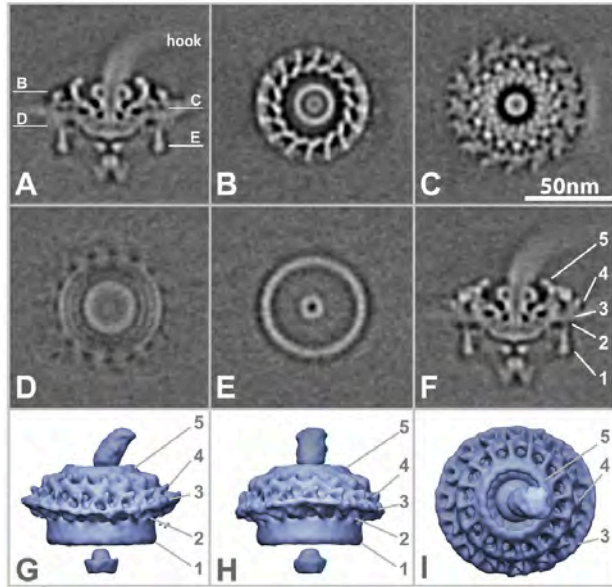


FliG is speculated to move dynamically in the motor complex to change the direction of motor rotation.

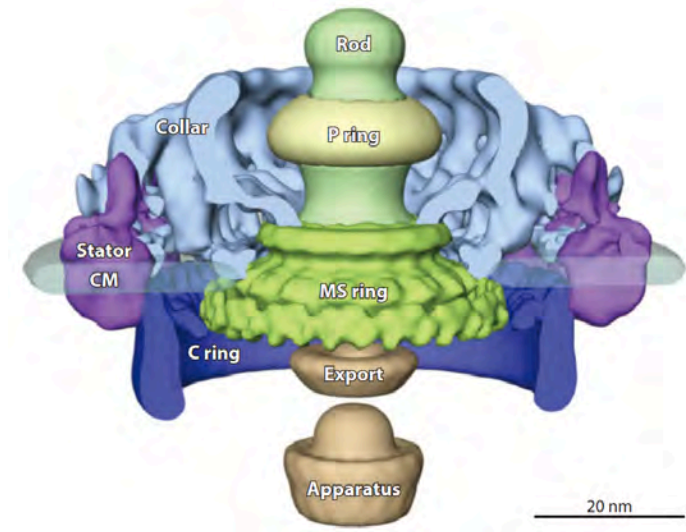
## スピロヘータ菌のクライオ電子顕微鏡像



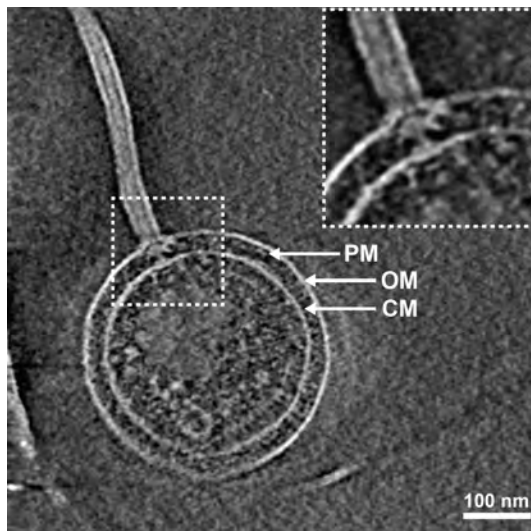
スピロヘータ菌のべん毛基部体のトムグラフィー像



スピロヘータ菌のべん毛モーター模式図



クライオ電子顕微鏡で観察したビブリオ菌ミニセル



ビブリオ菌極べん毛基部体の平均像

(川本撮影)



回転する生命とも呼ばれるべん毛の回転機構が解明される  
ときには、生命が機械として理解されるときであろう。

- 問1 ナノメートルというのは( ? )分の1センチメートル。  
(1)10万 (2) 100万 (3) 1000万 (4)1億 (5)10億 (6) 100億
- 問2 細菌べん毛基部モーターの直径は約( ? )ナノメートル。  
(1) 1 (2) 5 (3) 10 (4) 50 (5) 100 (6) 500
- 問3 大腸菌のべん毛モーターは一分間に何回転するの？  
(1) 20 (2) 200 (3) 2000 (4) 20000 (5) 200000
- 問4 べん毛モーターの回転のエネルギー源は？  
(1) グルコース (2)NADH (3)光 (4)ATP (5)電子流 (6)イオン流
- 問5 筋肉運動のエネルギー源は？  
(1)グルコース (2)NADH (3)光 (4)ATP (5)電子流 (6)イオン流
- 問6 細菌べん毛モーターは何で出来ているの？  
(1) タンパク質 (2)DNA (3)RNA (4)糖 (5)脂質
- 問7 べん毛を作り機能させる為に必要な遺伝子数は約？。  
(1) 10 (2) 25 (3) 50 (4) 100 (5)200 (6)500
- 問8 細菌のべん毛繊維とモーターをつなぐ構造の名称は？  
(1)ロッド (2)ジョイント (3)ハップ (4)キャップ (5)フック