

生化学は、大きな変革期に！

倉光 成紀*

生化学をとりまく「アトモスフィア」が、大きな変革期を迎えつつある。その理由は、原子分解能のクライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) の出現である (*Acta Cryst.*, **D73**, 467-548 (2017); *J. Struct. Biol.*, **197**, 71-198 (2017); *Prot. Sci.*, **26**, 5-145 (2017) ほか)。

従来、多くのタンパク質の立体構造は、結晶化して凍結状態でX線結晶解析を行うか、溶液状態でNMR解析を行うことによって、原子分解能で決定されてきた。

一方、これまでの電子顕微鏡は分解能が低かったが、2014年以降、3 Åよりも高分解能で決定された構造がProtein Data Bank (PDB) に登録されるようになり、その数も飛躍的に増加しつつある。その成果は、著名な雑誌にも続々と発表されている。

電子顕微鏡による観察なので、X線結晶解析のようにタンパク質を結晶化させる必要がない。高分解能のCryo-EMは、さらなる発展を遂げつつあり、微生物なら細胞全体が観察できる。また、細胞が大きい真核細胞の場合には、レーザーで凍結切片を切り出した後に、Cryo-EMで観察し、これまでにわかっているタンパク質分子の立体構造を「ジグソーパズル」のようにあてはめることで、細胞に存在する各タンパク質の場所を次々に同定する試みが行なわれ始めている。

「ジグソーパズルのピース」に相当する各タンパク質の立体構造情報は、PDBに10万件以上登録されているので、それらを利用できる。もし、登録されていないならば、アミノ酸配列からポリペプチドの主鎖構造を予測して「ジグソーパズルのピース」に相当する立体構造を作ってみればよい。その予測の成功率は70%以上に達しており、「立体構造予測」のために国際協調で今世紀初頭から実施されたプログラム (ISGO) も大きく貢献している。

Cryo-EMは、今後さらに改良が進められるであろうが、いずれにしても、結晶解析やNMRとこれま

での観察法との間に存在した「観察の10~100nmの障壁」が、非常に低くなったのは間違いない。

今後、タンパク質の立体構造情報を活用しつつ生命現象を研究する際の標準の手順は、以下のようになるのではないだろうか。

- ・第1段階として、分子の形をCryo-EMで解析する。もし、分子の動的情報も必要なら、原子間力顕微鏡 (AFM) で観察しておく。
- ・第2段階は、これまでの生化学的および生物物理学的な解析方法の長所を駆使しつつ、分子機能解析を進める。
- ・第3段階として、2 Åよりも高い分解能が必要な場合には、X線結晶解析を行なう。また、各原子の動的情報が必要な場合には、NMRを利用する。

いずれにしても、「解析の最初は、Cryo-EMで分子構造の情報を取得」が、今後の標準になるであろう。

このような時代になってくると、生体分子の構造をもとにして、生命現象を「化学的」に推察する能力がますます重要になってくる。さらに、生命科学の測定方法は、「物理学」に頼ることが多い。そのため、今後の生命科学研究者には、少なくとも「物理学や化学の研究者と共同研究をすることができる程度の基礎的な知識を修得しておくこと」が不可欠になる。

しかし、現状の生命科学は、「基本的な機能未知蛋白質 (遺伝子) が、まだ100以上残されている発展途上の段階」なので (倉光 (2008) 生化学, **80**, 1075), 複雑な生命現象を素直に観察して、その本質を「直感で補いつつ理解するセンス」も不可欠である。

生命科学に関連する教育カリキュラムも、そのような状況に対応していく必要がある。

「進化する生化学会」の貢献が、期待される。

*大阪大学名誉教授

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890485

© 2017 公益社団法人日本生化学会