

## 「一分子システムの統計物理学：生体分子機械の物理的理解に向けて」

2005年12月15～16日

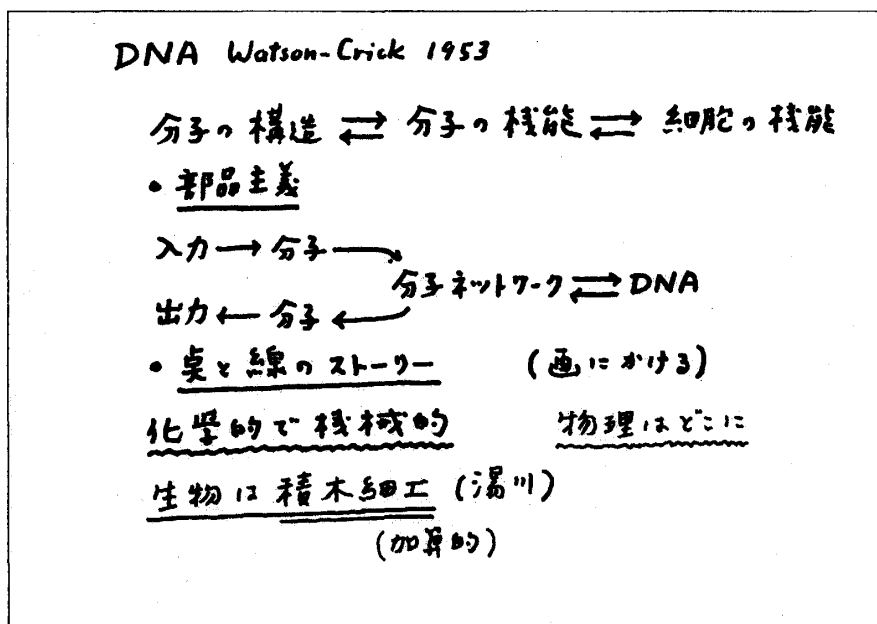
大沢文夫<sup>1</sup>

ええと、年寄りですので、ちょっと腰掛を用意してもらって。だいたい座って話させて下さい。ええー、めったに座って話することないですけど、今日はまあ座ってやろうかと。まず余談から始めますと、座ってやると、先生が偉く見えるという話。昔々、京大の貝塚茂樹さん、湯川さんのお兄さん、貝塚茂樹さんがテレビに出て、昔、今はないですけどNHKの大学講座というのがあって、夜の10時から11時までの話、シリーズで話をするんですけど、で、桑原万寿太郎さんという生物の先生が生物の話を滔々と話しされると、理科系の先生はしゃべりだすと止まらない。私もそうなんですけど。しゃべりだすと止まらないでザーと話します。ところが貝塚先生となると、こうゆったりと腰掛けて、で、ゆったりと話をして、テレビを、こう僕ら見てるわけです。そいで、なんや・・・、なんか話しして、途中でふっと立ち上がって、後ろの黒板に漢字を四つ書いて、貝塚さんあんまり字は上手じゃないんだけど、漢字を四つ書いて、で、ふっとこちらみて、テレビカメラ見て、座って、はて今日は何の話だったかなという風情で黙っておられるんです。で、なんかぼつぼつ話されると一般大衆、僕も含めてテレビを見ている一般大衆は、なんとすごい偉い先生だなあと思うんですよね。桑原さんみたいな、万寿太郎さんみたいにワーとしゃべると、なんとなく普通に、大学の先生か中学の先生か区別も無くパーっとやってるように見える。貝塚茂さんとなると全然格が違う。ふっと座って、はて今日は何の話するんやったかなあと、あれもいっぺん真似したいんですけど。私は理科の先生なもんだから、全然だめで喋りだすと止まらないもんで、それで2時間も用意してあって。も、あつ、そいでこの会の私にとってのそもそもの始まりは去年の生物物理学会の年会、京都であったときですね、で年寄りの会、顧問会議かなんか、ただ集まるだけの会の時に郷さんが隣に座られて、で、郷さんが基礎物理学研究所、基研でなんかの役をやっておられるのですが、このことここで言うて大丈夫かどうか知りませんが、基研の先生たちは生物の面白さを全然分かってきてないと、ここで一つ、そうやね、ここで一つ是非とも基研の中の研究会として生物物理に関係のこんな面白い問題がある、物理学としてこんな面白い問題があるというのをみんな話合って、その、物理の人にも、あつ、そうかと思って、その、もらいたい、もっと生物、生物物理というより生物全体ですかね、もうちょっとそこに深い物理の問題があると、今まで物理で扱ったことのない、普通には扱ったことのない新しい問題がある。それが別に新しい原理をどう？するかどうかは分からないけど、問題としては新しい今まで物理学であまり気にしてなかった問題が生物関係から掘り起こされている

<sup>1</sup> 録音したテープから、林茂氏が、丹念に、できるだけ講演に忠実に、文章化したものである。

というのをみんなに、こう、分かって貰ってお互いにディスカッションする、そういう会をやりたいと言われたと思うんですけど。で、それで安請け合いしまして、僕に、私に2時間くれれば大丈夫説明できるといったらほんとに2時間いただいてしまって。・・・どうも、すいません。この間一月前にここで、なんちゅう題だったっけ、現代物理学の系譜という題だったっけ、という題で素粒子論から南部先生、南部さんはじめ林忠四郎さんとか、偉い先生がた集まって、で、生物物理として私も呼ばれて、話をしてその時も座長の佐々さんをえらい悩まして、私の話が全然終わらないものだから。そゆう、というわけで。じゃ、始めます。そいで、最初の3枚ぐらいがイントロダクションで、それから、の話が本題で、それは実はつい一月前に札幌の生物物理学会で、のシンポジウムで私が、あの、話したのと殆ど同じ内容の話であります。そやから、そこで聞かれた方には繰り返しになります。最初まずそのイントロダクションでこれはむしろ、あの、生物物理をもうやって見える方というよりも、全体の方々に、ちょっと、生物物理がどう思われてるか、一般にどう思われてるかというのを分かっていただきたい、というような気持ちで書いた絵です。

(スライド1)



で、1953年、ワトソン・クリックのDNA 2重螺旋の発見。そのときは、それ一番の特徴は、2重螺旋構造を発見したというか、そうであると決めたというか、その事自体が、遺伝情報は何かであり、つまりDNAの上に塩基AG、TCがどう並んでるかが遺伝情報そのものであるということと同時に、それを、どうやってコピーとるか、複製のメカニズムまで推察できてしまったという、だから構造が判ったら、構造が判ったらそいで機能がわかってしまったと。で、その遺伝子の持つ、DNAが遺伝子でそれが情報を持つてると同時にその複製の、もう、こうやるでしょうということが想像されちゃったから、それはむしろ細胞の機能ですけど、だからこれが直結したと、ということが発見したのが、まあ、画期的というか、大事件だったと。で、

この間基研の話の時に余分な話ししましたけど、あいにくとこのワトソンとクリックは自分で泥臭い実験してないんですよ。それがずるい、ずるいというか、かなり後に、の研究者に影響を及ぼしたんじゃないかと思うんですけども、泥臭い、てとおかしいけどX線回折を一所懸命ずっと長年やってた人たちは別の人たちなんですよ。ローゼン?、なんとか、女の人、ロザリンド・フランクリン、そいから、GとC、AとTが、量がすべてのDNAでイーコールであるということを出したのはシャルガフっていうニューヨークの人です。それが永年かかって一所懸命泥臭い実験をして、その、化け学の実験をして決めたんですよ。で、X線の写真はよそのやつを覗きに行って、まっ、そんなに悪く言ってるつもりはないんですけど、実にそうだったんですけど、実際そうだったんですけどそれで構造決定してしまってワトソン、クリックが、ま、その、一番偉いというか、その発見者になったんですけども、でそのままそうってしまったものだから、その、話しが面白いことは面白いんだけども背後に泥臭い話しがあるということ、があんまり世界中に伝わってなかった。で、構造と機能が直結してる、そしてしかも分子と細胞が直結してるという思想的な、その一番大事なところは世間に広まったけれども、その背後に泥臭い話しがあるというのは一向にみなあんまり自覚されなかったような気がするんですけど。ま、それは多少余分な話しですが。なにしろここで構造がわかれば機能がわかるという構造機能連関の始まりですよ。で、それからもう今になると50、6、50年たってるけど50年以上、半世紀たってますけども、未だに構造機能連関という言葉がいまもなお各研究室で、生物物理系のみならず、生物学の生化学の分子生物学の研究室で毎日のように言葉が使われてる。構造機能連関、構造がわかれば機能がわかるよと、機能がわかるためには構造を調べにやいかんよていう、でしかもそこに分子の機能があったら、その部品、その部品ですね、細胞の部品の機能がわかったらそれを足し算すれば細胞の機能になるという、それ、それもDNAという代表が、代表的な例があったがためにこの直結も信じられてしまったっ、というか、それを部品主義である。でこれは人間の工学とうまく合ってるから余計理解されやすかったんですよ。あの、自動車が故障したときになんとなく故障したとは言わずに、部品が故障した、部品を同定するのが目標になるでしょう。いまや病気は殆どの病気はそうで、そのなんとなく具合が悪いという話しさえも鬱病、躁鬱病の話しさえもどれか分子だという事になってしまいますよね。で、そいで実際にそういう例が多いんだからしょうがない。で、部品主義になっちゃったと。で、学習も、ラーニングも部品主義になりまして、カandelちゅうのがあのアメフラシで条件反射、学習の基本はどこそこの神経節のどこそこのKチャンネルのリン酸化であるというふうに同定されてしまった。学習が分子に直結してしまった。それも部品主義ですね。だからこれが部品主義になっちゃった。で、人間の工学も部品主義だから非常に受け入れやすかった、と。で、それで、その、部、あとは、あとはというか、細胞は部品のネットワークであるという、分子という部品のネットワークであるという見方が全体を覆いまして、なんか細胞に入力してくる、外部から情報がやってくると、あるいは刺激が入ると、レセプター分子がそれに反応して、第2列にいる分子にそれが伝わって、で分

子のネットワークをずーっといろいろ経て、そいで、DNA、まで行くことも行かん事もありますけどDNAのある部分でメッセンジャーRNAの合成が起こって、で、それが新しい分子ができて、その分子がネットワークをまた伝わって出力になってくるという、だから細胞全体が分子のネットワークという見方で見られるようになりまして、これはえらい平面的なんですよ。あの、一、階、あんまり分子を階層、階層意識はあんまりない。だいたいこれ、直結してますからね。分子レベルと細胞レベルが直結してますから、その、物理、物理学者の好きな、私は好きなんです、皆さんも好きかどうか知りませんが、好きな階層性というのは、私はあの、名古屋大学の物理でその就職して育ちましたので坂田さんの階層、階層という概念がえらい好きでありまして。坂田さんの場合には、素粒子はまたその下に素粒子があり、またその下に素粒子が・・・、銀河の上に銀河があり、宇宙の上に宇宙があり。はるか広大な話ですけど私たちの話は分子の上に、その、高分子があり、高分子の集まりがあり、集まりの集まりがありという、ほんの、ほんの、その、日常的な階層しか我々の世界には出てきませんが、生物の世界には出てきませんが、そういう階層性があると思ってるのに、生物にも階層性があると思ってるのに、そういうのはなくてすべてネットワークなんですよ。ネットワークに上流と下流はあるんだけど、上と下というような、統合と分析という、分析？、そういう関係はあんまり気にしないで、だからここ一所懸命やってる、みんながやってるわけです。そうっと、どんな入力もきても必ずRASという分子が登場したりだなんかする。で、なんやカイネースが登場して、カイネースカイネースが登場して、カイネースカイネースカイネース、カイネースていうのはあのATP分解でリン酸をもらう反応のことでですけど、それをやる蛋白質のことでですけど、その蛋白をリン酸化する蛋白があり、その蛋白をリン酸化する蛋白あり、という風にネットワークをどんどんどんどん上がって行くんです。で、それはそれでよろしいんですが、それを一所懸命やってる。で、入力がこれならば必ずこういう出力がでてくる、そのネットワークを一所懸命分析してる。というので、こう全体の話しが点と線のストーリーになるんですよ。点は分子の意味でありまして、線というのはこれとこれ結んでるという意味であります。その、だから、分子生物学全体が点と線のストーリーになってきまして、で、まっ、構造が解れば機能がわかるっていうことがありまして、その点である分子の構造は片っ端から調べましょう、と。で、ひどい話ってと悪いですけど、3000種類の、300か、3000か、3000蛋白の構造全部、立体構造全部解きましょうという。そういうのは点と線のストーリーに、もう徹底いたしました。点を完全に明らかにしましょう。だからこれとこれを結びつけたらそういう発想になるわけですよ。で、そいで点と線のストーリーで、それはまあ絵にかけちゃうわけです。なにしろ平面的なもんだから、ま、構造は立体構造だけど今やコンピューターで構造、立体構造が絵にかけるから。だからこの話しは絵に描ける。だから、あの、私がこんな所で言ってもあれですが、生物学の、現代生物学の教科書、参考書にはいっぱい絵がでて。よこにいっぱい絵がついてる。で式なんかまあないですよ、殆どない。で、みんな解ってしまうわけです。ほんとに解ってしまうわけです。一応ね。だから、この、現

代生物学は、私は、絵にかけてる、と。それがえらい特徴でありまして、物理っていうのはわたくしの気分では絵に描けないところが面白いところでありまして、エネルギーって絵に描けないエントロピーも絵に描けないし。そういうところに面白いって気分がある筈であるのに、みな絵に描けてしまって、ほんとに解ってしまうわけです。だから生物教室の教授先生が、僕は物理なんか全く知らない、なんにも知らんけど学生、学部学生も大学院学生も教えることになんの不自由もないと言うんですよね。そりゃもうそうでしょう。そういう状況になって、だから化学的で且つ機械的であるというのが生物の特徴であるということになりました。この文章はわたくしは確か九十何年にシュレディンガーの本、1944年に出た、アドバンス・イン・バイオフィジックスに出た、あれの50年記念に書いた文章の中に生物は化け学、ケミカルでメカニカルである。そこに物理は入ってないですよね。で、そういう話をしたんですよ。で、これを基研の研究会っていうか、あの丁度10年ぐらい前に基研で、このあいだの話とおんなじような会がありまして、で生物物理の人も素粒子論の人も宇宙論の人も話をしたんですけど、その時僕が話をして、生物物理としての話をして、で、こういう話をしたんです。で、生物は化け学的で機械的である。物理はいったいどこへ行ってしまったんでしょう、という状況なんですよ、という話しをしたら宇宙論の佐藤さんが、ふいっと言われまして、そんなこと言われても化け学だって物理がなければ成り立たない。ハイトラー (Walter Heitler) ロンドン (Fritz London) 以来。化け学の基礎は物理ですよね。機械は勿論物理です。だから化け学的で機械的であると、狭い意味で、物、その、物理であるかないかなんか問題にしくなくても、これで充分物理学であるではないかという風に、あれは慰めだったのか皮肉だったのか、よう分かりませんが佐藤さんがパッと言われまして、まっ、そういえばそうなんだけども、だけど我々としては物理はどこへ行ってしまったのかなあ、と。物理なんか知らなくても生物はわかるよ、と。もうこのストーリーであるからわかるよ。絵に描けますよ。生物の教科書には物理のことどこにも出てませんよ。と言うんで、いささか残念、私はこのときは、あのう、1990年ですから私が生物を初めて、筋肉を初めて始めたのが1950何年ですから、大体40年近く経ってるんですよ。で、いまひとつ生物物理で私、あの筋肉の研究して、アクチンの研究をして、アクチンのG-F変換の研究をして、それなりにG-F変換が統計力学で記述できるということを発見したというか、初めて蛋白質の集合体、分子集合現象が普通の統計力学の対象になる。熱力学の対象になる。で、だから、あの、重合の時のエネルギーもエントロピーも、自由エネルギーをきっちり測定できる。それが、測定できる例を決めて作った積もりなんです。で、だから、そいで一応は満足したんだけど、それを皆さん誰も使わないわけね。その、エネルギーがどれだけでエントロピーがどれだけで、自由エネルギーがどれだけかというようなこと全然使わなくてアクチンが繋がるという話しは使うわけです、で、アクチンがGとFとの間を行き来してるという話しもちゃんと使ってくれるわけです。で、行き来のサイクルごとにATPを一つずつ分解してるという話しも使ってくれるんですけども、もう一つ、物理にした事の効能であるエネルギー、エントロピー、自由エネルギーが決まっていますよ

って。で、あの場合はエンドサーミックな吸熱反応なんです。だから、分子と分子がくっついたほうがエントロピーは増える反応なんです。エネルギー、エンタルピーは上がってエントロピーが増えるのに吸、あのひつつくんですよね。それはなかなか面白い。で、なんでそうなってるかということは、分子論として面白いんだけど、そんな事殆ど誰も気にしてくれない。エンドサーミックだという事は未だにあんまりみなさん、あの自分の頭の中で使ってくれる人いませんけど。だから、あの、一応物理にはしたけど、自分の話しますと、物理にはしたけれどそこどまりでありまして、それ以上の新しい物理を作ろうという、そこまで作らねばならぬという、そこまでの問題にまだ突き当たってなかった、そこまで問題を掘り起こすことができてなかった。普通の今までの物理で記述できると、今までの物理で定義されてる量、きちんと測定できると、定量できるというところまではいったんだけど、生物を相手に、蛋白質を相手に、だけど新しい物理的観点を作るとか、見方を作るとか、新しい問題を掘り出すというところまでは行ってなかった。それで、いささか不満だったんです。生物物理って期待したほど面白くないなあという気分だったんです。で、そこへちょうど湯川さんが現われまして、あの、基研でも生物物理やってみえたわけですが、ちょっとその話しは、ちょっと今日は控ままして。で、わたくしは、あの、生命の物理という岩波の本の中に書いた文章がありまして、生物の構造と機能に関して延々と書いた文章がありまして、本がありまして、その本の中の僕の書いたCHAPTERを湯川さんが読まれまして、湯川さんが、あの、編集長だったから、岩波のその本のシリーズの。湯川さんがその本を読まれまして、1972年です。で湯川さんが名古屋大学へ、あの非常勤講師で講義に来られたときに、あとのパーティーで僕をふっと捕まえて言われたんです。その言葉が、こう、毎回いろんな講演で私は紹介してますけども、僕に向かって、大沢さん、あの本読みましたよ。生物は積み木細工ですねえ。量子力学のような難しいことは何もありませんねえ。直感を超えることは何もありませんねえ。(何しろ絵に描けるんだから。)脳もそのうち分かってしまいますねえ。(脳もそのうち絵に描けるでしょう。)描けるとは言われませんでしたけど。という風に言われたんです。で、それはまさにそ、この、その通りなんです。さすが湯川さん、直感的に分かってしまったわけ。で、だけど機械的と言わずに積み木細工と言われたのはやっぱり湯川さんちょっと、ちょっと、ちょっと高等か、あの、センスがもうちょっと上だったんですね。機械的と言わずに積み木細工と言われた。で、積み木の各部分に、それはDNAの各部分に、積み木の各部分の設計図が入っていて、その設計図を完璧に、その、実現すると、で、その、組み立て方も順序もDNAの中に入っていて、それを足し算していけば、こういうところの、この続きのブロックの上にはこれを乗せねばならぬ、というのを、このでこぼこは決まっていますから、設計図で、そういう意味を加えて、理解して積み木細工と言われたと思うんですけど。要するに加算的であるということ、これがこのストーリーのある意味ではキーポイント。で、それを聞いて、72年にそれを聞きまして、さすが湯川さん、あ、それで、同じ、あの、シリーズの中の古典物理学のところを湯川さん自ら書かれまして、その最後のところに、現代分子生物学の発展によって、デ

カルト以来の古典的な機械的世界観が復活され、復活し強化されたと書いてあるんです。自分の文章です。で、それ、それを聞いて私としては、その通りなんですよ、と勢い言ったけども、なんとかしてこれを超えたいと思ったわけね。積み木細工を超えるものを生物の中のどっかで見つけたいと。むしろ、生物全体が積み木細工を超えるものであるというふうな、そういう、そういう、そういう理解を新しく作れるような、そういう問題をどっかで探してきてって言いますか、生物を扱っているうちに探してきて、それを皆さんに提示できればいいがなあと、そういうふうな、に思ったんです。はい。

(スライド2)

分子生物学・生物化学であまり出てこない  
物理のこぼし(量、概念……)

- エネルギー, エントロピー, 自由エネルギー …
- 空間の長さ, 時間の長さ, 分子の数 …
- ゆきま, サイクル, ゆらぎ, …
- 状態, 階層, …

生物はどこで積み木細工をこえるか?

生物のソフトはどうなっているか? (南部)

そいで改めて、さっきのような状態ですので、すでに生物物理学者は大勢いたわけです。生物物理学会員は大勢いたわけです。で、分子生物学会もできまして、生物化学会ももともとできまして、そいで、だから、その生物物理も先ほどの、あの平面的ネットワークについつい巻き込まれて、で構造と機能直結についつい巻き込まれて、そいで区別がなくなっちゃたんです。分子生物学の人と生物化学の人と生物物理の人とあんまり区別がない。みんな一緒のことをやってる。極端に言えば。まあ、はみ出てることもありますけど。大事なところはみな一緒みたいなことやってる。そういうと、そういう状態だと、向こうから見ますと、分子生物学、生物化学から見ますと生物物理なんていらんよ、ということになりますよね。自分たちで、もうカバーしてるんだから。でえ、そいで、なんとなくその生物物理というものがこちらの中に、の一部分に、分子生物学、生物化学の一部分になっちゃう、なっちゃうというか、特徴がなんか消えてしまってる、という状況になってきました。で、それは世界的にもそうでありまして、でえ、あのう、郷さんの関係しておられた国際生物物理連合というのがだんだんだんだん、生物物理、そのう、最初にできた1961年には物理屋が、あのう、主になって作った組織ですから、その、物理的ニュアンスがえらい強かったんですけど、さっきの2つの構造機能直結と分子ネットワークとい

う話が生物学全体をカバーしてきたので、生物物理の影が薄くなりまして、国際生物物理会議といえどもなんとなく物理的特長が減ってきちゃったんです。それで確か郷さんが、加わって別の組織をつくることになって、なんちゅう名前でしたっけ、既存の生物物理学国際連合では不満で、ええ、バイオフィジックスじゃなくて・・・(バイオリジカル・フィジックス (郷))、という新しい組織ができることになっちゃったんです。でその気分はよう分かるんです。どうも物理の言葉、どこにも出てこないなあ。で、改めて考えて、先ほどの、一枚目のあいでご覧の、ああいう考え方だとこの分子生物学、生物化学の人は、の話しにあんまり出てこない物理の言葉ってのがあるんですよ。殆ど出てこない物理の言葉、物理としては重要な言葉なんだけどほとんど出てこない。だいたい、エネルギー、エントロピー、自由エネルギーというのは殆ど出てこない。話しにも出てこないし本にも出てこない。それで、それが大体第一ですけど、そいから出てこないのが、あんまり出てこないのが空間の大きさが出てこない。時間の長さも出てこない。分子の数も出てこない。あんまり、出てこないと言い切ってしまうと悪いですけど、DNAは一個、1ペアしかないとかいうのは、そりゃまあ特別な場合で、そら数は決まってますけど、普通の例えばレセプター分子が何個あってその後ろにいるRASというそのメッセンジャーは何個あってというような、そういう、そういう数の話は全然出てこない。そいで空間の大きさ、細胞の大きさの話をしてるのに、細胞の大きさでこのぐらいの数の時は、例えば、その、これがしょっちゅうあっちいたりこっちいたり中で運動してると濃淡のゆらぎはどのくらいあるか、とかいうようなことは出てこないし、そういうゆらぎの時間相関も出てこないし、こんな、こういうもともと生物学としては一番大事であった筈の空間の大きさや時間の長さ、分子の数、本来は一番大事だった筈なのに、この分子生物学、生物化学では殆ど出てこなくなっていました。で、物の状態、構造の行き来とかサイクルとか、ゆらぎとかいう話も殆ど出てこない。一方向きに反応が進むという話はいっぱい出てくるわけです。さっきの話のように、ネットワークにこう、情報が流れて、上流から下流へ流れて、また戻ってきて、また上流から下流へというそういう話は出てくるんですけど、そのある分子からある分子に情報がいく、情報か何かが行くときに、ここ、行き来しているというアイデア、概念は殆ど出てこない。で、例えば、あの、もう亡くなりましたけども、Cカイネースを発見した偉い先生、西塚(泰美)先生か、あのリン酸化酵素を発見したこと、膜にひっついて、あの、なんか情報がくるとリン酸化するという酵素を発見した人、それ大発見なんですけども、その、リン酸化、リン酸をつけたり離したり、脱リン酸化酵素というのもあるわけです。脱リン酸化酵素というのもあるってリン酸化酵素もありましてちゃんと細胞の中に存在してて、でリン酸化したり、またそのリン酸をとったり、こう、やってんですけど、外から情報が来ないときに前から、それは、サイクルは回ってますかって僕が質問したら、えっ、と言われて。そんなこと考えたこともないんですよ。外から情報がきたらリン酸化するというストーリーは考えてるけど、リン酸化-脱リン酸化というサイクルの存在してることも分かってんだけど、状況に応じてリン酸化し、状況に応じてリン酸をとってしまうということはわかって



るんだけど、平生から回ってますかって、行き来はありますか、というふうなことを、その、質問として浮かばないんですよ、生化学では。分子生物学では。あの、特定の人を挙げてどうもすみませんけれど、それでそういう行き来とかサイクルとか、まして揺らぎとかいうふうな話は全然出てこない。で、状態という話も構造と機能の中に埋もれてしましまして、殆どステート・・、物理学でいうと何よりもステートっていうのをパッと浮かぶと思うんですけど、ステート概念が殆ど出てこない。で、まして階層という概念は出てこない。というわけで、で、この出てこないこういうものが生きるように、逆に言いますと、こういうものが生きるような生物現象、生物の中に、生物はどこで積み木細工を超えるかという、そういう、そういう問題が、を捕まえることができるんじゃないかというふうに考えた、私は考えた。というわけで、一つの問題を、は私の中ではこういう話が出てくるような生物が大事であるはずの生物現象を相手にして、そいでそれを、あの、研究してこういう話を、こういう言葉をつないで、というか組み合わせて全体のストーリーが出来上がるような、あるいはポツと書いて生物の特徴が出てくるようなそういう対象、現象を相手にしたいものであるなあというのがわたくしの気分になりまして、でそれが生物はどこで積み木細工を超えるかと、ということが一つの立場として、そのう・・、構造・機能の直接連関を超えて、あるいは分子のネットワークという概念を超えてなにかを物理にしたいと、何か生物現象を物理にしたいと思うようになりました。で、これがその問題です。で、この話を、こういうふうな言い方ではなかったんですけども、こういうタイプの話はこないだ、ついこないだ11月の7日か8日この場所で現代生物学の系譜という話をして、でその中で僕は生物物理の話をして、で湯川さんの話をしたりなんかしながら、で後で話しします分子機械の話もいたしまして、で私の話が終わったんです。終わったら、それをまた延々と続いたんですが、私の話を終わったら、終わったあとで南部さんが、南部陽一郎先生が僕を捕まえて、さっきの話えらい面白かった。あ、それは良かった。とても嬉しいです。で、ふっと質問されたんです。今の生物学は全部その硬い話ですね、と。生物のソフトはどうなってんですか、と言われた。ええと、ソフトの相手は何だったっけ。ハイド？、ハード。生物の話は総て、生物学の話、機械論なんですだからね、生物学の話は全てハードですね。生物のソフトはどうなってんですか、と聞かれたんです。で私はコンピューターのことは全然知らないからハードとソフトの定義も分からないので、でもなんとなく気分的には分かるから、恐らくソフトの話というのは、あの、何ていうか、うん・・、普通にあの字引き引いて確かめたら、その前に字引きひいたらソフトのところひいたらプログラムと書いてあるんです。そんなこと生物の人に言ったら、プログラムはどうなってますかね、と言ったらたちまち、そりゃDNAの上にあるよって、その一遍に終わりますよね。でも、南部さんとしては、わたしが察するにそういうつもりで聞いておられるのではなくてシュレディンガーが、のWhat is lifeの最後にうまいこと書いて書いてあるんです。シュレディンガーは機械、生物機械論の現代機械論の創始者でもありますけど、DNAを予言した人。Huge Moleculeが遺伝子であることを予言した人でもありますけど、で最後んどこに書いてあるんです。生物は機械である。

従ってわたくし自身も機械である。と、同時にわたくしという機械を動かす主人でもある、と書いてあるんです。どうやって動かすかを決めてるのも私自身である、と書いてある。どうも、南部さんのソフトっていうのは、その、そちら、主人の方なんです、おそらく。その、自分は機械なんだけど、その機械を、がどう動かすかと考えて決めてるのも自分である。その考えて決めているその主体はどこにあるんですかというふうに聞かれたかったんだと思います。で、私はそいで、それはあのさっき、この私の講演の時の最後に付け加えたんですけど、生物の自発性というのに非常に興味を持っていますので、あの、その行き着く先は自由意志の問題ですけど、その、自発性の問題じゃないでしょうかということはその場では答えたんですけども、そいでこの二つがわたくしの、その生物物理としての、もう、あの、これは古くからの30何年、30年来の宿題で、これは今年になっての宿題であります、となりました。

(スライド3)

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 単位分子機械の 単位動作における 自由エネルギー変換</li> <li>e.g. Sliding Machine ATP分解化学自由エネルギー → 運動(力学的仕事)</li> <li>• ATP分子1ヶの分解に カップルする動作は? そのとき統計力学は? (nm, pN, ms, kT in water, at room temp.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 細胞の(生物の)自発性 (Spontaneous Activity)</li> <li>• そのメカニズムは</li> <li>e.g. 単細胞生物の行動に みられる自発性</li> <li>• ミクロなゆらぎからマクロなゆらぎへ ゆらぎの階層性</li> <li>• ゆらぎの環境, 入力に依存する 制御 → 状態論 cyclic current, field. free energy flow</li> </ul>
---	---

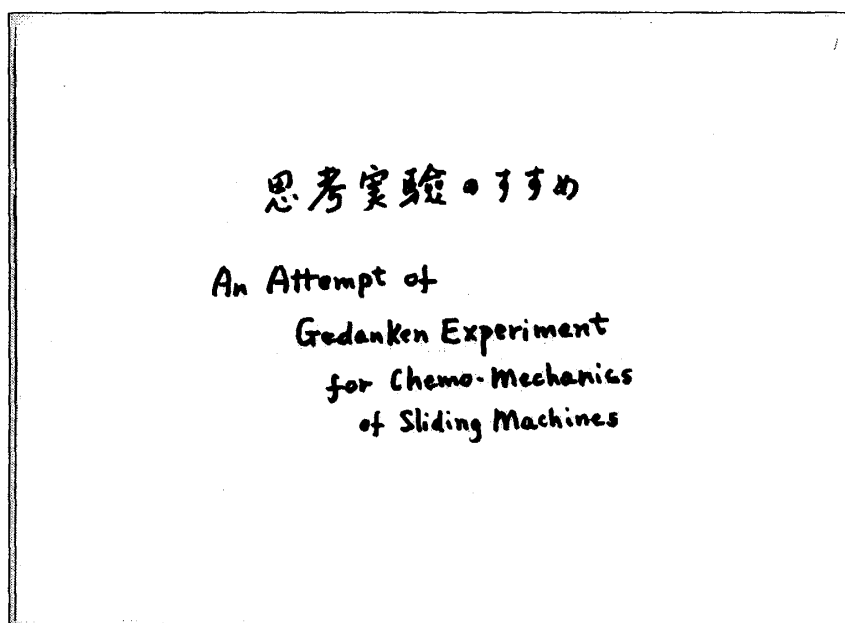
というわけで、で、何を、何の問題をやるかと。で私自身が今興味をもっている問題は二つありまして、一番がこの会の主目的、主題であります。単位分子機械の単位動作における自由エネルギー変換。で、この話を今日、これから、次の、何ていうのかなスライドとは言わんしOHPとも言わんし、なんちゅうんだっけ、・・なんとかなから始めますけれども、まず最初に私はこの二つを是非、是非とも並べて言いたかったんです。で、この二つは実は、あの、中で深いところでお互いに関係のある二つの問題なんです。そういうことで、ちょっと言いたかったんです。一つは単位分子機械の単位動作、シングルマシンのシングルイベンにおける自由エネルギー変換、代表的な例は筋肉やなんかの持っている滑り運動機械、それはATPの分解によって出てくる化学自由エネルギーを運動、力学的な仕事にする、そういうマシンですが、最近、ATP一分子の分解で、にカップルする動作が直接観察することが出来るようになりました。で、その時の統計力学はどうなってますか。なにしろ、これ、一個の分子の分解だもんだから、分子を多数の分解の

平均はという話じゃなくて、これ分子一個、でこのスライディングマシンもミオシン一個。アクチンは、あの、フィラメント一本。ミオシンという蛋白分子は一個です。だから、この、シングルマシン、単一分子機械の単、シングルイベント、それが直接目にみえるようになった。で、その時の統計力学、どうしたらいいでしょうかねえと。その、力学と統計力学の間とも言えるんですけど、多数分子と一分子の間、水分子は沢山います、水分子がなけりゃこの分子、あの、分子機械は働きませんから。水分子まで入れますと原始の数で約10万個です。この、この一分子機械が単位、シングルイベントで影響されてる、それに関与している原子の数は10万ぐらいです。それでも、統計力学的にはわずかですよねえ。で、その時の統計力学はどうなりますかねえ、ナノメートル、ピコニュートン、ミリセカンド、 $kT$ の世界でありまして、水の中で室温の世界である。これが第一の問題であります。で、この問題が、を最初にその、これが問題であるというところまで研究を進歩させたの、これ日本ですから、日本製ですから、1980年以来その目標を掲げて、これを、これをなんとか見ようという目標を掲げて、そいで最後に、最後にというか、80年に総合研究がスタートして、それか6年ぐらい続きまして、それからいろんな、あの、プロジェクトがスタート致しまして、で、結局、最後に90年代にシングルマシンの運動が観、直接観察できるようになりまして、で、シングルイベントの動作が、このスライディングマシンの時は1999年、柳田さんたちのグループで観察されるようになりました。そこまでに至る道筋は全部日本が開拓したものです。実験的に。で、その開拓の背後には歴史的には、日本の細胞生物学のトップレベル、マイクロコピーとマイクロマニピレーションが神谷、阪大の神谷さんと慈恵の名取さんと、都立の壇さんによって、そのマイクロマニピレーションとマイクロコピーの最高、最高の仕事があった。それをナノにした。ナノメトリーにしてナノマニピレーションにしたのが、やっぱり物理が必要であった、生物物理が必要であった。物理的テクニック、実験が必要であった。という、だから、この、日本のこの発展はこの昔にあった日本の細胞生物学のマイクロコピー、マイクロマニピレーションの伝統があったからこそできたんです。だから、これはまさに日本でやるべきであって、且つやれるようになった、その、非常に大事なテーマであります。それゆえにこれを結論まで、結論が、結論ていうのはいつが結論かわかりませんが、結論まで進むのは、これは日本、日本、絶対日本にかかっているわけです。だから、もう私はもう寿命があれですから、尽きますから、ええ、要するにこれは是非とも最後のところまで物理学としてやって欲しいと。というのは切実な願いであります。で、この時にこの問題に関して問題をどういうふうに立てるか、問題の立て方についてのわたくしの考えの、を一つの例として、こういうのは問題の立て方が一番大事でありまして、問題の立て方が新しい学問を生むのでありまして、あんまり偉そうに言うと、なんと、なんか悪いですけど、問題は、あの、立て方、立て方が一番大事なので、そこ、そこに、・・・だってこれ、これを、の、最初に立てた時にとても不可能だと思われた単位分子機械の動作の直接観察、目で、目で直接見えるというのは、が出来そうもなかった時代にこれをやろうと言ったのが問題の立て方として一番重要だったんです

けどねえ。やってみたらその期待以上に想像以上にイメージーションを遥かに超えて実験が、実験が進歩したんですから進んだんですから、まあ自分でいうのもおかしいですけども、やっぱ問題の立て方が良かった。で、最近になると世界中にこのシングルモレキュールの観察というのは、もう世界中に広がってしましまして、日本の特産ではなくなりました。最後の最後の一番、その難しいテクニックは未だに日本の特産ですけど。こないだ何年か前に筑波のなんとか研究所の評議会へ行って、評議員がこう座ってて、隣にドイツの半導体の偉い先生クワイサー、クワイサー、クワイサー、そういう偉い先生がいて、その人が自慢してドイツではたん、蛋白質分子一個が見えるようになりまして言ってるんです。隣に座ってた私はえらい、内心腹を立てまして。だから。まあいいや。だからドイツをはじめ物凄い勢いで進んでるんです。だから、あの、ほっとくとたちまち超えられてしまうかも知れない、追い越されてしまうかも知れないんですが、これは是非とも皆さんに、というわけで、えらいはな、話しが長くなりましたが、これが今日の、今日は本題であります。ただもう一つ私としてはもう一つ非常に大事な自分の興味というのがありまして、それは細胞の生物の自発性に関する興味であります。スポンテニアスアクティビティー、入力はこれこれが来たから出力これこれを出すというのではなくて、生物が勝手に何にも入力は格別来ているようには見えないのに、実はきとるかもしれないけど人間が見た、観察者が見たところ何も特別無さそうなのに、なんか自発的に動作することはしょっちゅうありますね。で、脳の人に言わせると自由意志の問題に繋がるわけですけど、これを脳学者の脳生理学の一番偉い先生にこないだ言われてびっくりしましたけど、僕に、バクテリアでも自発性があるんだそうですねえ、ちゅって言われて、ええ、そんなこと今頃気が付いてと思って。わたしや、逆にびっくりしましたけど。さ、そういうわけでわたくしは生物の自発性は、の発生学ですね。これは生き物らしさの一つの特徴ですけど、その発生学、どの分子からスタートして、構造のどの階層でどういうふうに発生したか。生物の種が、種で言えばバクテリア、ゾウリムシ、なんとかかんとか、猿、人に至るまでの生物の階層のどこで自発性がいわゆる自由意志にまで発展したかという、それ、それがわたくしの、その源は、というのが私のもう一つの興味であります。でそれは、私自身は単細胞生物の行動にみられる自発性の研究をいくらかしております、私自身は今は理論的なことしかできませんけども。そこで見られる特徴的な事はミクロな揺らぎからマクロな揺らぎへ至る揺らぎの階層性が見事に出てくるんですね。それはこちらの話と関係があるんです。ミクロな揺らぎからマクロな揺らぎへ、その揺らぎの階層性の問題と、この自発性の問題とは、最初は単なる分子の熱揺らぎからスタートいたしまして、ついに生物、一匹の生物の行動の揺らぎへまで発展するわけです。で、揺らぎは環境とか入力に依存して制御されますので、それは何故かという、細胞の状態、生き物の状態が環境や入力に変わりますので、状態に依存するところの自発性は結局こういうものに制御される、と。で、その、その理論に出てくるキーワードは、例えばサイクリックカレントとかフィールドとかフリーエネルギーフローとかいう、そういうキーワードが出てくるんですが、一方ではこの、この事に興味がありまして、これ、これと

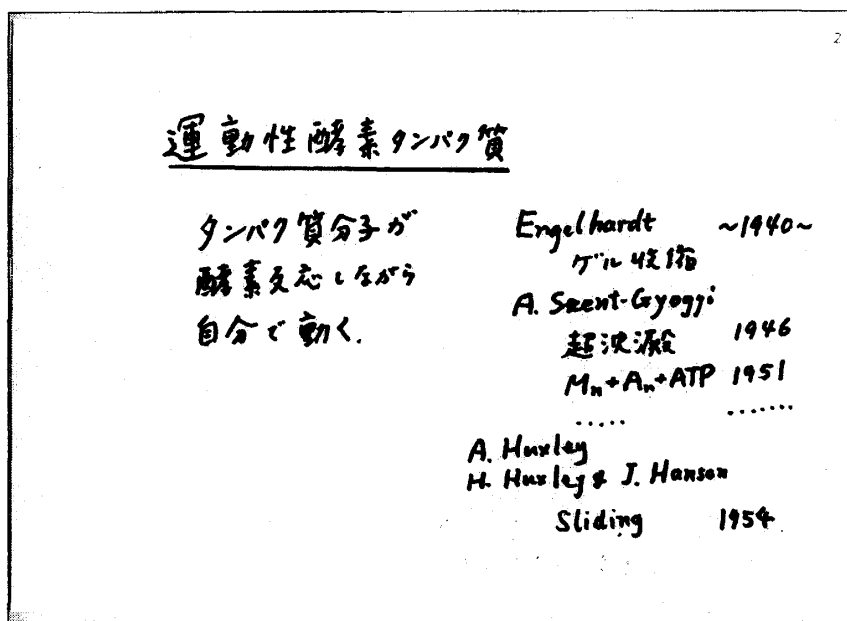
は、特にこのへんはこちらと関係があると思ってるんです。でも、これを、も最近はその、結構興味を持って下さる人が増えつつありまして、それで、えー、日本でも、まだ外国のほうはまだ先ほどの一枚目のあれみたいに、今の分子生物学の方法に、方法でどんどん仕事を進めていますから、こちらのほうは、殆ど興味をもってくれないんですけど。なんかペーパーを書いても何の反響もないんですけど。だけど、自分ではかなり、あの、興味を持って下さる方が増えつつありまして、是非とも皆さんに、こ、これの物理学をやると、この左側の物理学と共に新しい、揺らぎの階層性とか、新しい状態論が生まれるんじゃないかなと。生物のような複雑系の階層性と状態論と、これはあの、物理？、その、関係あるもんですけど、重なるもんですけど、生物らしいそれが出て来るんじゃないかと期待しております。で、もうえらいしゃべり、イントロダクションで結構しゃべりまして、これから本論です。どうもすみませんねえ。

(スライド4)



それで、ええと、・・・私はもう、あのう普通の定年になりましてから20年近いんで実験は勿論できませんし、実験のそばにいる事ありませんし、論文も殆ど読みませんので、それで、いろいろ難しいことはできないので、と思つて、これを、これのすすめ、思考実験のすすめていうのが今日の主題であります。ゲダンケンエクスペリメント(Gedanken experiment)、先ほど左側の問題で、単位分子機械の、シングルマシンのシングルイベントについての物理学をどうやって作るかという事に関するゲダンケンエクスペリメントのお話をいたします。昔は、僕らの学生のころにはゲダンケンエクスペリメントというのははやっておりましたが、今は殆どないですよ。毎日毎日忙しく実験せんならんし、忙しく計算せんならんと、ゲダンケンどころではないというわけであんまりはやらないんですけど、ちょっとそれを今日はやりたいんです。札幌でやった話しです。

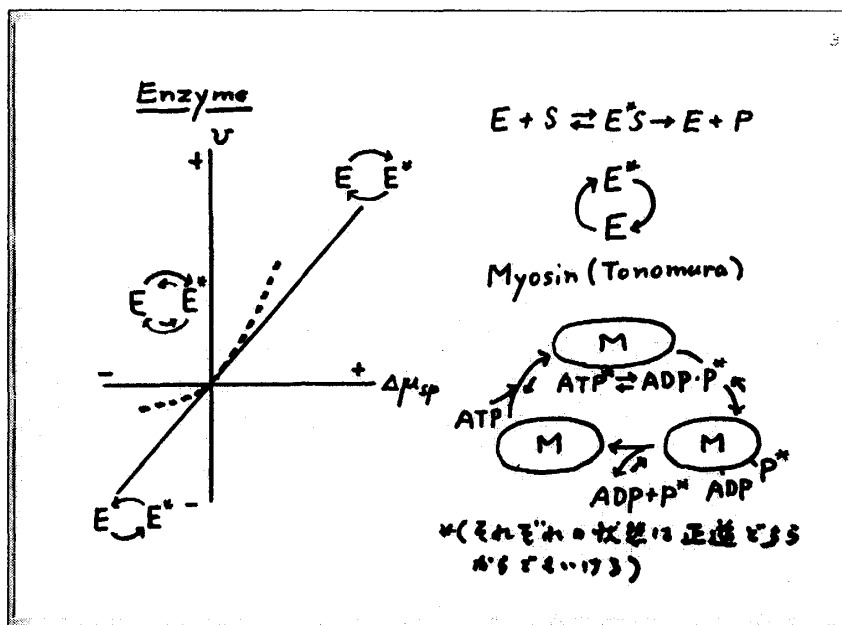
(スライド5)



で、えー、スライディングマシンの話しですが、この歴史がまた面白い、今になって考えると結構おもしろいんです。一番最初筋肉蛋白質が、こう試験管のなかに取り出しまして筋肉に濃い塩水をかけますと筋肉が溶けまして蛋白質が溶けて出てきます。それを、塩、濃い塩水、を薄めますと蛋白質が沈殿してしまいます。主な蛋白質、それが今の言葉で言うとアクトミオシンです。でそのアクトミオシンというのをゲルを作りまして、エンゲルハルト (V. A. Engelhardt) というロシアの人が、ソ連の人が1940年代、40年頃じゃないかと思えますけども、そのゲルを作りまして、蛋白質の、筋肉から出てきた蛋白質のそのゲルを作りまして、それにATPをかけるのと収縮するということを見つけました。あのう、短冊みたいなゲルを作りまして、ATPをかけるときゅっと、きゅっと縮むということを見つけました。でえらい感激いたしまして、感激したらいいんです。蛋白質自身が酵素反応しながら自分で動く。ATPというのを分解する蛋白であることは分かっていますので、ATPを分解しながらその分子が自分で動くという事にえらい感心した。酵素というのは酵素反応を触媒はしますけども自分は動かないものだということになってたのに、自分が動くというのを見て感激したらしんです。でこの人には私は1950年頃に名古屋大学にこの人来られましたからお会いしましたけども、お爺さん、夫婦お会いしましたけど、別に私のほうはまだアクチンの研究をスタートしたばかりの頃ですので何もディスカッションは出来ませんでしたけど。この人がそれでえらい感激いたしました。で、その後でアルバート・セントジョージ (Albert Szent Gyorgyi) がその、かれの作ったゲルの成分はミオシンとアクチンの二つの成分からできていて、ミオシンとアクチンを両方、その薄い塩濃度にするると、それぞれが、ミオシンだけ、アクチンだけが重合体を作りまして、集合体を作りまして、でそれを混ぜて、だからミオシン、Mをスモールm個固まった、その集合体とアクチンがn個固まった集合体とを混ぜましてATPを入れると、収縮、あるいは超沈殿と言って、シューとこう、あの、試験管の中で蛋白が固まるわけ、縮まるわけです。それを発見致しました。46年。で、その詳しいいきさつ

を51年に書きました。本にして出版いたしました。で、その時に構、その構造と機能発生の関係を、それを彼はおそらく意識しながら実験いたしまして、収縮現象が起こるためにはミオシンという蛋白が重合体を作り、アクチンという蛋白が重合体を作り、重合体と重合体とをあわせて集合体を作った段階で初めてATPをいれて収縮するという事を報告致しました。本に書きました。ミオシン1分子だけで、溶けた1分子だけでは収縮はしませんよ、と。アクチンがばらばらの1分子だけでは収縮いたしませんよ、と。両方ともポリマーになってないと収縮いたしませんよというのを1951年に本に書きまして、この本が私たちの名古屋グループの実験のスタートラインだったんですけども。で、そのあと3年後にアンドリュー・ハックスレー(Andrew F. Huxley)、ヒュー・ハックスレー(Hugh E. Huxley)とジーン・ハンソン(Jean Hanson)がスライディング、すべり説を發表しました。で、アルバート・セントジョージはその後、その、こういう事を発見していたのに、いたのにも拘わらず、収縮はミオシン1分子1分子が、1分子そのものが縮むんだという説を出し・・・に転換いたしまして、そいで駄目になったんですが、駄目になったっていうとおかしいですが、その、この間も言いましたけども、天才は歳をとっても幸福であるということは何だにありませんで、天才でないほうが長生き、長くもつんですから、皆さんあんまり天才にならんといて、長くもったほうがいいですから。特に生物やる人は長くもったほうがいいですから。あの、物理や数学と違いまして長持ちにかぎるんで。また変なこと言いまして。というわけでこのアルバート・セントジョージさんはスライディングに反対だったまま筋肉をやめましたけど。で、これが、これがスライディングであったということがこの事と関連して大変面白いんです。それをちょっと、えらいエレベーターな話しですが、これから説明いたします。はい。

(スライド6)



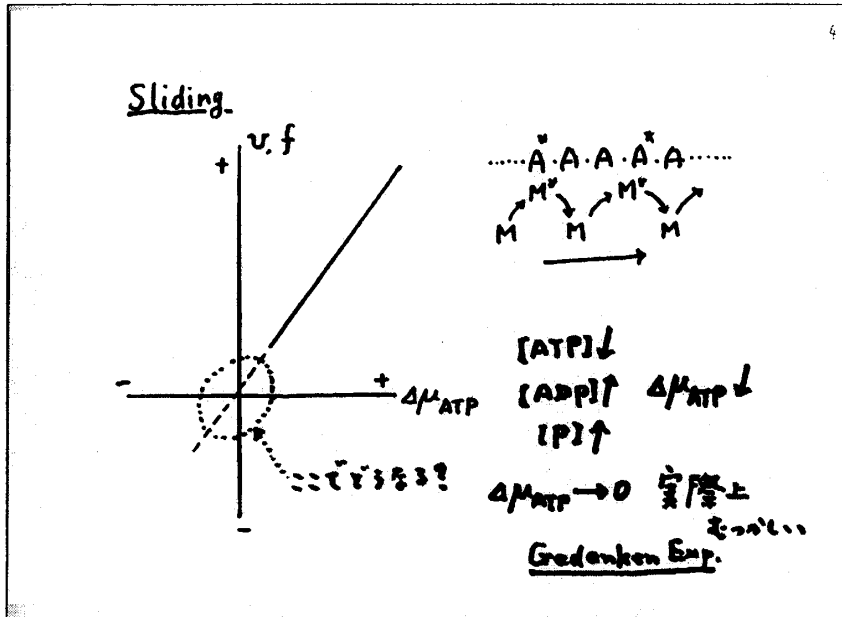
で、その前にエンザイム、酵素の話です。こりゃ、もう皆さん充分ご存知ですけど、な方が多いと思いますけど、純物理の方はあんまりご存じないかもしれません。これ、Eがエンザイム、

酵素蛋白質です。Sが、その、反応を触媒される分子です。今の話だとATP、サブストレートといいますが、S。その、SがEとくっつきまして、ESコンプレックスといいますが、そういう状態になります。その時Eという蛋白質は少し状態が変わりますので、変わらないと力が出ませんので、E\*という、こう、違う状態ですよと言います。で、その上でSを分解してプロダクトを作りまして、プロダクトはEから離れていきまして、最後はE+S、P、E+Pになりまして、SはPになったけどもEは元へかえったというのが酵素です。それが酵素ですのでEに着目いたしますとEはE\*になり、E\*はEになりというサイクルを回ります。1反応ごとにサイクルを回ります。で、この往きの道と帰りの道は違います。違ってよろしい。同じ道は辿りません、これぐるぐる回ります。で、そこで、このSとPとの間のケミカルポテンシャルディップアレンスを横軸にとります。 $\Delta\mu_{sp}$ 、SとPとの間のケミカルポテンシャルディップアレンス、反応の、だからATPと水、こちらADPと無機リン酸ですが。その、その、あの、うーんと、基質と産物といいますが、その間のポテンシャルディップアレンスを横軸にとりまして、縦軸にこの反応の速度をとります。で、エンザイムがやってる、これは、反応、触媒してるときです。そうすると、この原点の近くでは大体こうなる。Eというのは、エンザイムというのは平衡点を、SとPとの平衡点を変えることはありません。酵素はこれを変えることはありません。だから、 $\Delta\mu_{sp}$ はゼロの時には反応速度もゼロであります。だから、ゼロゼロ点を、原点を通らないといけない。で、これは、この近くではおそらく直線だろうというわけで、これ、最後では、最後っていか大きくなると曲がりますが、まあ、このへんはこうでしょうと。で、その時こちら側ではサイクルがEからE\*、E\*からEと回っております。で、こちら側では今度は反応は逆に、エンザイムというのは正反応も逆反応も同じように加速するので、ので、ポテンシャル差がゼロの時には全体の速度がゼロになるのでありますので、こちら側ではこのサイクルは逆に回ります。その、えー、こう書いたんではよう分かりませんが、この回り方とこれ、の回り方は逆のもりです。で、ここでは両方とも、両方とも、こう回るのもこう回るのも両方ともおんなじように起こっているんで、ここはゼロであります。そういう意味です。で、エンザイムによりましては、ここはこう回っていて、整流性のあるエンザイムもあることはありますけども、まっ、まあ普通はこうというふうに書いときましよう。で、ミオシンについて言いますと、このEが、ミオシンで、でSがATP、と水で、PがADPとPである事は言いました。で、ミオシンについて非常に重要な実験を殿村さん、っていう北大におられた、で阪大に移られて、でえ、1982年に亡くなりましたけども。私と同一歳の人ですが、殿村さんが北大の時代、若き時代にミオシンについて非常に重要な、この酵素反応についての発見をしておられました。で、今の人は殿村さんのことを忘れてしまってますので、これ、最近一所懸命宣伝してんですが、札幌でも、札幌、殿村さんの発生の地ですので一所懸命宣伝したんですが、ミオシンがありまして、これミオシンです。ATPがミオシンにくっつきます。それがE\*Sです。で、ミオシンの上でひっついたままATPはADPとPに分解されます。で、ひっついたまま分解されて、ここの状態でもひ



つついたままでなかなかとれません。なかなかとれなくて、殿村さんによるとここは往ったり来たりしておると言うんです。で、大体存在確率が大体右に傾いてるんですけども、10%ぐらいはこちらで90%こちらっていうふうに、これは往ったり来たりしてるという事を始めて言われたんです。殿村さんが。で、これはひつついたままであるという事を言われたんです。ひつついたままであるので次のATPが来ることができません。だから、ここでもしそのままひつついたりしてますと、反応はここでストップです。一つだけ、1ATPだけ分解して次の反応はもう進みません。で、それでも時間がたつと、何十秒か経つとこれがぼろぼろと離れます。ええ、それで、ああ、離れる前にこれ、これやと恐らく状態は変わるんじゃないかと。変わって、この、この時の状態とADPとPが変わるんだらうと殿村さんは想像されて、こう変わったあとでこれが、それぞれが離れて元にかえって新しいATPがくっつく事になる、と。だから、始めの一発は、これを化学分析いたしますと、全部潰して化学分析しますと、ちょうどミオシン分子1個あたり1個だけATPが分解して、そこでシューッと1秒のうちに分解してあとは何十秒かです。だんだん分解が、これが回るというそういうデータを出されました。で、最初だけ早いのでイニシャルバーストという言葉が使われました。で、これを発見されたんです。今はこのスキームにアメリカ人の名前がついておりました、けしからん事にといいいますか、油断してるうちについておりました、わたしはついつうと、え、まあ、あんまり固執してもいけません。で、それを発見されて、それから何年か経って面白い実験をされました。この、この無機リン、外に、外の無機リン、溶媒の中にある、水の中にある無機リンにアイソトープを使いました。だから、外からアイソトープの無機リンを水の中に入れます。ADPは、ま、入っています。で、ATPも入っています。そこへアイソトープの無機リンを入れました。で、しばらく経って、で見たら、見たら\*のついた、無、そのアイソトープの無機リンのついたATPが存在するという事を、が証明されました。これは、あのう、この間私が思い出して殿村さんのお弟子さんに聞いたら確かにそういうデータ出た、出て論文出ると仰いましたから、確かだと思えます。これは、あのう、普通の人はなかなか実験しないんですが、彼はさすがに偉くて、普通のこの辺でも、この辺でも、逆反応は結構起こっているということを経験したんです。いいですね。だから、この中間状態、この状態というのは正反応でこちらからも行くことができるが、こちらからもちゃんと行くことができますよという事を証明したんです。これは非常に大事な証明です。この、この辺でも平均的にはこう回ってますが、ときどきこうも回ってますよということを経験したんです。それは、理屈としてはあの、みんなそう思ってたんですけども、アイソトープを入れて、ここまでやって、こ、但しこれなかなか離れないものだから、その、ミオシンを潰さずに外の、溶けてるATPだけ測ったのではなかなか\*は見つからなかったそうですけども。これを潰したらちゃんと\*がATPに入ってた、と、そういう実験です。だからこの、ここ、この状態をこちらからしか行けないんじゃないかと、この青で書いてあるところが、時々は行きますよ、というそういう話です。はい。

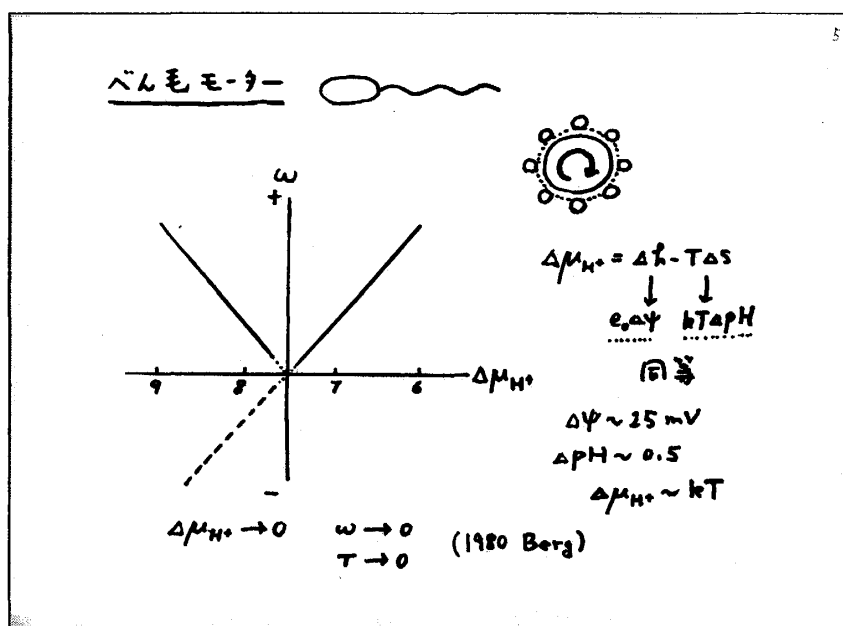
(スライド7)



で、それでスライディングの話しにうつります。で、スライディングというのはアクチン、ま、皆さん大部分の方はご存知、まあなんとなくはご存知でしょうけど、アクチンという分子が並ん、リニアに並んでおります。で、ミオシンという分子がこれにくっついて、でミオシンがアクチンの上をすべると、どちらがどちらの上をすべるとしてもいいですが、ミオシンがアクチンの上をすべるといふに今この絵は描いてあります。そうするとMが、ミオシン分子がこのAと相互作用して $M^*A^*$ 、とこれあわせてでエンザイムです。これだけあわせてエンザイムです。で、この状態でATP分解を、の反応を進めてるわけです。で、そして、終わって、離れて、でまた、やっ、くっついて相互作用してATP分解してまた離れてというふうになります。と思ってください。そうするとスライディングなもんだから幸いな事にMという分子は元の状態に戻ります。普通の酵素反応とおなじように元の状態に戻ります。反応しては、ATP分解しては戻ります。Aというほうも元の状態に戻ります。だから、エンゲルハルトは、あのゲルは収縮して戻らんかったんですけども、このレベルでやると、このレ、スラ、幸いにしてスライディングだった。エンゲルハルトはスライディングだと全然思ってなかった。幸いにしてスライディングだったから将に酵素そのものにぴったしなんです。酵素という概念。Mは、やって戻る、やって戻って位置だけは遷移する。ディスプレイメントだけ起こる。という非常に珍しいエンザイムということになります。で、それで、横軸を  $\Delta\mu_{ATP}$ 、ATPの加水分解で、の、ええ、サブストレイト出発点と終点とのケミカルポテンシャル差を横軸にとりまして、縦軸に、この、スライディングのベロシティー、エンザイムの反応のベロシティーではなくて、このすべりの速さ、すべる時の力の大きさを縦軸にとったとします。そうすると、そうすると、おそらくこうなるでしょう、と。でこのへんでみんな実験してて、差が20kTぐらいある時にベロシティーいくらいくらと。最大力、力いくらいくらとでます、何ピコニュートンでます。で何ミリ、でナノメーターかセカ

ンド進みますというデータをこのへんで出してます。で、今これをゼロゼロにテンドしたら、ここでどうなるでしょうかというのが私の思考実験の問題です。クエスチョンです。ここでどうなりますかというのが問題です。で、ところが、残念ながらATPの濃度を下げると、あっ、この $\Delta\mu_{ATP}$ というのはケミカルポテンシャル差ですので、ATPというサブストレイト、入り口と、ADP、無機リンという出口との、これの水の中の濃度、濃度が $\Delta\mu_{ATP}$ の中に含まれます。濃度が。溶けてます。水の中に溶けてます。で、溶けてるやつがエンザイムにくっついて分解してまた溶、あの外へ溶け出てくるわけですから、その最初のスタートと最後のスタートは水の中にいるATPと水の中にいるADPとPですので、水の中でのエントロピーがこの $\Delta\mu_{ATP}$ の中に入っています。で、そこでATPの入りの濃度を下げて、出口の濃度を上げますと、 $\Delta\mu_{ATP}$ はだんだん減ってきます。で、だからこれを、これをだんだん横にこうゼロにテンドさせることができます。これがゼロに、これがどうなるかというのが出来そうなんです但实际上は、その、普通の条件で20 kTあるのをゼロに近くするという事は、実験はとても難しく、とてもできない。いろんな事があって、とてもできない。コンタミネーションもあるし、せいから副作用がありますので、せいではなかなかできない。だからここは実験できないから、答えは実験で出てこない。それを頭の中で考えてみたらどうでしょうかねえというのが私の話です。

(スライド8)

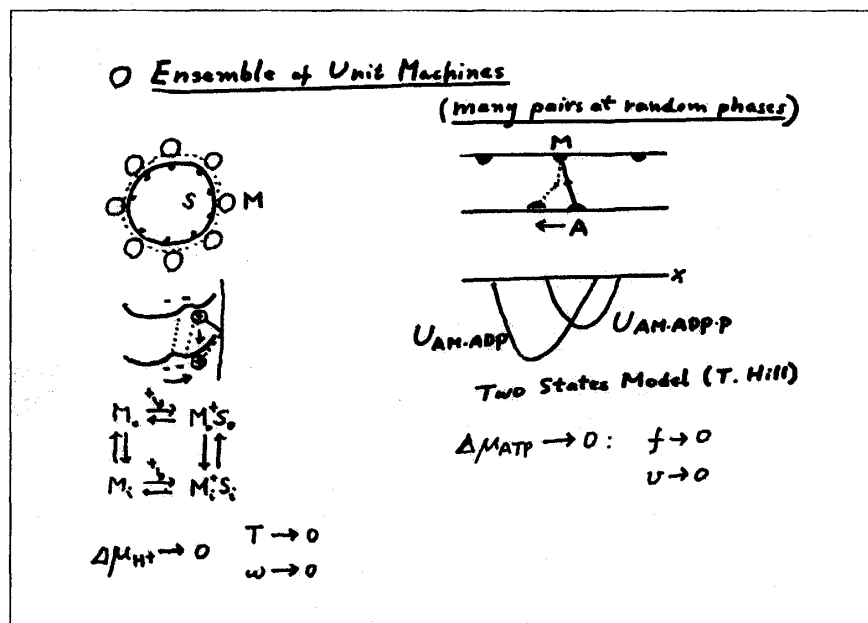


で、ところが、同じようなことが別の運動機械で、この入力ゼロのところ、どうなるかという実験をされた別の運動機械がありまして、それがバクテリアべん毛モーターです。で、バクテリアはべん毛、螺旋状のべん毛を生やし根元の回転モーターでこれを回転させて、スクリューにして水を蹴って泳ぎます。まっ、ご存知の方が多いいと思いますけど。ここにモーターがあります。で、これはモーターの断面を描いたつもりです。その、シマティックに描いたんで、実物はかは全くわかりませんが。で、この内筒、インナーシリンダーが回転いたします。で、こ、こ

れが外筒、外側でこれは細胞の膜に、あの、結合してしまて動きません。回ります。で、これはじっとしてて、内筒はぐるぐる回って、これはスクリューが回って、これは泳ぐわけです。で、この場合の入力は普通のバクテリアの場合には、プロトンの、水素イオンのエレクトロケミカルポテンシャルグラディエントであるということが証明されています。1977年に名古屋とアメリカとで証明されました。で、この場合にはいろんな操作をいたしますと入力を人工的に変えてこの回転の速度を実測することができます。で、入力はエレクトロケミカルポテンシャル $\Delta\mu_{H^+}$ と描きます。細胞の外と中との間のプロトンのポテンシャルディファレンスです。で、その、このフリーエネルギーです。ケミカルポテンシャルディファレンスですので2つのコンポーネントがありまして一つはエネルギー、エンタルピーでそれは電位差で決まります。そうすると、普通の生きてるバクテリアはこの電位差は0.2Vぐらいありますが、で、電位差、これがエネルギー・・・差ですね。そいから、外と中でpHが違います。という事はプロトンの濃度が違います。それはエントロピーにきいてきます。で、 $kT\Delta pH$ と。ここんところへ、2.3かなんか掛けると。だから $\Delta h$ は、エネルギーはエレクトリックポテンシャル、この $\Delta s$ はpHの差。この二つのコンポーネントがあります。で、このバクテリアの場合には人工的にこれを変えて、えー、バクテリアを半殺しにいたしまして、自力にはよう回さんようにしておきまして、自力ではポテンシャルディファレンスができないようにしておきまして、人間が外からポテンシャルディファレンスとpHディファレンスと、外から変えまして、で、このモーターを回してやることができます。で、そういう実験をいたしました。で横軸がエレクトロケミカルポテンシャルディファレンスです。で、縦軸が回転の速度であります。そうしたら、これはアメリカのバーグ(Howard C. Berg)さんの80年の記念すべきデータであります。これは実験です。この線が見事にゼロゼロを通過いたしました。で、しかも、これ、例えば25mVは $kT$ ですね。えーと、電位差が25mVという条件と、そいからこちら大体pHが0.5ぐらい違いますと、 $kT\Delta pH$ が25mVぐらいですよ、30mV、28mVぐらいです、このタームとこのタームが全く同等であることを証明いたしました。電位差で25mV差をつけて回したときのスピードと、pHを0.5ぐらい変えて、中と外とを違えて、これを回したときと、同じスピードであるということを証明いたしました。でこれは非常、物理的には非常に重要なデータでありまして、さっきのATPという入力と全然違いまして、プロトンカレントという入力なんです。自由エネルギーが仕事になるという例、で自由エネルギーの中の第一項のエンタルピーのタームと $-T$ 掛ける、だから、絶対温度掛けるネガティブエントロピーというタームがイーコールに $\Delta G$ の二つのコンポーネントとして効いてるということを証明した。統計力学的機械であるという、私は非常に見事な証明だと思んですが、あんまり、世界的にはあんまりこれに感心する人は意外と少ないんですよ。なんでかようわかりません。だから、このべん毛モーターは単純な力学的機械ではなくて、統計力学的機械で、初めて、統計力学的機械らしく初めてエンタルピーと絶対温度掛けるネガティブエントロピーが同等であるということ、を、を、まあ、証明した珍しい例だと思います。で、ゼロゼロを通過いたしましたので $\Delta$

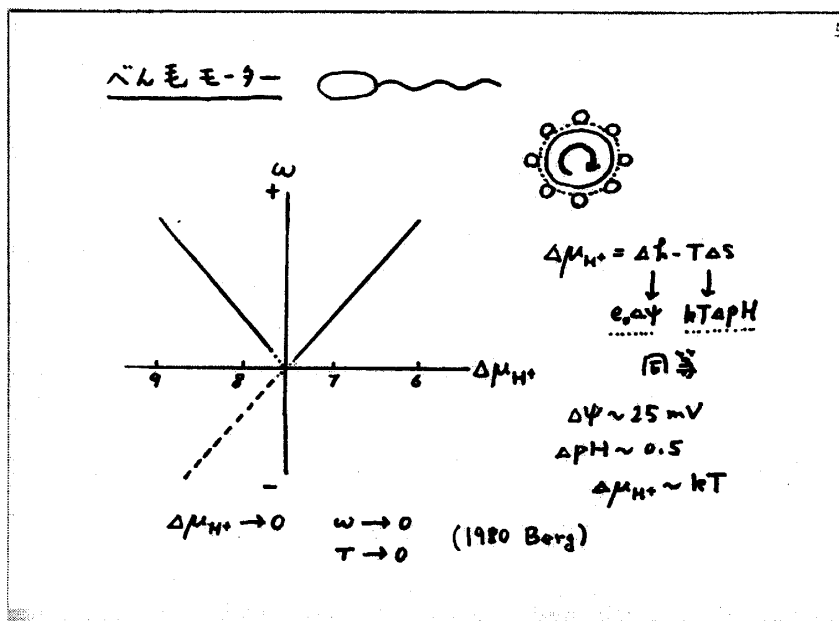
$\mu_{H^+}$  がゼロに行くときに角速度はゼロでT、トルクもゼロであるということでありませう。ただこの時は、だんだん話しを細かくすると難しくなりますが、この時彼の実験データはこうなっております。えー、外のpHを低くして、外のプロトン濃度を高くしてプロトンを外から中へ流したときの中の、外のプロトン濃度を低くしてpHを上げまして、中は7.5なので、中は7.5を外を8.5にした時も、外を6.5で中へ流した時も、外は8.5で中からプロトンを流した時もおんなじ方向におんなじスピードで回るといふ事を報告いたしました。で、これで困った困ったということになりまして、どうしてかという、このくらい細かい大きさになりますと熱揺らぎがあるはずですので、入力がか揺らいでいるでしょうと。揺らいでる時、どちらへ揺らいでもおんなじスピードでおんなじ方向に回ったら、それは、揺らぎが、熱揺らぎが一方向の運動になるからおかしいではないかという反論がたちまち出まして、でバグさんも困ってしましまして、で、今結論はどうな、一応の結論はどうなってるかと言いますと、バクテリアは、生きてるバクテリアはカレントが逆になった時に同時にモーターの逆回転スイッチを押したというわけです。で、わかる？いや、逆の逆をとったら正になったという、そういう解釈をして、で実際に逆回転スイッチ故障のミュータントを使いましたら逆方向に回ったという、この点線のデータを言葉の上では報告致しましたが、データが出ておりませんので、data not shownなので、ほんとかどうかは分からない。で、ただどまあこうなるといいたしましよ。これは是非ともこれは日本で、ええ、再実験して欲しいと思っただけです。これはキーポイントです。キーポイントの実験であります。だから、この、この話しで何を言いたいかと言いますと、このモーターは統計力学で、小さいながらも統計力学的モーターで、フリーエネルギーの二つの項が将来に同等であることを直接証明いたしました。で、ゼロに行くときにはゼロになると、連続的にゼロになることを証明いたしました。そういう話です。はい、その次。

(スライド9)



で、それでこのモーターについて、えー、さっき絵を描いてありますように、外にこのプロトンの流れる穴があいております。チャンネルがあいてるということになっております。はっきりとはまだ証明できたとはまでは言えないんですけども、これはまあ10個から8個書いてありますが、これはかなりの数、これ、とり巻いております。プロトンの流れる入口であります。チャンネルであります。で、中側にそれと相互作用するであろうユニット、つまり外がミオシンだとすれば中がアクチンですね。アクチンが多数、20個ぐらい並んでおりまして、そういう事になっております。ので、この、この1個のモーター、1個のモーターといえども、このアクチンとミオシンという意味で言えば、ミオシンが多数個、10個ぐらいありまして、アクチンも20個ぐらいありまして、沢山のモーターがシリーズに並んでいるという、そういうマシンであります。で、このマシンについて統計力学的な理論、理論を作りまして、モデル的な理論を作りまして、これは82年に私達が作った仮のイラスト的モデルですけども、内筒、中の筒がありまして、これマイナスチャージがついておりまして、ちょっとこれが斜めになっている。で、外のこのチャンネルのところにプラスチャージが出ておりましてこれが、これがプロトン運ぶ腕である、と。で、外からプロトンを貰って中へカチャンと動くと、でこのマイナスがかたいでおりますためにこちらへ引っ張られる。あるいは、内筒がこちらへ引っ張られる、そういう絵ですね。で、そういう絵を描きまして、で、これが往ったり来たりしていますよ、プロトンを貰ったり離したりしてますよ、と。ここがくっついたり離れたりしてますよ、と、全部をリバーシブルな反応にいたしまして、サイクルを描きまして、で、これの、このサイ、これ全体の統計力学を作りますと、そうすると $\Delta\mu_{H^+}$ がゼロにテンドする時に、見事にTが、トルクがゼロになって $\omega$ 、角速度がゼロになります。で、つまり、言いたいのは何かと言いますと、あ、ちょっと前に戻して、すみません、

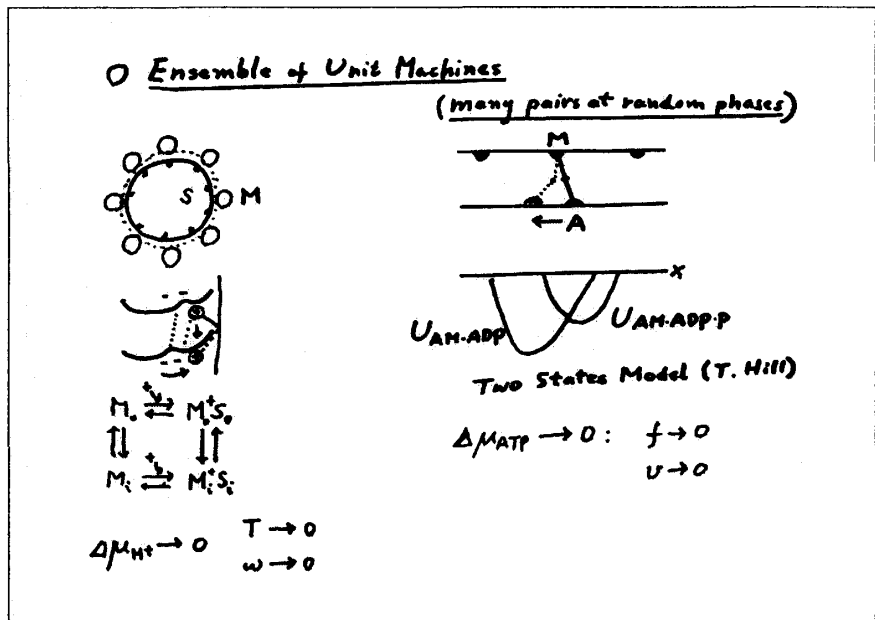
(スライド8)



ここのゼロゼロを通過するのは、ここに多数のマシンが並んでいる。これは、モーターとしては

1個だけでも、MとN (S) というインナーシリンダー、アウターシリンダーの構造ユニットとしてはシリーズに多数ある。次お願いします。

(スライド9)

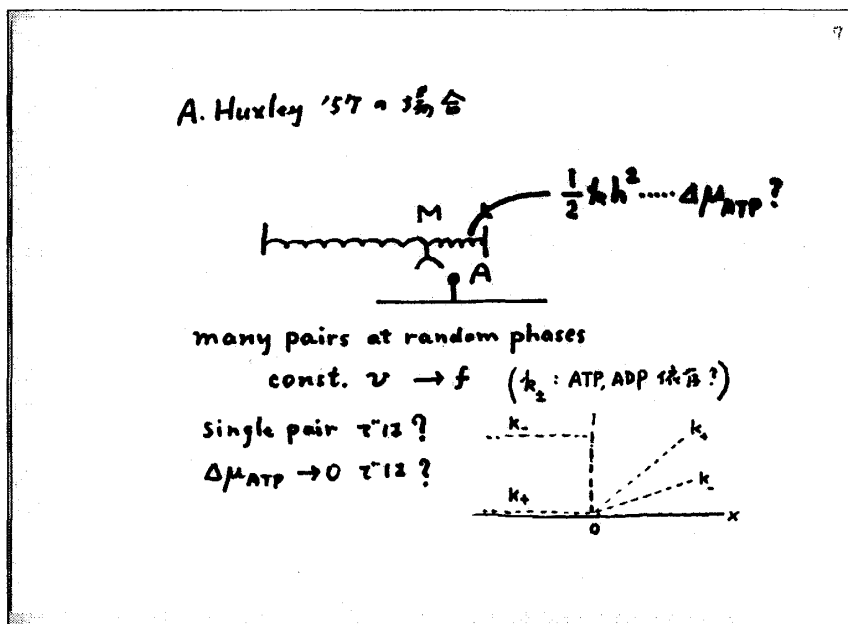


ここにペアが沢山ある。ユニットマシンのアンサンブルであるというふうに考えまして、そして沢山のペアがランダムフェーズでインタラクションして、ランダムフェーズという意味はこの向かい合ってるMとSがいろんなフェーズで、真正面のこともある、ちょっとずれてる、つまりこの数とこの数がぴったし合ったら困るんですが、ちょっとずれてるためにいろんな向かい合い方をして相互作用してる、と。ユニットマシンのアンサンブルがランダムフェーズで向かい合っ、ペアを作ってる場合には、先ほどの入力をゼロにテンドすると力と速度がゼロに行くということが統計力学的に、このアンサンブルについて統計力学をたてますと綺麗にスムーズに答えが出てきます。で、なんのことはない、大丈夫な話です。で、それと同じ事を先ほどのミオシン・アクチンの場合にやりまして、これはテオレル・ヒル(Terrell L. Hill)という統計力学者が2 State Model という名前をつけたモデルであります、今の言葉で言うと、ミオシンから手がでておきましてアクチンにくっついて手がきゅっと折れ曲がって、ATP分解するとともにきゅっと折れ曲がってアクチンをきゅっと動かす、と。そういう考え方あります。そうすると、MとAの相対的な位置が2箇所ある、と。ポテンシャルミニマムがこことここと2箇所ある。で、それはそれぞれ違うケミカルステートに対応している。こちらは、ADPとPがミオシンについてる状態で、こちらはPが離れた状態である。で、それ、そのミニマムの位置がちょっと横へずれてる、というこういうポテンシャルをおきまして、そしてこれとおんなじようにすべての反応を往ったり来たりしてくるくる回ってると。で、しかもMとAのペアはランダムフェーズで向き合ってる、という風に仮定いたしますと、 $\Delta \mu_{ATP}$  がゼロになるときに力がゼロになって上の式がゼロになるというのが綺麗にでてきます。これは統計力学の面白いところで、アンサンブルなら、アンサ

ンブルなら非常に綺麗に出てくる。いいでしょうか、ちょっと細かすぎるくらい話した。アンサンブルなら先ほどの予想の、そのお、 $\Delta$ 、入力をゼロにテンドさせた時に、出力はどうなりますかというの、ゼロゼロを切るというのは、アンサンブルならば、その、たてこういうカチャンカチャンという動きであろうと、カチャンという動きであろうと綺麗にこの、この結果がでてきますということを言いたかったんです。

はい、その次

(スライド10)

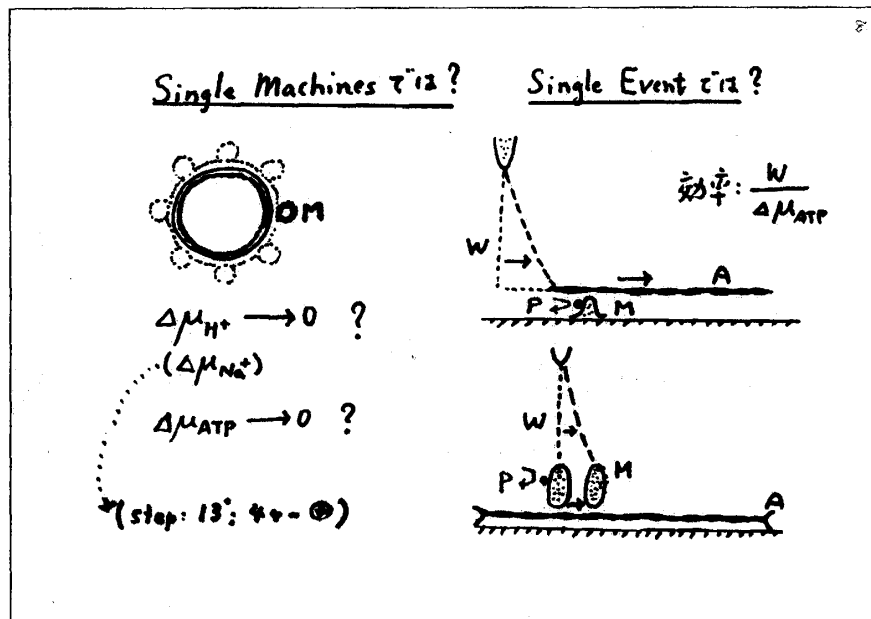


で、アンドリュー・ハックスレーが57年に作ったモデルでは、えらい変わったモデルでありまして、今だにみんなが愛着をもってるモデルであります、ミオシンが、こう、バネのよにひっついて、に、バネがひっついてまして、そのバネでこう揺れてると。こういうふうに揺れてると。で、そこへアクチンがやってきて、で、ガチャンとつかまると、このバネの勢いで真ん中のほうへ引っ張られるという、そういうモデルです。で、この場合も彼はどういう計算をしたかと言いますとこういうペアが沢山シリーズに並んでいまして、この向かい合い方がランダムであると。ランダムなフェーズで向かい合っていると、many pair at random phase としますと見事に、その、コン、コンスタントベロシティーである、ある力が出てきてというのができます。だけど彼はここまでしかやっていないので、 $\Delta \mu_{ATP}$  がゼロになった時に、このベロシティーがどうなるか、力がどうなるかという事は示していません。ちょっと、時間があまり経ちますので、ちょっと、この、この詳しい説明やめますけど。キーポイントは何かと言いますと、こういうスライディングマシンやロータリーマシンの時に沢山のペアがアンサンブル、マシンは一つでもペアが沢山あって、それがランダムフェーズで、いろんなフェーズでインタラクションという、そういうアンサンブルにするとゼロゼロで、原点を通るといふそういう性質が自然に出てくると。あの、特別なことを仮定せずに自然に出てくるといふ事を言いたかったんです。



はい、その次。

(スライド11)

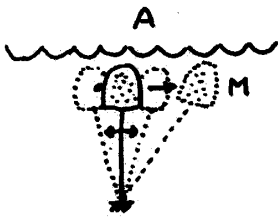


で、ところが、シングルマシンにしたらどうなりますかというのが、やっと出てきました、本題であります。あら、まあ。これ、これからが本題であります。これからが、あの、わたくしの出す問題であります。皆さんに考えていただきたい問題。問題の立て方であります。ええ、シングルマシンではどうですか。と、いうんで、今度は内筒はそのままにしておきまして、これモーターです、バクテリアのフラジェラモーター。で、この外にある沢山のマシン7のユニットを全部潰しまして、これをだめにしまして、そういう方法がありますのでだめにしました。一個だけ生きてるという状態を作りました。そうすつと、これシングルマシンです。ミオシン1個にアクチンはフィラメント1本。これ、シングルマシン。で、名古屋の曾和さんという人がこれ、これで実験をいたしました。で、彼の場合にはプロトンモーターではなくてソディウムイオンモーターで、これは1980年に名古屋で発見されました海水の中になんかいるモーター、バクテリアのモーターで、 $H^+$ イオンのフローではなくてナトリウムイオンのフロー、フラックスで回転するという面白いモーターです。で、その場合にこれどうなるかと、この回転の仕方はどうなるかかというのを実験いたしました。で、今日は曾和さんて来てないのかなあ?で、この間札幌で報告されたと思いますが。論文も出ていますが。で、この場合には $\Delta\mu_{Na^+}$ をゼロに行くという事が確かなところまでは実験できていませんが、出来ていませんが、1個にして、まあやっこさ回る程度に $Na$ イオンの濃度を、外の濃度を下げまして、やっこさ回るというふうにしました。そしたら、コトコトと回るということになりまして、その、コトってというのが1ステップが角度でいうと約13度というふうに書いてあります。最近のNatureの論文。約13度ぐらいですね。というふうに、コトコトと回るという事になりました。で、それはシングルイベントです。で、それを、この時あの、目印をつけて回しておりますので、目印がああ、水の中を回りま

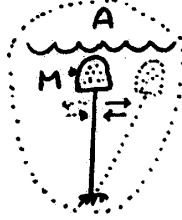
すので、などが回りますので、水の抵抗でトルクを必要といたします。だからある程度のトルクを出さないと回らない。でそのトルクから計算して必要なエネルギーを概算すると、どうも、これは想像でありまして確かではありませんが、どうもこの1ステップに数個の $\text{Na}^+$ イオンが必要らしいと。こういう塊が必要らしいという、そういうふうになっております。で、これは直接測定は出来ませんので、イオンカレントは測定できませんので確かではありませんが、面白いのは、ここが複数であるというのが考えてみるとなかなかフーンという・・・面白みがあるんですけど、いいでしょうか。あのう、ちょっと後にしようか。こ、なにしろこれステップワイズになりましたということです。で、ええー、アクトミオシン系のシングルイベントの最初の測定は90年頃に石島さんがこういう測定をしております。ガラス板の上にミオシン分子を1個つけまして、で1本のアクチンフィラメントをその上にのせまして、そのアクチンフィラメントの端っこを細い糸、糸、針で固定端に結び付けまして、この針を曲がるようにします。そうしますと、そこでATPをうんと薄くしておきますと1個のATPでどれだけ動きますかというのがまあ、この時は1個のATPという事は確認されていませんが、1個のATPでシューと動くというのが見えました。で、その時には、この針を曲げますので、針を曲げますので曲げた弾性エネルギーだけ仕事をしたことになります。だからこの時はWを実測できます。で、この時はちょっとATPの濃度やらADP、ATP、A、無機リンの濃度が、特にADP、無機リンの濃度がどうもはっきりはしていませんので、こちらははっきりはしていませんが、が、彼の論文によると大体効率20%ぐらいと書いてあります。これ、シングルイベントです。で、すっと動きましたというわけですね。で、それから何年かたちまして99年に、に、あの、今度はこれは、あの、ここにおられる徳永さんの一緒の実験ですけれども、針の先にもっと細い針をつけまして、その先にミオシン分子を1個下げまして、なかば人工的にシングルマシンをここへ作りました。セットいたしました。下にアクチンフィラメントを固定いたしまして、でその上にミオシン分子をつけた針をヒョイとのせまして、今度はATP1個の分解を観測できるようになっておりましたので、95年にATP1個の分解が見えるようになりましたので、1個分解していることが確かめられていました。で、その1個分解した時にこれがどのくらいヒュッと動くかというのが観測されまして、これが後で、あの、実際の実験データを見せて下さると思いますけども、カタカタカタカタッとステップワイズに何段階もマルチステップに相当の長さ20nmとかなんかカタカタカタカタッと5nmステップで動いていると。1回ごとにそのスピードや、あの、階段の数は1回ごとに違いまして一定ではありませんけども、マルチステップでバリエーションな長さ、大体は、大体は決まっていますけど。バリエーションなベロシティーで動くという事を、ま、直接観測されました。というわけで、この場合とこの、ま、要するにアクトミオシン系の場合にはシングルイベントが、ちゃんとATP1個というのが見えますので、確実にシングルマシンのシングルイベントが観測できるようになりました。で、これもシングルマシンのシングルイベントだと思いますが、ここんところがはっきりしないのと、こと、は、ちょっとざ、まあ、とてもこれからの、当分の

間分からないと思いますが。入力は何個かというのは分かっております。というわけですか。  
はい。

(スライド12)



ATP + H<sub>2</sub>O  $\rightleftharpoons$  ADP + P  
 $\Delta\mu_{ATP} \rightarrow 0$   
 1方向運動の幅が  
 小さくなり、原点のまわり  
 の熱運動に近づく？

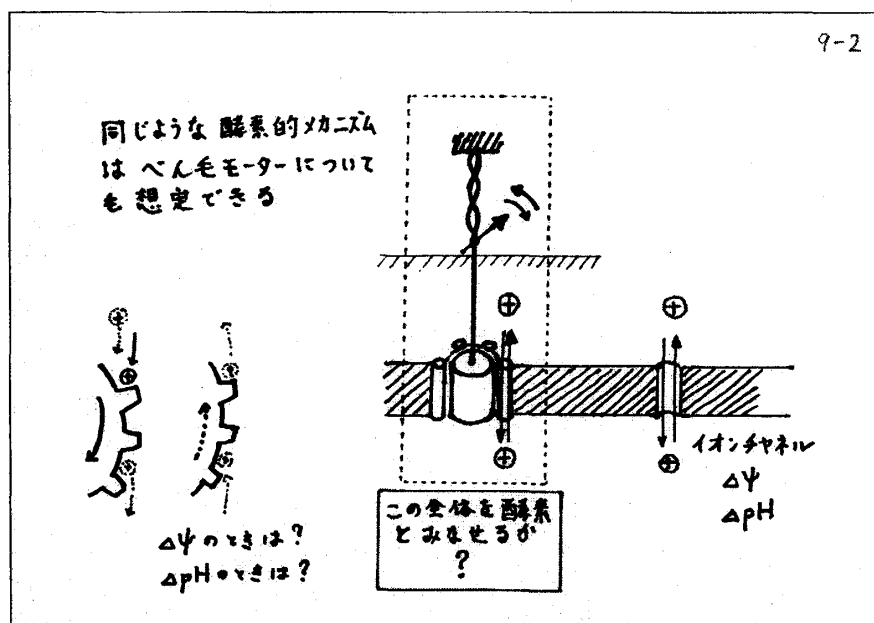


このしりとり1つの  
 酵素としてあり!!  
 ・触媒後元にも  
 なる?  
 ・互いの平衡は  
 はずれない?

で、それで、えー、問題。あのシングルマシンのシングルイベントで  $\Delta\mu_{ATP}$  をどんどんどんどんゼロに近づけていったらば、これは実現できないのでゲダンケンイクスperiment、その時にこの運動はどうなりますかねえ、と、そういう問題提起であります。さっきはこれが充分大きい値ありましてカタカタカタカタッと動きました。ここまで動きました。で、そして、次のATP貰うとカチャンとここへ戻りました。だからこの、このMは往って戻るとここまでちゃんと実現できたわけです。初めATPを貰ってこのA、そのATPを半分分解した状態にして、こいで相互作用をスタートしてカチャカチャカチャカチャッと動いていきまして、でここで終わりました。で終わったら次のATPがくるとこれを離してくれまして、これとこれを離してくれまして、これがこのバネで自然にカチャンと戻ると、思ってください。だからこうやって酵素反応は一回転いたしました。その間にここまで動きましたのでこの、この、この一バネに、針に仕事をいたしました。あるいは、戻るときにその仕事を貰うことができます。で、それで  $\Delta\mu_{ATP}$  をゼロにテンドさせたらば、この行きと帰りの反応が両方ともおこるようになりますよ、と。これがゼロにテンドする前から帰りの反応も起こっているんだけど、たまには起こってるというのは殿村さんが証明したんだけど、だんだん帰りの反応が無視できなくなりまして、行きと帰りがまあ、初めは10対0だったのが、9, 1, 8, 2となりまして、遂に5, 5になる、筈であります。で、その時この動きはこの針の動きはどうなるでしょうかね、と。ミオシンの動きはどうなるでしょうかね、と。そうすると、勝手に考えると、一番自然なのは、というのはわたくしのセンスで一番自然なのは、一方向運動の幅が小さくなり段々原点の周りの熱運動に近づく、と。初めはこれはカチャン、コトンと戻ってたんですが、だんだん、これが、幅が小さくなってこちらへも行くようにな

って、で、最後はこの、ここのイコールになった時は、この熱運動ぐらいになるんじゃないでしょうかねえ、と。というのは、これは実験はなくて、こうなる、なればまあ、なんと云いますか、素直やなあ、というそういう話であります。何が素直かはちょっと別にいたしまして。で、それで私の問題提起は、これだけの装置、この、さっきのミオシン1個で、酵素で、アクチンと混ぜるとこういう酵素になってスライドしましたという、そういうのは酵素だったんですが、今度はこの機械仕掛けも含めまして、そうするとこの機械仕掛けは仕事を出たり、やったり貰ったり出来ます。この機械仕掛けも含めまして、この点々で囲ったところ、この仕掛けを一つの酵素として見る事が出来ますかという、そういう問題を出したというのがわたくしの問題の出し方というわけです。触媒後元に戻りますか、反応の平衡は変えないでいますか。これだけを一つの酵素と見たらどうでしょうかねえ、と。で、ここに至りましてふと、ハッと私は気が付いたんですが、最初にエンゲルハルトが感心した、あの、感激した、あの感激は、確かにすごい感激だったですね。彼はこういうこと考えたかどうか知りませんが、酵素が自分で運動するというのにえらいびっくりしたと、そのびっくりの仕方が実は正しいびっくりの仕方だったというのが、私はつくづく思うんですけども、彼はすごいやっぱり偉かったと思うんですが。そのころスライディングも分かってなかったんだから、スライディングであったことは、まあ、いわば彼にとって偶然の発見かもしれませんが。ええと、私に同意して下さいませんか、皆さん。要するに、こういう酵素を考えたらどうということになるでしょうかねえ、と、そういう話です。はい、その次。

(スライド13)

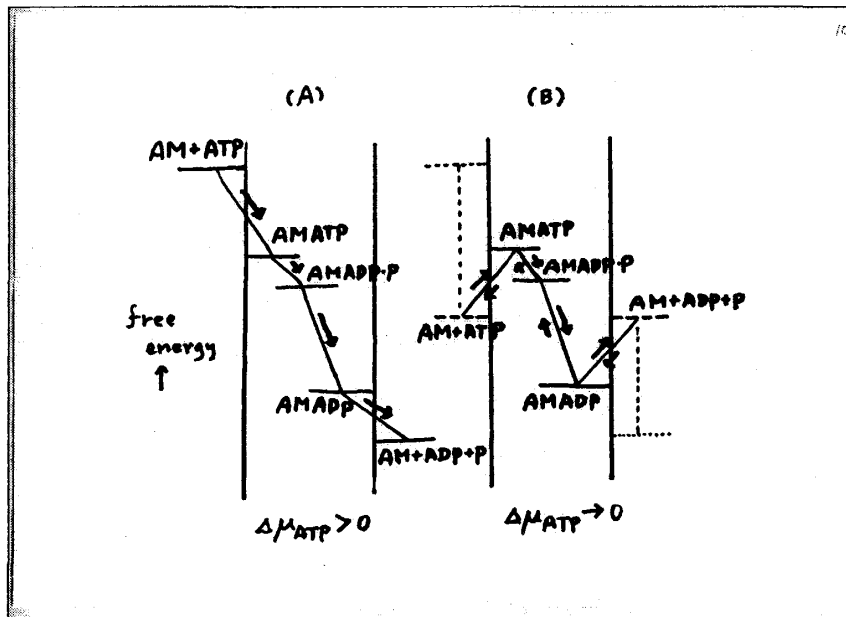


で、同じようなことは、酵素的メカニズムはべん毛モーターについても想定できるというわけで、べん毛モーターは、あの普通はべん毛を回しておりますので水の粘性抵抗に対しては、そのトルクで、その、トルクを出して水を蹴って泳いでますので、そういう意味でのエフィシエンシーはえらい、力学的エフィシエンシーは低いですが、ま、それはともかくとして、仮想的にここ

に、こう吊るしまして、ねじり秤のようなものを吊るしまして、それで、これだけ全体を酵素として見たらどうでしょうかねえ。と。どういう挙動を皆さん期待しますかねえ、と。その時に $\Delta\mu$ 、pH、えー、 $H^+$ 、或いは $\Delta\mu_{Na^+}$ をゼロにテンドさせた時にどういう運動を皆さん想像しますかねえ、という、そういう、皆さんに対する質問であります。で、こちらにイオンチャネルがおいてあります。イオンチャネルの説明をする時に生理学の先生は時々、これは酵素のようなもんですという説明をいたします。どうしてそういう説明をするかという、このチャネルの面は方向性がなくてどちら向きにでもイオンを、特定のイオンを通すことができます。で、その通すイオンのスピードは、どちら向きであるかとかスピードは電位差とpH差、プロトンですとpH差、 $Na$ イオンですと $\Delta p_{Na^+}$ ですけども、両方によりましてその流れは規定されますけども、バランスていうのは規定されますけども、ケミカルポテンシャル差がなくなった時に、エレクトロケミカルポテンシャル差がなくなった時に、この流れはストップいたしますが、そういう意味でイオンチャネルは酵素のようなもんだという風に皆さん時々、あの、生理学の人は教科書的に説明いたします。そうすると、これ、これも一種の酵素のようなもんだと、か、考えることにいたしまして、これはチャネルがあるらしいと。で、但しこういう力学機械がひつついてますよ、と。その時これはどう、どういうことになりますでしょうかねえ、と、そういう質問であります。で、さっき、あの、あ、だからこれはただ、全然セマティックに描いただけで、プロトン、 $Na^+$ がやってきて、こう、電位差で引っ張られてこれを回してこちらで離れる、と。また、次から次へとやってくる、と。普通に流れが、上から下の場合にはこちらへ沢山くると。で、たまには逆流するやつもいて、その時はこれはこう戻っていくと。で、このバネがついてる場合には、何もなくてもバネで戻ることもあると。そういう、そういうつもりで、絵であります。で、これでさっきの、ワンステップは十、十何度であって、ワンステップ当たり $Na^+$ の数は4つぐらいであるという話をちょっと思い出して下さいと、なんとなく、おかしいというのは、あのう、ここへ+が、+が4個こないと電位差でギュッと引っ張られる時に力が充分出ないので、4個一緒に来ないとこれを回せない。というような感じはなんとなく分かりますね。だけどこれ、濃度差の時どうしますかと言われると、ちょっと困りませんか？濃度差と、 $\Delta p_{Na^+}$ と、 $\Delta\phi$ は同等なんです。同等な統計力学的機械なんです。だけど、あの一、この話しの時に、こちらが、えーと、この話しの時に生理学の先生はちゃんと、あの一、濃度差と電位差とは力としては足し算できると。アインシュタインの法則がありまして、アインシュタインの法則というのはすごい有力な、物凄い力がある法則がありまして、その法則のおかげでエントロピー差、濃度差というものと、電位差、エンタルピー差が同じ力として足し算できるというのを発見したんだから、あれは、考えれば考える程すごい法則ですね。片や、片や統計的な力と、濃度差、ディフュージョン力、片や電位差、力学的な力。それ、それを足せばいいんですから。そ、それをなんとなくみんな、あ、そうかと思っただけ使ってますけども、そう、あれ、同等なんですよね。それをさっきの話しで4つなら力学的な話しとして見てしまいますと、4つが力、力学的な力なんだとして、4つでやっとかさ回せ

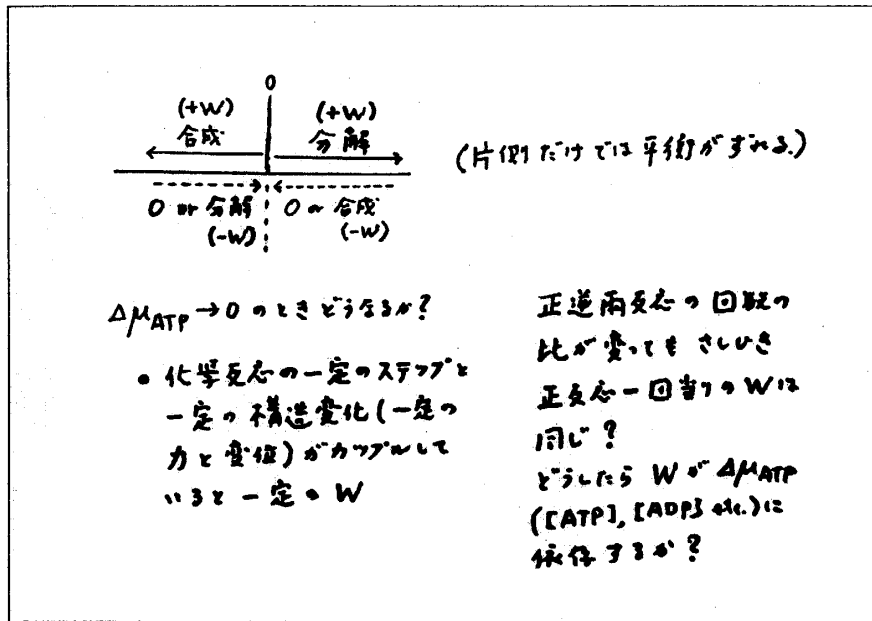
た、というのはなんとなく分かるんですけども、4つ、ディフュージョンでたまたま4つこないと回らない。この濃度差、ここの濃い濃度とここの薄い濃度とで流れてるんですけども、皆さんおかしいと思われませんか？ちょ、ちょっと、・・・あまり。あんまり？なんとなくおかしいでしょう。(笑い) ちょっと、そこの感じが、私は最近ではなと気が付いて、どうしたもんかいなと思って、おもしろいなあと思ってるんですけど。まあ宿題です。はい。

(スライド14)



で、実際のケミカル、スキームは、酵素反応のケミカルスキームは、これは殿村さんの図ですけども、縦軸はフリーエネルギーでありまして、こう、まあ、こんな、時間ばかりとりますが、いいですか？フリーエネルギーレベルは先ずATPをくっつけて、上で分解して、まだ離さない、と。ADP、無機リンを離した時にフリーエネルギーはうんと下がる、と。ここで仕事をするというのは2ステートモデルですね。で、また全部離してこうなって、両方離して、ATPを、ADPは新しく貰うときはここまで、????まできまして、こうなってくる、と。で、反応は普通の条件だと反応は一方的に流れる、と。だんだんこれをゼロにテンドさせると、往きと帰りがだんだん同じスピードになってくる、と。ここのレベルを変えてきまして、このレベルを上げてきますと、最後にこの往きと、こことここが同じレベルになりますと、何もロードがかかってない時です、この往きと帰りがスピードが同じになって、ここは昇りにも拘わらず、あの、回数、フリークエンシーとしては往きと帰りは同じになります。こういうスキームで、ディスクリートのレベルを書きますとこういう話になります。はい。

(スライド15)



で、さっきの話に戻りまして、シングルマシンのシングルイベントで、これだけ全体をみて酵素に見えますかねえ。その時、こう  $\Delta\mu_{ATP}$  をゼロにテンドさせた時どうなりますかねえ。で、最初はこの、分解してキューツと分解して離れて・何にもせず・ポンと戻ると。これをやってたわけですね。こうやってたわけ。えーと、こうやってたわけ。でゼロの時にどうなりますかねえ。で、分解のアンチパートとして合成も起こるでしょう。合成の時には逆に滑るでしょう、と。こ、想像です、全然勝手な想像です。で、戻るときは合成で戻るかも知れないし、合成で戻るかも知れないし、ええ、何も仕事をせずに戻るかもしれない。戻るときは左側で、分解して戻るかも知れないし、引っ付きながら、酵素作用しながら戻るかも知れないし、バネで戻るかもしれない。ただその時言いたいのは、化学反応の一定のステップと一定の構造変化、一定の力と、変位を伴います一定の構造変化とが直接カップルしてますと、この、一定のステップで一定の  $W$ 、仕事をするようになってしまいます。で、正、逆両反応の回数、比が変わった時、差し引き正反応一回当たり  $W$  はおんなじになってしまいますと、あと、どうしたら  $W$  が  $\Delta\mu_{ATP}$ 、外の濃度、ATP や ADP などの濃度に依存するように設定できるでしょうかねえ、と。というのが、その、問題であります。ええと、そいで、これ、左は全然行かずに右だけだと致しますと、で、右に動いたときに  $+W$  で、帰りにゼロ或いは  $-W$  としますと、そういう、あの、もの、点々で囲んだものを酵素と見てしまいますと、その酵素は平衡を変えてしまいますので、往きに  $+W$ 、帰りにゼロ或いは  $-W$  だとしますと酵素の作る ATP 分解の平衡状態が何も無しの ATP、ATP 分解の平衡状態からずれますので、片側だけということはちょっとダメなので、どうしても両側へ作らんならん、と。で、両側へ作って、できたら、できたらこれがゼロにテンドする時にこの振幅をなんとか減らしたいんですが、さっきのわたくしの期待はね。あの、一番自然なのはこうだと言った期待はね。これをなんとか減らしたいんですが、だからこれを一定の振幅と一定の構造変化にせずに、これを???? マルチステップでバリエブルにしておきたい、と言う、そういうふうに、思考実

験から、そういう、その、あの、柳田研で、徳永さん初めの、その研究室でなされたデータがそう  
 なってんですけども、こういう思考実験からここは実はマルチステップでバリエーションがあるほう  
 がいいがなあ、というふうに、その、論理的にそういう方向へ議論できないかなあ、というの  
 がわたくしの期待であります。但し、いくらそうにしましても、例えそうであってもその振幅を、  
 その振幅をこの外の濃度の関数にするのにはどうしたらいいかというのがなかなかの問題であ  
 りまして、これを、ま、なんとかして、ていうのが、まあ、わたくしの、この、問題提起だと思  
 ってください。このへんで終わらないと、はい。その次。

(スライド16)

12

- 一定の化学的状態で一方向に力・変位  
 がおこると、 $\Delta\mu_{ATP} \rightarrow 0$  になって、  
 その状態は正逆両方向から実現  
 できる。どちらから来たかの履歴が  
 効かないといけな。
- .....
- A. Huxley '57 タイプ  
 M のバネエネルギー  $\frac{1}{2} kx^2$  と  
 どういうメカニズムで  $\Delta\mu_{ATP}$  に  
 依存させるか。 自由エネルギー  
移動
- 化学と物理の  
 カップリングの仕方

あ、それから、もう一つの場合として、一定の化学的状態で一定の力と変位が起こる一定の、あ  
 の、ステップでおこるのではなくて、ある化学的状態で一方向に動くようになるとすると、その  
 $\Delta\mu_{ATP}$  ゼロについて、その状態は正逆両方から実現できるので、どちらから来たかの履歴が効か  
 ないといけなという、先ほどの殿村さんの最初の実験です。各、各状態は各ステップを書いた  
 としたら、化学的反應のステップを書いたとしたら、どのステップもどの状態もどちらからでも  
 来れるので、そういうステップ、ステップのその、レベルと力と変位とを直結すると、その、そ  
 のレベルがどちらからでも来れるから、どちらから来たかの履歴を効かすというメカニズムをプ  
 ラスしないといけな。そういう意味であります。だからシングルステップを、で一定の力、変  
 位を出すのも、シングルステートで出すのも、両方ともちよつと困るなあ、というそういう話で  
 あります。で、アンドリュー・ハックスレーの57年タイプだとしますと、あのMのバネエネル  
 ギーを彼はATP分解の $\Delta\mu_{ATP}$ の近くにちゃんとセットしております。で、これを、あのバネエ  
 ネルギーを $\Delta\mu_{ATP}$ に依存させるようにしないと、うまいこといかないので、この場合は $\Delta\mu_{ATP}$ と  
 いう自由エネルギーをバネにどうやって移動させるか、と。その、入力ディペンデントなエネル  
 ギーとしてどうやって移動させるかという問題になります。はい、その次。



(スライド17)

13

● Multiple Steps and/or Variable Displacement

ブラウン運動 + 方向づけ  
 いろ...のラチェット  
 Feynman 917  
 ボンバーラー運動 917

( $\Delta\mu_{ATP}$  とランバダ分子の状態のすに  
 こま切れ可能なおたまりとして取り込む  
 には??)

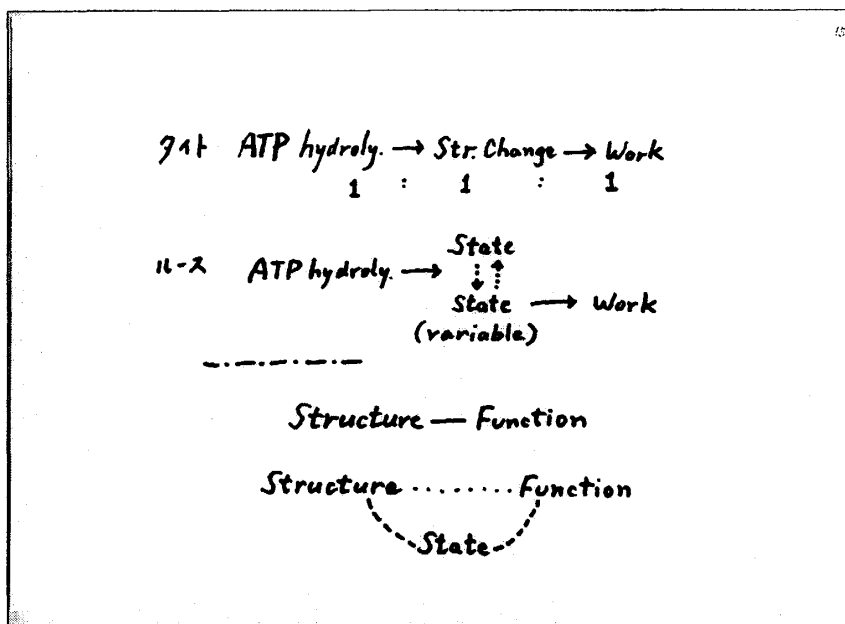
M

ADPP

$C \sim V$

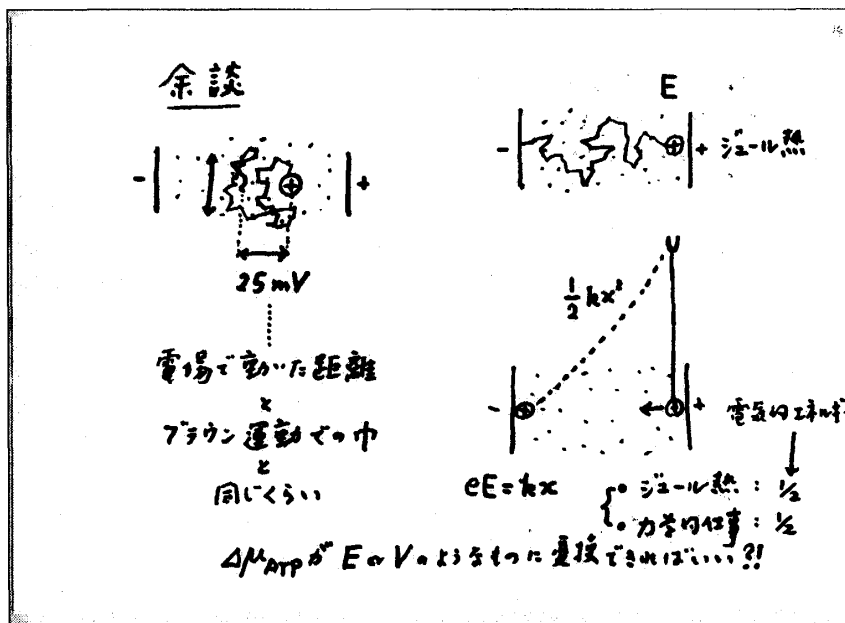
で、なに、で、だから、まあ、マルチプルステップでバリアブルディスペースメント、で、そいで、ブラウン運動+方向づけというのが、いろんな方の考え・あのを、2ステートモデル、レバーアームモデルとかヘッドローテーションモデルとかいろいろある・そのモデルと対して、対、対、対照的なモデルとしてブラウン運動+方向づけというモデルがありまして、それは、この、この形なんです、タイプなんですけども。いろんなラチェットのタイプ、ラチェットが提案されておりますが、どちらにしても $\Delta\mu_{ATP}$ を蛋白分子の状態の中に細切れ可能な塊として取り込むことが必要になりますので、これはとても難しい問題だな、と。で、私としてはこう、こういう状態が成立すると考えたいんです、なんで考えたいんかという理由、現象がいろいろあるんでありますが、ちょっと、もう時間があれですから。あとで実験の方がいろんな議論を下さると思いますので、止めまして。はい。

(スライド18)



で、だからタイトに1対1対1という。ルースに、真ん中に状態があって、バリエブルステートがあるという、ストラクチャー・ファンクションの間に状態を置きたいというのがわたくしの年来の、・、年来の主張と言いますか、まっ、そういう事で。はい。

(スライド19)



ま、これは余談だからもう、止めますね。だけど面白いから、……。こういう事ご存知でしょうか。あの、電極+−がありまして、水の中でイオンを一つ動かしますと、+イオンを動かしますと、−の方に動いて行きますね。ブラウン運動しながら動いて行きますね。で、このブラウン運動してる、この幅ね、幅と電場によって引かれていくこの距離、この距離とが丁度おんなじくらいになる、同じオーダーになるのが、丁度電位差25mVの距離なんですね。これ、kTですけど。kTのところまでコンパラブルになるんですね。電場で動いた距離とブラウン運動での幅と

同じくらいになる。そいから、ブラウン運動してこうやって行くんですけども、結果として外へ出てくるのは電場による仕事・は全部ジュール熱になって出てきまして、ブラウン運動分だけはきれいに差し引かれて出てきませんよね。当たり前ですが。なかなか、・・ほんでも、改めて、こんな初等的な話しですけども、改めてみると結構面白いなあと思って。で、これを針に下げまして、+を付けまして、この+とこれを、細い糸で、細い針でこう引っ張りまして、ここまで引っ張ってきますと、丁度ここで力をバランスするという距離に置きますと、丁度こういう仕事、 $(1/2)kx^2$ という仕事が、エネルギーが、こう力学的エネルギーがこれに溜まりますけども、その時どうなってるかと言いますと、丁度ジュール熱と、この力学的仕事が丁度、フィフティー・フィフティーなんですね。電気的エネルギーの半分はジュール熱で半分は仕事になって。で、 $\Delta\mu$  ATPではこの、この場合のEとかVのようなものに変換できない、できればいいと、夢みみたいな話であります。はい、その次。

(スライド20)

**生物分子機械 自由エネルギー変換論**

Pumps: e.g.  $Ca^{2+}$  pump  $Ca^{2+} \rightarrow ATP$

Chaperonin: Transport, Folding... ATP?

Proteasome: Unfolding, Transport... ATP?

その他... 3

**状態論的タンパク質分子物性論**

そいで、今のような分子機械を沢山の例がありまして、いろんなポンプがあつたり、そいからトランスポート、そいからフォールディング、蛋白質の巻き、巻きあ、巻き、3次元構造を作るフォールディングにもATPが要るとか要らんとか言われてますし、そいからプロテアゾームという蛋白質分解機械の中へ蛋白質を送り込んで分解する時には蛋白質に印を付けまして、その印を付けた蛋白質を、の立体構造をほどきまして、そいからその籠の中に入れるという、そういう操作があるんですけども、そこでATPが複数個使われているという話がありまして、この場合も、このストイキオメトリーが全然はっきりしておりません。というわけで、そのケミカルエネルギーをいろんなことに使っております。トランスポート、フォールディング、アンフォールディング、ポンプとかいろんなことに使っております、あ、一番古い例で言いますとライソゾームの上でメッセンジャーRNAを、の、その情報に従ってアミノ酸が繋がれていってポリペプチドが

出来るんですが、出来るんですがライソゾームがメッセンジャーRNAの上を、こうスライドして読んでいくときにATPが分解されますが、あの時のストイキオメトリーが、あの五分前ですけども、宮沢さんに聞いたら、あれ本当は決まっていらないんだそうですね。と言うわけで、いろいろ分からない問題がいろいろあるんだ、というわけで一つの重要な物理的問題は生物分子機械の自由エネルギー変換が、特にシングルマシンのシングルイベントについて、シングルマシンのシングルイベントの実験も、これからこういうように実験してもらえると、すごく面白いんですが。???。と同時に理論的にも非常に面白い問題を提起しておりますけども。で、この場合に、その、一つ、「状態論的タンパク質分子物性論」というのは必、必要というとおこがましい言い方ですが、なんかその、、、うん、まあ言葉で分かりますよね。なんでこの蛋白質分子は、ええ、運動蛋白なのか、と。なんでこの蛋白質分子は、輸送蛋白なのか、と。そういう、なんでという、丁度物理に於ける、なんでこれは金属なんですか、と、。なんでこれは超伝導なんですか、と。なんでこれは半導体なんですか、なんでこれは強磁性なんですか、と、言うようなレベルにまで蛋白質分子物性論を、これは全く今挙げた物理の例と違って超複雑系ですけども、なんか新しい物理学は拓けるんじゃないかと思っています。

どうも長いこと喋りまして。

高田：ええと、質問よろしいですか。

大沢：いいですけど。喋りすぎましてすみません。

高田：じゃ、ええと、質問、いえいえ、ええと、質問、あの、ある方お願いします。

質問者：あの、えっと、この、これが酵素として見なせるかという話しなんですけど、見方を変えて、あれがああの周りの自由エネルギーのセンサーに使えるかというのはどうでしょうか。最後にあのを、どうやったら、あのを、(大沢：あっ、そうですね。)  $\Delta G_{ATP}$  とか、リンとATPの濃度とか反映できるかということなんですけど。あれ、あの、(大沢：そうです) GDPになるとこっちに寄って、A、G、あ、ごめんなさい、AT、すみません、ATPになると、ADPになるとこっち寄って、ADPになるとこっち寄るとか。(大沢：え、そう、そういう) そういう考えどうですか。

大沢：見方も、あの、できると思いますよ。それは、どうやってセンスできるかということでもあります。今のキーポイントはね。片や、片や濃度は統計的な量なんですよ。その、環境のセンサー、センスすべきもの、統計的な量。勿論そういう、一反応の時間は結構長いから、あのを、ずっとATPを取ったからといってその、その不均一状態はもう、反応の進むミリ秒の間にもう、もうちゃんと均されてますから、その、その $\mu ATP$ はもう、将に統計的量として定義できるわけですよ。それを、シングル、シングルマシンがシングルイベントやりながら、そちらも、その統計的量もセンスして、こちらでは1分子を扱わないかんという、その、その間が、いやアイデアはないんですけども、そこが、を両立させるのが難しい、と。1分子を相手にずー

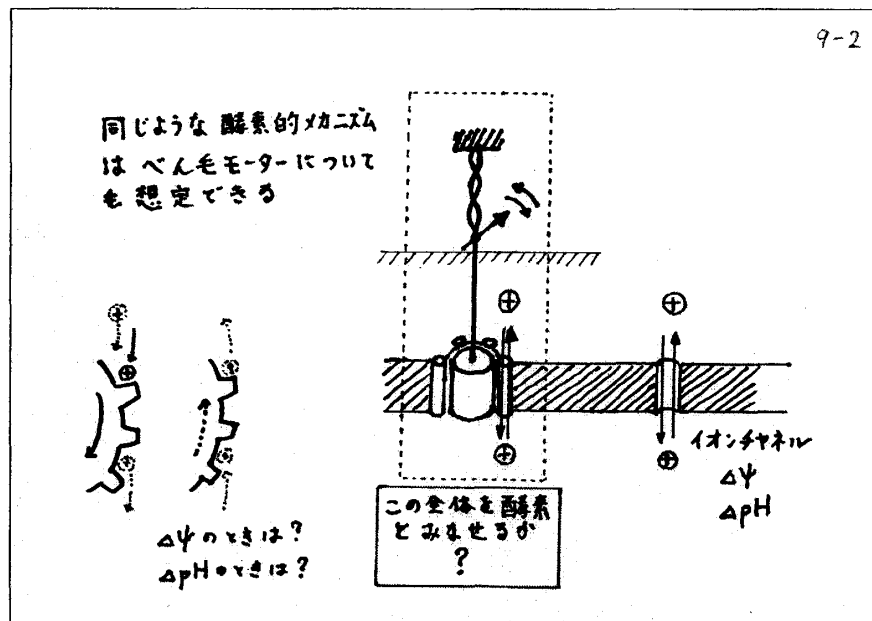
っとやってたら、もう力学にしまえ、と。ねえ。ま、一つの行き方はね。あの、1分子、人間がつまんできてここへ与えました。そしたらこれがこう動きました。それはもう力学の問題にしていましよう、と。そりゃそいで、1分子だけなら出来るんですけど。で、外の濃度と、で、中の多数のATPのアンサンブル。マシンが、ペアがランダムにあるという、アンサンブルだったら両方共統計力学だから、ちゃんと扱えて正当な答え出てくるんですよ。片一方が統計で片一方は1分子だもんだから、えらい難しい。だから???は、センサーとして見れば言われるとおりでし。はい。

高田：ほかにありますか。

質問者：あんまり、素人でもよく分からなかったんですけども、あのう、ええと、デンシティーを、ATPのデンシティーをゼロに持っていった時に、ええ、まあ、あの、Vですか、反応速度がゼロになる、と、いうところまではまあ実験で確かめられたわけ、でゼロ近辺の、あの、デンシティーを薄くしていった時に、なんか、複数個関与しているようなこと仰いましたよね。あれは、あれは、どう、どう、あのデンシティーを薄くしたら、あの確率としては、複数???か、難しいような気がする、ど、どういうふうに？

大沢：ええと、複数の話しはモーターのほうの話で、入力ATPじゃなくてイオンの話しだったんですが、

(スライド13)



イオ、あの時はだからNa、ナトリウムイオンが複数個で、なんで複数個でなきゃいかんかというのは、あの、聞かれても答えはないんですが、実験がそうなってるという、そういう意味でありまして。

質問者：そのイオン濃度は、だから薄くしていくんですね。どんどん。

大沢：そうです。そうです。(質問者：そうすると) 薄く、薄くと言ってもたあーくさんあるんです。

質問者：あ、そうですか。1個ぐらいでは、というふうにはならなくて。

大沢：ああ、あの、まだ統計的、統計的量としての濃度が定義できるほど沢山はあります。あのう、1個や2個という意味ではありません。あ、4個取り上げたらもう後なかったという、そういう意味ではありません。すぐ回りからやってきまして、あの、いわゆる、濃度としては保たれる程度に沢山あるという、そういう意味です。で、先ほど質問のあれと繋がりますと、その、濃度の方は、今4個ずつ来るんですが、今4個取ったら残りは、その、例えば10、全部で100、100、10個あって4個取ったら6個しかないんですが、残りは10000個ありまして、ここで4個取ってもまだまだ、まだまだ充分沢山あるという。その程度の薄さです。薄いんですけども沢山です。

高田：えと、他にはどうでしょう。どうぞ。

質問者：ええと、あの最初の部分なんですけども、モーターの話とスポンテニアスフラクチュエーションは、あー、なんかざっと考えるとコンプリメンタリーな感じがしますよね。僕はします、するんですが、その、が関係あるという事を何度か仰ってたと思うんですけども、その関係って、どこをどう見れば関係するんですか。

大沢：か、かん、関係あると思ってんですが、あのう、最初のほうの2つの問題があると言った(質問者：ええ、そうです) あの話ですね。(質問者：そうです、そうです)

(スライド3)

<ul style="list-style-type: none"><li>○ 単位分子機械の単位動作における自由エネルギー変換</li><li>e.g. Sliding Machine ATP分解化学自由エネルギー → 運動(力学的仕事)</li><li>○ ATP分子1ヶの分解にカプラする動作は? そのとき統計力学は? (nm, pN, ms, kT in water, at room temp.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ 細胞の(生物の)自発性 (Spontaneous Activity)</li><li>○ そのみならずは</li><li>e.g. 単細胞生物の行動にみられる自発性</li><li>○ ミクロなからぎからマクロなからぎのからぎの階層性</li><li>○ からぎの環境, 入力に依る制御 → 状態論 cyclic current, field, free energy flow</li></ul>
---	---

質問者：そこそこ

大沢：この右（質問者：そこが、なんかそのへんがああのと関係してるということを抑られてたんですけども）ええ、右、右側の話しの、「マイクロな揺らぎからマクロな揺らぎへ、揺らぎの階層性」と書いてありますが、そのマイクロな揺らぎの一番下は例えば水分子がランダムにこうやって、その蛋白にぶつかってるという、そこが一番最初で、その次の揺らぎは、その、そのエネルギーがたまたまチャンスとして溜まってタンパク質分子がカチャンと構造変化する、と。あ、普通の絵で描くとポテンシャルバリアーを越えてという、それ越えたり戻ったりしてるというのがその次の揺らぎで、その越えたり戻ったりして、していると実はあのおう、右の話しの時には、そのイオンチャンネルの蓋がこうやってるという話しなので、そこをカレントが流れてるわけですよ、カレントが揺らぐわけなんです。で、カレントっていうのはちょっと、ちょっとマクロ、細胞全体ではないんだけど、カレントが流れていて、しかもそれがサーキュラーに流れてるものだから、その細胞のこのへんはくるくる、とこう、こう流れていると。そのカレントがないと、次の、次の段階の揺らぎが、あのおう、誘導できないんです。だから、（質問者：水のエネルギーをなんかマクロ化するのに、ええと、こっち、こっち、こっち、こちら側のような非平衡性をうまく使ってなんかしてる、とそういうゆうようなことですか）何段階も、ええ、そう、そう、こちら、こちらでも、どうせというとおかしいですが、あ、一番最初にこう、（質問者：でも、左かわのほうというのは、非平、最初から、その、ATPとADPのバランスという、外側から非平衡性が与えられていて、なんかその）外側のATP、ADP、Pが最後に到達すべき平衡は与えられて、ほやけど、実際に動いてるのは平衡から離れてるところで動いてるわけですね。

質問者：そうですね、ええ。だから、だからこちらのほう、こっち、スポンテニアスに揺らぎ、今仰られたのはマイクロな揺らぎからマクロになるという時には、

大沢：フリーエネルギーは流れてるんです。だから平衡ではないんです。1段目はあの戻ってくる、その、エネルギーは往ったり来たりしてるんですけど、2段から3段目にいく時には、あのおう、カレントはこう流れている、カレントが、ちょうどジュール熱みたいに、あの、エネルギー使ってて、そのカレントがないと2段目の増幅はできないんです。非平衡なんです。（質問者：はあはあはあ、今2段と仰ったのはハイラルキーの上の1段になる・・・）うん、それが2段目にそうなる、そのう、2段、1段から2段、2段から3段で、そういうふうに使ってて、3段目から4段目も別のほう、意味でフリーエネルギーフローをまた使うんですけども。マクロなところへ行くまでに何回かやると。そういう意味です。

質問者：動かすんじゃなくて、階層をうんと飛ばすのに使うという意味で何か似てるということを抑ってるんですか。（大沢：えっ？）まだ、なんか似てるの意味が分からなくて、

1分程度、記録中断

大沢：なにかに溜めておいて溜まったからポンと行くというふうに行くか、それとも4つという

のを揺らぎで待ってるかという、そういう話です。

質問者：その4つの使う時の話しとこの話しが似てるというということを仰ってるわけですか。

大沢：ええ、ひとつはねえ。いろんな点で似てるんですけど。一つは例えばそういうことです。その時に揺らぎのせいにするか、その、揺らぎのチャンスで行くことにするか。

質問者：あ、はあ、はあ、はあ、ああ。4つの例だったら分かります。私はなんかある、あるイベントが起こるまで待ってから何かせよというのは、こちらもこちらも同じような、ああ、ああ、???であるということですか？

大沢：ええ、ええ、だけど、待ち方にもまたいろいろある、あって。

だけど、その待ち方にいろいろというところで、わたくしの希望は、その、待ち方の時、ところでステートという概念が使えないかな、というのは。例えば向こうの話し(自発)で言いますと、サーキュラーカレントが流れているというステートが必要なんですよ。だから、あの、そこ、そこまで言うところちょっと喋りすぎになってしまいますけど、あのう、揺らぎが欲しくない細胞と揺らぎが欲しい細胞とがいるわけです。生きてる細胞に静かにしてて特定の入力にだけ応じたい細胞と、揺らいでて自発性を高めたい細胞と2種類あるんですけども、その差をどうして作ってるかという一つの原因は、片一方はサーキュラーカレントを回してフリーエネルギーを、もう普段から使ってるんです。片一方、サーキュラーカレントを流してなくて静かにしてるんです。だから、そう、それを一つの、サーキュラーカレントを流しているというのを一つのステートと思いたいわけです。増幅させるためのステートです。で、それは、ある意味では安定なステートなんです。だけど、その安定なステートが、揺らぎを作っている。電位、場の揺らぎ、フィールド、電場の揺らぎですけど。

質問者：ええ、ええとまあ佐々さんの質問とちよとあの同じようなんですけども。逆にもっと、今右のほうの実験をまあ、林さんとかとゾウリムシの実験やってますので、それで、その自発性とかを考えると、でその実験を実際ゾウリムシをやってて、そのう、どう同じか違うか、まあ、いろんなレベル、階層性の問題がまず違うわけですよ。で、その、チャンネルの話しとか膜電位の話しを調べるのは勿論そういうレベル、物質レベルであるわけですよ。で、一方で例えば実験をやる立場からすると、あのう、その、なんか行動の違いが見えてきたら遺伝子解析とかも今だったらやっちゃうわけですよ。遺伝子発現の違いとか、まあ、多分調べるんです。調べるんですが、で、そういうその、物質レベルの話しと、もう少し物質レベルでない話し、と、二つあの、その自発、あると思うんです。物質というのは非常にマイクロなレベルの話し、て、揺らいでるっていうのと、もう少しそのう、実は本当に普通の細胞生物学に落ちてしまう話しから、それをなんかこう、理解するときの、記述するときの、なんかこのアナロジーとしての、あのう、この、二つなんかあるような気がして、実は今かなり混乱をあの

大沢：それは、あんまり



質問者：混乱てのは、私は実験をやる時の話しですけども。

大沢：あんまり、そう、そういう実験をやる時にあんまりそういう事気にされないほうがいいと思いますけど。

質問者：いや、そうなんですけど。いや、いや、非常に面白い、っていうか、あの両方は

大沢：結果として似てるなあという程度ですね。そこ、あまり、似て、似てませんか。

質問者：いや、いや、いや、あのう、いや、非常に似てるんで、実際膜電位なんか見たら多分そういうのが見えてくるんだろうと思うし、あのう、あるんですけども、その、なんか、その、なんてか、いや、ただ混乱してるので、あのう・・・

大沢：いや、そりゃ、あんまり、あんまり私がこのう、あの、似てる似てないって言ってるのは感じの話で、あんまりサイエンスの話しではないんですけども。ただ、ただ、揺らぎの階層性があるというのは、これはなかなか両方の場合に大事なことやなあというのは、本気でそう思ってます。そういう階層性があると。どちらも、例えば、こう、マルチステップだと、一つ越えるという揺らぎもあれば全体の揺らぎもあるわけでしょう。あの、その度ごとに違うという。

質問者：だから、階層性と言った時には、あのう、例えばマクロのレベルですから、あ、あのう、いわゆる、そっちで見てる、左で見てるような、その、物質レベルとはまた違う、あのう、粗視化されたレベルでの階層、なんとか、揺らぎ。

大沢：いや、私の場合はそれほどではなくて、あなたの言われるよりは近いんです。向こう(右側)も分子なんです。分子と分子集合体、それを作る、あの、フリーエネルギーの流れというような話だから、あなたが言われるほどは離れてない。心の中ではね。

質問者：うん、いや、しか、そこらへんを実は知りたくて質問、あのう、うん、そのニュアンス????。

大沢：ちょっと、・・・うん、そんなに的確には答えられないけど、ん、でも多少分かって貰えるんじゃないかなあ。

質問者：いや、いや、あのう、あのう、いや繋がる部分、あのう、マイクロレベルから繋がっていくものがあるというのは僕も、あの、分かっているつもりなんです。????

大沢：右の話しで、自分の話しばかりしてすみませんが、右の話しで一番、あの、私が、ああ、面白い、と思ったのは、サーキュラーカレントというフリーエネルギーフローでクワイエットな細胞とアクティブな細胞が分かれる、と。で、その次の、次の揺らぎはフィールドフラクチュエーションで、エクスポネンシャルの肩が揺れてる。フリーエネルギーが揺れてる、と。ステートはフリーエネルギーが揺れてる、という事が起こっている。それが、次、3段目のレベルであるという、そういう階層性の、自分の話ししてすみませんが、そこが面白い????。フリーエネルギー・・・が定義できる程の空間、時間の大きさというのがあるでしょう。だから、最初の、一つ前の、これの一つ前

(スライド2)

分子生物学・生物化学であまり出てこない  
物理のこぼし(量、概念……)

- エネルギー, エントロピー, 自由エネルギー ……
- 空間の大きさ, 時間の長さ, 分子の数 ……
- ゆきき, サイクル, ゆらぎ, ……
- 状態, 階層, ……

生物はどこで積木細工をこなすか?

生物のソフトはどうなっているか? (南部)

の空間の大きさ、時間の大きさということと関係があるわけですねえ。それが揺らぎの階層性とちゃんとやっぱり関係している。カレントが定義できるには細胞の表面のこのくらいの面積でないとカレントが定義できないとか、ね、そう、そういう、……自己満足ですけど。

質問者：あの、さっき言われた、その、バクテリアのべん毛の、あの、まあ、ポンプというか、チャンネルか。4個という、4個という数が、なんていうか、納得できないとか、そんなふうに仰ったように聞えたんですけど、それっていうのは、例えばあのを、結合部位が、まあ、例えば4個あって、それが塞がらないと終らないとか、そういうふうな話しではできないほど、その、周りの濃度が低いところまで実験データがあるという意味ですか。

大沢：いや、そういう意味ではありません。そういうふうに4個溜めなきゃいかんのか、という。

質問者：え、それでは、都合、というか、あの、納得できないという事ですか。

大沢：うん、……それは、……うん、ただ単なる濃度差の場合にね、こちらがああ3の濃度で上が4の濃度の時に、あるいは5の濃度の時に、上からのやつが4つ溜まるまで待つ、待ってないと回らないかも知れないけど。あまり(質問者：直感的にそれは、)直感的にあまり、あんまり、(質問者：ちがうという意味?) あん、えー、あまり理屈じゃないなあ。だけど、ちょっとおかしいと思われませんか?

質問者：充分にあの周りの濃度をほんとにもものすごく下げて、それでも回るとかそういう話だとそれは

大沢：あんまり、結合が4個の時に行けるとなると、……いいかいなあ。?いや、ちょっと……結合が。……うん、ちょっと今、すぐ答えは出てきませんが。うん、

高田：ええと、他に。

大沢：ただ、あの、今の4とかなんとか言ったのは仮の話しでデータの話しではありません。

質問者：え、よろしいですか。(大沢：はい) ええと、この仕掛けを一つの酵素として見做す、してみましようという話がありました。アクチン、ミオシンで。その、どこが問題なのかというのは理解できなかったんで、質問したいんですが。(大沢：はい) 例えば触媒後に元に戻るかというクエスチョンがありますよねえ。これ、今触媒はATPの分解反応を触媒する酵素として見てみましょう。で、クエスチョンがあるということは、触媒後に元に戻らないこともありそうということでしょうか。(大沢：いや、あのう、) 問題が、理解したいんですが、理解できていないです。

(スライド12)

A

M

A

M

この仕掛けを一つの酵素として見る!!

- 触媒後に元に戻る?
- 互いの平衡は保たない?

$ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P$

$\Delta\mu_{ATP} \rightarrow 0$

1方向運動の中が小さくなり、原素のまわりの運動に近づく?

大沢：ええと、 $\Delta\mu_{ATP}$  をゼロにテンドさせた時に、ずーっとこの二つの条件を、こう満たしながら、あのう、こ、酵素で、酵素であり続けるには、上の仕掛けはどういう運動してなきゃならないかという、そういうふうな問題を提起したいという意味です。こ、こう、酵素で、酵素として見たら、あの2つの条件を満たすように $\Delta\mu_{ATP}$  をゼロにテンドさせた時にあの運動がどう変わるかを設定しないといけない、と。下手な設定をすると、あの二つがおかしくなりますよと、そういう意味なんですけど。上手に設定しないと・・・うん。酵素で。

質問者：まだ、ちゃんと理解できてないんです。もしも、じゃあ $\Delta\mu_{ATP}$  がゼロじゃない条件でこの系を酵素として見た場合には何も問題はない?

大沢：ええ、それは、あのう、普通の実験やってると、普通の条件で実験やってるとピンとやって、ひょいと戻って、この、この装置(針)がないと、あのう、ATP分解反応は起こってないわけ。この装置入れたために起こったんだから。酵素ですよ。そりゃ、大丈夫です。それ、それ

をゼロにテンドさせたときに、ずーっと酵素であり続ける為にはどうしたらいいのでしょうかい、と。同じ運動した、そのまま、同じ振幅のおんなじ運動したままゼロにテンドさせて行ったらば、ずーっとおんなじW、仕事をしながらゼロに行ってしまうですね。フリーエネルギーの差がどんどん減っていくのに、同じだけ曲がったらね、同じだけ曲がったら、あれしかやらなかったら、そら、それだけの仕事出てこない筈だから、困りますよね。ええと、 $\Delta\mu$ ATP でできる仕事の上限は、上限は抑えられてるから。上限は抑えられてるから、できる仕事をだんだん減らしていかないかん。そうすると、動きをどういうふうに変え、動きをどういうふうに変わっていくんでしようかねえ、という。普通の条件で実験してるときに、なん・・15nm 動きました、と。その時に仕事を何 pNm しました、と。で、 $\Delta\mu$ ATP は今減らしましたので、そのう、単位で言うと、何 pN 何 nm よりも小さくなってしまいました、と。そいから、そすつと、あの振幅を減らさityいかんですね。例えば、そういう意味です。それをどういうふうに減らしていけば辻褃が合うでしようかね、と。

高田：はい。あの、だいたい、多分。有難うございます。

質問者：いいですか。(大沢：はい) ちょっとまだ分かってないんですけども、その、ええと、その、あの針金くっつけてやった時というのは生体の場合とちょっと変えてますよね。それでも酵素であり続けるというのは、え、それは、あ、自明なんでしょうか。

大沢：自明じゃなくて、

質問者：やっぱり違いますよね。酵素でなければ別に、ええと、何と言うのか、どん、違うことが起こってもいいってことでしょうか。

大沢：何が起こってもいいとは言いませんが、

質問者：そりゃそうですけども、例えば $\Delta\mu$ がゼロに近づいた時になんか力(大沢：そいでも熱力学には矛盾してはいかんから。)あ、勿論それはそうですけども、ええ、ええ、ええ、ええ。

大沢：その限りでは何が起こってもいいですけど。

質問者：え、そいと、も一つ分からなかったのは、その、えと、全体を????とまあ、えと、何もないうきに $\Delta\mu$ がああ、ゼロになった時に出、アウトプットがゼロになるという話しと、そいから、あの、こういうような人工的な固定をしたときに、あの、そのまま酵素であり尚且つそういう事が起こるかという事と、そいから最後に言われた、その $\Delta\mu$ が、そのう、あの、細切れに取り入れる事ができるかというふうな3つの問題を言われたと思うんですけど、それは、あの共通の問題なんでしょうか。ちょっとそれを捕らえきれてないんですけど。その一つが答えられると、その他の2つも答えられる種類なんでしょうか。そいとも、別々の問題なんでしょうか。

大沢：一番最後の問題に、答えがあるとすれば、他の2つは答えられますけども、一番最後の問題に答えがあるかないかがよう分からない。

## 研究会報告

質問者：ようするに、それは最後の問題に答えられると、もうメカニズムがもう分かっているという、そういうことですね。

大沢：うん、そ、そういうことですね。

質問者：あ、はい、はい、分かりました。どうも。

大沢：え、それ、それは。

高田：えっと、宜しいでしょうか。他にありますか？ないですか。じゃ、時間も大分過ぎていますので。どうも有難うございました。