

X線結晶構造解析の極限への挑戦

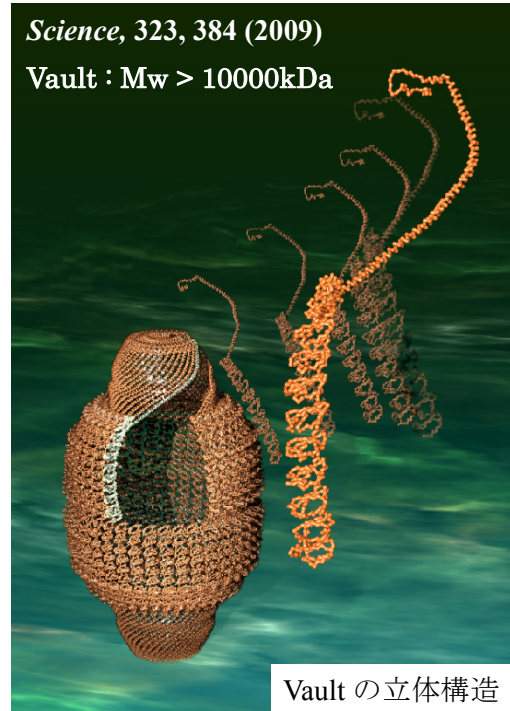
北海道大学大学院先端生命科学研究院
X線構造生物学研究室 姚閔

タンパク質の立体構造は生命現象を理解するために非常に重要なキーとなっている。総分子量が約300万ダルトンのリボソームの結晶構造決定が世界を驚かしてから約10年が経過したが、この10年の間に、タンパク質立体構造解析のための強力な手段であるX線結晶構造解析技術は、ハードとソフトの両面にわたって、さらに、驚くほどの勢いで進歩した。

今回、私達は大阪大学蛋白質研究所と兵庫県立大学生命科学研究科の月原グループに協力して、分子量が1000万ダルトンに及ぶ超分子 Vault の構造解析に成功し、世界で一番大きなタンパク質の X 線結晶構造解析として、*Science* 誌に発表した(右図)^[1]。

Vault は、真核生物に広く存在する巨大核酸-蛋白質複合体であり、多剤耐性や自然免疫への関与が報告されている。月原教授のグループは、3.5Å の分解能の回折を与える Vault の結晶を得て、電子顕微鏡で得られた分子モデルを利用して位相決定し、初期モデル構築に成功した。しかし一般に、初期モデルを精密化して最終構造に至るには非常に長い時間がかかる。分子量数万ダルトンのタンパク質の精密化でさえも、通常の方法で行えば数週間から数ヶ月が必要である。Vault のような巨大分子の構造の精密化を通常の方法で行うのは非現実的であった。

この巨大分子の構造精密化に、私たちが開発してきた全自動精密化ソフトウェア LAFIRE^[2,3]が活躍した。LAFIRE は、精密化に必要なグラフィクス操作をすべて自動化した全自動精密化ソフトウェアである。私たちは、「タンパク質全自動構造解析システムの開発」を最終目標として研究を行ってきたが、LAFIRE の開発はその研究の一環にある。今回の構造解析にあたって、私達は LAFIRE を1000万ダルトンの巨大超分子用に改良し、3.5Å 分解能の構造精密化を短期間に終えた。



参考文献

1. H. Tanaka, K. Kato, E. Yamashita, T. Sumizawa, Y. Zhou, M. Yao, K. Iwasaki, M. Yoshimura, T. Tsukihara (2009) *Science*, **323**, 384-388
2. M. Yao, Y. Zhou, I. Tanaka (2006) *Acta. Cryst.*, **D62**, 189-196
3. Y. Zhou, M. Yao, I. Tanaka (2006) *J. Appl. Cryst.*, **39**, 57-63