

LAFIREにおける核酸フィッティング機能の開発

○山下恵太郎¹, 周勇², 姚閔^{1,2}, 田中勲^{1,2}

¹北大院生命, ²北大院先端生命

生体高分子のX線結晶構造解析は、生命現象を原子レベルで解明することのできる非常に優れた手法である。これまでに非常に多くのタンパク質・核酸等の構造が解析され、生命現象の理解や創薬等への応用が進められてきた。

X線結晶構造解析によって原子分解能の構造を得るには多くの計算を要するが、近年のコンピュータのめざましい発展によって、構造解析に要する時間はかなり短縮化された。コンピュータソフトウェアも充実してきており、回折データの処理から、位相決定、モデル構築までほとんど自動的に行われるようになった。しかし、構造決定の最終段階である精密化プロセスは、現在でも非常に多くの時間と労力が必要になる。精密化には多くの手作業と、また経験に基づく判断が必要になるため、研究者の熟練度によって結果の精度が変わってくる。この精密化プロセスを自動化するため、本研究室でLAFIRE (Yao *et al.*, 2006)の開発が進行中である。LAFIREは、電子密度に対してタンパク質構造のフィッティングおよび欠損部分の構築を行い、既存の精密化プログラムであるREFMAC (Murshudov *et al.*, 1997)やCNS (Brunger, 2007)と連携して自動で構造精密化を進めるソフトウェアである。

近年、結晶調製技術の進歩やSPring-8, PFの生体高分子結晶構造解析用高性能ビームラインの開発によって、タンパク質およびそのリガンドとの複合体構造解析が多く行われるようになってきた。なかでも、核酸との複合体構造解析は転写・翻訳など基本的な生命現象の理解に重要であり、今後構造解析例は増えることが予想される。核酸の構造は、タンパク質に比べて柔軟性が高く、手作業によるフィッティングは煩雑であった。これを自動化するため、我々はLAFIREにおける核酸フィッティング機能の開発を開始した。現在、電子密度が明瞭な領域について自動的に伸長・フィッティングを行うことに成功している。これは、電子密度図からリン酸、糖、塩基の領域を判断し、Powell法を用いた目的関数最小化により適切なコンホメーションを探索することで実現している。