

タンパク質結晶学の行方

(独)産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター
副センター長 原田一明

ヒトゲノムの解析が終了し、生命の設計図の解読が具体的な部品、すなわち生命体を構成しその中で働くタンパク質などの分子の機能、構造、ネットワーク等の解明の研究へと進展しつつある、とりわけ、遺伝子の直接の産物であるタンパク質の構造機能を解明して、医薬品開発等に役立てようとする研究はポストゲノム研究の大きな流れの一つとなっている。タンパク質の結晶構造解析は立体構造研究の中核的役割を果たしており、近い将来、タンパク質を構成する基本的骨格構造の大部分が明らかになると予想される。この様な状況の中で、従来は結晶学を専門とする研究者がほとんど独占していたタンパク質結晶構造解析の技術は、生物機能を研究するための一つの分析的手法として広く利用される状況になりつつある。勿論、タンパク質の結晶構造解析を行うためには、まだ結晶学の知識は必要であるが、放射光施設を含むX線回折データ測定機器や解析ソフトウェアの自動化が進み、近い将来、結晶解析のプロセスがブラックボックス化するであろうことは容易に予想できる。この状況は30年程前の低分子結晶のX線解析の場合とよく似ている。当時、回折データの自動測定、直接法の実用化とコンピューター技術の発展によって構造決定は自動化され、今では化学分析の一つの手法として定着している、タンパク質の場合はそれほど簡単ではないが、良好な結晶が得られれば構造はほぼ確実に決定できる状況にあり、自動化は時間の問題である、タンパク質の結晶構造解析が汎用的分析技術として結晶学の専門知識をほとんど必要としなくなる時、構造解析を中心として発展してきた現在のタンパク質結晶学はその主たる役割を終えることになる。もちろん、解析が困難なタンパク質には結晶学者の手助けが必要であるが、それらは結晶学者よりもむしろ生物学者にとっての個別的な問題である、近未来のタンパク質結晶学は、依然として生物学的機能の研究のための手段としての構造解析が中心であろうが、急速に蓄積されつつあるタンパク質結晶構造データを基に、今まであまりなされなかったタンパク質の結晶そのものに対する研究、すなわち、“タンパク質結晶の結晶学”への発展もまた期待される。タンパク質のような柔らかな巨大分子が結晶化するメカニズムや結晶内のタンパク質分子のダイナミックな状態はほとんど分かっておらず、またタンパク質結晶の基本的物性等を研究する方法も確立されていない。このような研究こそがタンパク質の結晶学を更に発展させるためには不可欠と思われるのであるが。

Where the protein crystallography goes

Kazuaki Harata

Biological Information Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Since the completion of human genome analysis the challenge to elucidate the whole-genome information has turned to understand the structure, function, and network system etc. of the parts that are biological macromolecules constructing an living organism and functioning in it. Especially, one major trend in the post-genome-era is the structural and functional analysis of proteins, which are direct translation products of genes, for the purpose of pharmaceutical and industrial application. Crystal structure analysis plays a major role in the determination of three-dimensional structure of proteins, and it is expected that most of basic folding structures of proteins will be explored in near future. In such circumstances, X-ray method that has been a technique almost exclusively used by crystallographers is becoming an analytical technique widely used in biological fields. Of course, the basic knowledge of crystallography is still required for the structure analysis of proteins, however, it is also expected that the crystallographic analysis will routinely proceed in a black box that is a package of automated crystal structure analysis. We have experienced a similar situation three decades ago in the X-ray analysis of small molecules, when the process of the structure determination was mostly automated by the rapid development of computer-controlled data collection, practical application of the direct method, and computing technology. Nowadays, the X-ray analysis of small molecules is one of analytical techniques commonly used in chemistry. The matter may go less easy with biological macromolecules, but the automated structure analysis of proteins seems to be nearly in time since the structure is almost promised once we can get a crystal with good diffraction power. Therefore, when the structure analysis of proteins requires little knowledge of crystallography the protein crystallography will fill the role as a tool for the structure analysis. Of course, a crystallographer's help will still be needed for proteins that are difficult to solve the structure by the routine analysis, but it will be an individual problem rather for biologists than for crystallographers. The major role of protein crystallography in near future will still be the structure determination for the biological purpose. However, under such a circumstance as that a huge number of crystal structures of proteins have been accumulated, it is also expected that the protein crystallography will be turned to elucidate the nature of protein crystal itself. We little understand the crystallization mechanism of proteins that are highly flexible macromolecules and also have no established method to evaluate physical and chemical properties of protein crystals. Such fundamental knowledge will be essential for further development of the crystallography of proteins.