

談話室

タンパク質結晶学における放射光利用とノーベル賞

三木 邦夫 (京都大学大学院理学研究科)

昨年(1997年度)のノーベル化学賞は、「ATP(アデノシン5'-三リン酸)の合成と分解に関する酵素機構の解明」に対して、P. D. Boyer 博士(アメリカ合衆国・カリフォルニア大学ロサンゼルス校)、J. E. Walker 博士(イギリス・分子生物医学研究所)、J. C. Skou 博士(デンマーク・オーフス大学)に授けられた。

ATPは地球上のすべての生物のエネルギー貯蔵の源である。生体内に蓄えたATPをADP(アデノシン5'-二リン酸)と無機リン酸に加水分解するときのエネルギーを、生体内のありとあらゆる反応に用いている。これが、ATPが生物のエネルギー通貨と呼ばれるゆえんである。逆に、ATPはADPと無機リン酸から合成される。これに必要なエネルギーは、動物では摂取した食物を呼吸によって酸化することで、植物では光合成による光エネルギーの利用でまかなわれている。このATP合成をつかさどるのがATP合成酵素である。この反応は生体膜内で行われるが、この生体膜における Na^+ や K^+ のイオン輸送を、ATP分解するときのエネルギーを用いて触媒するのが Na^+ , K^+ -ATP分解酵素である。これはナトリウムポンプと言われるものの実体であり、生体膜の両側で Na^+ イオンと K^+ イオンの濃度が不均一であることは、生体内で働くさまざまな物質の輸送や浸透圧の維持などに重要である。今回のノーベル化学賞受賞者のうち、Boyer, Walker 両博士はATP合成酵素に関する研究、J. C. Skou 博士は Na^+ , K^+ -ATP分解酵素の発見が評価されたものである。

その中でWalker博士の業績は、X線結晶解析によるATP合成酵素の立体構造の解明である(Nature, 370, 621-628, 1994)。ATP合成酵素は、生体膜中に存在して H^+ の膜チャンネルとなる F_0 (3種のサブユニットからなり分子量はおよそ10万)と、膜の外に飛び出して F_0 と結合してATP加水分解の触媒部位である F_1 (5種のサブユニットが $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ の組成をしており分子量はおよそ40万)からなる。彼らが構造決定したのはウシ心筋のミトコンドリア由来のもので、 F_1 の $\alpha_3\beta_3\gamma$ 部位の構造である。図1に示すように、このATP合成酵素($\alpha_3\beta_3\gamma$)は、極めて複雑で巨大な分子構造をしている。 $\alpha_3\beta_3$ サブユニットは、あたかも γ サブユニットを軸にした回転モーターのように配置している。Boyer博士はこの $\alpha_3\beta_3$ ユニットが

回転することで触媒機能が発現される可能性(回転触媒仮説)を予見したのだが、Walker博士によって明らかにされた構造は、まさしくその回転触媒説を裏付けるような分子構築をしていた。さらにその後の、吉田賢右、木下一彦両博士のグループの見事な実験によって、実際に回転するありさまのリアルタイムでの直接視が成功したのである(Nature, 386, 299-302, 1997)。

このWalker博士らによるX線結晶解析は、その回折データ測定がシンクロトロン放射光を利用して行われている。このような巨大な超分子タンパク質複合体の結晶からの回折強度測定は、シンクロトロン放射光の利用が初めて可能にしたことであるといえる。また、この構造決定の成功は、放射光を利用したタンパク質結晶学の研究がノーベル賞の栄に浴した最初の例であると言えよう。Walker博士らは、ATP合成酵素の結晶($P2_12_12_1$, $a=285$, $b=108$, $c=140$ Å)の回折データを、Daresburyのシンクロトロンを用いて測定した。このような大きな結晶格子のため、強度の弱い回折点が極めて密に観測される超分子タンパク質結晶では、その反射データを原子レベル分解能での詳細な議論に耐え得るまでの高精度で測定するには、シンクロトロン放射光の利用をおいて考えることができない。

このATP合成酵素の結晶構造解析の成功を引き金とするかのように、その後、このような(膜内在性のものを含めた)超分子タンパク質複合体の結晶構造が続々と報告されるようになった。複数のタンパク質サブユニットが会合することによって、より高度な生命反応の機能を発現する超分子複合体は、現在の構造生物学研究の最も注目されるターゲットであり、より高度な放射光利用によるタンパク質結晶学は、このような研究分野に極めて大きな貢献をすることに疑いはない。わが国においても、つくばのフォトンファクトリーにおいては、坂部知平博士らの大きな努力で建設され現在高い評価を得ている複数のタンパク質結晶学のビームライン(BL6A, BL6B, BL18B)から、月原富武、吉川信也両博士のグループによるチトクロムc酸化酵素の結晶構造解析(Science, 269, 1069-1074, 1995; 272, 1136-1144, 1996)に代表される世界第一線の多くの成果が世に出されている。また、昨年秋から稼働した西播磨のSPring-8では、神谷信夫博士を中心に建設され、す

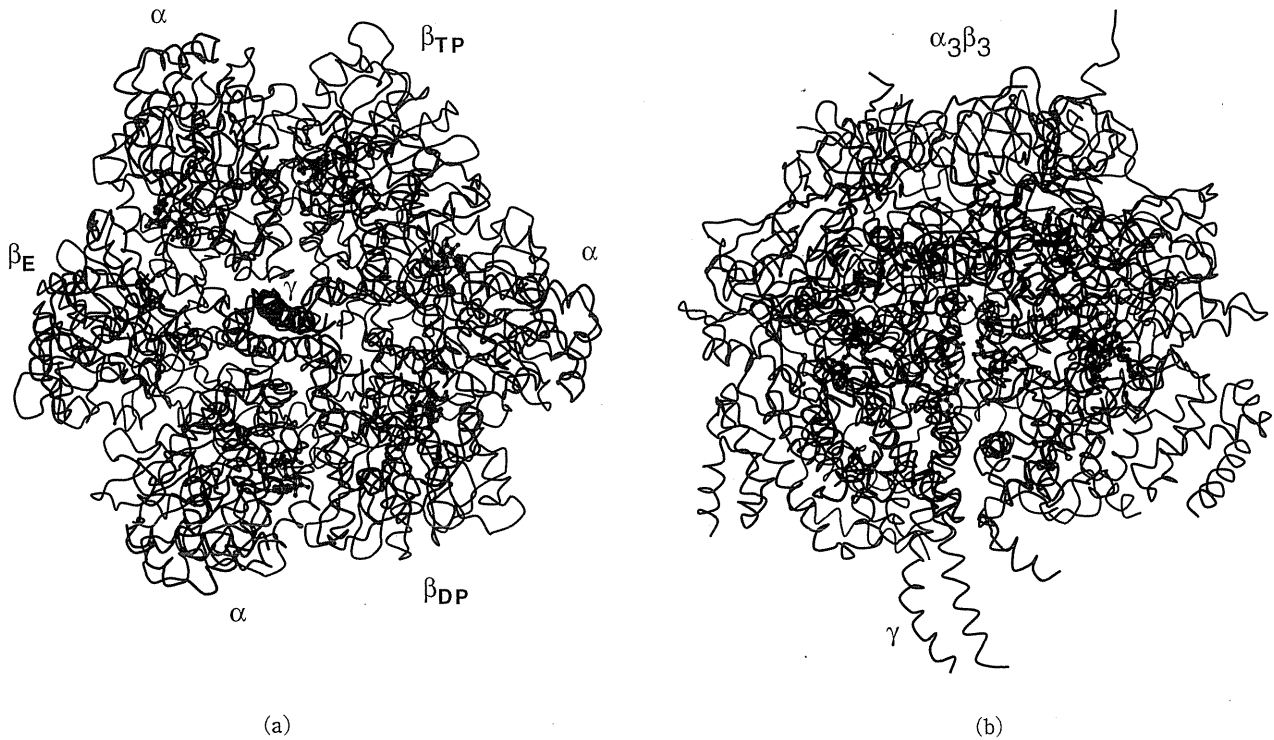


図1 Walker 博士らによって決定されたウシ心筋ミトコンドリア由来のATP合成酵素 ($\alpha_3\beta_3\gamma$) の結晶構造 (C α 炭素を結ぶ)。PDB (タンパク質データバンク) の1COWによって描く。(a) $\alpha_3\beta_3$ を関係づける疑似的な3回軸方向からの投影。中央の γ サブユニットの周りに $\alpha_3\beta_3$ サブユニットが疑似的な3回回転対称で取り囲んでいる。触媒部位を有する3つの β サブユニットは、1つ (β_{TP}) はATP (実際にはその類似モデルであるAMP-PNP)、1つ (β_{DP}) はADPを結合した状態で存在し、残りの1つ (β_E) は何も結合していない。これは、回転触媒説による触媒サイクルの一状態を示す構造であるといえる。(b) (a)の図をその水平軸におよそ80°回転させたもの。中央の鉛直方向に γ サブユニットが伸びている。

ですばらしいデータが測定されているタンパク質結晶解析共用ビームライン (BL41XU) をはじめ、理化学研究所の構造生物学ビームライン (BL45XU, BL44B2) を含めたタンパク質結晶学の複数のビームラインにおいて、SPring-8の放射光特性を十分に生かした超分子タンパク質の結晶構造解析に大きな期待が寄せられている。また、

大阪大学蛋白質研究所は月原博士を中心にして、まさしくこの超分子タンパク質を主眼にしたビームライン建設 (BL44XU) を進めている。昨年のWalker博士への評価に匹敵するようなタンパク質結晶学の第一級の成果が、わが国での放射光利用によって続々と生まれることを期待したい。