2SA4

生体高分子の進化能とその進化

○伏見 譲（埼玉大・工）

生命は、進化能の高い分子系、と特徴づけることができる。この進化能としては、システムの性質もあろうが、システムを構成する高分子自体が、既に進化能を持っている可能性がある。すると、生物の進化機構を、生体高分子という特殊な共重合体の物性から、ボトムアップ的に構成してゆくという研究があり得る。このアプローチでは、まず、生体高分子1分子の進化を、環境条件をよく制御し、また他分子との余計な相互作用を排除して観測できるような分子進化実験系を構築する。この系では、生体高分子の配列空間上の適応度地形の山登りとして、進化を表現できよう。ここでは適応度とは、1次構造に符号化すべき機能の一つ（例：リガンド分子結合の ΔG ）である。この文脈では、進化能が分子コーディング能に基礎を置いていることを暗黙の了解としているが、実際それが正しそうなことは、進化RNA/DNA工学の成果で支持されている。分子コーディングの一つの表現が、配列空間上の適応度地形であり、その形状が進化能に重大な影響を及ぼす。配列空間は極めてコンパクトで、進化のゴールはすぐそばにあるので、強力な羅針盤があれば高速進化が可能なのである。理想的な地形は、局所ピークがなく裾野の広い高い山（富士山型地形）である。5合目近くは、われわれが「上高地配列」と呼んでいる質的に違う進化能の性質を持つようである。そこでは立体構造の多型性や柔軟性に基づいて、機能の違う山々への登山基地となるという意味で進化能を持った配列である。配列空間の大域的には中立ネットワークという地形があるという計算機シミュレーションの結果がある。生体高分子が階層的構造をとりうることは、階層的進化という効率のよい進化の基礎である。また、蛋白質進化の場合は、遺伝コード表の地形も重要であり、実際、標準遺伝コード表はタンパク質の進化能を上げている。

Y.Husimi : Evolvability of biopolymers and its evolution

2SB1

リボソーム蛋白質の構造解析

○田中 勲（北大・院理）

リボソームは蛋白質合成において中心的な役割を担う核酸蛋白質複合体であり、その構成は、原核生物と真核生物で幾分異なるが、大腸菌リボソームでは、3種のRNA（5S,16S,23S）と55種の蛋白質からなる。55種のリボソーム蛋白質は、1つの例外（L7/L12）を除き、すべて1コピーしか存在せず、また、すべてのリボソーム蛋白質には一次構造上の類似性は、ほとんど検出されない。リボソームの酵素活性はrRNAが担っており、50数個のリボソーム蛋白質の役割は、主としてrRNAの立体構造構築と保護にあると信じられるようになってきている。30Sサブユニットには、21個の蛋白質が結合しているが、その中の2つ、S4とS7は、30Sサブユニットの立体構造構築において assembly initiator protein として知られている蛋白質である。S4は、30Sのボディー部分の、S7は同じくヘッド部分の構造の構築をスタートさせる。この他にも、他の蛋白質に依存することなくrRNAに結合する、いわゆる primary RNA 結合蛋白質と呼ばれるものがリボソーム蛋白質の全体で20個近く知られている。また、リボソーム蛋白質の中にはmRNAに結合することで翻訳時の発現制御を行なうことが知られているものもある。例えばリボソーム蛋白質S7は、str オペロン（リボソーム蛋白質S12,S7と伸長因子EF-G,EF-Tuをコードしている）の発現をフィードバック制御している。この他にもS4,S8,S15,L4,L11などが、それぞれのオペロンの発現を制御している。こうした蛋白質のmRNA上の結合部位も明らかにされており、rRNAの結合部位と類似した二次構造をとっていることが示されている。このように、リボソーム蛋白質はRNAと密接なコンタクトを保って、生命現象の根幹である翻訳とその制御に係っている。本講演では、こうしたユニークな性質を持つリボソーム蛋白質について構造生物学側面から紹介する。

I.Tanaka : Structure analysis of ribosomal proteins

2SB0

生物マシーナリーの新世紀 ― リボソーム結晶学はどう展開するか ―

○田中 勲¹、三木 邦夫²、田之倉 優³（¹北大・院理、²京大・院理、³東大・院農）

X線結晶構造解析法の発展とともに、立体構造解析の対象は分子量数万の蛋白質から数十万の超分子複合体へと展開してきた。1999年夏に発表された大小のリボソーム粒子の構造解析は、立体構造研究の対象が、さらに、総分子量数百万の細胞内小器官にも及びつつあることを示している。国内でも、SPRING-8の本格的利用がはじまり、生物マシーナリーの構造生物学の研究は大きく進展しつつある。こうした時代を迎えるにあたって、シンポジウムでは、50Sリボソームの原子分解能での構造解析を中心として、リボソーム結晶学とその周辺分野の研究を構造生物学的に展開している内外の研究者によってレビューしていただき、来るべき新世紀での展開に備える。

I.Tanaka, K.Miki and M.Tanokura : New era of biological machinery - development of the ribosome crystallography -

2SB2

正確な蛋白質合成を保証する酵素ファミリーの構造生物学

○濡木 理^{1,2}、白水 美香子²、嶋田 睦¹、中間 崇¹、深井 周也¹、石谷 隆一郎¹、橋本 基子²、Vassilyev Dmitry G.²、横山 茂之^{1,2}（¹東大・院理、²理研）

蛋白質は、リボソーム上で、アミノアシル tRNA が mRNA のコドン（塩基の3つ組）と対合し、アミノアシル基を転移してペプチド鎖を延長していくことにより合成される。アミノ酸と tRNA からアミノアシル tRNA を合成するのが、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) であり、本酵素の基質特異性が、アミノ酸と tRNA、ひいてはアミノ酸とコドンの specificity（蛋白質合成の fidelity）を決定している。多くの生物では aaRS はアミノ酸1つ1つに対応して20種類存在するが、触媒ドメインの相違から10種類ずつ2つのクラスに分類され、それぞれ異なる祖先から進化したと考えられている。aaRS が互いによく似た tRNA あるいはアミノ酸の中から、自分に特異的なもののみを選択的に認識するメカニズムは極めて精巧である。我々は X 線結晶構造解析を用いて、aaRS が新たなドメインやモジュール構造を段階的に付加することで、tRNA の特異的な塩基を認識したり、アミノ酸の校正反応を行い、厳密な基質識別能を獲得してきたことを明らかにした。一方、最近のリボソームの結晶構造解析から、翻訳過程の主役は RNA であることが示唆されている。我々は、tRNA や rRNA が安定かつ円滑に機能するために不可欠な、RNA の転写後修飾に注目して、構造生物学的な研究を進めている。最近我々は、rRNA の EF-G 結合部位をメチル化するメチル基転移酵素の結晶構造を決定し、その触媒ドメインにこれまでに例のない「結び目構造」を見いだした。このことから、rRNA は蛋白質合成反応を触媒するリボザイムとして働くと同時に、ある種の蛋白質シャペロンとしても機能する可能性が示唆される。

O. Nureki, M. Shirouzu, A. Shimada¹, T. Nakama, S. Fukail, R. Ishitani¹, K. Hashimoto, Dmitry G. Vassilyev, S. Yokoyama : Structural biology of enzyme families that ensure the fidelity of protein biosynthesis