

遺伝子発現制御に関わるタンパク質巨大複合体の構造・機能・進化

安達 成彦

高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所
放射光科学研究施設・構造生物学研究センター

生命は非常に優れた機械であり、生命を構成する生体分子はナノマシンだと考えられる。生体分子は人類が開発した機械装置や演算装置と比較して優れており、例えば、分子レベルでは部品の小ささ（nm サイズ）・反応レベルではエネルギー効率の高さ（ほぼ 100%）・システムレベルでは情報処理の巧みさ、などといった点で遥かに優れた性能を有する。もし生体分子の作動原理や設計原理を知ることができれば、機械装置や演算装置の開発に応用することができるだろう。特に、生命がわずかな情報を有効活用する仕組みは非常に洗練されており、我々人類でさえ、わずか 750MB の記憶媒体に保存可能な遺伝情報で成り立っていることは驚嘆すべき事実である。ゲノムから遺伝情報を読み出す仕組みには、単純さから複雑さを生み出す何らかの秘密があることが予想される。このような背景から私たちは、ゲノムから遺伝情報を読み出す第一段階である「転写反応」に注目して研究を進めている。

転写反応の仕組みはバクテリアにおいて研究が進められ、転写反応を開始するためには転写酵素・転写開始因子・転写調節因子の 3 種類の役者が必要なことが明らかにされている。我々のように複雑な真核生物であっても同様であり、大枠として上記 3 種類の役者が必要な点は共通している。しかし、真核生物ではそれぞれの役者がタンパク質巨大複合体を形成しており、かつ、それらが集合と解離を繰り返すため、反応が複雑化している点は大きく異なっている。このように複雑な反応の仕組みを解明するには、立体構造情報に基づく解析が必須であるが、多くの場合、タンパク質巨大複合体は取り扱いが困難な上に、大量に純化することが難しいため、特殊な例を除いては立体構造解析の対象にはなりにくかった。しかし、昨今の放射光施設の性能向上、解析用コンピューターのマシンパワーの向上、さらにはクライオ電子顕微鏡の登場によって、生体内におけるタンパク質の本来の機能単位であるタンパク質巨大複合体の立体構造解析に手が届くようになってきた。

現在私たちは、転写反応の開始に必須であり、全遺伝子の 9 割の転写制御に関わる TFIID 複合体に注目し、X 線結晶構造解析・X 線小角散乱・クライオ電子顕微鏡による単粒子解析を組み合わせた立体構造情報の取得に取り組んでいる。また、若干分解能は劣るものの動的な情報が得られる一分子イメージングと組み合わせることで、分子機構解明を目指した研究も進めつつある。本発表では、その最新の結果について報告する。さらに、このように洗練された転写反応の仕組みが、進化の過程でどのように形成されてきたのか、生体分子や生体システムの設計原理を明らかにするために、転写反応に関わるタンパク質の分子進化的な研究も行なっている。私たちは分子進化の新しい示標を考案し、共通祖先から現在のタンパク質までの変化を直接数値化し、立体構造に基づく考察を行うことによって、転写反応を担うタンパク質がどのような進化的発展を遂げてきたかを解き明かしつつあるので、それらの結果についても報告する。