

Lafire: an automatic refinement program for protein crystallography

タンパク質結晶構造における自動精密化ソフト Lafire

Min Yao, Yong Zhou, Isao Tanaka

姚 閔, 周 勇, 田中勲

(Graduate School of Science, Hokkaido University)

(北海道大学大学院理学研究科)

e-mail: yao@castor.sci.hokudai.ac.jp

近年、構造ゲノム科学プロジェクトの推進のために、サンプル調製から、回折データ測定、構造精密化まで、タンパク質結晶学の一連の研究段階を自動化する試みが行われている。すでに、構造解析の様々な段階を自動化するプログラムシステムが開発され、重原子サイトの決定から位相計算、さらにモデリングまでのステップがコンピュータによりほぼ自動的に行われるようになってきている。しかし、最新のハイスループット構造解析においても、構造解析の最終段階である結晶構造の精密化は自動化されていない。というのも精密化は、グラフィクスシステムの補助を必要とするなど、依然、計算だけでは終わらないからである。そのため精密化は構造解析の計算過程で最も時間のかかるステップとなっている。非対称単位中の残基数が多い場合など、コンピュータグラフィクスを使っての作業は大きな負担でもある。全自動構造解析の夢を実現するためには、この精密化を完全に自動化する必要がある。

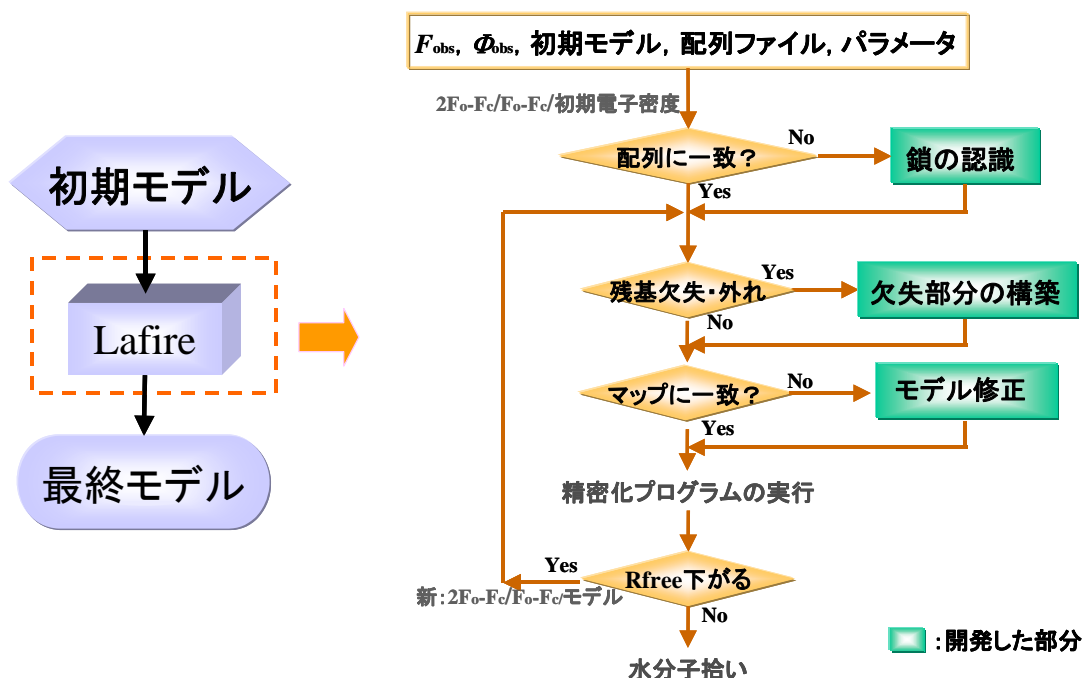


図 1. Lafire による自動精密化の流れ

自動精密化プログラムLafire (Local-correlation-coefficient-based Automatic Fitting for Refinement) は、精密化におけるフィッティングの自動化を目指して開発を始めた。しかし、実際に応用が始まると、精密化に使う「初期モデル」は、初期電子密度図の質に応じて、千差万別であり、全自動精密化を実現するには、自動フィッティング機能だけでは不十分であることが明らかになってきた。SOLVE/RESOLVE, ARP/wARP等の自動モデル構築プログラムの出力は、ほとんど全構造を含んでいる場合もあるが、時にはかなりの欠失部があり、また時には、単なるフラグメントの集まりであることも多い。それらのすべてに対して、自動精密化を実現するために、フィッティング（モデル修正）機能に加えて、欠失部分の構築機能、鎖の認識機能などが必要である（図1）。精密化には、既存のプログラムCNS, REFMACを利用しており、Lafireは、これらのソフトとのインターフェイス、精密化をモニターするためのグラフィクスを備えている。既に基本的な機能の開発が終了しており、現在、 β バージョンとして公開している。<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/index.html> の「研究内容」よりダウンロードが可能である。SGI, Linux バージョンがある。

Lafire は、これまでに26個のタンパク結晶の精密化に利用された。図2に示したのは、Lafireを用いた自動精密化の一例である。この構造解析では、データ処理後、水分子を含めた精密化終了まで、人が介入することなく、全工程を3日間で行うことができた。

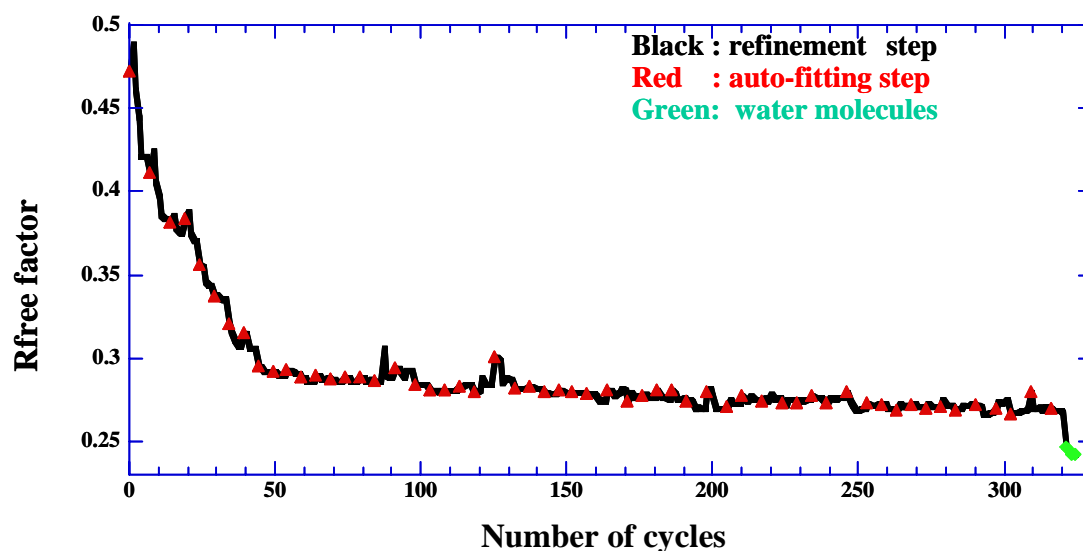


図2. Lafireによる自動精密化の実例

タンパク質の残基数（非対称単位中）134，空間群 $P2_13$. Lafireによる2.0Åの精密化の結果，RfreeとRworkは，それぞれ24.2%と20.6%になった。