

## 第17回国際結晶学会議 (IUCr17) に参加して

月原 富武 (大阪大学蛋白質研究所)

8月8日～17日の間シアトルで開催された第17回国際結晶学会には、9日から14日まで出席した。この会議では、「第3世代放射光による新しいタンパク質結晶学」、「膜タンパク質複合体の結晶構造解析」、「タンパク質結晶の位相決定方」、「ウイルスの結晶構造解析」、「タンパク質結晶構造の精密化」に興味をもって聞いた。もちろん生物関係でも、これら以外の興味ある発表も多くあったが、私自身が聴いたこれらの項目に限定して会議の感想を述べたい。

### 1. 第3世代放射光による新しいタンパク質結晶学

強く平行性の良い光を利用できる第3世代放射光では、微小結晶や巨大分子結晶のように、従来解析が不可能であったものも、取り扱うことができるようになってきた。タンパク質結晶では $20\mu\times 20\mu\times 100\mu$ の大きさで回折強度測定を行い、構造解析に成功した実例も報告され、理論的には $5\mu\times 5\mu\times 5\mu$ の大きさでも可能であることが示された。もちろん強力な光による結晶の損傷は避けられない。これを克服するためには極低温での回折実験が不可欠となる。このための実験技術のセッションはこの会議で最も聴衆を集めたひとつであった。微小結晶で構造解析が可能になることによって、結晶構造解析の適応範囲は飛躍的に拡大する。この波及効果は極めて大きく、タンパク質結晶構造解析の評価を高めることは確実である。

質の高い放射光に見合ったディテクターとその

回折強度処理ソフトウェアも目に見えて進歩している。巨大分子の回折強度データ収集に関しても、光が強くて平行性が良くなるために可能性は拡大している。しかし、大きな受光部をもっている回折計は坂部カメラだけでまだまだ十分とはいえないが、従来困難であった $2000\text{ \AA}$ の格子の回折実験も現実的になってきた。

### 2. 膜タンパク質複合体の結晶構造解析

すでに論文等で一部公表されているチトクロムc酸化酵素、集光複合体、ポリン、プロスタグランジン合成酵素はその後の研究が報告され、それらの研究は新たな段階に入ったことが示された。又 $\alpha$ -ヘモリシン膜貫通ポアの構造とウシ心筋チトクロムb/c<sub>1</sub>複合体が新たな膜タンパク質の構造として発表された。後者の成果は、チトクロムc酸化酵素と共に長い間懸案になっていた一連の呼吸系膜タンパク質複合体の解析が急速に進み出したことを示しており、新たな研究の高揚が予期できる。

タイトルから見ると膜タンパク質の構造と見受けられる報告がその他にも多々あったが、実際は可溶性部分のドメインを切り取って、構造決定をしたものであった。これは膜タンパク質そのものを強く指向しているが、まだ成果を出すに至っていないということを反映しているのであろう。

### 3. タンパク質結晶の位相決定法

放射光による測定精度の向上と遺伝子工学の普及によって多波長異常散乱(MAD)法が一般化

されてきた。位相の精密化では非結晶学的対称(NCS)による平均法がウイルスだけでなくタンパク質でも強力な武器になることが数多く発表された。NCS平均法とdensity modificationの組み合わせによる電子密度分布の改善も普及してきた。

ウイルスのように対称性の高い場合では、同型置換法や分子置換法を用いないで非結晶学的対称性のみを利用した位相決定の可能性が示された。

最も注目したのは、多重反射を利用して位相を実験的に決定するDirect phasingとMaxmn entropy method等による位相の拡張を結合した構造解析である。これは今後の発展によって画期的な方法になる可能性がある。

いずれの場合も精度の高い構造因子の観測値を得ることが不可欠であり、第3世代放射光はこの課題に対しても飛躍的進歩をもたらすことが期待される。

#### 4. ウイルスの結晶構造解析

二重殻構造をもつVirusの構造が初めて明らかになり、結晶構造解析の抗ウイルス剤開発への利用も盛んになってきた。

#### 5. タンパク質結晶構造の精密化

徹底した精密化を行うとラマチャンドラプロットで合理的といわれる領域におさまることが示された。それも精密化が進む程構造は理論的に有利とされている領域に集中する。ところが、現在報告されている場合には、まだまだ精密化が不十

分なものが多いことが指摘された。

タンパク質の構造解析で行われるR値はその測定精度に比べてまだまだ高い。観測値のmerging RはIで5%以下におさえられるのに、R値は高々15%である。この問題を解決する報告は残念ながら見当たらなかった。ただ一件マイクロシンポジウムで飛び入りで報告されたクランビンの0.67 Å分解能の解析は興味あるものであった。この解析では原子は完全に球状の電子密度になっている。しかし、複数の立体構造をとる部分が数ヵ所あることが示された。これがR値の高さの第1の原因である可能性は高い。

ラウエ法をはじめこの他にも興味ある報告があったが聴けなかった。これらの他にも注目すべき構造が多く出され、構造生物学の基盤となるX線結晶構造解析の成果が、これまでに以上に示された会議であった。結晶学の更なる拡がりを期待させる実多い会議であった。

以上、生物関係を中心に会議の印象を述べたが、それとは別に研究の進め方について感じたことを一言述べたい。生体分子の結晶学は構造解析を行うだけでなく、回折実験法及びその処理法、位相決定法、精密化法、構造分析(解剖)等多くの魅力的な解決しなければならない課題を抱えている。諸外国ではこれらの課題に、タンパク質結晶学者以外の研究者が多く参加し、成果を挙げている。タンパク質結晶学者だけでは視点が片寄るのは否めない。わが国でも手始めに、芽が出始めたポストドク制度を活用して、新しい視点の導入を計ってはどうか。