

## 蛋白質研究所セミナー「結晶学でみるタンパク質の化学と物理」報告

高精度解析技術開発小委員会 中川敦史

大阪大学蛋白質研究所セミナー「結晶学でみるタンパク質の化学と物理」が、高精度解析技術開発小委員会との共催で、平成24年3月6日～7日に大阪大学蛋白質研究所講堂において開催されました。169 委員会からの参加者は足立伸一、安達宏昭、田中勲、玉田太郎、月原富武、中川敦史、福山恵一、三木邦夫、安岡則武、山根隆、渡邊信久でした。



本セミナーは、単に蛋白質の立体構造情報を得るだけでなく、化学反応機構や物理的諸性質の解明について成功した先進的事例を集めて、化学や物理学を論じられる高精度構造解析を通して、蛋白質研究における結晶学的手法の将来性や発展性について議論することを目的に開催されました。

本セミナーで取り上げられた主なテーマは、「反応追跡や物性測定」、「高分解能解析」、「中性子線構造解析」で、これらのテーマに沿った最新の研究が紹介されました。以下にその概略をまとめます。

渡邊信久 (名大) : ダイヤモンドアンビルセルを使った高圧下での蛋白質 (IPMDH)

の分子挙動を紹介し、高圧条件下で分子内に入り込む水分子を安定化する 1 残基を置換する事で圧力耐性が大きく変化する事を示された。

足立伸一 (PF) : 放射光を利用したサブナノ秒オーダーの時間分割実験の実験手法の紹介と実際の解析例をみごとに示された。

山田貢 (原子力機構) : シトクロム  $b_5$  還元酵素の反応中間体を低温トラップ法で捕え、その反応機構を詳細な原子構造に基づいて明らかにされた。

村上緑 (名大) : イカロドプシンの様々な光反応中間体の高分解能構造を捕え、光活性化機構を示された。

古池美彦 (阪市大) : 1 Å を超える原子分解能での構造解析を通して、APPRase の詳細な反応機構を詳細に示された。特に束縛条件を外した Full-matrix refinement を行うことによりグルタミン酸とアスパラギン酸のプロトンの解離状態を明らかに示された。

田中勲 (北大) : Fragment-based drug design において、それぞれのフラグメントだけでは結合が十分に強くない場合が多い。In-crystal chemical ligation 法と呼ばれる結晶場を利用した新しい創薬リード化合物探索法を紹介された。この方法の成功事例を紹介するとともに、溶液内の化学反応では起こり得ないと考えられる反応が結晶場で起こる事を、原子分解能の構造解析により示された。

黒木良太 (原子力機構) : 生物有機反応機構や分子認識機構の理解に重要な鍵となる触媒残基のプロトンの解離状態や水和構造を知るための重要なツールとなる中性子回折の紹介と X 線回折の違いを分かりやすく説明された。さらにこれまで多くの成果をあげてきた原子力機構の研究用原子炉 (JRR-3) に設置された BIX3, BIX4 での成果を紹介された。また、次世代の中性子実験施設である大強度陽子加速器施設 (JPARC) の紹介が行われた。

栗原和男 (原子力機構) : パルス中性子源を使った J-PARC タンパク質専用中性子回折装置の設計について紹介された。本装置は、特に格子定数の大きな試料に適した設計となっている。

森本幸生 (京大) : LANSCE PCS および J-PARC iBIX での実験に基づいて、パルス中性子を利用したヒトヘモグロビンの中性子結晶構造解析について紹介された。

沈建仁 (岡山大) : 人工光合成 ( $H_2O + 光 \rightarrow H_2$  の生成) の可能性を持つ巨大な膜蛋白質複合体である光化学系 II の構造を紹介し、特に活性中心の詳細な構造に基づいた反応機構の理解に、高分解能の構造はもちろんのこと、酸化還元状態の制御やプロトンの可視化が重要である事を話された。

月原富武 (兵庫県立大) : チトクロム酸化酵素を例として蛋白質場における化学を理解していく事が今後の蛋白質結晶学にとって重要である事を話された。特にチトクロ

ム酸化酵素に見られる異常な構造が機能に重要である。また、構造研究（静的構造）と理論計算の融合が、今後の蛋白質研究の鍵となるとの考えを示された。

村本和優（兵庫県立大）：チトクロム酸化酵素の酸化還元機構の解明を目指した高分解能データ収集法の紹介と、高分解能の原子構造に基づく成果を紹介された。

平野優（京大）：高電位鉄イオウ蛋白質の  $0.5\text{\AA}$  を超える超高分解能X線構造解析を紹介し、結晶学が化学反応の鍵となる結合長、水素原子、外殻電子を理解するためのツールとなりうる事を示された。

庄村康人（兵庫県立大）：標準型（硫酸還元菌由来）[NiFe]ヒドロゲナーゼおよび水素酸化細菌由来膜結合[NiFe]ヒドロゲナーゼの活性中心の詳細な構造とそこから理解される反応機構について紹介された。活性中心は複雑な構造で、詳細な反応機構を理解するには、中性子構造解析などX線回折以外の手法と組み合わせていくことが重要であると考えられる。

本セミナーには、延べ147名の参加者があり、非常に活発な討論が行われました。本セミナーの内容は、蛋白質結晶学が将来目指す方向性の一つとして進展していくと期待しています。