

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-9. 構造生物化学
小項目	1-9-1. X線構造解析

概要（200字以内）

現状、X線結晶構造解析は蛋白質・酵素の生物化学や生物材料化学研究の分野に定着した。今後は、より困難な研究対象（膜蛋白質など）のより小さな結晶（ミクロンオーダー）に対し、あるいはより精密な解析（サブ原子分解能）を、より迅速（時分割測定）に、より不安定状態（反応中間体）の構造解析が、研究の最前線となっていくであろう。さらに、X線自由電子レーザーの開発により、結晶を用いない構造解析の可能性も出てきた。

現状と最前線

ここ十年間の、蛋白質・酵素のX線構造解析の技術革新は目覚ましく、構造生物学は生物科学の大きな一分野となり、現在ではPDB (Protein Data Bank)に10,000種以上の蛋白質・酵素の40,000件以上の構造が登録されている。分子量が数万程度、水溶性、安定で高純度な試料が大量に得られる蛋白質・酵素の構造解析は今では比較的容易となってきた。このような現状において、X線結晶構造解析の研究者は、「結晶化が困難であった」蛋白質・酵素に積極的に挑戦するようになってきている。膜蛋白質、多ドメイン蛋白質、超分子複合体などは、生理的に非常に重要でありながら、未だ数十種類の構造が解かれているのみである。これらは、結晶化が難しいだけでなく、たとえ結晶が得られても回折実験に用いるには不安定であったりサイズが小さすぎる場合が多いが、最近では数十ミクロン程度の結晶でも回折データ収集が可能なビームラインが稼働し始めた。

一方、現在では蛋白質・酵素の構造を改変し、新規機能を発現させようとする生体材料化学分野が活発になってきている。この場合、構造改変前後の蛋白質・酵素の構造情報は必須であり、化学者がX線結晶構造解析の研究者と共同研究を行った成功例がいくつか報告されている。また、酵素反応を化学的に理解するために、今までは酵素の止まった状態での構造情報を基に議論してきた。最近では、その反応中に短時間現れる反応中間体の構造情報は得る試みが活発で

ある。時分割構造解析と反応中間体結晶の安定化の2つの手法が用いられており、ある限られた系において成功している。前者に関しては、非常に結晶性の良い結晶を用いて光照射などにより反応を開始する系であり、後者では低温下で γ 線やX線により生成する水和電子の還元力を利用して反応中間体を生成・安定化する方法である。これらある種の動いている構造（動的構造）からは、止まった構造（静的構造）からでは得られなかった情報が得られている。

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 膜蛋白質結晶化技術と超微小結晶構造解析ビームライン：ミクロンオーダー程度の結晶から回折データを得るビームラインの開発建設ならびに試料マニピュレーション技術開発
2. 蛋白質構造解析手法の自動化：放射光施設での自動測定やメールインサービスを利用して回折データを収集し、化学者自らが構造情報を得ることのできるように。
3. 原子分解能（ $< 1 \text{ \AA}$ ）構造解析技術：酵素反応に化学的理解には必須であり、計算機化学との連携が必要である
4. アミノ酸配列からの蛋白質・酵素の構造機能予測

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 蛋白質・酵素の一分子（一粒子）解析：既に、電子顕微鏡を用いた研究はいくつか試みられているが、X線回折法では未踏の研究領域である。X線自由電子レーザー（XFEL）開発により、光源の問題（輝度、コヒーレンス、フェムト秒パルスなど）はほぼ解決する。検出器などの開発も進展するが、試料のマニピュレーションなどに関しては多くのアイデアと開発力を要するであろう。一分子での構造観測が可能ならば、時分割測定も容易になる。
2. 細胞内での蛋白質動態の分子レベル解析など

キーワード

蛋白質 X線結晶構造解析、原子分解能構造、短寿命反応中間体構造、膜蛋白質、X線自由電子レーザー

（執筆者： 城 宜嗣 ）