

平成17年6月21日

第2回量子ビーム研究開発・利用推進検討会

# ライフサイエンス・医療分野からの 期待・課題

- 生体高分子構造解析および合理的薬物設計分野からの期待と課題 -

日本原子力研究所

中性子利用研究センター・生体物質機能解析研究グループ

計算科学技術推進センター・量子生命情報解析グループ

郷 信広

# 生体高分子構造研究実験法の比較

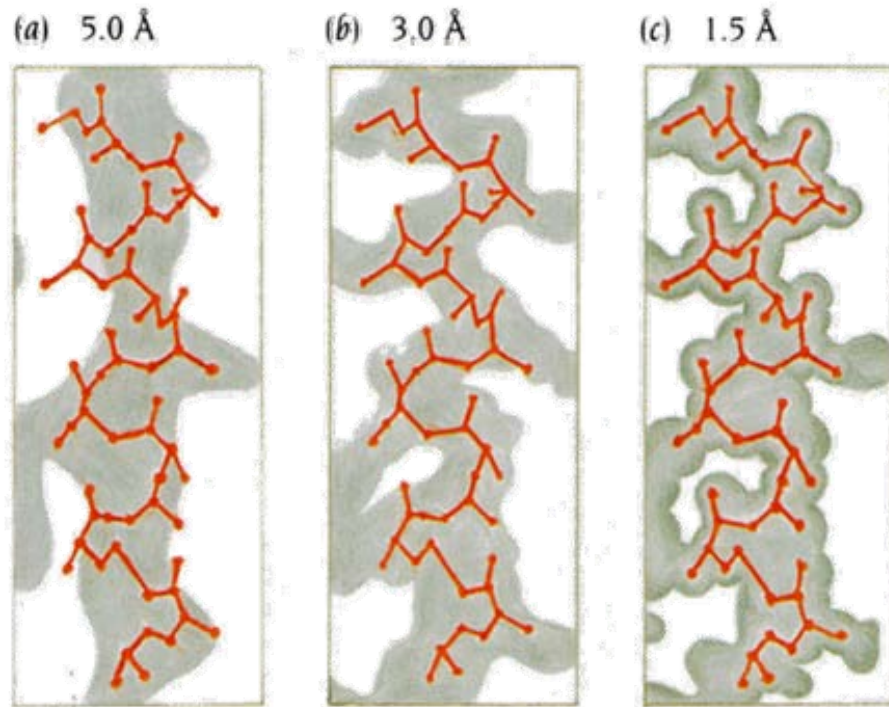
|            | 空間情報 | 空間領域                | 時間情報 | 時間領域                   | コメント  |
|------------|------|---------------------|------|------------------------|---|
| X線結晶構造解析   |      | 1~10 <sup>2</sup> A | ×    |                        | 試料へのradiation damageが問題。原子位置の分布から運動情報を解析できる。プローブのエネルギーがkeVオーダーなので試料の損傷が大きい。 |
| 中性子線結晶構造解析 |      | 1~10 <sup>2</sup> A | ×    |                        | 中性子のfluxが小さいので、試料の量を多くする必要がある。プローブのエネルギーがmeVオーダーなので試料の損傷が極めて少ない。            |
| 中性子非弾性散乱   |      | 1~10 <sup>2</sup> A |      | ps ~ ns                | 中性子非弾性散乱は生体高分子ダイナミクスの空間時間情報を測定する唯一の実験手段                                     |
| XFEL       |      | 1~10 <sup>3</sup> A | ×    |                        | 試料へのradiation damageが問題。プローブのエネルギーがkeVオーダーなので試料の損傷が大きい。                     |
| NMR        |      | 1~数10 A             |      | ~ms                    | 空間時間情報の直接観測ではない。大きな分子の測定は無理。  |
| テラヘルツ分光    | ×    |                     |      | 10 <sup>2</sup> fs~1ps | 測定時間が短いので便利だが、空間情報がとれない。  |

## 方法比較の背景

1. 構成原子の散乱能: X線は電子数に比例、水素原子は小。中性子は原子核の散乱断面積、水素原子は大
2. Radiation Damage: X線は大。中性子は小。
3. Flux: X線は大。中性子は小 大きな結晶が必要。
4. 量子のエネルギー: 中性子は生体高分子の運動エネルギーくらい 非弾性散乱測定可能。X線はその100万倍。
5. 生体高分子の構造多形: 方法比較に重要な意味を持つ。

# 生体高分子結晶構造解析とは

## 散乱強度データの分解能と得られる実空間構造との関係

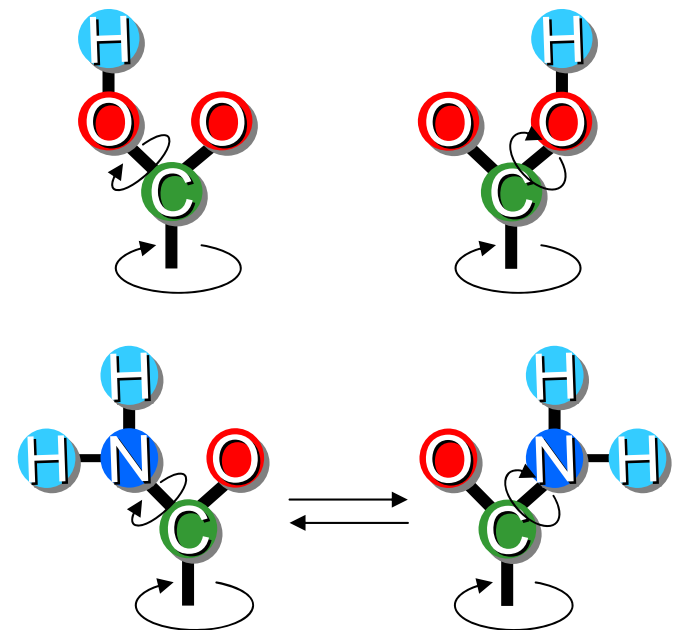


分子モデルの実験データへのFitting

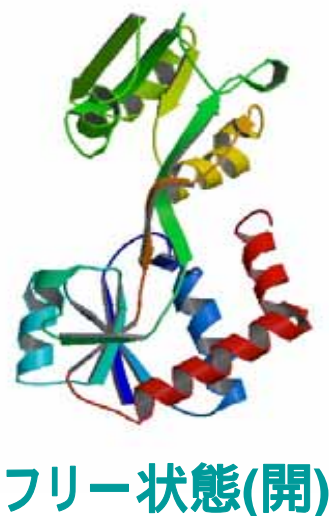


散乱強度データの情報量 < 立体構造の情報量

1. 高分解能散乱強度データによって始めて**構造多形**が見えてくる。
2. 水素原子位置はしばしば**構造多形**と絡む。(下図)
3. 実態を見るには**中性子**で直接**水素原子**を見る必要がある。
4. 水素原子位置は、合理的薬物設計にとって重要。



# タンパク質の動きと機能



グルタミン分子

QBP(グルタミン結合タンパク質)

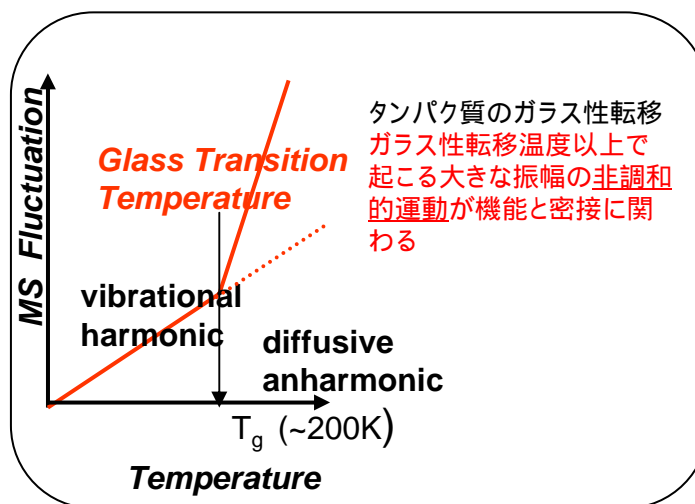


標的分子結合にともなう  
タンパク質の構造変化

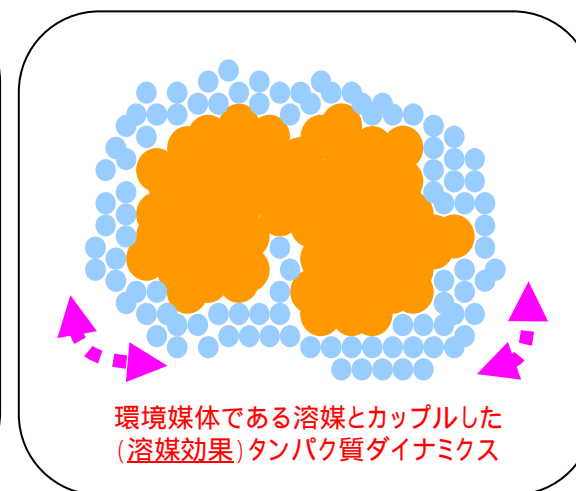
標的分子結合状態(閉)



ドメイン運動



非調和的運動



溶媒効果

# タンパク質のダイナミクスと中性子非弾性散乱

生体高分子の“動き”は実験では“揺らぎ”として観測される

中性子源

入射中性子  $\mathbf{k}_i$

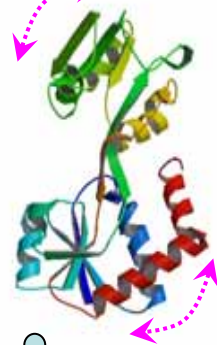
中性子とタンパク質間の  
運動量とエネルギーのやりとり

$$\hbar\mathbf{Q} = \hbar\mathbf{k}_i - \hbar\mathbf{k}_f$$

$$\hbar\omega = \frac{\hbar^2}{2m_N} \left( |\mathbf{k}_i|^2 - |\mathbf{k}_f|^2 \right)$$

散乱中性子  $\mathbf{k}_f$

検出器



中性子のエネルギー  
~ タンパク質の原子揺らぎのエネルギー

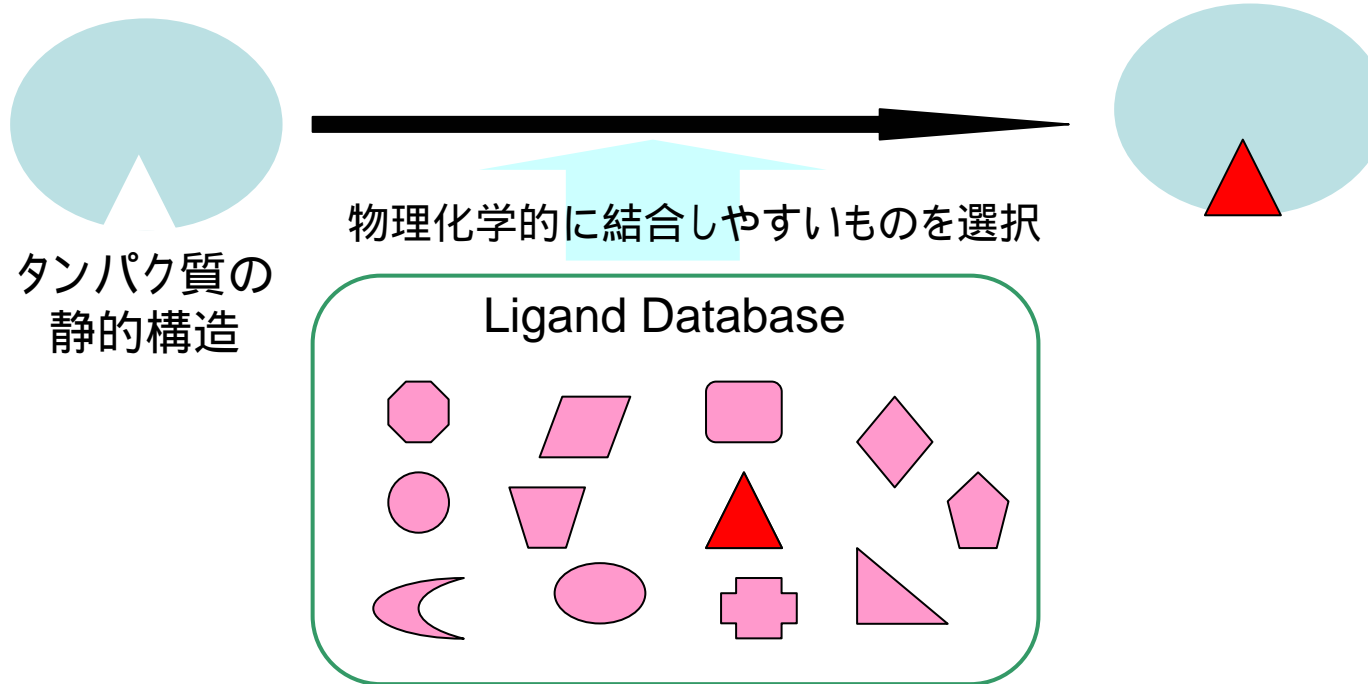
中性子とタンパク質の間で  
エネルギーをやりとり

中性子散乱実験では  
タンパク質の動きを観ることができる

これに対して、  
X線のエネルギー >> タンパク質の原子揺らぎ  
であるため、X線とタンパク質の間の  
エネルギーのやりとりを観測することは**困難**

# 合理的薬物設計

SBDD (Structure-Based Drug Design): 現在主流の創薬技術



合理的薬物設計に要求されるタンパク質の構造情報

1. 水素原子位置情報を含む高精度情報
2. 立体構造の動きに関する情報

# 生体高分子構造解析および合理的薬物設計分野におけるシミュレーションの役割

## 構造ダイナミクス・シミュレーションの現時点の能力

1. 計算できる系の大きさ: 数百万原子からなる系
2. 計算時間: nano秒オーダーまで      構造多形が苦手、工夫が必要
3. 現状では実験と相補的

## 合理的薬物設計の将来

1. 網羅的ゲノム情報
2. 標的タンパク質の実験による高精度立体構造情報
3. 計算による薬物としての適合性大量検索

# コヒーレントX線の非周期系からの 散乱データによる生体系構造解析への道

1. 一分子で構造解析可能な夢の技術
2. 位相問題: Over-sampling 法
3. 問題点1: Radiation Damage
4. 問題点2: Over-sample すべき散乱強度データの dynamic range と決定される構造の精度

計画立案には、光源系の研究者だけではなく、立案段階から利用者側の研究者も積極的に関わらなければならない。

特に、この可能性に関心をもつ生物系研究者のグループを育てなければならない。