薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
104(9) 915-934 (1984)

X 線解析による研究の発展

飯高洋一

東京大学薬学部, 〒113, 文京区本郷 7-3-1

Progress of Structural Study by X-Ray Analysis

YOICHI IITAKA

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan*

Review the recent progress of X-ray analysis and summarize some topics of structural studies by X-ray analysis. Describe the trends in data accumulation and dissemination using information network systems, which make us possible to develop advanced methods of utilization of structural informations. Future prospects have also been described.

Keywords—X-ray diffraction; X-ray analysis; structural study; crystallography; information retrieval; protein crystallography; drug design

I はしがき

X線の回折が物質内の特徴的な原子配列によって起こり, これを利用してその構造が分るであろうことは 1912 年に Laue が結晶による X線の回折現象を発見した時に, もはや必然的なものとして予見されたが, 翌年には早くも Bragg によって実例が示された. その後のこの分野の発展については, 無機および錯塩化学, さらに固体物理学における状況を見ればここに特に言及するまでもないことであると思われる. 回折法は単に原子的尺度の構造の研究だけでなく結晶格子の集合状態を調べ, 結晶性あるいは結晶組織の研究, さらに転位の研究にも欠かすことができないので, 半導体材料の研究や製剤上のいろいろな問題の研究にも使われ, 工業的には材料のキャラクタリゼーションのために広く用いられている.

Bragg は物質内の電子密度分布と回折波の振幅および位相角との関係を導いたが, これによって数式の上では回折の実験で電子分布が解析できることになった. しかし, 現実には回折波の位相角が実測できないために一義的に解くことができず, 複雑な構造をもった有機化合物の構造研究に用いるためには長い年月を要したのである. 1940 年代の終り頃から Hodgkin や Robertsonらはペニシリン, セファロスポリン C, ビタミン B₁₂ のほか多くの天然有機化合物の構造を重原子法で解析したが, これらの仕事を契機として X線解析が有機化学において広く使われるようになった. 1960 年, 筆者はたまたま在欧留学中であつたが, Kendrew と Perutz によるミオグロビンとヘモグロビンの X線解析の成功で関係学会はセンセーションを起こしていた. DNAについては Watson と Crick の論文が出たのが 1953 年のことであるから, 当時の緊張した光景を直接見聞した訳ではなかったが, 同じ X線結晶学を学ぶ者として深い感銘を受けた.

この分野の発展の様子は, Bragg が 1961 年にラザフォード記念講演で示したグラフでその一端をうかがうことができる. それは各年代に解析された最も複雑な結晶構造のパラメーター数を縦軸にプロットしたものであるが 1960 年以降の最近の状況を新たに破線で追加してここに示した (Fig. 1).

1950 年代の終りに完成したビタミン B₁₂ は低分子化合物としては最も複雑なものの解析の代表とされたが, ほぼ時を同じくして発表された蛋白結晶の解析は, まだ個々の原子のパラメーターをきめるほどの分解能や精度はなかったものの画期的な仕事であつた. その後数多くの生体高分子の結晶構造が解析され, 生物科学の進歩に多大の貢献をしたが, その様子は Fig. 2 に見ることができる. 1965 年にはリゾチームの解析が完成し, 基質アナログ

Fig. 1. Progress of X-Ray Structure Analysis

The number of atomic parameters of the most complicated structures determined in each year until 1960 (after W. L. Bragg, *Proc. Roy. Soc., A262*, 145 (1961)). Extension of the curve shows the progress until recent years and the whole course is divided into three ages I, II and III (added by the author).

Fig. 2. Rate of Production of Protein Structures, 1960-1979

The number of new structures (including all structure analyses sufficient to follow the polypeptide chain) determined per year and their totals are plotted against year (after R. Dickerson, private communication).

を結合させた複合体の解析と合わせて酵素作用の機構が原子・分子のレベルで具体的に論じられるようになった。その時以降、生体高分子（そのほとんどは蛋白質）の解析例は年代の2乗に比例して増している（指数関数になるほど急激な増加ではない）。この数年間、解析の対象はウィルスの結晶におよび、Fig. 2に示すように構造の複雑さは飛躍的に増大した。それでは、1950年代末と1970年代末に見られた画期的な進歩は何によってもたらされたものであろうか。本稿では、はじめに解析の方法論の発展、次に研究の対象物質の変遷、最後に将来の展望について筆者の関心を払っている問題を中心に述べたいと思う。

II 解析の方法論の進歩

(1) 回折強度測定法の進歩

第二次大戦後原子力の利用が進むと共に計数管による放射線の測定法が著しく進歩した。X線回折の実験にも、いち早くこれがとり入れられたが、当初は比較的簡単な粉末回折線の測定¹⁾に限られ、1/100度あるいはそれ以下の精密な角度の設定や、複雑でしかも大量の計算を伴う制御を要する単結晶回折計への利用²⁾は計算機の発達を待たねばならず、それにはその後約10年の歳月を要した。1690年代の半ばまでは写真法によって測定が行われたが、それには数十枚の回折写真を取り、数千の微小な回折斑点の黒化度を虫メガネを片手に目測して強度データを集めていた。薬化学教室、生薬学・植物化学教室、応微研第8研究部の諸氏と共同で行ったエンメイン³⁾、デュークロキシン⁴⁾、オフィオポリン⁵⁾、テトラヒドロヒルグロシン⁶⁾の解析は正に目測の時代の労作であった。計算機で制御しつつ自動的に強度データが集められるようになってその労働から解放されたが、このことは解析の速さや精度の向上に役立っただけでなく、これによって心理的に気軽に複雑な構造の解析に挑戦できるようになったことも見逃せない。位相をきめることができないと散々苦勞して集めた龐大な回折データが無に帰する危険を伴うX線解析の仕事で、自動測定の持つ意義は一段と大きい。特に成功するか否かが確率で直感法を気楽に試みることができるようになり、またそれによって成功例が増し、一層勇気づけられたのである。

近年、複雑な蛋白質やウィルスの結晶の解析には多数の回折線が一度に記録できる写真法が見直されている (Fig. 3)。しかし、昔と違って、現像されたフィルムを写真の電送の時のように、細い光のビームをあてて走査し、各点の黒化度をデジタル化して読みとり、計算機で処理して各回折線の位置と積分強度が求められるように工夫されている。これにより数十万に及ぶ回折線の強度データが集められているが、⁷⁾これは、計数管で1つ1つの強度を計数の誤差を気にしながら測定して行くのに比べ時間的に遙に有利である。一方、計数管の進歩も著しく、最近では写真フィルムのように広い面積をもち、X線光量子の入射した位置座標が算出できる Fig. 4のような二次元検出器が開発されている。これによると写真法の利点をもった上に量子効率が著しく高く、現像・定着の

Fig. 3. X-Ray Diffraction Photographs of Complicated Structures

(a) Oscillation photograph.

(b) $\mu=4^\circ$, hexagonal ($h0l$) precession photograph of type II crystal of Southern Bean Mosaic Virus ($a=b=337\text{\AA}$, $c=756\text{\AA}$, $\gamma=120^\circ$, space group R32), Details see, T. Akimoto, Y. Iitaka, *Kagaku-to-Seibutsu*, 15, No. 11, 717 (1977).

(a)

(b)

Fig. 4. Two-Dimensional X-Ray Counter

(a) A test pattern to show the number of counts (in vertical axis) at each point of X, Y .

(b) X-ray diffraction spots from an oscillated sample recorded on a two-dimensional counter.

操作が不要で、任意の時刻に画像を計算機によりとり、各回折線の位置と積分強度を求め、画面を更新することができる。⁸⁾

(2) 解析法の進歩 はしがきに述べたように、原理的には 2—3 ページの数式であらわせる理論も実際に適用するとなると、たとえば $1\text{\AA}$ (10^{-8} cm) より小さなずれしかない回折波 (振動数は 10^{18} s^{-1} のオーダー) 相互の位相関係をどのようにして測定するかといった難題につき当り、解決の見通しも立たない。近年の解析法の進歩は重原子法⁹⁾で代表されるように、位相の目印を与える原子、あるいはさらに異常分散を起こしてわずかに位相をシフトさせる原子を結晶中に導入し、実験的に解決する方法と、結晶中では電子密度の符号が変わらないという事実から回折波相互の位相角の間に統計的に成立するある種の関係式を使い、少数の回折波の位相を仮定して多数の回折波の位相角を求める直接法¹⁰⁾と呼ばれる方法とによってもたらされたものといっても過言ではないであろう。Fig. 1 の I の年代は複雑な構造が主に重原子法で解かれた時代である。この方法はよく知られているように、結晶中に存在する (あるいは人為的に導入した) 重原子の位置をパターン関数などから求め、重原子から回折された X 線の位相角 (α_H) を計算し、第 1 近似として α_H をもって全原子からの回折波の位相角 α をあらわし、解析を進める。容易に想像されるように重原子の原子番号が大きく、それからの回折波の振幅 $|F_H|$ が他原子からのもの $|F|$ に比べて充分大きくないと近似が悪く、解析が進まない。 α (正しい位相角) と α_H との差が $\pm\xi^\circ$ 内に入る確率 $P(\xi)$ は $\gamma=2|F||F_H|/\sum f_{Lj}$ の関数として Fig. 5 のようになる。¹¹⁾ この式の分母は軽原子 L_j の原子散乱振幅 f_{Lj} の 2 乗の和で、重原子がないときの平均回折強度にあたる。高分子ではこれが非常に大きくなるので、たとえウラン原子を導入しても $\gamma \ll 1$ で数十度の誤差はざらという状態になる。

1954 年、Perutz はヘモグロビンの結晶について複数の重原子同型置換体を作り、多重重原子同型置換法 (multiple heavy atom isomorphous replacement method 略して MIR)¹²⁾ を案出して 87 個の回折波の位相角をきめた。この方法はミオグロビンやヘモグロビンの解析を成功に導いただけでなく、その後今日に至るまで、ほとんどの生体高分子の結晶の解析の基礎になっている。Fig. 1 の II は MIR 法によって形作られた時代といえる。重原子法では如何に精度よく強度を測定しても位相角決定の精度が上がる訳ではないが、MIR 法では理論的にはいくらでも精度を上げることができる。しかし現実には生体高分子の結晶では通常いろいろな不完全性を含んでいるために高次の回折線の強度が弱くて測定できないばかりか、同型性が崩れて MIR 法の精度が落ちる。できる限り客観的な電子密度図 (ρ 図) を得るために考え出された MIR 法であるが、一般に $2.5\text{\AA}$ — $2.8\text{\AA}$ の分解能の解析が限度であると考えられている。この程度の分解能だとその ρ 図の上で個々の原子を区別して認識することができないので、たとえポリペプチド鎖など、よく素人の知れた構造しか含まれていない場合でも正しい分子モデルを組立てるのに熟練と長時間の労働が必要であり、しかも主観が入りこむ余地がある。

近年、異常分散を利用することによって単一の重原子導入結晶を用いても一義的に位相角をきめることができるようになった。これは、入射線の波長、 λ を重原子の吸収端の波長、 λ_{AE} より極くわずかに短かく選ぶと、重原子が異常分散を起こしてその散乱波の位相が δ だけずれることを利用するものである。特性 X 線を使う従来の X 線源では、とびとび波長しか得られないので λ_{AE} に対して最適の条件を満たすことができず、 δ はたかだか数度にとどまったが、それにも拘らず既にいくつかの成功例が報告されている (Fig. 6)。シンクロトロン放射光を用いると任意に波長が選べるので、単色性に注意すれば 20° を越えるシフトを起こさせたり、起こさせなかったりすることができる¹³⁾ので単一の重原子誘導体で母結晶のデータもとらずに解析することが可能で

Fig. 5. Phasing Errors in Heavy Atom Methods (after Sim¹¹⁾)

$P(\xi)$: Probability that the true phase angle lie within $\pm\xi^\circ$ from that calculated by the heavy atom contributions.

γ : The variable relating to the ratio of the heavy atom contribution to the average contribution of the lighter atoms.

Fig. 6. Structure Determination of Crambin, an Amphipathic Protein Found in Seeds from *Crambe abyssinica*, Phased Only by Utilizing Anomalous Scattering from Sulphur Atoms (after Hendrickson, Teeter¹⁴⁾)

- (a) Initial fourier synthesis (1.5 Å resolution).
 (b) Final (after refinement) fourier synthesis. (a) and (b) showed the same bounded regions.
 (c) Molecular model indicating the backbone (peptide chain) structure.

あり、Hendrickson らが克蘭ビンの解析で示したように蛋白中の硫黄が異常散乱原子として使えれば何ら重原子誘導体を作らずに位相角が算出できる。¹⁴⁾ このように、1つの結晶しか使わないですめば同型性に問題を生じないので、この方法は今後の発展が期待されている。

2.5Å を越える高分解能の解析を試みる場合だと、あまりにも構造が複雑だったりデータの質が悪くて MIR 法によっては、ある程度以上分解能が高められない場合には、不完全な ρ 図の上に妥当な分子模型を組立てなければならなくなる。このような場合はもちろん、また仮に充分高分解能までデータがとれ、全原子のパラメータ数を越える強度観測値がある場合でも、パラメータ間の相関が大きいことなどの理由で最小 2 乗法は合理的な構造に収束しないことが多い。近年は、既知の部分構造をあてはめたり、それからのずれを歪のエネルギーに換算してエネルギー最小の条件を付したりして収束を改善する方法¹⁵⁾が試みられている。

極端に分解能が悪かったり、極端に複雑な構造で、MIR 法などで得られた ρ 図の上に積極的にモデルを組立てることが困難な場合、あるいは重原子導入体すら得られない場合には既知の分子構造をその一部だけにでもあてはめて解析の緒を見出さねばならない。幸に生体高分子ではそれが可能なほどに似た構造のものがしばしば存在して居り、そのようなことは同一分子内（たとえばサブユニット間）でも他分子間でもかなり普遍的に見られる。そこで、パターン関数をもとにした回転関数や並進関数を計算し、それらの構造ユニットのお互の方位関係や位置関係を求め、解析の緒を見出すことができる。基本構造が既知の場合にはこれがあたかも重原子法の重原子の役目を果たして解析が進展する。このような方法を分子置換法¹⁶⁾と称するが、上に述べた近年の構造の精密化の方法の進歩と計算機の発達とに支えられ、次第に広く使われるようになった。構造が似ている蛋白では対応する原子位置のずれが主鎖のかなりの領域にわたって 1Å 以下しかない場合がたびたびあることが知られている。いろいろな状況証拠からそのような場合であると推定できる場合には既知の構造から直ちに未知の蛋白構造を導くことが可能である。最近 Blundell らは既知のエンドチアペプシンの構造からレニンの構造を導いている。¹⁷⁾ また、同一構造のサブユニットの集ったものでは、それらの ρ 図の重ね合わせで著しく図の S/N を改善することができ、図の解釈が楽になってしかも確実さが増す¹⁸⁾ (Fig. 7). ρ 図の上に分子模型を組立てるには、最近では三次元グラフィックス（表示は二次元だが対象物を自由に回転させて投影し、三次元の物体としての取扱いができるもの）の利用¹⁹⁾が盛んである (Fig. 8). 以上述べた方法は多くのサブユニットが規則正しく配置した構造をもつウィルスの構造解析で大きな成功を収めた。かくして時代は Fig. 1 の III の世代に入ったのである。²⁰⁻³¹⁾

Fig. 7. A Bounded Section of the Electron Density Map of TMV Coat Protein Crystal

17-Fold averaged density in the whole disk viewed from the above. The phases were refined by non-crystallographical symmetry averaging. Parts of the model LS (left slewed) and RS (right slewed) helices are superimposed (after Bloomer, Champness, Bricogne, Staden, Klug²³).

Fig. 8. An Example of Molecular Model Fitting

Difference electron density map at 2.8 Å resolution of the molecule of cephalosporin C complexed with a penicillin sensitive D-alanyl-carboxypeptidase-transpeptidase. The molecular model of the antibiotic is fitted to the difference map showing the binding site of the β -lactam moiety to the enzyme. The site seems to overlap between the productive substrate binding site (after J. A. Kelly, P. C. Moews, J. R. Knox, J.-M. Frère, J.-M. Ghuyssen, *Science*, 218, 481 (1982)).

III 構造研究の具体例

はしがきに述べたように、1950年代に入って有機化合物の解析が本格化した。その理由の1つには計算機の発達がある。世界で最初の電子計算機が動いたのが1947年であるが、欧米、特に米国においてはその後急速な発達を遂げ、試作や市販の装置を含めて数多くがX線解析の仕事に用いられた。我国の状況は1960年においては少なくとも10年の遅れがあったが、計算機に依存する度合いの大きいこの分野は、このために大きなハンディを負っていたと言える。

天然物有機化学の分野ではX線解析の対象としたいものが目白押しに多数あって、我々もさきに挙げたもののほかに多数のアルカロイドやテルペノイド、あるいは新しく見出された多種の抗生物質について東大薬学部の柴田、三川、岡本、夏目、津田、奥田、野副各教授、微生物化学研究所の梅沢、滝田両博士をはじめ、多くの研究者と協力して研究を行った。これらの仕事と共に解析の道筋はシステム化され、数理的な多くのステップは計算機によって自動的に処理されるようになった。我々ははじめからシステム化をねらった訳ではないが、ある特定の仕事のために特定なことしかしないというのではなくて、できる限り一般的な命題の下に特定の仕事をするとする姿勢で来たのでその仕事が終わった時にはシステムが出来上っていたのである。たとえばエンメインの構造決定に際して組立てた道筋は何ら変更を加えることなくに次々の解析に使えるものとなっていた。丁度鉄道の敷設と同じである。一方、これらの仕事において得られた苦い経験は次の段階でいろいろに活かされた。目測の時代に、微小な結晶を使って行ったカスガマイシンの解析⁸²⁾の教訓は後に ng のオーダーの結晶一粒しか得られなかった何種類かの変異原性化合物の解析⁸³⁾に際して活かされ、カナマイシン、⁸⁴⁾ イラマイシン、⁸⁵⁾ キダマイシン⁸⁶⁾の解析に際してとり入れた異常分散を使った位相角決定の方法は、結晶学的偽対称を生じる困難を避けつつ絶対配置まで一挙に決定する方法としてその後大いに活用されている。

ここでいくつかの問題にしばって構造研究の現状と将来に対する展望を述べてみたい。

(1) 包接化合物 無機、有機を問わず、いろいろな包接化合物の構造が従来知られて居り、分子篩として使われ、その構造に興味を持たれていたが、近年、ゲストとして選択的にとりこんだ分子に対し特異的な反応を起こさせる場を提供するホスト化合物の研究が盛んである。Fig. 9 のシクロデキストリンについては既に 50 種におよぶ包接化合物の解析が行われ、多種多様なゲスト分子をとりこんだ状態での構造が明らかにされてこの方

α -cyclodextrin-*p*-iodoaniline trihydrate

CDEXIAOL

1 Å
|
(a)

1 Å
|
(b)

Fig. 9. The Molecular Structure of α -Cyclodextrin-*p*-iodoaniline Complex (after W. Saenger, K. Beyer, P. C. Manor, *Acta Cryst.*, **B32**, 120 (1976))

(a) Molecular skeleton, (b) space filling model drawn by the spheres of van der Waals contact. Hydration water molecules are not shown. The atomic coordinates were retrieved from Cambridge Crystallographic Database and displayed by Pluto program⁹¹⁾.

Fig. 10. Mode of Inclusions in *m*-Cyclophane-[2,6] Inclusion Compounds³⁹⁾

Figure	Guest	Mode of inclusion
10(a)	none	free molecule (mc)
10(b)	<i>p</i> - and <i>o</i> -xylene	A parallel to mc
10(c)	benzene, <i>m</i> -xylene, <i>n</i> -heptane, cyclohexane, geraniol, etc.	B penetrate in mc

面の研究が急速に進んだ.³⁷⁾ 包接化合物では錯体の構造を知ることによってホストとゲストの間、あるいはさらに溶媒分子も加え、それらの間にどのような力が働いてお互を認識し、選択的に結合しているのかを明らかにすることが重要であって、その知識の集積の上にはじめて所望の特性をもったホスト分子が自由に設計され合成されることになる。ある種の包接化合物ではホスト-ゲストの間の相互作用には溶媒の影響が直接には入りこまず、エネルギー計算の上で比較的处理しやすい。一方、計算によって示された安定構造を結晶中の包接体の構造あるいは核磁気共鳴スペクトル (NMR) などによって示唆される溶液中の構造と対比して検討することにより、計算法の改善に役立てることができる。この種の計算は近年、分子力学法の開発によって繁用されるようになった。³⁸⁾ 我々のグループでは板井が中心となって環状メタシクロファン $[-CH_2-\text{C}_6H_4-CH_2-]_n$ ³⁹⁾ および水溶性環状パラシクロ

ファン誘導体⁴⁰⁾をホストとする包接化合物の解析を行い、各種ゲスト分子に対する特異的包接構造のいくつかの型を明らかにすることができた。前者は加藤ら⁴¹⁾によって各種ベンゼン置換体あるいはテルペン系化合物の異性体の分離に実用化されたものである。このホスト分子はゲストが存在しないと分子内のベンゼン環同志の相互作用で扁平になり、メチレン鎖が折りたたまれ、他分子を入れる空所がふさがれている [Fig. 10(a)]. この種の相互作用はベンゼン置換体の結晶内ではしばしば見られているものである。ゲスト分子が来るとホストのコンフォメーションが変り、メチレン鎖が伸びてホストの中央に空所ができるが、結晶中ではそれらのホスト分子が積重なって中空の円柱を作り、その中にゲストを閉込める。今までに判明したところでは大きく分けて3種類の包接の様式が存在する。Aは*p*-キシレンや*o*-キシレンをゲストとした時に見られるタイプで、恰好な大きさの平面状ゲスト分子がほぼその面を環状のホスト分子の面の方向に向けて包接されている。結晶中ではこのように円柱に閉込められたゲストと円柱間にはさまれたゲストとがあり、ホスト対ゲストの比が1:2になっている。Fig. 10(b)は円柱に閉込められた様子を示した図で、各原子をそれぞれのファンデルワールス半径をもった球であらわし、ホスト中でのゲスト分子のつまり方を直観的に分り易く示したものである。各分子の外周、内周はホストを実線で、ゲストを点線で書き、それぞれを区別して示した。これから分るように、このタイプでも、また次に挙げるタイプでも、ホスト-ゲスト間の相互作用は疎水性基の間に働くファンデルワールス力が優越している。Bタイプはベンゼン、*m*-キシレン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、ゲラニオールなどを包接した際に見られるタイプでゲストの平均平面はホストの面に垂直ないしそれから多少傾いて閉込められている [Fig. 10(c)]. このタイプではホスト-ゲストの分子数の比はベンゼン、*m*-キシレン、*n*-ヘプタンでは2:1、シクロヘキサンでは1:1、ゲラニオールでは5:2となっており、数分子のホストの積重なりの中にホスト分子を貫いてゲストが入る。Cタイプはスクワレンをとりこんだ時に見られ、Bタイプと似た構造であると推定されるが、まだ詳しい解析はすんでいない。ホスト、ゲストの分子比は3:1であるが、Aタイプの時と同じようにホストの円柱の間にもゲストがはさまれていて、中空の孔の中に閉込められているものだけだと6:1になる。

(2) イオノホア 選択的に特定な金属イオンを分子内にとりこみ、外部を疎水性基で覆って脂溶性とし、膜透過に与るイオノホアのうち、マクロライド系のものは早くから抗生物質として見出され、1970年頃から結晶

Fig. 11. Chemical Structure of Nactins

Nactins molecule is composed of four units of nonactic or homononactic acid.

$R_1, R_2, R_3, R_4 = -CH_3$;	nonactin
$R_1, R_2, R_3 = -CH_3, R_4 = -CH_2CH_3$;	monactin
$R_1, R_3 = -CH_3, R_2, R_4 = -CH_2CH_3$;	dinactin
$R_1 = -CH_3, R_2, R_3, R_4 = -CH_2CH_3$;	trinactin
$R_1, R_2, R_3, R_4 = -CH_2CH_3$;	tetranactin
$R_1; -CH_2CH_3 \dots \dots \dots$	homononactic acid
$R_1; -CH_3 \dots \dots \dots$	nonactic acid

Fig. 12. The Molecular Structure of Tetranactin-K⁺ Complex

構造の解析によってその作用の分子機構が研究されている。Dobler, Dunitz ら⁴²⁾はエニアチンBのK⁺錯体の解析によって、円板状の分子が積重なり外周に疎水基を配置した構造と分子内にとりこまれたK⁺の配位の状態を明らかにした。その後アンタマニドのLi⁺,⁴³⁾ Na⁺,⁴⁴⁾ 錯体, バリノマイシン^{45,46)}とそれのK⁺錯体,^{47,48)} ノナクチン (Fig. 11)⁴⁹⁾とそれのK⁺錯体,⁵⁰⁾ テトラナクチン⁵¹⁾ (Fig. 11)とそれのアルカリ金属錯体⁵²⁾ (Na⁺,⁵³⁾ Rb⁺,⁵³⁾ Cs⁺,⁵⁴⁾ Fig. 12) NH₄⁺,⁵⁵⁾ 錯体, テトラナクチン-K⁺-ピクリン酸イオン三元錯体,^{57,58)} 同じく 3,5-di-tert-

butyl-4-hydroxybenzylidenemalononitrile との三元錯体^{57,58)}をはじめ数多くの研究が行われ、イオンとりこみの機構や選択性の起源、輸送の機構などが詳細に論じられるようになった。選択性については、よく知られているように、⁵⁹⁾ 水溶液中で水和しているイオンが錯体を形成した時にどの程度のエネルギーの差をもって安定化するかによってきまるとするならば、水和エネルギーの大きなNa⁺よりも小さなK⁺の方が錯体形成能が高くなり、K⁺が選択的にとりこまれるという一般的な傾向が説明される。しかし、分子の大きな変形を伴う錯体の形成には分子の変形のし易さを考える必要がある。この点に関して、テトラナクチン分子にいろいろな金属イオンをとりこませた錯体のコンホメーションエネルギーの計算結果は、K⁺とRb⁺錯体が最も安定であることを示している。⁵⁸⁾ さらに中心イオンを変えた時に観察されるイオンとそれに配位しているそれぞれ4個のエーテル酸素とカルボニル酸素原子との平均距離をイオン半径に対してプロットするとFig. 13のようになることが分った。テトラナクチンでもノナクチンでもエーテル酸素はイオン半径の小さなNa⁺に対して充分近接し得ないことが示されているが、その理由は近接し得るほどに分子が変形し易くはないことによっていると思われ、テトラナクチンの方が変形がより制限されている。イオン半径がさらに大きなCs⁺に対してこの分子のエーテル酸素原子はもはや

Fig. 13. Interatomic Distances between the Alkali Metal Ion and the Ligand Oxygen Atoms Plotted Against the Ionic Radii of the Ions

— observed distance for tetranactin complexes.
 ---- observed distance for nonactin complexes.
 △ distance between the ion and the ether oxygen atom.
 □ distance between the ion and the carbonyl oxygen atom.
 ○ calculated distance as the sum of ionic radius of the ion and the van der Waals radius of the oxygen atom.

Fig. 14. The Structures of the Free Nactins Molecule

最適距離を保つことができず、小さめの空洞しか用意できないことをこの図は示している。⁵⁴⁾ 実際に Na^+ と Cs^+ に対する選択性はノナクチンでは $\text{Cs}^+ > \text{Na}^+$ であるのにも拘らずテトラナクチンでは逆転している。また、ナクチン分子が例外的に極めて高い選択性を示す NH_4^+ に対しては、テトラナクチンのアンモニウム錯体の構造解析により NH_4^+ の四面体的に配置した水素原子が、丁度都合よく四面体的に配置したエーテル酸素原子と強い水素結合を作って安定な錯体を形成することが明らかにされた。⁵⁵⁾ これに対して単純な金属イオンをとりこんだ場合には、それを囲む立方体的 8 配位の分極性酸素原子との間の単純な静電的相互作用ならびにイオン-双極子相互作用によって安定な錯体を作られる。これらの錯体の構造は中心イオンに提供している空孔の大きさに相違はあるものの本質的には変らないものである。しかるに遊離のナクチン分子にはいろいろなコンホメーションのものが見出され (Fig. 14),^{49, 51, 56)} それらはまた錯体を作った時とは異なった構造をもっている。このことはナクチン分子が変形しやすい分子であり、それがイオンキャリアーとして重要な性質であることを示している。実際に溶液中のナクチン分子の NMR スペクトルはその動的な変形のために結晶中に見出された構造よりも高い対称をもったものとして解釈される。⁶²⁾ ところで、ジナクチンの結晶からはそれまでの研究からは想像できなかった分子構造が見出された (Fig. 14).⁵⁶⁾ この分子の主鎖に沿った内部回転角を既に知られているナクチン類の分子構造と比較すると 100° 以上異なるところが数個含まれる変形であり、さらに驚くべきことは、このコンホメーションエネルギーが従来知られているナクチン非錯体分子のどのものよりも低く、かつ最も大きな双極子能率 (4.3 D , 他の構造では $0.1-0.5 \text{ D}$) をもつものと計算されたことであって、⁶¹⁾ 分光学的知見と合わせて考察すると、ナクチン類分子が溶液中でさまざまな構造をとる際に最も高頻度に現れ、かつ最も金属イオンと強い相互作用をもつ構造であると考えられる。念のためジナクチン分子から発する電気力線を計算してみると、口をあけた分子の口の中から周囲に放射する力線が書け、イオンを吸引してとりこむのに都合のよい構造をしていることが分った。⁶³⁾ 分子力学による 4 種の遊離型ナクチン分子のコンホメーションエネルギーの計算では現在までのところ X 線の解析で得られた構造から出発する限り、その極く近傍の最低エネルギー構造に落ち着くだけで出発点が既に局所的最低エネルギーの状態にあることを確認したに留まっている。

(3) 生体高分子 既に述べたように、蛋白質結晶の構造解析が MIR 法で可能であることが示されて以来、今日まで二十数年を経過し、その間原子レベルの分解能の解析の対象になった物質は、酸素をはじめとする低分子物質や荷電のキャリアー蛋白、加水分解酵素、除去付加酵素、酸化還元酵素、合成酵素、異性化酵素、転移酵素、酵素阻害蛋白、免疫グロブリン、赤血球凝集素、延長因子、リプレッサー蛋白、遺伝子活性化蛋白などの蛋白質、各種の合成オリゴ核酸をはじめ転移リボ核酸などの核酸におよび、さまざまな生体反応の分子機構の解明に役立ってきた。その成果はあまりにも多方面にわたるので概観するのも容易でない。ここでは当教室で手がけている阻害蛋白と、それ自身が有する高度な規則性を利用して近年高分解能の解析が可能になったウィルスの解析例を挙げてみたい。

酵素の X 線解析によって活性部位の官能基の配置やそれを取りまく環境が明らかにされ、基質ないしは反応生成物あるいは基質類似体を結合させたものの解析によって酵素反応の機構が研究されてきた。基質同様に活性部位に結合しながら、ある段階で反応をほとんど停止させるような阻害剤、あるいはそうでなくても何らかの機構

Fig. 15. A Part of the Molecular Structure of the EI Complex of Subtilisin with Its Protein Inhibitor, SSI (Streptomyces Subtilisin Inhibitor, Drawn by Bold Lines) (after H. Akagawa, Master Thesis, Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 1984)

Only the active site (enzyme) and reactive site (inhibitor) and their neighbours are shown. The mark $\blacktriangle$ indicates a scissile bond of the inhibitor. Some of the possible hydrogen bonds are shown by dotted lines. The primed residue number is that of the inhibitor. The triad residues of this serine protease consisting of Ser²²¹, His⁶⁴ and Asp³² which form a 'charge relay system' are seen around the scissile bond.

で酵素作用を抑制する阻害剤は酵素との複合体を作って解析することにより、阻害機構のみならず酵素の反応機構そのものを研究するのに大変役立つ。これとは逆の作用をする活性化物質もそれを抜いたり入れたりして同様な目的で使われる。セリンプロテアーゼに関する研究ではトリプシンに対する阻害蛋白である BPTI⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ (basic pancreatic trypsin inhibitor) や STI^(67,68) (soybean trypsin inhibitor) など、サブチリシンに対する Kraut らの阻害化合物^(69,70) あるいは阻害蛋白 SSI⁽⁷¹⁾ (streptomyces subtilisin inhibitor) などが知られている。SSI については三井ら⁽⁷²⁾ によってその結晶構造が解析され、ついでサブチリシンとの E-I 複合体の結晶解析も完成した。⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ これらの解析により複合体においては、Fig. 15 に示すように酵素の活性部位と阻害蛋白の反応部位とはそれぞれ数残基におよぶ水素結合を含む逆平行 β 鎖的な構造を形成して強固な結合を作っていること (従来、仮想基質との結合として考えられていたものとは異なる残基間の結合である)、サブチリシンの基質特異性は疎水性の 6 残基からなるポケットにより作られていること、阻害蛋白側の反応部位のペプチド結合のカルボニル炭素が sp^3 四面体配位になる方向に歪まされている反面、この蛋白ではその反応部位の変形を背面から抑える強固な構造も存在していることが観察され、基質特異性のほか、四面体配位中間体形成へ向けての基質の限定された変形が明らかにされた (Fig. 16)。同時に反応部位のカルボニル酸素原子へ酵素側の主鎖のイミノ基が接近し、強い水素結合を作って電子を引きつけ、そのカルボニル炭素を求電子的にしている様子が浮きぼりにされている。またそのカルボニル炭素を攻撃する酵素側の活性セリンの O^{γ} 原子は従来、電荷リレー系を形成してヒスチジン側鎖と強い水素結合を作るとされていたが、そのような水素結合は見出されず、むしろそのセリンの $C^{\alpha}-C^{\beta}$ 結合のまわりに回転し、あるチャンスで上記のカルボニル炭素に接近した位置に来ることが分り、セリンプロテアーゼの反応機構と、その阻害機構に関し多くの示唆が得られた。⁽⁷⁶⁾

次に近年世界各国で成果の出はじめている TMV (tobacco mosaic virus), TBSV (tomato bushy stunt virus), SBMV (southern bean mosaic virus) などの構造研究について簡単に述べてみたい。1962 年, Casper と Klug⁽⁷⁷⁾ は TBSV, SBMV などについて電顕像の観察と X 線回折像の特徴から二十面体構造を提出したが、これはサブユニットの集合状態を示すもので、それ以来めぼしい研究上の進展は見られなかった。1977 年になって、前述の MIR 法をはじめとする各種の解析方法の進歩に伴い、TMV では配向ゲルにした“なま”の試料について $4\text{\AA}$,⁽²¹⁾

Fig. 16. A Schematic Diagram Showing the Structure of the Complex at the Catalytic Region (after H. Akagawa, same as in Fig. 15)

An oxyanion hole which increases the electrophilicity of the reactive carbonyl group consists of the main chain NH groups of Thr²²⁰ and Ser²²¹ and HN^{δ2} of Asn¹⁵⁵. The structure of the stable complex determined by the X-ray analysis conforms with that of the Michaelis type complex but the carbonyl carbon atom at the scissile bond tends to distort to the tetrahedral configuration.

RNAを除いたコート蛋白の結晶について 2.8Å,²⁸⁾ TBSV では 2.9Å,^{22,28)} SBMV では 2.8Å^{25,31,78,79)} の分解能の解析が完成し、サブユニット内部のポリペプチド鎖の構造まで示されるに至った。“なま”の

TMV は結晶化しないが、配向ゲルの繊維回折像の解析により分子は直径約 180Å の中空の棒状で中央の孔の直径が約 40Å、蛋白のサブユニットがらせん状に配列し、49 個で 3 回転し、69Å 進む (全長は約 3000Å) であることが示されている。半径の大きな領域の分解能は急速に落ちているが、これは Fig. 17 に示すコート蛋白の結晶の解析結果で補うことができる。RNA の結合の様子は Fig. 18 のように示されている。一方、コート蛋白の結晶は 17 個のサブユニットがリング状に並び、これが 2 枚同じ向きに重なってディスクを作り、構成単位となっている。Fig. 17 にこの結晶構造と“なま”の TMV 分子との関係を示した。結晶では 2 枚のディスクが 2 回対称軸で重なり、4 枚のリングからなるドーナツ状の構造体を作られているが、“なま”のものではサブユニットが 17 個でなく、16 1/3 個で 1 回転すると同時にその厚み分、23Å だけ進むらせんを作り、しかもすべて同じ側を上に向けて重なっている。Fig. 19 はディスク結晶のサブユニット内部のポリペプチド鎖の走りとそれらが集まってリングを形成する様子を示している。半径 80Å 付近に β-シートで作られた疎水性の外壁があり、これで外部と遮断されて居り、それより内側で半径 40Å 付近に至るまでに散在する疎水性 (黒) および親水性 (メッシュで示す) の接触部で互に結合している。半径 40Å 以下の残基番号 90 から 113 までの領域はディスクでは乱れているが RNA の存在する“なま”の状態では縦の短かいらせん領域、V が形成され、内壁が形成される。

Fig. 17. The Crystal of the Disks of Tobacco Mosaic Virus Coat Protein

- (a) *b*-Axis projection of the unit cell.
- (b) *c*-Axis projection of the unit cell.
- (c) Intact virus molecule showing the structural relation to the coat protein crystal. Each disk consists of parallel two rings of 17 subunits and the two disks are stack antiparallel to form the crystal. The 17-fold rotation axes of the disks are almost parallel to the *c* axis of the unit cell. The space group of the crystal is P2₂1₂1 and the cell dimensions are, *a*=228.2 Å, *b*=223.9 Å, *c*=174.3 Å. (a) and (b) from J. T. Finch, P. F. C. Gilbert, A. Klug, R. Leberman, *J. Mol. Biol.*, **86**, 183 (1974). (c) from A. Klug, D. L. D. Casper, *Advan. Virus Res.*, **7**, 225 (1960).

Fig. 18. The Electron Density Distributions Associated with RNA in Intact TMV Obtained by the X-Ray Analysis of Its Oriented Gels (after Stubbs, Warren, Holmes²¹⁾)

Three residues of a skeletal model of RNA are superimposed which correspond to a full repeat of the model and bind to one coat protein subunit (two of the bases are omitted for clarity. R is a side-chain of the protein).

Fig. 20. Arrangement of the Coat Protein Subunits in TBSV and SBMV Molecules (after Harrison²⁶⁾)

The subunits assemble into a regular icosahedron having a symmetry of the point group 532 (12 five-fold, 20 three-fold and 30 two-fold rotation axes through the centre of the particle producing 60 symmetrically equivalent sites. In TBSV and SBMV having a T=3 type viral shell, each site consists of three subunits, A, B and C, thus the total number of the subunits conforming the whole molecule is 180). The molecule also possesses quasi three-fold (Q3), quasi two-fold (Q2) and quasi six-fold (Q6) axes. The arrangement of the symmetry axes and the subunits can be seen in the figure. Although the primary structures of the subunits constituting the molecule are the same, the conformations of those at positions A, B and C which are related by Q3 are slightly different especially for C subunit at the N terminal region (shown in lower left and right of the figure by A/B and C). In TBSV, each subunit has a surface shell domain, S and projected domain, P as seen in upper right of the figure, but in SBMV, the subunit almost lacks the P domain (upper left) which causes the difference in immunological response.

Fig. 19. Folding of the Polypeptide Chain in the TMV Disk Crystal Derived from Fig. 7 Showing the Lateral Interactions between the Subunits (after Bloomer, Champness, Bricogne, Staden, Klug²³⁾)

Each subunit consists of two radial α -helices (left, LR and right, RR) and two slewed α -helices (LS and RS both running above the radial helices). The β -sheet region formed at about $r=80$ Å connects these four helices and guard against outer solutions with its higher hydrophobicity. The interface between the subunits consists of alternating patches of polar residues (including salt-bridges. An extended salt-bridge system has been found in vertical interface) and hydrophobic residues. These are indicated in the figure by stippling and solid shading, respectively.

TBSV と SBMV の構造の概略は Fig. 20 の通りである。この図は 12 個の 5 角形からなる正 12 面体で示してあるが、3 回軸 (図では擬 6 回軸, Q6 と表示されている) が 20 本あるのでそれを重視すると正 20 面体としてあらわせる。正 5 角形は 5 個の 3 角形からなるが、その各 3 角形の擬 3 回軸 (Q3) のまわりに 3 つのサブユニット A, B, C が配置されている。A, B, C はそれぞれ隣の B, A, C と擬 2 回軸 (Q2) で結ばれダイマーを形成している (サブユニットの数は全部で $3 \times 5 \times 12 = 180$ である)。それぞれのサブユニットは 1 本のポリペプチド鎖からなるが、その立体構造は一部を除いて明瞭に示されている。RNA と N 末の数十残基とは乱れていて不明である (各粒子ごとに異なったコンホメーションをとっているのか正 20 面体の対称を乱すように入っているのかによる)。分子表面の突出部分, P は抗原性に関係していると考えられているが、それらは A/B および C/C ダイマーで形成されている。このようなサブユニットが如何なる力で凝集し、どのような機構で解離再構成を行うのかは大変興味ある問題である。TMV におけるサブユニット間の接触

を見ると疎水性の領域と塩架橋を含む極性の領域とが入りまじり複雑な様相を示している。外周と遮断する必要のあるところはそれに応じて疎水性領域が作られ、その内側では RNA との結合がリン酸とアルギニン側鎖との塩結合および RNA の塩基と LR (left radial) ラセンとの間の非特異的なファンデルワールス力などで作られている。“なま”の TMV では6個のカルボキシル基からなる領域 (carboxyl cage) が形成され、Vラセンで外周と遮断されている。これらの領域が解離や再構成に伴って作られたりこわされたりするものと考えられている。

IV 解析結果の集積、流通、利用

既に述べたようにX線解析の対象物質はますます複雑になり、数も多くなってきた。それと同時にその貴重な結果を蓄積し、有効に利用する方法がいろいろ考えられている。各種化合物におけるある特定の化学結合を相互に比較したり統計をとったりすることは過去においてもたびたび行われていたが、最近では計算機と結びつけて処理するために大きなデータベースが作られるようになった。ケンブリッジ大学化学教室では既に十数年ほど前から有機金属化合物を含む一般の有機化合物について、回折法による解析結果を収録した Cambridge Crystallographic Database^{80,81)} を編集している。これは数値データベースの具体例として注目され、我国でも昭和 48 年頃から一部の有志によって計算機による検索などの活用の方法が開発されてきた。⁸²⁻⁸⁸⁾ 今日になって漸くこのデータベースの有用さが認識されるようになったものの、一見単なるデータの羅列としか映らないこの種の仕事は全くボランティアによって支えられてきたのである。その結果、東大大型計算機センター⁸⁸⁾をはじめ、京大、⁸⁵⁾ 九大、⁸⁶⁾ 名大⁸⁷⁾ の各大学大型計算機センターで利用できる態勢が整えられた。本データベースには 1935 年以来発表された結晶解析の文献約 4 万件が収録され、単に文献情報だけでなく、解析の結果得られた結晶中の原子の空間的配置や化学結合に関する情報が収められている。検索の対象となる項目は、通常の文献検索の場合と同様な事項 (たとえば化合物名、分子式、著者名などのキーワード的なもの) だけでなく、ある特定の化学結合の情報を使うことも可能である (たとえばそれぞれの原子についての化学結合に関する属性—水素原子を含まない結合数、含む結合数、電荷数などを指定した上でどの種の原子の間にどのような結合があるものを検索するのかを指定する)。高分子単結晶の解析によって得られた蛋白質や核酸の一次、二次および原子配置に関する構造データは Protein Data Bank としてブルックヘブン国立研究所から発行されており、⁸⁹⁾ 東大大型計算機センターでも使える。⁹⁰⁾ これらのデータベースの特徴は分子構造のみならず、同種および他種分子との結合を含む分子集合体としての結晶構造のデータが計算機に収められていることであって、原子間距離や結合角あるいはコンホメーション角を計算したり、立体構造を図形として書き出したりすることが容易である。Fig. 21 は daunomycin の類似化合物⁹¹⁾をデータベースから引出し、Rich ら⁹²⁾がオリゴヌクレオチドとの複合体の X線解析から見出した構造 Fig. 21(d) と同様な方向から見た図を作って示したものである。この図ではヌクレオチドの方は省略しているが、既にデータベースに収められたものを探し出して付加することは容易である。このような操作は一般の産業機械工場で実用化されている CAD⁹³⁾ (computer aided design) システムと同じであって、作るべき対象の部品倉庫ともいうべきデータベースから必要部品を選び出し、デザインしながら設計図を書く CAD は既に広く普及している。しかしながら CAD も現在では、構造物の設計に際して強度計算や性能の評価など、本来計算機処理に最も適した機能を加えるべく、また製造工程まで制御管理するいわゆる CAM⁹⁴⁾ (computer aided manufacturing) システムとの統合を目ざして発展しているように、分子設計に際しても、データベースの検索によって得られた既知の構造データを基礎にして分子力学的取扱により分子の安定な構造を探したり、ターゲット分子との相互作用の最もあり得そうな様式を検討したりする方向 (複合体を形成する場合にはシミュレーションにより相互作用のエネルギーを計算するなどして) に発展している。性能 (特性) 評価を通して最適構造物 (経済性まで考えて) を設計することに対応した操作を医薬品に対して適用するには、さしあたり、構造活性相関の議論を詳細に分析して分子構造との結びつきを明確に表現し、計算機で取扱うのに適した形でモデル化する必要があろう。一方においてはいろいろな化合物の物性や薬効、副作用を含めた膨大なデータベースを構築することが必要である。このような方面への展開は今さらとりたてて述べるまでもなく、医薬品工業だけでなく数多くの分野で計算機利用の将来像として検討されていることがらである。われわれの分野ではできるだけ多くの例を並べ、比較し、必要があれば統計をとって比較、推定するのが常であるからデータベースに負うところは一層大きなものとなるであろう。

V これからの問題

最後にこれからの問題として既に述べたことがらに関連した最近のいくつかの動きについて記して置きたい。その1つは筑波の高エネルギー物理学研究所に完成した超強力X線実験施設^{94,95)}についてである。これは円型電子加速器によって光速近くまで加速された電子の軌道放射⁹⁶⁾をX線源に使った実験施設で、1983年度から共同

```

→ >>XDC
WELCOME TO TOOL-IR/ORION "XDC" DATABASE.
THIS IS VERSION 01/05 RELEASED ON 1983.12.02.

DATABASE: BIBLIOGRAPHIC AND NUMERICAL FILES FROM CAMBRIDGE
CRYSTALLOGRAPHIC DATA CENTRE.

LATEST ACCESSION YEAR: 1983.
BIBLIOGRAPHIC DATA LAST UPDATED: 1983.12.01.
NUMERICAL DATA LAST UPDATED: 1983.12.01.

          REFCODES          NO. OF DOCS.
1935--1982  AABHTZ--ZZZZCB11  35245

SUBCOMMANDS: SEARCH(S), COMPOUND(C), FRAGMENT(F), AND, OR,
             DIF, DISPLAY(D), DUMP, QSAVE, QUSE, KEEP, ENTER,
             REMIND, LIMIT, COPY, XCALC, -EDIT, END, ...
SEE "TOOL-IR/ORION COMMAND MANUAL" FOR DETAIL.

*****
COPY/XCALC COMMAND: SUPPORTED FROM 1981 09.25.
XPLOT COMMAND: NOT SUPPORTED UNTIL 1983.??.??
NEXT DATABASE UPDATING: ????.??.??
*****

TYPE IN COMMAND
→ 1/ @S DAUNOMYCIN
*
*      5      1/ DAUNOMYC
→ 2/ @D M.A
-----
( 1)
*REFCODE:BADAUN
  N:N-BROMOACETYL-DAUNOMYCIN ACETONE ETHANOL SOLVATE
-----
( 2)
*REFCODE:DAUNCM
  N:DAUNOMYCIN HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE PYRIDINE SOLVATE
-----
( 3)
*REFCODE:DAUNHC
  N:DAUNOMYCIN HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE
-----
( 4)
*REFCODE:DAUNMY
  N:DAUNOMYCIN HYDROCHLORIDE BUTANOL SOLVATE
  S:(8S-CIS)-8-ACETYL-10-((3-AMINO-2,3,6-TRIDEOXY-ALPHA-L-LYXO-HEXOPYRAN
  OSYL)OXY)-7,8,9,10-TETRAHYDRO-6,8,11-TRIHYDROXY-1-METHOXY-5,12-NAPHT
  HACENE-DIONE HYDROCHLORIDE BUTANOL SOLVATE
-----
( 5)
*REFCODE:DNCGTA
  N:DAUNOMYCIN DEOXY-CYTIDYL-L-(3'-5')-GUANYLYL-L-(3'-5')-THYMIDYL-L-(3'-5
  ')-CYTIDYL-L-(3'-5')-GUANOSINE HYDRATE (ANTI-CANCER DRUG)
→ 2/ @S ADRIAMYCIN
-----
*      1      2/ ADRIAMYC
→ 3/ @D
-----
( 1)
*REFCODE:ADRMVL
  ACCDATE:1980/12/11
  N:ADRIAMYCIN-14-O-VALERATE HYDROCHLORIDE SOLVATE (AT ABOUT 120 DEG.K)
  F:C32 H38 N1 O12 +, CL1 -
  A:E.ECKLE,J.J.STEZOWSKI
  J: EUR.CRYST.MEETING V:6 P:296 Y:1980 O:245
  R:12.29.11
  C:1/29--HYDROCARBONS (4 FUSED RINGS)
→ 3/ @COPY BADAUN
*      COPY BADAUN

CRYSTALLOGRAPHIC DATA COPIED INTO FILE(AXDCDATA).

→ 3/ @END
*      END

DB-USE CHARGE= 0YEN
END OF TOOL-IR/ORION "XDC" DATABASE.

```

Fig. 21 (a)

Fig. 21. Data Retrieval and Structure Display: Examples for Daunomycins

(a) Actuate XDC (Cambridge Crystallographic Database Retrieval System at Tokyo University^{82-84,88}) and search for the items 'DAUNOMYCIN', 'ADRIAMYCIN' and 'CARMINOMYCIN' (not shown). Several REFCODE (reference codes) are obtained and their X-ray data including coordinates of atoms (if documented in the database) are copied in the user's file by using COPY command, which can be used for the following structure display with PLUTO program. Arrows in (a) indicate user's 'type in command'.

(b) Daunomycin molecule intercalated between the two G-C pairs of a synthetic oligo deoxynucleotide, d(C_pG_pT_pA_pC_pG) (after Quigley, Wang, Ughetto, Marel, Boom, Rich⁹²).

(c)-(e) are the display of the molecular structures based on the X-ray data retrieved as shown in (a), viewed just in the same way as in (b) but without nucleotide skeleton. (c) Compound with REFCODE 'BADAUN',⁹¹ (d) 'DAUNMY'⁹¹ (e) 'CARMYC11'.⁹¹

利用に供されている。同研究所には、このほかに強力なスペレージョン中性子を使う実験施設⁹⁷も設けられており、X線回折のみならず近代的な中性子回折の実験も行うことができる。第二は、いわゆるスーパーコンピュータ⁹⁸の出現である。これは1983年秋に東大大型計算機センターに設置された。記憶容量はまだ予定されたもので満足されていないが、使い方によって従来より約1桁計算速度や記憶容量を増すことができる。これらによってX線解析は、より複雑な構造をより精密に、また、従来のままの静的な像のみでなく、イオノホアやプロテアーゼの項で述べたような方法、あるいはさらに直接的な測定によって動的な像を把握することができるようになるであろう。このような進歩に歩調を合わせて分子科学の進歩は反応の場における官能基の働きに正しい理解を与え、構造と機能の問題をより深く厳密に取扱うことを可能にするであろう。前に述べたウィルスの構造解析は、たとえば再構成の現象に対し、従来長い年月にわたって繰返し唱えられていたエントロピー駆動型であるというような考えが、包括的な事実としては変らないにしても、より多くの事実を説明するためには、そのような十把一策の単純な現象の把握を越えて、より詳細で多面的な分子機構を具体的に考えて行くように脱皮しなければならないことを教え、また実際にそれを探る道を与えていると思われる。一方、従来研究の隘路となってい

た微量にしか手にすることができない実験試料が遺伝子工学の手法で調整することができる時代となった (既に具体例が *E. coli* DNA polymerase I のフラグメントの解析,⁹⁰⁾ 特定な抗原に対するモノクロナルな IgG の *F_{ab}* フラグメントの解析¹⁰⁰⁾ に際して発表されている). このことはとりまなおさず, 今後各種素材の解析が質・量ともにますます向上しなければならないことを意味するが, 上に述べた技術面での進歩は充分それに見合うものであり, 一方このようにして得られた多くの知識は集積され, 前述のようにデータベース化されて将来の発展の基礎として役立つであろう. 結晶学の新しい寄与は今はじまったばかりである.¹⁰¹⁾

引用文献

- 1) H. P. Klug, L. Alexander, "X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials," John Wiley & Son, New York, 1954.
- 2) U. W. Arndt, B. T. M. Willis, "Single Crystal Diffractometry," Cambridge at the University Press, 1966.
- 3) Y. Iitaka, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1257; M. Natsume, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **20**, 197 (1966).
- 4) Y. Ogihara, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1289; Y. Ogihara, Y. Iitaka, S. Shibata, *Acta Cryst.*, **B24**, 1037 (1968).
- 5) S. Nozoe, M. Morisaki, K. Tsuda, Y. Iitaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibashi, M. Shirasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4968 (1965); M. Morisaki, S. Nozoe, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B24**, 1293 (1968); A. Itai, S. Nozoe, K. Tsuda, S. Okuda, Y. Iitaka, Y. Nakayama, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4111.
- 6) N. Kobayashi, Y. Iitaka, U. Sankawa, Y. Ogihara, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 6135; N. Kobayashi, Y. Iitaka, S. Shibata, *Acta Cryst.*, **B26**, 188 (1970).
- 7) たとえば J. F. W. Mallett, J. N. Champness, A. R. Faruqi, T. H. Gossling, *J. Phys. E: Sci. Instrum.*, **10**, 351 (1977); U. W. Arndt, A. J. Wonacott, "The Rotation Method in Crystallography, Data collection from macromolecular crystals," North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1977.
- 8) 間瀬精士, 飯高洋一, 橋爪弘雄, 結晶誌, **24**, 316 (1982); Y. Iitaka, K. Hasegawa, H. Hashizume, "X-ray Instrumentation for Photon Factory," ed. by S. Hosoya, Y. Iitaka, H. Hashizume, to be published in 1984 by D. Reidel Publishing Co.
- 9) C. H. Carlisle, D. Crowfoot, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **A184**, 64 (1945).
- 10) たとえば J. Karle, I. L. Karle, *Acta Cryst.*, **21**, 849 (1966).
- 11) G. A. Sim, "Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis," ed. by R. Pepinsky, J. M. Robertson, J. C. Speakman, Pergamon Press, 1961, p. 227.
- 12) D. W. Green, V. M. Ingram, M. F. Perutz, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **A225**, 287 (1954); D. M. Blow, F. H. C. Crick, *Acta Cryst.*, **12**, 794 (1959).
- 13) J. C. Phillips, K. O. Hodgson, "Synchrotron Radiation Research," ed. by H. Winick, S. Doniach, Plenum Press, 1980, p. 565; L. K. Templeton, D. H. Templeton, R. P. Phizackerley, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1185 (1980).
- 14) W. A. Hendrickson, M. M. Teeter, *Nature (London)*, **290**, 107 (1981).
- 15) J. H. Konnert, *Acta Cryst.*, **A32**, 614 (1976). W. A. Hendrickson, J. H. Konnert, "Computing in Crystallography," ed. by R. Diamond, S. Ramaseshan, K. Venkatesan, Indian Academy of Sciences, Bangalore, 1980, p. 13.01. W. A. Hendrickson, "Proc. of the Daresbury Study Weekend—Refinement of Protein Structures," ed. by P. A. Mackin, J. W. Campbell, M. Elder, SRC Daresbury Laboratory, 1981, p. 1.
- 16) "Molecular Replacement Method," ed. by M. G. Rossmann, Gordon and Breach, 1972.
- 17) T. Blundell, B. L. Sibanda, L. Pearl, *Nature (London)*, **304**, 273 (1983).
- 18) A. Jack, *Acta Cryst.*, **A29**, 545 (1973); G. Bricogne, *Acta Cryst.*, **A32**, 832 (1976).
- 19) T. A. Jones, *J. Appl. Cryst.*, **11**, 268 (1978); R. Diamond, "BILDER: A Computer Graphics Program for Biopolymer and its Application to the Interpretation of the Structure of Tobacco Mosaic Virus Protein Disks at 2.8 Å Resolution," MRC Laboratory of Molecular Biology, Univ. Medical. School, Cambridge, England, 1978; O. Jones, "Protein Interactive Graphic System: A Computerized Model

- Room," Computer Graphics Laboratory School of Pharmacy, Univ. of California, San Francisco, Cal., July, 1978; O. Jones, P. Hack, T. Bentel, "BILD—A Tutorial Introduction: Three-Dimensional Picture Drawing by Computer," *ibid.*, J. R. Miller, S. S. Abdel-Meguid, M. G. Rossmann, D. C. Anderson, *J. Appl. Cryst.*, **14**, 94 (1981). P. Gund, J. D. Andose, J. B. Rhodes, G. M. Smith, *Science*, **208**, 1425 (1980).
- 20) R. Leberman, J. T. Finch, P. F. C. Gilbert, J. Witz, A. Klug, *J. Mol. Biol.*, **86**, 179 (1974). J. T. Finch, P. F. C. Gilbert, A. Klug, R. Leberman, *ibid.*, **86**, 183 (1974). P. F. C. Gilbert, A. Klug, *ibid.*, **86**, 193 (1974).
- 21) G. Stubbs, S. Warren, K. C. Holmes, *Nature* (London), **267**, 216 (1977).
- 22) S. C. Harrison, A. J. Olsen, C. E. Schutt, F. K. Winkler, G. Bricogne, *Nature* (London), **276**, 368 (1978).
- 23) A. C. Bloomer, J. N. Champness, G. Bricogne, R. Staden, A. Klug, *Nature* (London), **276**, 362 (1978).
- 24) T. Unge, L. Liljas, B. Strandberg, I. Vaara, K. K. Kannan, K. Fridborg, C. E. Nordman, P. J. Lentz Jr., *Nature* (London), **285**, 373 (1980).
- 25) C. Abad-Zapatero, S. S. Abdel-Meguid, J. E. Johnson, A. G. W. Leslie, I. Rayment, M. G. Rossmann, D. Suck, T. Tsukihara, *Nature* (London), **286**, 33 (1980).
- 26) S. C. Harrison, *Nature* (London), **286**, 558 (1980).
- 27) I. Rayment, T. S. Baker, D. L. D. Casper, W. T. Murakami, *Nature* (London), **295**, 110 (1982).
- 28) I. K. Robinson, S. C. Harrison, *Nature* (London), **297**, 563 (1982).
- 29) K. Fukuyama, S. S. Abdel-Meguid, J. E. Johnson, M. G. Rossmann, *J. Mol. Biol.*, **167**, 873 (1983).
- 30) M. G. Rossmann, C. Abad-Zapatero, M. R. N. Murthy, L. Liljas, T. A. Jones, B. Strandberg, *J. Mol. Biol.*, **165**, 711 (1983).
- 31) M. G. Rossmann, C. Abad-Zapatero, M. A. Hermodson, J. W. Erickson, *J. Mol. Biol.*, **166**, 37 (1983).
- 32) T. Ikegawa, H. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Antibiotics*, Ser A, **19**, 49 (1966).
- 33) T. Sugimura, T. Kawachi, N. Nagao, T. Yahagi, Y. Seino, T. Okamoto, K. Shudo, T. Kosuge, K. Tsuji, K. Wakabayashi, Y. Iitaka, A. Itai, *Proc. Japan Acad.*, **53**, 58 (1977); K. Wakabayashi, K. Tsuji, K. Kosuge, T. Takeda, K. Yamaguchi, K. Shudo, Y. Iitaka, T. Okamoto, T. Yahagi, M. Nagao, T. Sugimura, *ibid.*, **54**, 569 (1978); T. Yamamoto, K. Tsuji, K. Kosuge, T. Okamoto, K. Shudo, K. Takeda, Y. Iitaka, K. Yamaguchi, Y. Seino, T. Yahagi, M. Nagao, T. Sugimura, *ibid.*, **54**, 248 (1978); T. Kosuge, T. Tsuji, K. Wakabayashi, T. Okamoto, K. Shudo, Y. Iitaka, A. Itai, T. Sugimura, T. Kawachi, M. Nagao, T. Yahagi, Y. Seino, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 611 (1978); A. Itai, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B34**, 3420 (1978); K. Yamaguchi, Y. Iitaka, K. Shudo, T. Okamoto, *ibid.*, **B35**, 2266 (1979); S. Yokoyama, T. Miyazawa, H. Kasai, S. Nishimura, T. Sugimura, Y. Iitaka, *FEBS Letters*, **122**, 261 (1980); K. Yamaguchi, Y. Iitaka, K. Shudo, T. Okamoto, *Acta Cryst.*, **B36**, 176 (1980); M. Yokota, N. Narita, T. Kosuge, K. Wakabayashi, M. Nagao, T. Sugiyama, K. Kumaguchi, K. Shudo, Y. Iitaka, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1473 (1981).
- 34) G. Koyama, Y. Iitaka, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1875.
- 35) Y. Iitaka, H. Nakamura, K. Takada, T. Takita, *Acta Cryst.*, **B30**, 2817 (1974).
- 36) M. Furukawa, I. Hayakawa, G. Ohta, Y. Iitaka, *Tetrahedron*, **31**, 2989 (1975); M. Furukawa, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B36**, 2270 (1980).
- 37) M. L. Bender, M. Komiyama, "シクロデキストリンの化学," 平井英史, 小宮山真訳, 学会出版センター, 東京, 1979; W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344 (1980).
- 38) N. L. Allinger, Y. H. Yuh, MMPI, QCPE No. 318 (1975).
- 39) A. Itai, Y. Tanaka, Y. Iitaka, American Cryst. Assoc. Winter Meeting, **6**, No. 2, PA32 (1979).
- 40) A. Itai, Y. Ikeda, A. Watanabe, K. Odashima, K. Koga, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **A37**, C-91 (1981).
- 41) K. Kato, "Ann. Meeting of J. Chem. Technol.," 1977.
- 42) M. Dobler, J. D. Dunitz, J. Krajewski, *J. Mol. Biol.*, **42**, 603 (1969).
- 43) I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4000 (1974).
- 44) I. L. Karle, *Biochemistry*, **13**, 2155 (1974).

- 45) W. L. Daux, H. Hauptman, C. M. Weeks, D. A. Norton, *Science*, **176**, 911 (1972).
- 46) I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** 4379 (1975).
- 47) M. Pinkerton, L. K. Steinrauf, P. Dawkins, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **35**, 512 (1969).
- 48) K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 432 (1975).
- 49) M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1371 (1972).
- 50) M. Dobler, J. D. Dunitz, B. T. Kilbourn, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 2573 (1969).
- 51) Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B30**, 1047 (1974).
- 52) Y. Nawata, K. Ando, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B27**, 1680 (1971).
- 53) T. Sakamaki, Y. Iitaka, Y. Nawata, *Acta Cryst.*, **B32**, 768 (1976).
- 54) T. Sakamaki, Y. Iitaka, Y. Nawata, *Acta Cryst.*, **B33**, 52 (1977).
- 55) Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B33**, 1201 (1977).
- 56) Y. Nawata, T. Hayashi, Y. Iitaka, *Chemistry Letters*, **1980**, 315.
- 57) Y. Nishibata, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Nawata, *Acta Cryst.*, **A37**, C-75 (1981).
- 58) 飯高洋一, 西端芳彦, 縄田喜治, 日本化学会, 第 38 秋季年会, 名古屋大学, 昭 53 年 10 月, 特 1 F 07.
- 59) J. H. Prestegard, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 4440 (1970).
- 60) Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Cryst.*, **B30**, 1047 (1974).
- 61) Y. Nawata, Y. Iitaka, *Tetrahedron*, **39**, 1133 (1983).
- 62) Y. Kyogoku, M. Ueno, H. Akatsu, Y. Nawata, *Biopolymers*, **14**, 1049 (1975).
- 63) Y. Nawata, K. Ando, Y. Iitaka, "Metal Ions in Biological System," Vol. 19, ed. by H. Sigel, 1984, in press.
- 64) A. Ruhlmann, D. Kukla, P. Schwager, K. Bartels, R. Huber, *J. Mol. Biol.*, **77**, 417 (1973).
- 65) R. Huber, D. Kukla, W. Bode, P. Schwager, K. Bartels, J. Deisenhofer, W. Steigemann, *J. Mol. Biol.*, **89**, 73 (1974).
- 66) R. Huber, W. Bode, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 114 (1978).
- 67) D. M. Blow, J. Janin, R. M. Sweet, *Nature* (London), **249**, 54 (1974).
- 68) R. M. Sweet, H. T. Wright, J. Janin, C. H. Chothia, D. M. Blow, *Biochemistry*, **13**, 4212 (1974).
- 69) J. Robertus, J. Kraut, R. A. Alden, J. J. Birktoft, *Biochemistry*, **11**, 4293 (1972).
- 70) J. Kraut, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 331 (1977).
- 71) S. Murao, S. Sato, *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 160 (1972); S. Murao, S. Sato, N. Muto, *ibid.*, **36**, 1737 (1972); S. Sato, S. Murao, *ibid.*, **37**, 1067 (1973).
- 72) Y. Mitsui, Y. Satow, Y. Watanabe, Y. Iitaka, *J. Mol. Biol.*, **131**, 697 (1979).
- 73) Y. Mitsui, Y. Satow, Y. Watanabe, S. Hirono, Y. Iitaka, *Nature* (London), **277**, 447 (1979).
- 74) S. Hirono, K. T. Nakamura, Y. Iitaka, Y. Mitsui, *J. Mol. Biol.*, **131**, 855 (1979).
- 75) S. Hirono, H. Akagawa, Y. Mitsui, Y. Iitaka, *J. Mol. Biol.*, **177** (1984) in press.
- 76) 広野修一, 三井幸雄, 飯高洋一, 結晶誌, **24**, 65 (1982).
- 77) D. L. D. Casper, A. Klug, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **27**, 1 (1962).
- 78) M. G. Rossmann, R. Chandrasekaran, C. Abad-Zapatero, J. W. Erickson, S. Arnott, *J. Mol. Biol.*, **166**, 73 (1983).
- 79) M. G. Rossmann, C. Abad-Zapatero, J. W. Erickson, H. S. Savithri, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **1**, 565 (1983).
- 80) F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummelink, B. G. Hummelink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. R. Rodgers, D. G. Watson, *Acta Cryst.*, **B35**, 2331 (1979).
- 81) Cambridge Crystallographic Database User Manual, Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW, England.
- 82) TOOL-IR 利用者マニュアル (上), 昭和 50 年 3 月, 文部省特定研究「広域大量情報の高次処理」化学における情報処理研究班, 山本毅雄, 藤原鎮男.
- 83) 結晶構造データとその検索, 昭和 50 年 4 月, 同上, 開発 C 班, 島内武彦, 山本毅雄.
- 84) 結晶構造データとその検索 (第 2 版), 昭和 53 年, 文部省特定研究「情報システムの形成過程と学術情報の

- 組織化」C-1, C-2 班, 島内武彦, 山本毅雄.
- 85) 大崎健次, 多賀 徹, 東 常行, 結晶構造データの利用—数値データの利用と部分構造検索—, 京都大学大型計算機センター広報, **16**, No. 4, 186 (1983).
- 86) 河野重昭, 高木利久, 松尾文碩, 二村祥一, 鬼塚千代子, 結晶データベースシステム XDT について (総合版), 九州大学大型計算機センター広報, **16**, No. 6, 556 (1983).
- 87) 佐々木教祐, 有機化合物及びタンパク質の結晶構造データベース—数値を伴うデータベースの構築—, 名古屋大学大型計算機センターニュース, **13**, No. 2, 252 (1982).
- 88) 飯高洋一, ケンブリッジ結晶データベース利用システムの公開について, 東京大学大型計算機センターニュース, **15**, No. 12, 69 (1983).
- 89) Protein Data Bank, ed. by E. E. Abola, F. C. Bernstein, T. F. Koetzle, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York 11973, U. S. A.
- 90) 安宅彰隆, 田隅三生, タンパク質結晶データバンク (Protein Data Bank) の公開, 東京大学大型計算機センターニュース, **15**, No. 7, 92 (1983).
- 91) BADAUN: R. Angiuli, E. Foresti, L. Riva di Sanseverino, N. W. Isaacs, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, D. L. Wampler, F. Arcamone, *Nature, New Biol.*, **234**, 78 (1971). DAUNCM: S. Neidle, G. Taylor, *Biochem. Biophys. Acta*, **479**, 450 (1977). DAUNMY: C. Courseille, B. Busetta, S. Geoffre, M. Hospital, *Acta Cryst.*, **B35**, 764 (1979). CARMYC 11: R. B. von Dreele, J. J. Einck, *Acta Cryst.*, **B33**, 3283 (1977).
- 92) G. J. Quigley, A. H. J. Wang, G. Ughetto, G. van der Marel, J. H. van Boom, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 7204 (1980).
- 93) 小特集「CAD/CAM システムとその適用」日立評論, Vol. 62, No. 7, 日立評論社 (1980).
- 94) 高良和武, 田中治郎, 富家雄, 佐々木泰三, 応用物理, **49**, 1066 (1980). 高良和武, 山崎敏光, 西川哲治, 飯高洋一, 石川義和, 加藤嘉則, 黒田晴雄, 佐藤 隆, 千川純一, 原田征喜, 簗田和之, 第16回日本アイソトープ・放射線総合会議・報文集, 日本原子力産業会議, 昭和58年12月, p. 341.
- 95) 黒田晴雄, 総論, 化学の領域, **32**, 467 (1978); 飯高洋一, 構造解析, *ibid.*, **32**, 569 (1978); 合志陽一, 鎌田 仁, X線分光分析, *ibid.*, **32**, 642 (1978); 簗野嘉彦, 放射線化学, *ibid.*, **32**, 712 (1978); 太田俊明, 光電子分光法, *ibid.*, **32**, 786 (1978); 難波 進, X線リソグラフィ, *ibid.*, **32**, 865 (1978); 黒田晴雄, 藤川高志, EXAFS とその応用, *ibid.*, **33**, 276 (1979). 高エネルギー物理学研究所, 放射光実験施設放射光利用申請資料, 募集要項, 同研究所研究協力課共同利用第三係, 〒305 茨城県筑波郡大穂町
- 96) 菊田惺志, 結晶誌, **18**, 65 (1976).
- 97) 石川義和, 物理誌, **33**, 106 (1978); 石川義和, 科学 (岩波), **48**, 343 (1978); 石川義和, 結晶誌, **22**, 339 (1980).
- 98) 河辺 峻, 青山明夫, 安村通晃, 東京大学大型計算機センターニュース, **15**, 40 (1983); 唐木幸比古, *ibid.*, **15**, 39 (1983); *ibid.*, **15**, 31 (1983); *ibid.*, 16 (1983).
- 99) P. Brick, D. Ollis, T. A. Steitz, *J. Mol. Biol.*, **166**, 453 (1983).
- 100) D. R. Rose *et al.*, *Acta Cryst.*, **A40**, C-33 (1984); A. G. Amit, R. J. Poljak *et al.*, *ibid.*, C-44 (1984).
- 101) たとえば "X-ray Crystallography and Drug Action," ed. by A. S. Horn, C. J. De Ranter, Clarendon Press, Oxford, 1984.