分子認識と生体機能

水谷 義*

分子認識はすべての生物機能の根幹をなすものであるが、化学反応などに比べてつかみ所のない現象のようにも見える。化学反応ではエネルギーが支配的であり、また溶媒はある極性をもった連続体と考えればよかった。一方、分子認識ではエネルギー以外にエントロピーも大事で、特に溶媒のエントロピーが支配的なことも多い。最近のホスト-ゲスト化学の進歩によってこの周辺がかなり明らかとなってきたので、今後の進歩が期待できる。

分子認識とは何か

酵素反応やその他の多くの生体内で起こる化学プロセスは、あらかじめ膨大な情報をもった巨大分子や分子集合体が関与して行なわれる。たとえば、エステルの加水分解反応は分子量 40 の水酸化ナトリウムを用いれば化学的には十分な速度で起こるにもかかわらず、分子量が数万の蛋白質によってひき起こされる。鶏を割くに牛刀を用いるような無駄なことのようにも見える。しかし、この圧倒的な事前準備が生物反応の特徴である。このような生化学的な反応とフラスコ内で起こる化学的な反応の特徴を対比させて明らかにすることが、本稿の目的である。

Molecular Recognition and Biological Functions

*Tadashi MIZUTANI, 京都大学大学院工学研究科

分子認識はどのように起こるか

生化学反応の一つの特徴は、分子間の会合、およびそれに引き続くコンフォメーション変化が、熱力学的、速度論的に精密に制御されている点にある。分子が特定の分子を選んで捕捉したり、分子の運動をコントロールするような機能を分子自身がもっている。このような機能が分子認識である。それでは、生化学反応における分子認識とはどのようなものであろうか？ これを化学の立場から明らかになるように順を追って説明していく。

分子認識には溶媒の存在が重要な役割を果たすのであるが、まず、順序として①溶媒がない場合、すなわち気相中での分子認識を考え、②非極性の有機溶媒中での分子認識、ついで③水中での分子認識を考える。生化学との関係から最も興味深いのは水中での分子認識であるが、これが最も複雑なので最後に考えることにする。非極性の有機溶媒中では溶媒和のエネルギーが小さく、近似的に気相中での挙動に近いと考えられる。

溶媒のない系での分子認識

分子認識を考える前に、まず分子と分子が会合する現象としてより理解が進んでいる化学反応を考えよう。非

常に単純な系として2つの内部自由度のない原子が気相で会合する過程をとり上げる。例として、フッ素原子が気相で反応してフッ素分子を与える反応を考えよう。

この反応の熱力学を考えてみよう。まず、エンタルピー変化は、38.0 kcal/mol と実測されている。これは、フッ素原子とフッ素原子の間に働く共有結合のエネルギーである。一方、エントロピー変化としては、2つの粒子が1つになるのであるから、エントロピーは減少すると考えられる。これを具体的に求めてみよう。まず、並進のエントロピーは、式2で計算することができる。

$$S_{\text{trans}} = R(1.5 \ln M_w + 1.5 \ln T - \ln C + 1.3554) \quad (\text{式2})$$

ただし、 R は気体定数、 M_w は分子量、 T は絶対温度、 C は mol/l 単位の濃度である。これを用いてフッ素原子の並進のエントロピーは、1 mol/l の濃度のとき 28.4 cal/K/mol、フッ素分子の並進のエントロピーは 36.7 cal/K/mol と計算される。さらに、フッ素分子のほうは回転と振動のエントロピーももっており、それぞれ 11.5 cal/K/mol、0.14 cal/K/mol である⁽¹⁾。これらの値から、上の式1の反応に伴うエントロピー変化は

$$36.7 + 11.5 + 0.14 - 28.4 \times 2 = -8.46 \text{ (cal/K/mol)} \quad (\text{式3})$$

になる。このようにエントロピーの変化は予想通り確かに負になっている。これは、2つの粒子(分子、原子)が会合するときには一般的に認められることである。すなわち、会合の前には2つの粒子が独立して運動していたのに、会合することによって運動が束縛され、並進のエントロピーを失うことが主な原因である。

エンタルピー変化とエントロピー変化を合わせて 298 K における自由エネルギー変化を求めると、

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \\ &= -38.0 - 298 \times (-8.46) / 1,000 \\ &= -38.0 + 2.5 \\ &= -35.5 \text{ (kcal/mol)} \end{aligned} \quad (\text{式4})$$

となり、自由エネルギー変化は負で、式1の平衡は右のほうに有利、すなわち、 F_2 が生成するほうが熱力学的に有利であることがわかる。 ΔG° の中に占めるエントロピー項($T \Delta S^\circ$)の割合は10%以下であり、この平衡ではエンタルピー項が支配的で全体の自由エネルギーを決めていることがわかる。このように共有結合の生成の場合にはエントロピー項はエンタルピー項に比べて通常無視してよいくらい小さい。一方、これから述べていく分子認識の場合にはエントロピー項はエンタルピー項に匹敵

用語解説

熱力学の標準状態： ΔG° の $^\circ$ は標準状態におけるという意味。通常は1 mol/l を標準状態にとる。式1の例では、2 M の F が会合して1 M の F_2 ができるときの自由エネルギー変化が-35.4 kcal/mol であるということになる。F の濃度が減少すると、式2により並進のエントロピーも変わってくる。濃度が下がるほど平衡は左に有利になる。分子認識で1 mM のゲストを捕捉するよりも1 μM のゲストを捕捉するほうがはるかに難しいのは、並進のエントロピーが濃度によって異なるからである。

するくらい大きかったり、むしろ支配的になることもある。

そこで、次に分子認識の熱力学を考えよう。化学結合は局所的な強い相互作用であるのに対して、分子認識はより全体的で個々は弱い相互作用の集まりである。A が B を認識する場合(式5)を考えよう。

式5の平衡は式1の化学反応とよく似ているが、異なる点はまず、A、B とも比較的大きな分子であること、そして A と B との相互作用が共有結合ではなくて水素結合や、ファンデルワールス力のような弱い相互作用の組合せであることである。分子認識が起こるには、A と B の間に引力が働く必要があるが、どの程度のエネルギーが必要になるかを見積もるために、まず上と同じようにしてエントロピーを求めてみよう。

最も重要なのは並進のエントロピーなので、まずこれを求めてみる。式2より上の式5の平衡の並進エントロピー変化を求めてみると、

$$\Delta S_{\text{trans}} = R(1.5 \ln M_{\text{AB}} / M_{\text{A}} / M_{\text{B}} - 1.5 \ln T - 1.3554) \quad (\text{式6})$$

ようになる。ただし、温度は一定とし、また、 $C=1$ mol/l (標準状態) にとった。並進のエントロピーは、濃度、分子量、温度の関数である。これから、いろいろな分子量のホストとゲストの組合せについて並進エントロピーの変化を計算すると、分子量が100~100,000 のホスト-ゲストの組合せについて、並進エントロピーの損失は30~50 cal/K/mol で、これはエネルギーに直すと、室温で9~15 kcal/mol ほどになる。また、同じ分子量の分子どうしの会合では、分子量が大きくなるほどより並進エントロピーの損失は大きくなり、異なる分子量の分子間の会合では、分子量がより小さいもの(ゲスト)によってエントロピーの値が決まってくることも式6の

M_A, M_B, M_{AB} にいろいろな値を代入してみるとわかる。

次に分子が会合する前には自由に回転していたのに会合することによってそのような回転ができなくなるので、乱雑さが減ってエントロピーが減少する。回転のエントロピーは、分子の慣性モーメントより容易に計算することができる。

$$S_{\text{rot}} = R\{0.5 \ln(I_1 I_2 I_3) + 1.5 \ln T - \ln \sigma - 2.7106\} \quad (\text{式 7})$$

ここで、 I_1, I_2, I_3 は慣性モーメント(分子量³ Å²)、 σ は分子の対称数である。回転のエントロピーは、分子量はもとより分子のコンフォメーションにも関係しており、剛直な分子でない限り正確な値を求めることは難しい。しかし典型的な値として、会合に伴って 30 cal/K/mol 程度の回転のエントロピーの損失があると見積もることができる。この他にも内部回転や、振動、電子状態に伴うエントロピーも変化するが、これらは並進、回転のエントロピーよりも多くの場合小さいのでここでは無視する⁽²⁾。このように、分子認識に伴うエントロピー変化は、比較的容易に見積もることができる。

ここで求めたエントロピーの大きさから、式 5 の ΔG° の値が負になるためには(平衡が会合体の形成に片寄るためには)、 ΔH° がどの程度必要かを次のように見積もることができる。

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ < 0 \\ \Delta S^\circ &\sim \Delta S^\circ(\text{並進}) + \Delta S^\circ(\text{回転}) \sim -60 \text{ cal/K/mol}, \\ T &= 300 \text{ K} \end{aligned}$$

を代入すると、

$$\Delta H^\circ < -18 \text{ kcal/mol}$$

すなわち、A と B との間に働く引力に伴うエネルギー利得が 18 kcal/mol より大きいときに限って会合体の形成が有利になり、分子認識が起こることになる。

多点相互作用

1. 多点相互作用の考え方

さて、分子認識が起こるには、エネルギーに換算しておおよそ 18 kcal/mol 程度のエントロピーの代価をエネルギーで支払ってやる必要があることがわかった。これをどのようにして支払ったらよいかが次の問題である。

18 kcal/mol 程度の大きさのエネルギーを共有結合や非共有結合のエネルギーと比較してみよう。共有結合は 40~120 kcal/mol、水素結合は 3~6 kcal/mol である。したがって、18 kcal/mol というエネルギーは共有結合ならば 1 つの結合で十分に供給できるが、一方、水素結

合ではこれがいくつか集まってはじめて獲得できるということがわかる。

そこで、分子認識を行なうには①共有結合のような一つの強い結合のみで分子を捕捉し認識するか、②水素結合、ファンデルワールス力のような一つ一つは弱い相互作用をいくつか組み合わせることで全体として大きな相互作用を獲得するかのいずれかである。

まず、①の方法を考えてみると、共有結合は速度論的に安定であるという利点があるが、その一方、共有結合を生成させたり、開裂させるための活性化エネルギーが大きくなってしまい、速度という観点からは非常にゆっくりとした応答しか期待できなくなる。酵素反応を考えてみればわかるが、多くの場合、酵素反応は非共有結合的な相互作用によって基質の捕捉や遷移状態の安定化がなされている。したがって、生体内での素早い過程を起こさせるためには共有結合のような相互作用は適当でない。むしろ、②のような一つ一つの結合は弱く、それらが寄り集まることによって、全体としては共有結合に匹敵するようなエネルギーが得られるようにすることが必要になる。

また、このような多点相互作用はもう一つの有利な点がある。それは、高い選択性が期待できることである。たとえば、メチレン鎖の長さの異なるジアミンを認識する場合を考えると、アミノ基を一つだけ認識するようなホストでは、ジアミンもモノアミンも同じように捕まえてしまう。アミノ基を認識する相互作用基を 2 個もつホストでは、ジアミンとモノアミンを区別することができるし、さらに、ジアミンのアミノ基の間の距離も区別しうると考えられる。このように、分子を厳密に認識するには、多くの相互作用基で認識することが必要であることがわかる。さらに、多点認識は分子の回転運動を止めるという効果もある。酵素反応などで、基質のある部分を触媒基に対してしっかりと固定してやる必要があるが、このためには、取り込まれた基質が酵素の結合ポケット内で回転しては困る。このような基質の回転や内部運動も多点認識によって止めることができる。

以上のように、多点相互作用は 1 点の相互作用に比べて、①結合や触媒過程が素早く起こる(速い応答)、②分子認識の高い選択性が期待できる、③捕捉した分子の回転や内部回転を固定する、の 3 つの重要な意義があると考えられる。

2. 多点分子認識で用いられる相互作用の例

多点分子認識が重要であることはわかったが、どのような相互作用が使われるのであろうか。水素結合や^(3,4),

金属イオンと配位子との配位相互作用は重要な相互作用である。他に、ファンデルワールス相互作用は、引力項と反発項からなるが、反発項（立体障害）は分子の運動を束縛するのに非常に重要である。引力項（ロンドン分散力）は相互作用としては弱く、主要な相互作用ではない。第一近似としては、有機溶媒中での多点認識では、水素結合、配位相互作用などの極性相互作用が、分子会合に伴うエンタルピー変化を決めていると考えてよい。

これまで述べてきたことから、分子認識のホスト-ゲストをデザインするには、①分子間の会合に伴うエントロピー変化 (ΔS) を計算する、② $-T\Delta S$ を計算する、③ $\Delta H - T\Delta S$ が負になるために十分なエンタルピーを水素結合などの相互作用の組合せで獲得できるように、ホスト分子とゲスト分子の構造を設計する、の手順で行なうことができる。

分子認識の熱力学パラメータの理論と実験の比較

気相中での分子認識の研究例は少なく、ここでは、これまで説明してきた分子認識の熱力学を、データの豊富な有機溶媒中および水中での分子認識の実験値と比較してみる。

水中でのシクロデキストリンと種々の芳香族ゲストとの会合、有機溶媒（トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）中での亜鉛ポルフィリンを用いた人工レセプターとアミン、アミノ酸誘導体、エステル、糖誘導体などの会合、水中でのポルフィリンとカルボン酸誘導体との会合のエンタルピー変化、エントロピー変化を図1に示す⁽⁶⁻¹³⁾。水中での一部のデータを除いてはエンタルピー変化は負で、エンタルピーが支配的に平衡を決めていることがわかる。また、図1で $-\Delta S^\circ = 30 \text{ cal/K/mol}$ の線は気相中での並進エントロピーが完全に失われた場合の値を、 $-\Delta S^\circ = 60 \text{ cal/K/mol}$ の線は並進+回転エントロピーが完全に失われた場合の値をそれぞれ示している。これらの値と比べると実測値は $-\Delta S^\circ = 60 \text{ cal/K/mol}$ の線よりも下にきており、気相中でのエントロピー変化の計算値は過大評価になっていることがわかる。この原因としては、

- 1) ホスト-ゲスト錯体では完全に回転運動が停止せず、ゲストは揺らいでいる。
- 2) 脱溶媒和によるエントロピーの増大がかなり大きい。の2つが考えられる。

いろいろな根拠からゲスト分子のゆらぎは無視できないが、溶媒中では脱溶媒和に伴うエントロピー変化がかなり大きいことも間違いないと思われる。たとえば、ホ

図1 ■シクロデキストリン、ポルフィリン人工レセプターとゲスト分子との会合のエントロピー変化-エンタルピー変化のプロット

○：シクロデキストリン(水)，＋：ポルフィリン(有機溶媒)，△：ポルフィリン(水)

ストやゲストの極性な相互作用部位に溶媒和していた分子が分子認識に伴って外れてしまうことにより、無視できないエントロピーの増大があるものと思われる。この溶媒和のエントロピーを定量的に求めることは、難しい問題である。ここでは、先に求めた式5、式6を次のように修正してみよう。

ここで、H はホスト、G はゲスト、 $H \cdot G$ はホストとゲストの会合体、S は溶媒、 n_1 は、ホストに溶媒和していた分子のうちで会合に伴って脱溶媒和する分子数、 n_2 は、ゲストに溶媒和していた分子のうちで会合に伴って脱溶媒和する分子数をそれぞれ示す。この平衡から、式2に従ってエントロピー変化を求めると、

$$\Delta S_{\text{trans}} = R \left\{ 1.5 \ln \frac{M_{H \cdot G}}{M_{H \cdot n_1 S} M_{G \cdot n_2 S}} - (1.5 \ln T + 1.3554) \right\} + R(n_1 + n_2) \{ 1.5 \ln M_S - \ln(n_1 + n_2) + 1.5 \ln T + 1.3554 \} \quad (\text{式9})$$

のようになる。ここで、 $M_{H \cdot n_1 S}$ 、 $M_{G \cdot n_2 S}$ 、 $M_{H \cdot G}$ 、 M_S はそれぞれ、ホスト、ゲスト、ホスト-ゲスト錯体、溶媒の分子量、 T は絶対温度である。この式の第1項は溶媒を考慮しない場合の並進のエントロピー変化(式6)と同じで、第2項は、溶媒和による寄与である。第1項は負の値を、第2項は正の値を与え、これらのバランスによって全体の並進のエントロピー変化の正負が決まってくる。この式を用いると、 n_1 、 n_2 の値によっては、エント

ロピー変化はかなりゼロに近くなり、場合によっては、正になることがわかる。実際にこの n_1, n_2 の値を求めることは困難であるが、エントロピーの実測値からこれらを推定することは可能である。

図1に示したエントロピーの値をみると、有機溶媒中(+)でも式9の溶媒和の項の寄与はかなりあると考えられる。一方、水中でのデータ(○, △)は、明らかに有機溶媒中のデータに比べて $\Delta H^\circ, \Delta S^\circ$ とともに小さい値を示している。水中では、溶媒和の項(式9の第二項)の寄与のほうがむしろ大きい。

以上をまとめると、有機溶媒中では溶媒の関与は無視できないものの、とりあえず式6を用いてもエントロピー変化の概略値は得ることができる。一方水中では、式6はまったく使えず、式9の第2項(補正項)のほうがむしろ大きい場合もある。

溶媒の関与する分子認識

1. 非極性基の分子認識における重要性

水中での分子認識と有機溶媒中での分子認識との大きな相違点は、非極性基の振る舞いが異なることである。これを端的に示す例として、Kool らによる核酸の相補的塩基対の形成に関する研究がある⁽¹⁴⁾。DNA はお互いに相補的な水素結合をつくる塩基が対になって二量化することが知られている。彼らは、12個の核酸からなるDNAを合成し、この中に水素結合できないような非極性の塩基を組み込んだ。驚くべきことに、水素結合ができないような塩基を入れたDNAも相補的に水素結合ができる天然の核酸からなるDNAとほぼ同じぐらい安定な二量体を形成した。したがって、水中でDNAがDNAを認識するのに、水素結合は必ずしも主要な駆動力ではないことになる。つまり、この結果は若干一般化すると次のようにまとめることができる。

相互作用部位	有機溶媒中	水中
$-\text{OH} \cdots \text{O}=\text{C}-$	相互作用あり	相互作用あり
$-\text{CH}_3 \cdots \text{CH}_3-$	相互作用なし	相互作用あり

すなわち、有機溶媒中では単なるアルキル基どうしは会合せず、極性基どうしは相補的になったときに初めて会合するのに、水中では極性基も非極性基も会合するということになる。

2. 疎水相互作用

水中で非極性な分子が会合する現象は、疎水相互作用という言葉で説明されてきている。これは、特にメタン

や希ガスなどの水和結晶において、水分子がこれらの非極性分子の周りに規則正しい水素結合ネットワークを形成することから、このようなネットワークを形成している水は、通常のパルク相の水に比べて、より規則正しい(運動の束縛された状態なのでエントロピー的には不安定であるが、エネルギー的には安定な)状態にあると考えられる。実際、水和結晶の溶解のエンタルピー変化や、エントロピー変化の実測値はこの考え方を支持している。そこで、メタン分子が水中で会合して、全体の水との接触表面積を減少させるとこのような状態の水の数が減少するので、系のエントロピーが増加、エンタルピーも増加すると考えられる。このように、エントロピーの増加を熱力学的な駆動力として、メタンなどが会合することを疎水相互作用と呼んでいる。

3. 溶媒の寄与の定量的な評価

このような溶媒が関与する分子認識のエネルギーは、どのように定量的に見積もればよいであろうか？ これについては、蛋白質がいかにして水中で自発的に折り畳まれ高次構造を形成するかに関する多くの研究より、経験的にわかってきた次の成果が参考になる⁽¹⁵⁾。これによると、水中での分子認識の重要な点は、

- 1) 接触面積が広いこと、
 - 2) 接触面に余分な隙間がないこと(界面領域の充填密度が高いこと)、
 - 3) 接触面が互いに相補的であること。すなわち、非極性基は非極性基に接触し、極性基では正と負のイオンどうし、双極子の異電荷末端が接触するようになっていること、
- の3点である。相互作用自由エネルギーは接触表面積と

図2 ■ 溶媒中でのホスト-ゲストの会合による溶質と溶媒の接触面積の減少

会合によって接触面積が $2S$ だけ減少する。溶質と溶媒の単位接触面積あたりのエネルギーが界面張力である。

比例関係にあることがアミノ酸の相間移動の自由エネルギーの測定より示されている。この比例関係から、接触面積の単位平方Å²あたりの自由エネルギー変化を求めると、0.025 kcal/mol/Å²と見積もられている。このように自由エネルギー変化がホスト-ゲストの構造の詳細ではなくて接触面積という物理的な量で決まってしまうことは単純化し過ぎではあるが、一つの目安を与えると考えられる。

この値は、水の表面張力と有機物の表面張力との差から求めた値にオーダーとしては一致している。すなわち、表面張力は、液体と他の相の界面の面積を単位面積だけ増やすのに必要な自由エネルギーであるので、分子の会合によって界面の面積が減少すれば、そのときの自由エネルギー変化は次の式で与えられる。

$$\begin{aligned}\Delta G^\circ &= -(2\gamma_{\text{H}_2\text{O-organic}}) \times N_A \text{ (J/m)} \\ &= -(2\gamma_{\text{H}_2\text{O-organic}}) \times N_A \times 1.0 \times 10^{-20} \\ &\quad / 4.18 \text{ (cal/Å}^2\text{)}\end{aligned}$$

ただし、 N_A はアボガドロ数である。この式に、20°C での水と有機物との界面張力の値 50.8×10⁻³ N/m (ヘキサン), 35.0×10⁻³ N/m (ベンゼン), 31.6×10⁻³ N/m (クロロホルム), 10.7×10⁻³ N/m (ジエチルエーテル), 6.8×10⁻³ N/m (酢酸エチル)などを代入すると、水とそれぞれの有機物との接触面積を単位面積だけ減少させるときの自由エネルギーの利得として 0.146 kcal/Å² (ヘキサン)~0.019 kcal/Å² (酢酸エチル)の値が得られる。これとアミノ酸などの有機分子の相間移動の自由エネルギーとを同一視するのは、溶質1分子と溶質の集合体との相違を無視しているという点で若干問題があるが、オーダーとしては一致している。したがって、アミノ酸の相間移動から得られた 0.025 kcal/mol/Å² 程度のエネルギーは溶媒効果 (表面エネルギーの効果) として現われると考えても説明できるものである。

この表面エネルギーは、表面積が大きくなると非常に大きな値となる。トリプシンとトリプシンインヒビターという蛋白質どうしの接触の場合には、接触面積は 1,400 Å² と見積もられている⁽¹⁶⁾。この値を代入すると、溶媒効果による自由エネルギーの減少は、

$$\Delta G^\circ = \Delta G^\circ \text{ (界面)} - T\Delta S^\circ$$

の式に代入して、

-0.025×1,400+300×60/1,000=-18 (kcal/mol) に及び、平衡定数にして 10¹³ M⁻¹, すなわち、0.1 pM の濃度のゲストを捕捉できることになる。トリプシン-トリプシンインヒビターについて実測されている自由エネルギー変化は 18 kcal/mol である⁽¹⁷⁾。したがって、蛋白質

どうしの認識のような接触面積の非常に大きい場合には、界面エネルギーの寄与が支配的と考えてよい。

小分子の認識にとってはこのようなエネルギーはどの程度であろうか? 生化学的に重要な分子の溶媒接触面積は、100 Å² (アラニン), 163 Å² (フェニルアラニン), 189 Å² (トリプトファン), 160 Å² (α-グルコピラノシド), 124 Å² (アデニン) などである。これらの水との接触表面積を完全に遮断したとして、そのときの自由エネルギー利得は、5.0~9.4 kcal/mol, 平衡定数で 4,000~600,000 M⁻¹ となり、接触面積が増えるに従って会合定数は指数関数的に増大し、比較的大きな結合定数が予想される。このことが一般に成り立つとすると、溶媒接触面積が小さい分子を界面エネルギーを用いて捕捉しようとしてもあまり大きな自由エネルギー減少は期待できないことになる。実際、糖認識蛋白質による糖の認識のデータはこれに矛盾のない結果を与えている。

蛋白質による糖の結合定数は単糖では、1,000~10,000 M⁻¹ である⁽¹⁸⁾。これが多糖になると、10⁹ M⁻¹ ほどにもなると報告されている。これはクラスター効果と呼ばれている。したがって、蛋白質であってもやはり糖を強く認識することは難しいのであって、表面積を稼ぐ必要があることを示しているように思われる。糖の認識において、水による溶媒和をどのように考えればよいかは、Lemieux によってまとめられている⁽¹⁹⁾。

以上のように、水中での分子認識は有機溶媒中での分子認識と比べてかなり異なった様相を示すことになる。会合体の構造的な要因をいろいろと変えても相互作用エネルギーはあまり変わらないということは、水自身の役割が非常に大きいことを意味している。

4. クーロン相互作用

ここまでは、水中での分子認識として、界面エネルギー (溶媒和エネルギー) を中心に考えてきた。有機溶媒中では極性相互作用は会合のエンタルピーに大きな寄与をしたが水中でどうであろうか。ここで、ホスト-ゲスト間の相互作用としてクーロン相互作用の大きさについて考えてみよう。

多くの蛋白質では表面に電荷をもつ側鎖が露出しており、これらは、蛋白質を水溶性にするのに役立つとともに、分子認識にも関与していると考えられている。水中でのカチオン基とアニオン基との相互作用はどの程度であろうか? これらの値は、カチオンやアニオンのグループをもついろいろなホストとゲストとの結合定数の測定を行ない比較することによって、1つのイオン対あたり自由エネルギーとして、1.2±0.2 kcal/mol⁽²⁰⁾,

0.5~0.6 kcal/mol⁽²¹⁾と見積もられている。イオンが単独で存在したり、カチオンのみを溶液に加えたりすることは不可能であるので、クーロン相互作用は、常にイオンの交換反応であることを考えておかなければならない。したがって、真空中でのカチオン、アニオン間の相互作用よりは、実際の相互作用は遙かに小さくなる。蛋白質において静電相互作用のみで分子認識が起こることはまれであり、疎水相互作用との組合せが使われることが多い。

また、クーロン相互作用は膜電位など分子の外部から与えられるパラメーターによって制御することが可能なので、蛋白質の膜間輸送などにおいての役割が指摘されており、外部的なパラメーターによるコントロールが容易である点は注目される。

分子認識の速度論

分子認識が共有結合ではなく弱い相互作用の組合せで行なわれる一つの理由は、分子の会合や、会合体の解離の速度が非常に重要になってくることにあることを述べた。カルボニックアンヒドラーゼ、カタラーゼ、アセチルコリンエステラーゼなど、いくつかの酵素反応では酵素と基質との会合が律速であることが知られている⁽²²⁾。また、NADH デヒドロゲナーゼなどのように、酵素と生成物との会合体の解離が律速である場合もある。

ホスト-ゲスト錯体の会合体形成の速度を測定した研究はそれほど多くないが、水中における α -シクロデキストリンと種々の芳香族ゲストとの会合の速度は、 $10^5 \sim 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であり⁽²³⁾、水中のポルフィリンの二量化の会合の速度は、 $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ である⁽²⁴⁾。したがって、共有結合の生成などに比べて会合速度は圧倒的に速い。一方、水中での会合では脱溶媒和が会合の律速になることを示唆するようなデータも出ており、今後の検討が待たれる。

文献

- 1) W.J. ムーア：“物理化学”，第4版，東京化学同人，1974，p. 201.
- 2) A. Fersht：“酵素——構造と反応機構”，今堀和友，川島誠一訳，東京化学同人，1983，p. 41.
- 3) J.M. Timko, R.C. Helgeson & D.J. Cram：*J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2828 (1978).
- 4) J. Rebek Jr. & D. Nemeth：*J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6738 (1985).
- 5) H. Imai, S. Nakagawa & E. Kyuno：*J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6719 (1992).
- 6) T. Hayashi, T. Miyahara, N. Koide, Y. Kato, H. Masuda & H. Ogoshi：*J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7281 (1997).
- 7) T. Hayashi, T. Miyahara, Y. Aoyama, M. Nonoguchi & H. Ogoshi：*Chem. Lett.*, 1749 (1994).
- 8) Y. Kuroda, Y. Kato, T. Higashioji, J. Hasegawa, S. Kawanami, M. Takahashi, N. Shiraishi, K. Tanabe & H. Ogoshi：*J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10950 (1995).
- 9) T. Mizutani, T. Murakami, T. Kurahashi & H. Ogoshi：*J. Org. Chem.*, **61**, 539 (1996).
- 10) R.P. Bonar-Law & J.K.M. Sanders：*J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 259 (1995).
- 11) T. Mizutani, T. Horiguchi, H. Koyama, I. Uratani & H. Ogoshi：*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 413 (1998).
- 12) C.A. Hunter, M.N. Meah & J.K.M. Sanders：*J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5773 (1990).
- 13) R.I. Gelb, L.M. Schwartz, B. Cardelino, H.S. Fuhrman, R.F. Johnson & D.A. Laufer：*J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1750 (1981).
- 14) T.J. Matray & E.T. Kool：*J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6191 (1998).
- 15) G.E. Schulz, R.H. Schirmer：“タンパク質——構造・機能・進化”，大井龍夫監訳，化学同人，1980.
- 16) J. Janin & C. Chothia：*J. Mol. Biol.*, **100**, 197 (1976).
- 17) C. Chothia & J. Janin：*Nature*, **256**, 705 (1975).
- 18) Y.C. Lee & R.T. Lee：*Acc. Chem. Res.*, **28**, 321 (1995).
- 19) R.U. Lemieux：*Acc. Chem. Res.*, **29**, 373 (1996).
- 20) H.-J. Schneider, T. Shiestel & P. Zimmermann：*J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7698 (1992).
- 21) S.M. Ngola, P.C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell & D.A. Dougherty：*J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1192 (1999).
- 22) A. Fersht：“酵素——構造と反応機構”，今堀和友，川島誠一訳，東京化学同人，1983，p. 124.
- 23) F. Cramer, W. Saenger & H.-C. Spatz：*J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 14 (1967).
- 24) R.F. Pasternack, E.J. Gibbs, A. Gaudemer, A. Antebi, S. Bassner, L.D. Poy, D.H. Turner, A. Williams, F. Laplace, M.H. Lansard, C. Merienne & M. Perree-Fauvet：*J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8179 (1985).

お知らせ

第16回加藤記念バイオサイエンス研究振興財団 公開シンポジウム “21世紀のバイオインダストリーの展望”

日 時：平成11年10月16日(土) 12:50~18:00

会 場：経団連ホール (東京都千代田区大手町1-9-4)

プログラム：①微生物が拓く21世紀のバイオテクノロジー・別府輝彦(日大)／②21世紀の創薬における微生物の役割・大村 智(北里研究所)／③Agricultural biotechnology in the 21st century・Robert L. Harness (Monsanto Co.)／④21世紀のゲノム医学・中村祐輔(東大)／⑤21世紀の医療・香川靖雄(女子栄養大)

参加費無料。葉書またはファックスにて、住所、氏名、所属、電話番号を明記の上、下記へお申し込み下さい。参加証をお送りいたします。

申込締切：10月6日

申込先：加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

〒194-8533 町田市旭町3-6-6

Tel：042-725-2576, Fax：042-722-8614