生体高分子と合成高分子はどこが違うか

—構造の見地より—

今から数十年前に、ミクロの原子構造が研究されていたとき、マクロの太陽系の運動よりのアナロジーが役にたったという。今日、生物についてミクロの分子レベルで研究しようとするとき、マクロの生物のふるまいよりのアナロジーが、いろいろのヒントを示しているようである。酵素分子は餌にぱくつくミクロの金魚であるというお話を、酵素化学の先生に教わったのは、だいふ前のことである。その後、酵素タンパク質の構造解析が行なわれて、酵素分子が基質分子をくわえることが明らかになった。ヘモグロビン分子も、酸素分子を取り込むときにかなり変形し、ミクロの肺のようにふるまうという。ミクロの生きもののような機能タンパク質分子、それらがポリエチレンなどの合成高分子ときわだって違ってふるまうのは、どこかで構造がかなり異なるためであろうか。

宮 沢 辰 雄*

1. 生体高分子の化学構造

ポリエチレン、ポリオキシメチレンなどの合成高分子と、タンパク質、核酸、多糖類などの生体高分子の構造を比べるのにさきだって、生体高分子のひとつの例として、リゾチームについて述べる。

リゾチームは、卵白、涙、だ液などに広く分布している酵素タンパク質であって、細菌の細胞壁を加水分解することによって、細菌を溶解するのが特徴である。ニワトリ卵白のリゾチーム分子は、分子量が 14,600、20 種のアミノ酸が 129 個縮合したものであって、それらの配列順序は Canfield ら¹⁾によって明らかにされている(第 1 図)。ほかのリゾチーム分子では、別のアミノ酸配列になっている。

タンパク質を構成するアミノ酸には、脚注*¹⁾(p. 363)に示すように、疎水性あるいは親水性、酸性、中性、塩基性のものなどがある。数限りないほどのタンパク質が、それぞれ個性的な機能を発揮するのは、20 種もの多様なアミノ酸が数多く縮合しているからである。

2. 結晶における立体構造

第 1 図に示してあるのは、リゾチーム分子の化学構造を平面的に表わしたものであるが、この分子の三次元的立体構造はどのようなになっているのであろうか。それは、Phillips らの X 線結晶解析によって明らかにされた²⁾。分子量 1 万以上の巨大分子における原子配置を 1 枚の図で表わすことはできないので、ここでは、ポリペプチド主鎖の α 炭素原子の配置を表わした図を引用する。第 2 図において、主鎖に斜線をいれてあるのは、 α -ヘリックスになっているセグメントであり、シスチンのジスルフィド結合は、斜線をいれた長方形で示してある。1 番のアミノ末端から 129 番のカルボキシル末端までたどってみると、ポリペプチド主鎖はいろいろに折り曲ってたたみ込まれ、全体としてはまるまった形になっている。ほかのタンパク質分子のポリペプチド主鎖も、それぞれ個性的にたたみ込まれている。

3. 水溶液における立体構造

結晶について明らかにされたタンパク質分子の構造は、水溶液になっても、そのままに保たれているであろうか。現在のところ、残念ではあるが、溶液における巨大分子全体の立体構造を決定する方法はないの

* Tatsuo MIYAZAWA 大阪大学 (蛋白質研究所・565 吹田市山田上)、東京大学 (理学部生物化学教室・113 東京都文京区本郷 7) 教授・理博
Conformation Difference between Biopolymers and Synthetic Polymers

第1図 ニワトリ卵白のリゾチーム分子の化学構造とジスルフィド結合(斜線部分)り、アミノ酸2, 略号については脚注*1を参照。

第2図 ニワトリ卵白リゾチームのポリペプチド主鎖の立体構造²⁾

である。そこで、いろいろな分子分光学的方法(紫外吸収、円二色性、赤外吸収、ラマン散乱、核磁気共鳴など)で探ることになるが、結晶と水溶液とでは、球

*1 中性で疎水性

アラニン (ALA), シスチン (CYS-CYS), グリシン (GLY), イソロイシン (ILEU), ロイシン (LEU), メチオニン (MET), フェニルアラニン (PHE), プロリン (PRO), トリプトファン (TRY), バリン (VAL)

中性で親水性

アスパラギン (ASN), グルタミン (GLN), セリン (SER), トレオニン (THR)

酸性で親水性

アスパラギン酸 (ASP), グルタミン酸 (GLU), チロシン (TYR)

塩基性で親水性

アルギニン (ARG), ヒスチジン (HIS), リシン (LYS)

状タンパク質の立体構造は決定的に大きくは変わっていないようである。

ただし、タンパク質水溶液の pH あるいはイオン強度を変えたり、尿素などを加えたりして生理環境から著しく変えると、そのタンパク質分子に特有の機能(酵素作用など)が失活することがある。しかし、溶液環境を再びもとにもどすと、特有の機能が復活し、もとのように結晶化ができることがある。したがって、タンパク質分子の構造が環境により、可逆的に変化したことがわかる。

このように変性と復元ができることから考えて、溶液におけるタンパク質分子の三次元的立体構造は、アミノ酸の配列順序によってほぼ決まっていることが明らかである。そのような立体構造がかなり rigid であるか、あるいは逆にかなり flexible であるかを調べることは、タンパク質の機能を分子レベルで解析する研究と関連して興味深い課題であろう。しかし、マクロの生物とミクロのタンパク質分子との、いろいろのアナロジーを考えあわせると、タンパク質分子の立体構造は案外に flexible になっているのではないかと考えられる。

4. 生体物質の化学

このようなタンパク質と合成高分子の構造を比べるにあたって、思いだされることについて述べる。タンパク質の赤外吸収を測定すると、 ~ 3300 (アミド A),

東京大学理学部3号館にて。右より3人目が筆者、左より3人目が田隅助教授。

宮沢辰雄氏 昭和25年東京大学理学部化学科卒業。昭和34年大阪大学助教授、39年より教授、46年より東京大学教授を併任。専門は分子分光化学および構造化学。

～1650 (アミド I), ～1550 (アミド II), ～600cm⁻¹

(アミド V) などに, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ グループによる特性吸

収帯が認められる. このうち, アミド I 吸収帯は明らかに C=O 伸縮振動に帰属されるが, アミド II 吸収帯の波数は C-N 伸縮振動としては高すぎるし, N-H を N-D に換えたときの波数シフトは, N-H 変角振動としては小さすぎるのであった. そこで 1950 年ごろのある論文においては, 生体機能に關与する特殊な活性構造の CO 伸縮振動に, アミド II 吸収帯を帰属していた. この結論に疑問をいだいたこともあって, アミド吸収帯についての系統的研究を始めることになった. そして, アミド II 吸収帯は, 特殊な活性構造によるものではなく, ふつうの平面トランス構造の C-N 伸縮と N-H 変角モードが混成した振動によることがまもなく明らかになった³⁾.

生物試料から取り出された生体物質であっても, 化学的方法によって orthodox に研究すべきであろう. あまり確かでないものに帰着させたり, 化学の法則があてはまらないかのように錯覚したりしないように気をつけたいものである.

5. 合成高分子のヘリックス構造

すでに述べたように, リゾチーム分子は 20 種のアミノ酸が, 特有の順序で 129 個縮合したものである. しかし, この分子が生体内で合成されるときには, 遺伝情報をなす核酸における塩基の配列順序にしたがって, 数多くの段階の酵素反応によって組立てられる

第3図 高分子鎖の基本構造⁴⁾

のである.

これに対し, ポリエチレンなどの合成高分子は, 簡単な組成のモノマーを重合して化学合成される. 結晶化度の高い部分において, 規則正しいヘリックス構造になるが, それらは, 内部回転配置 [トランス (T) あるいはゴーシュ (G, G')] の連なりによって決まる⁴⁾. たとえばポリエチレンの 2₁ らせんは, トランス配置がくり返す T 型 [第3図 (a)], ポリオキシメチレン [-CH₂-O-]_n の 9₂ らせんは G 型 [第3図 (b)] の変形, ポリプロピレン [-CH₂-CH(CH₃)-]_n の 3₁ らせんは TG 型 [第3図 (c)], ポリエチレングリコールの 7₂ らせんは TTG 型 [第3図 (d)] の変形である.

ポリペプチドのヘリックス構造のうちで, α-ヘリックス [第4図 (a)] は, TG/G' 型 [第3図 (e)] が変形して, 軸方向に C=O...H-N の水素結合ができたものに相当する. 分子量の高いポリ-L-アラニンは α-ヘリックス構造になるが, 分子量の低いポリ-L-アラニンは β 形 [第4図 (b)] になる. これは T 型 [第3図 (a)] の変形といえる. ポリグリシンをジクロル酢酸溶液から析出させると β 形になるが, LiBr 水溶液から析出させると 3₁ らせん構造 [第4図 (c)] になる. これは TTG 型 [第3図 (d)] をやや大きく変形したものと見える⁴⁾.

6. 合成高分子と繊維タンパク質

ポリエチレン, ポリオキシメチレンなどのように, 反復単位の簡単な合成高分子は, 延伸すると結晶化度は高くなるが, ヘリックス構造の変換は認められない. しかし, 反復単位がやや複雑なポリエーテル, ポリエステルなどはいくつかの結晶形があり, それらの間の変換も見いだされている⁵⁾.

合成ポリペプチドについては, ヘリックス構造が条件によって変換することがかなり前から知られていた. たとえばポリ-L-リシン塩酸塩の固体膜は, 相対湿度 65% では β 形, 相対湿度～100% では α-ヘリックス構造に, 可逆的に変換する (第5図)⁶⁾. ま

(a) α-ヘリックス, (b) β 形, (c) 3₁ らせん

第4図 ポリペプチド鎖の立体構造

第5図 ポリ-L-シリン・塩酸塩 (固体フィルム) の偏光赤外吸収 [赤外線の電気ベクトルは配向方向に垂直 (破線) および平行 (実線)]⁶⁾

た、ポリ-L-アラニン $[-NH-CH(CH_3)-CO-]_n$ の配向固体フィルムを熱水蒸気中で延伸すると、 α -ヘリックスから β 形に構造変換する (第6図)⁷⁾。これとよく対応する変換としては、たとえば α -ケラチンを熱水蒸気中で延伸すると、 α -ヘリックスから β 形に変わることが知られている。

鎖状の合成高分子と繊維タンパク質の性質には、かなりの共通点が認められる。そのような天然繊維 (とくに結晶領域) の分子鎖には、規則的な連なり (たとえば絹フィブロインではグリシン・アラニンの連なり) がかなり多く含まれているので、反復単位が長く連なっている合成高分子とよく似ている。さらに、天然繊維と合成高分子には、いずれにも、あるひとつのヘリックス構造が主に存在する。ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリルなどの合成繊維が木綿、羊毛、絹などの天然繊維の代替として広く実用に供されているのは、そのような共通点のためであるといえよう。

7. 繊維タンパク質と機能タンパク質

つぎに、絹フィブロイン、コラーゲンなどの繊維タンパク質と、リゾチームなどの機能型のタンパク質とを比べて考える。すでに述べたように、繊維タンパク質分子には、規則的な配列がかなり多い。これに対し、たとえばリゾチーム分子 (第1図) では、ASP-GLY の連なりが4カ所、ALA-ALA, ALA-TRY, ARG-ASN, THR-ASP の連なりが3カ所、ほかの97種の連なりがそれぞれ2~1カ所であって、全体としてとくに多い配列は認められない。 α -ヘリックスのセグメントは、第2図に示すように6個あるが、いずれも3巻き以内であって、分子全体としてとくに多いヘリックス構造は認められない。アミノ末端からカルボキシル末端までたどると、ポリペプチド鎖のたたまれば、実に多様である。これは、きわめて自由度の多い系であって、それぞれのタンパク質分子に特有の flexible な変形をしやすいしているとも考えられる。

第6図 ポリ-L-アラニン (固体フィルム) の偏光赤外吸収 [赤外線の電気ベクトルは配向方向に垂直 (実線) および平行 (破線)]⁷⁾

繊維タンパク質として、たとえば絹フィブロインは、まゆの中のカイコを保護することを任務としているので、変形したり変化したりしにくいようになっている。これに対し、酵素反応、抗原抗体反応、制御作用、運搬などの特異な機能を発揮するタンパク質は、他分子との相互作用を任務としているので、必要に応じて変形するようになっている。たとえばヘモグロビン分子には、ミクロの肺ともいえるような変形が見いだされている⁸⁾。

他分子と相互作用して特異な機能を果たすためには、それぞれに適するアミノ酸配列が必要である。20種のアミノ酸を100個縮合してできる化学構造の種類 (20^{100}) が超天文学的数になることを考えあわせると、いま知られている機能タンパク質の化学構造は、きわめて限られた独特のものである。機能型の生体高分子が、合成高分子と最も明確に違うのは、独特の配列順序および立体構造になっていて、特異な任務を果たすことなのである。

文 献

- 1) R. Canfield: *J. Biol. Chem.*, **238**, 2698 (1963); R. Canfield, A. K. Liu: *J. Biol. Chem.*, **240**, 1997 (1965)
- 2) C. C. F. Blake, G. A. Mair, A. C. T. North, D. C. Phillips, V. R. Sarma: *Proc. Royal Soc.*, **B 167**, 365 (1967)
- 3) 宮沢辰雄: 化学と工業, **15**, 137 (1962)
- 4) 島内武彦: 科学, **32**, 446 (1962)
- 5) 牧野大輔, 小林雅通, 田所宏行: 高分子討論会, 福岡, (1967), II D03
- 6) E. R. Blout, H. Lenormant: *Nature*, **179**, 960 (1957)
- 7) A. Elliott: *Proc. Royal Soc.*, **A 226**, 408 (1954)
- 8) M. F. Perutz: 現代化学, No. 26, p. 21 (1973)