

分子間に働く弱い相互作用

Weak interaction between moleculars

上川合朋恵, 會川義寛, 荒井貞夫*

Tomoe KAMIKAWAI, Yoshihiro AIKAWA, Sadao ARAI*

(お茶の水女子大学ライフサイエンス, 東京医科大学*)

1. はじめに

生物個体の構造は, 原子→分子→生体高分子→細胞小器官→細胞→組織→器官→器官系→個体という階層性を持つ. 構造や階層性の形成・維持には共有結合とともに非共有結合である分子間相互作用が本質的な役割を果たしている. 例えば, 原子が共有結合によりアミノ酸 amino acid を構成し, これが縮合して蛋白質 protein の一次構造 (polypeptide) を形成する. このポリペプチド鎖は分子内あるいは分子間の水素結合などにより α -helix や β -pleated sheet, turn などの二次構造や, HTH motif や β -barrel などの超二次構造を作る. さらにこれらから成る domain が組み合わさって蛋白質の subunit を作る. すなわち三次構造である. このサブユニットが二量体や四量体などを構成して固有機能を有する蛋白質となる. 四次構造である. この様に弱い非共有結合が蛋白質構造形成とその柔軟性に本質的な役割を果たしている. これらの弱い非共有結合はイオン強度や温度, pH などの条件を変化させると容易に切れて構造が変化し, 蛋白質固有の機能が果たせなくなる.

また代謝反応における酵素 enzyme 基質 substrate 複合体の形成や, 情報伝達にかかわる各種 hormon と受容体 receptor 間の認識, 免疫反応における抗体 antibody による抗原 antigen の認識など様々な生体機能も非共有結合性の弱い分子間相互作用を利用しており, これらに基づいて生体は生命活動を行っている.

一般に共有結合はその結合エネルギーが約 4eV であるのに対し, イオン結合は 1eV, 水素結合は 0.2eV, van der Waals 力は 0.1eV 程度の大きさである. したがって非共有結合性分子間相互作用は共有結合よりも一桁から二桁小さい. しかし, これらの相互作用が複数集まって協同的に働くこと

により, 全体としては共有結合に匹敵するほどの構造形成力となりうる.

本稿では, これらの弱い分子間相互作用について解説する.

2. イオンと双極子

分子内あるいは分子間相互作用は共有結合性や非共有結合性にかかわらず, 究極的には全て, 電荷間の Coulomb 相互作用に基づくものである.

最も具体的な電荷の形をとる化学種はイオンであり, その電荷は $q=ze$ である (z はイオンの価数). イオンはその周りに球対称的に

$$\varphi_q(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r} \quad (1)$$

の電位を作る. 距離 r に反比例する.

次に具体的な電荷としては双極子 $p=ql$ がある. これは全体としては中性だが, 局部的に電荷 q と $-q$ とが距離 l だけ分離したもので, この双極子 p が作る電位は

$$\varphi_p(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p}{r^2} \cdot e_r = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p \cos \theta}{r^2} \quad (2)$$

となる. ここで θ は p 軸からの天頂角である. 距離 r^2 に反比例する (Fig.1).

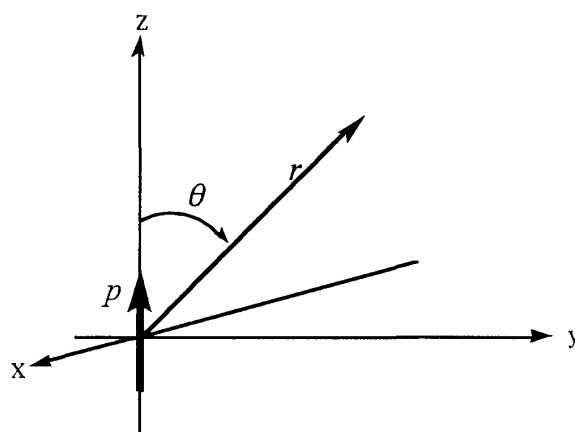


Fig.1 Radius r and zenith θ from dipole moment p

(1) イオン-イオン相互作用

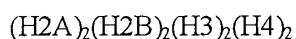
イオン q_1 とイオン q_2 の間に働く相互作用エネルギーは(1)式より

$$V_{qq} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r} \quad (3)$$

と表わされる。積 $q_1 q_2$ に比例する。この式は真空中のものであるが、溶媒などの媒体中ではその誘電率 $\epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r$ を用いなければならない。ここで ϵ_r は媒体の比誘電率であるが、水の様な極性が大きい媒体 ($\epsilon_r=80$) 中ではこの相互作用は弱まる。細胞液の様なイオン強度の大きな溶媒中でも Coulomb 相互作用は遮蔽されて小さくなる。逆に ethanol ($\epsilon_r=24.5$) や hexane ($\epsilon_r=1.88$) の中では相対的に大きくなる。イオン-イオン相互作用 1eV は共有結合 4eV の約 1/4 の大きさであるが、他の非共有結合性相互作用 0.1eV に比べれば 1 桁以上大きい。したがって、蛋白質の三次構造の形成に重要となる。

蛋白質中の C 末端や Asp, Glu の側鎖のカルボキシル基は中性水溶液中でイオン化し陰イオン anion となっている。一方、N 末端や Lys, Arg の側鎖のアミノ基は陽イオン cation となっている。したがってこれらアニオンとカチオン間でイオン-イオン相互作用する。例えば、加水分解酵素である α -chymotrypsin は3本のポリペプチド鎖で構成されているが、Cys の S-S 結合とともに N 末端 Ile の N^+H_3 基と別のペプチド鎖の Asp の $-COO^-$ 基間のイオン-イオン相互作用でそれぞれの鎖が結び付けられている¹⁾。

染色体ではヒストン八量体



の周囲を 200B の核酸が 1.65 回取り巻いているが、ヒストンは Arg や Lys などの正電荷に富みこれが核酸の負電荷とクーロン相互作用で引き合せて安定化している²⁾。

基質を磷酸化して活性化するには kinase を使う。磷酸基及び活性化エネルギーの供与は ATP が行う。その際、 Mg^{2+} または Mn^{2+} が必要である。 Mg^{2+} はその正電荷で ATP の負電荷を遮蔽して反応しやすくする³⁾。

イオン-イオン相互作用は、他の分子間相互作用よりも遠距離まで有効に作用するので、点電荷による静電場がアミノ酸側鎖の解離に影響したり、酵素反応の遷移状態を安定化し、反応を加速する効果も示す。例えば、細菌細胞壁を分解し、細菌を溶解する酵素である lysozyme はグリコシド結合を加水分解する触媒であるが、その反応中心ではカルボカチオン中間体にアスパラギン酸残基のカルボキシラートイオンが相互作用して反応遷移状態を安定化している⁴⁾。

(2) イオン-双極子相互作用

イオン q と双極子 p との間に働く相互作用 V_{pq} は(2)式に q をかけて

$$V_{pq} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{pq}{r^2} \cdot e_r = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{pq \cos \theta}{r^2} \quad (4)$$

と表わされる。積 pq に比例する。

真空中では Na^+ と Cl^- の間にクーロン引力が働き結晶を作るが、水溶液中では Na^+ と Cl^- それぞれのイオンの周囲に水分子が配向して水和している。水分子は H-O 結合の分極により $p=5.9 \times 10^{-30} \text{Cm}$ の大きな双極子モーメントを持つ。したがってイオンの水和ではイオン-双極子相互作用が大きく働いている⁵⁾。dimethyl sulfoxide ($p=13.5 \times 10^{-30} \text{Cm}$) や dimethylformamide ($p=10.8 \times 10^{-30} \text{Cm}$) などの有機極性溶媒もイオンに溶媒和する¹⁷⁾。

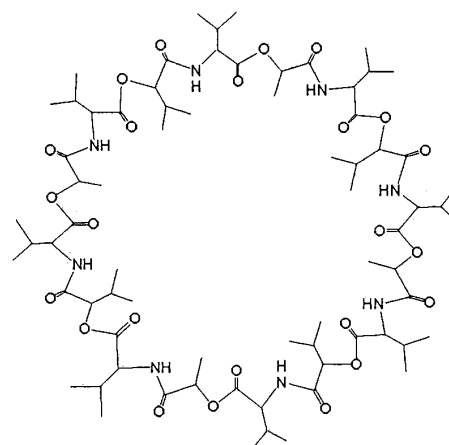


Fig.2 Structure of valinomycin

ionophore 抗生物質である valinomycin (Fig.2) は、アミノ酸環状十二量体であり、イオン-双極子相互作用により K^+ イオンを取り込み、膜を通過する carrier ionophore として働いている⁶⁾。

(3) 双極子-双極子相互作用

双極子 p_1 と双極子 p_2 との間には

$$V_{pp} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p_1(3\hat{P}_z - 1)p_2}{r^3} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r^3} (2\cos\theta_1\cos\theta_2 - \sin\theta_1\sin\theta_2\cos\varphi)$$

(5)

の相互作用が働く (Fig.3). $\hat{P}_z \equiv |z\rangle\langle z|$ は結合軸方向の射影演算子である. ここで p_1 と p_2 の内積が

$$p_1 \cdot p_2 = p_1 p_2 (\cos\theta_1\cos\theta_2 + \sin\theta_1\sin\theta_2\cos\varphi)$$

であることを用いた.

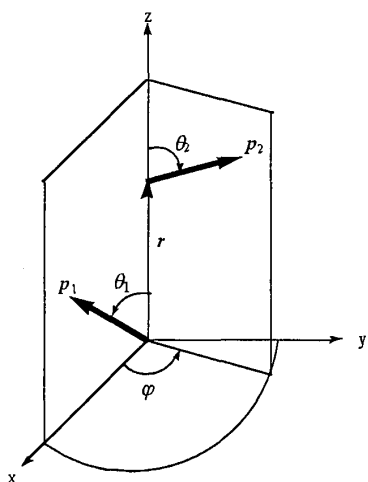


Fig.3 Dipole P_1 -dipole P_2 interaction with zeniths θ_1 and θ_2 and azimuth φ

式(5)は双極子が縦に head-to-tail に並んだとき ($\theta_1=\theta_2=0$) に最大値

$$V_{pp} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0 r^3} [p_1(3-1)p_2] = -\frac{1}{2\pi\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r^3}$$

(6)

をとる (Fig.4a). 横に反並行に並んだ場合 ($\theta_1=\theta_2=\pi/2, \varphi=\pi$) は相互作用が縦の場合の半分となり

$$V_{pp} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0 r^3} (0 - p_1 \cdot p_2) = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r^3}$$

(7)

である (Fig.4b).

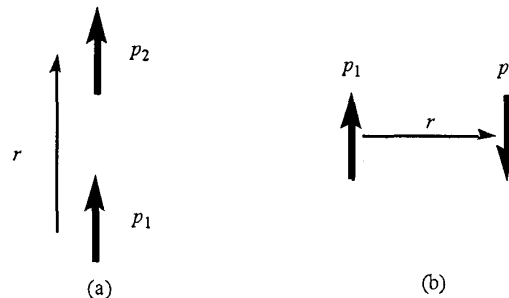


Fig.4 Dipole-dipole interaction

(a) parallel configuration, (b) anti-parallel configuration

これらの相互作用は一般に熱エネルギーよりも小さく、双極子はいずれも自由に回転している. したがって、熱回転による平均をとれば、Keesom の式

$$\langle V_{pp} \rangle = -\frac{2}{3kT} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p_1 p_2}{r^3} \right)^2$$

(8)

が得られ、その距離依存性は r の-6乗となる. これを配向力 orientation force という. 配向力は積 $p_1 p_2$ に比例する.

(4) イオン-誘起双極子相互作用

イオン q が作る電界は無極性分子 (分極率 α) を分極させて誘起双極子を作り、これと元のイオンとの間で相互作用する. このイオン-誘起双極子相互作用は

$$V_{q\alpha} = -\frac{\alpha}{2} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r^2} \right)^2$$

(9)

となり、距離 r^4 に逆比例する. 誘起させる側の q は二乗となり、誘起される側の α は一乗のみであるのは、 $p \propto \alpha q$ と q とが相互作用するからである. すなわち、積 αq^2 に比例する.

(5) 双極子-誘起双極子相互作用

無極性分子 (分極率 α) に永久双極子 p を持つ

分子が近づくと、無極性分子は前節と同じく極性分子の作る電界により分極して双極子が誘起される。この無極性分子の誘起双極子が極性分子の双極子と相互作用する。その大きさは

$$V_{p\alpha} = -\alpha \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{p}{r^3} \right)^2 \quad (10)$$

となる。これを双極子-誘起双極子相互作用、または誘起力 induction force という。ここでも誘起させる側は p^2 、される側は α の依存性であり、誘起力は積 αp^2 に比例する。

(6) 分散力

分子の中の電子は、たとえその状態が定常状態にあり電子雲に時間的変化がなくても、実際には電子は動いている。従って各瞬間を見れば無極性分子であっても双極子を生じている。ただ、時間平均すれば 0 になるだけである。この点で前述した熱回轉双極子と似ている。この瞬間的雙極子が近傍の無極性分子や原子を分極させ双極子を誘起する。こうして形成された誘起双極子間の相互作用を誘起双極子-誘起双極子相互作用、または分散力 dispersion force という。これはロンドン London の式で近似され、積 $\alpha^1 \alpha^2$ に比例する。

$$V_{\alpha\alpha} = -\frac{3}{2} I \frac{1}{(4\pi\epsilon_0)^2} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{r^6} \quad (11)$$

ここで $I = (I_1^{-1} + I_2^{-1})^{-1}$ はイオン化エネルギーの指標である。

分散力は遠距離では殆ど作用せず、近接した時にのみ引力が働く。例えば、希ガスのアルゴン同士でも 3 Å に近づけばエネルギーは -0.04 eV 程度となる。

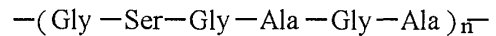
(7) ファンデルワールス力

以上の中性分子間に働く 3 つの力、すなわち Keesom の配向力 V_{pp} 、誘起力 $V_{p\alpha}$ 、London の分散力 $V_{\alpha\alpha}$ はいずれも r^{-6} の距離依存性を示す。従ってこの 3 つを合わせて van der Waals 力という。van der Waals 力に対するこの 3 つの力の寄与は意外にも分散力 $V_{\alpha\alpha}$ が最も大きい。例えば、HCl 同士

が 3 Å の距離にあるとき分散力が -0.1 eV であるのに対して、配向力は -0.06 eV である。

r^{-6} に比例する van der Waals 力は他の相互作用エネルギーと比べ極めて小さい。しかし、例えば蛋白質では多くの箇所最適距離に近づくことにより van der Waals 相互作用が協同して働き、分子全体としてはかなり大きな力となるため、特定の構造を保持する一因となっている。

絹フィブロインは



の逆平行 β -シートを作っているが、その片面は Gly のみが、他面は Ser, Ala のみが突き出しており、鎖間に van der Waals 力が有効に働いている¹⁰⁾。

3. 水素結合

水素原子 H と共有結合している電気陰性な原子 A はその共有結合電子対を引きつけているため、水素原子は電子密度が小さくなって正に荷電し、結合 A-H は分極している。この結合 A-H に孤立電子対を持つ電気陰性な原子 B が近づくと、強く相互作用し、水素原子を介する分子間結合 A-H...B を形成する。これを水素結合 hydrogen bond という。A, B には酸素 O や窒素 N が頻見せられる。

水素結合 O-H...O における O-H 間距離は 0.1 nm, H...O 間は 0.18 nm であり、O と H の van der Waals 半径の和 0.27 nm よりも小さくなっており、水素結合の存在を裏付けている。

水素結合は一種の σ 結合なので、明確な結合方向性を示し、単なる r 依存性ではない。水素結合を形成している 3 つの原子 A-H...B が直線上に並ばなければならない。

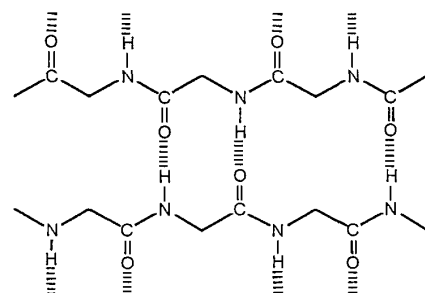


Fig.5 Hydrogen bond in β pleated sheet

水素結合のエネルギーは約 0.2eV で、水分子の H-O の共有結合エネルギー 5eV よりも 1 桁小さい。しかし van der Waals 力に比べれば 1 桁~2 桁大きな値を持つ。この性質は蛋白質の立体構造の保持や分子認識における分子の配置の制御に重要である。例えば、蛋白質に見られる α -ヘリックスや β -シート構造 (Fig.5), DNA 二重螺旋構造における adenine A-thymine T 二重水素結合 (Fig.6a), guanine G-cytosine C 三重水素結合 (Fig.6b) はそのよい例である。

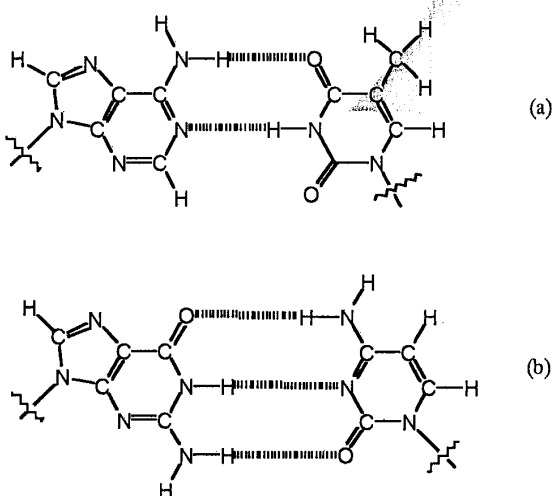


Fig.6 Hydrogen bond in DNA double helix

(a) A-T base pair, (b) C-G base pair

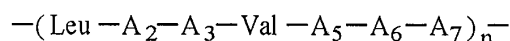
4. 疎水性効果

疎水性効果 hydrophobic effect とは、水中で疎水性分子が会合する相互作用をいう。疎水性分子が入る前の水中では水分子が互いに水素結合することでエンタルピー的に安定であるが、この中に疎水性分子が分け入ると、疎水性分子の周辺に存在する水分子は水素結合が作れず、不安定になる。そこで水分子は再配向することによって強い氷殻構造を作り安定化しようとする。しかし、この安定化の過程でエンタルピー的に有利になっても水分子の運動の自由度が下がるためエントロピー的には不利となる。そのため、全体的には自由エネルギー変化が正となり不安定となる。

そこで、疎水性分子は水分子との接触領域がなるべく小さくなる様に疎水性分子同士が会合する。この会合では見かけ上、疎水性分子間に引力が働

いているように見えるが、実際は疎水性分子が水媒体から弾き出されて会合しているのである。つまり、この相互作用は疎水性分子間に直接引力が生じているのではなく水分子間の水素結合によって間接的に生じた引力である。

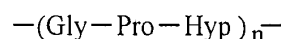
leucine zipper は 2 本の 8 巻 α -ヘリックスが平行に二量化し、1/4 巻の左巻コイルドコイルを形成したものである。この α -ヘリックスの構造は



の様に 7 残基周期で Leu と Val が繰り返され、 α -ヘリックスの 1 側面に Leu と Val とが並ぶ。したがって α -ヘリックスの側面に疎水性領域が縦に走り、その部分で疎水結合を作りジッパーを形成する⁷⁾。

哺乳類の α -ケラチンもやはり α -ヘリックス構造をとりロイシンジッパーと同様 7 残基反復構造によって 2 つの α -ヘリックスが疎水効果でコイルドコイルを巻いている。さらに Cys 残基がジスルフィド結合を形成して隣接するポリペプチド鎖を架橋し、爪や角などを作る⁸⁾。

コラーゲン中の 1 本のポリペプチド分子は



の単調な繰り返しで 3 残基 1 回転の左巻ヘリックス構造をとる。これが 3 本左巻に Gly 部を内部にして寄り合せて右巻三重螺旋構造をとる。3 本のポリペプチド鎖間は密接しており、その接触部分には疎水性効果が働き三重螺旋構造を安定化している⁹⁾。

5. おわりに

結合エネルギーには色々な大きさがある。最もエネルギーの大きい共有結合は分子内連結を作る。水素結合は分子内で働いて分子の形態を決めたり、分子間で働いて相互認識をしたりする。弱いが普遍的な引力として van der Waals 力がある。これは r^6 に比例する方向性に無関係の力で、分散力、配向力、誘起力よりなる。イオンとイオンの間やイオンと双極子との間にはクーロン相互作用が働

くが、これと相補的なものとして疎水性効果がある。

この様な様々の桁の違う大きさの結合や相互作用があるということは、これに相応したそれぞれの階層が生じうることを意味する。原子、低分子、単量体、多量体高分子、モチーフ、サブドメインなどの階層は、どの強さの結合までを維持して離合集散をするのかが、その最小維持単位を決めており、高次の構造での弱い相互作用が重要な役割を果たす所以となっている。

酵素の基質結合部位と基質との選択的結合による酵素基質複合体の形成には、基質結合部位と基質間の疎水効果と分散力が働いている。酵素の極性官能基と基質間では水素結合やクーロン相互作用による厳密な認識が行われる。さらにこれら相互作用は誘電率の小さな疎水性の環境の中で有効に機能している。この様に酵素の機能発現にはこれら分子間に働く弱い相互作用が関わっている。分子間相互作用は生命を維持するためにはまことに重要なものである。

<参考文献>

1. D.Voet *et al*, "Fundamentals of Biochemistry", John Wiley & Sons, Inc., p.217, 1999.
2. *idem. ibid.*, p. 516.
3. *idem. ibid.*, p. 258.
4. *idem. ibid.*, p. 208.
5. *idem. ibid.*, p. 17.
6. *idem. ibid.*, p. 182.
7. *idem. ibid.*, pp. 513-514.
8. *idem. ibid.*, p. 87.
9. *idem. ibid.*, pp. 89-90.
10. *idem. ibid.*, p. 88.
11. W. Atkins, "PHYSICAL CHEMISTRY, Fourth Edition", Oxford University, 1990.
12. 西尾元宏「有機化学のための分子間力入門」講談社サイエンティフィク, 2000.
13. G.A. Jeffrey, "An Introduction to Hydrogen Bonding", Oxford University Press, 1997.
14. H. Lodish *et al*, "Molecular Cell Biology, 3rd ed", Scientific American Books, 1995
15. 妹尾学, 荒木孝二, 大月穰「超分子化学」東京化学同人, 1998.
16. 築部浩「分子認識化学—超分子へのアプローチ」三共出版, 1997.
17. 篠田耕三「合成と溶解のための溶媒」丸善株式会社, p.54, 1969.