蛋白質の選択的溶媒和の熱力学

広島大学大学院理学研究科　月向 邦彦

共溶媒系における蛋白質の選択的溶媒和については，半世紀にわたって理論・実験両面から多くの研究がなされてきたが，水の構造の複雑さもあり，選択的溶媒和の機構や熱力学的意味については必ずしも十分に理解されていない。ここでは，選択的溶媒和の熱力学とその意味・機構について整理し，構造安定性との関係について述べる。

水，蛋白質，添加物をそれぞれ成分 1，2，3 とすると，蛋白質と成分 3 との選択的溶媒和（相互作用）のパラメータ ξ_3 は$(\partial m_3/\partial m_2)_{T,u1,u3}$ と定義される。ここで，T は温度，μ_i は成分 i の化学ポテンシャル，m_i は水 1000 g 当たりのモル数で表した成分 i の濃度である。このパラメータは，バルク溶媒中での溶媒組成を基準として，蛋白質近傍でどの成分が過剰に存在しているかを示したものであり，水および添加物の実際の結合量 B_1 および B_3 との間に次の関係が成り立つ [1,2]。

$$\xi_3 = (\partial m_3/\partial m_2)_{T,u1,u3} = B_3 - B_1 (m_3/m_1)$$

添加物が選択的に結合する場合は$\xi_3 > 0$，水が選択的に結合（選択的水和）する系では$\xi_3 < 0$，溶媒和層の溶媒組成がバルク中の組成と変わらない場合は $\xi_3 = 0$ となる。ξ_3 は蛋白質溶液の密度，屈折率，蒸気圧などを精密に測定することにより実験的に決定することができるが，実際の結合量 B_1 および B_3 を別々に求めることは一般に難しい。これまで，多くの蛋白質－混合溶媒系についてξ_3 が測定されており，尿素や塩酸グアニジンなどの変性剤は選択的結合を，逆に，ポリオールや糖などの変性防止剤，塩析作用をもつ塩類や，結晶化剤であるポリエチレングリコールなどは選択的水和を引き起こすことが知られている。

選択的結合は，蛋白質と添加物の高い親和性の結果として理解できるが，選択的水和の機構は必ずしも単純でない。塩類や糖，ポリオールなどによる選択的水和は，主として蛋白質の疎水表面から，これらの物質が局所的に排斥（塩析）された結果と見なすことができる。これは添加物と蛋白質表面のアミノ酸残基との親和性の違いに起因するものであり，共溶媒中におけるアミノ酸の溶解度（アミノ酸側鎖の移相熱力学データ）から評価できる。これ以外に，蛋白質表面の特性に依存しない要因として，排除体積効果（steric exclusion principle）と表面張力効果（Gibbs の吸着理論）が考えられる。選択的水和は，これら

の要因が複合的に作用した結果であり，それぞれの寄与を分離して評価することは難しい。

選択的溶媒和は蛋白質の化学ポテンシャルを決定し，溶解性をはじめ，構造の安定性や分子間相互作用，機能制御など，蛋白質溶液のあらゆる熱力学的性質に影響を及ぼしている。蛋白質の化学ポテンシャルは，添加物が選択的に結合する系では減少し，逆に，選択的水和の起こる系では増加するため，それぞれ蛋白質と溶媒との接触面積を増加，減少する方向に平衡をシフトすることが一般に期待される。しかし，添加物が平衡反応をどちらにシフトするかは，反応物と生成物の選択的溶媒和の差によって決定されており，反応前後の蛋白質表面の特性に依存している。糖やポリオールよる蛋白質の構造安定化は，変性により疎水性残基の露出にともない，選択的水和が増加（疎水性相互作用が強化）した結果として説明できる[3)]。

蛋白質の選択的溶媒和は溶液化学の基礎としてだけでなく，応用面においても重要である。選択的溶媒和の機構をより詳細に理解するためには，温度（熱容量）や圧力（体積・圧縮率）の影響についての情報をもっと蓄積し、新たな溶液理論からの取り組みが必要であろう。

[参考文献]

1）月向邦彦：タンパク質の選択的溶媒和。「水と生命－熱力学から生理学へ」（永山国昭編），共立出版，pp. 66-78 (2000).

2）月向邦彦：タンパク質－水（タンパク質－水－添加物系での相互作用）。化学と生物　22, 466-471 (1984).

3）月向邦彦：蛋白質は糖やポリオールの存在下でなぜ安定か。蛋白質・核酸・酵素　30,1115-1126 (1985).