



生体ナノマシンと熱力学

長岡技術科学大学 生物系 城所 俊一



今年のFIFA ワールドカップ南アフリカ大会は、スタジアムに渦巻くブブゼラの音とともに、日本チームの予想外の活躍と、たこのパウルの勝敗予言のニュースが記憶に新しい。サッカーの勝敗はさておいても、未来を知りたい、将来起きることを確実に予測したいという人間の欲求は、科学技術の発展の大きな原動力となる。

気象現象や生命・病気などの、多様で多数の要素が複雑に関係する現象については、昔は超自然的な力が支配すると信じられていた。現在では、このような複雑な系についても、将来を予測できるモデルが必要となってきた。自然界の真の姿は知ることができないにしても、真理に近づくことで、より確実に将来を予測することができるようになるはずである。

表題の「生体ナノマシン」とは、生物の長い進化の過程で作られてきた、ナノメートルの大きさを持つ機能分子のことを指す。たとえば、アミノ酸がつながってできた一本のひもである蛋白質分子は、溶液中で決められた空間配置を取り、決められた分子機能を果たす。よく調べてみると、どうも生体ナノマシンの特徴は、その構造やエネルギーが大きな揺らぎを持つことにあるようだ。そして、分子内部の相互作用はもちろんのこと、周囲の多数の水分子やイオンなどの様々な相互作用がこの性質と密接に関係する。

このような複雑な実際の姿とは対照的に、生体ナノマシンの立体構造形成過程やその熱力学的な安定性・分子機能などは、小数の巨視的な状態とその熱力学パラメーターで記述できることが知られている。このような「秩序」が存在するために、非常に複雑な現象を、熱力学に基づいた簡単なモデルではほぼ完璧に記述することができる。また、ある場合には、未知の溶媒条件での物性(安定性や分子機能)を予言可能である。すなわち、既知の熱力学的な実験結果に基づいて、ある程度の溶媒条件の外挿や内挿が許されるのである。

実は、私が大学院生のときに取り組んだテーマは、蛋白質の立体構造転移が何個の巨視的な状態で記述できるか、また、これらの熱力学関数はどのように評価されるか、というものだった。最初は、溶媒条件による立体構造変化を分光学的な方法を使って詳細に調べていたが、熱測定を用いると、小数の巨視的な状態だけで記述されるのが証明できてしまうことがわかった。それまでは紙の上の知識でしかなかった熱力学が、実体として目の前に存在している感動を味わったことを覚えている。最近では、この四半世紀の

熱量計の精度や再現性の向上によって、以前はベースラインの中に隠れて見えなかった新たな巨視的な状態を発見することができた。測定精度の向上により、真理のベールを一枚めくることができたような気がしている。

大学から民間の研究所に異動して開始したのが、産業用酵素の高活性化をめざした分子設計だった。酵素活性については、生化学の教科書を片手に研究を始めた。実際に測定してみると、一見複雑な酵素反応も、やはり少数の巨視的な状態とパラメーターで測定データが見事に説明できることがわかった。次の段階は、天然の酵素を超える高い活性を持つ酵素を設計することである。まず、活性を決めている物理的パラメーターを選ぶ。次にそれに影響を与える設計(アミノ酸配列の設計)を行うことで、酵素活性の変化を予測した。のちに「物理的摂動法」と名付けたこの方法は、着実に酵素活性をあげることができることがわかった。幸運にも恵まれ、最終的には、3カ所のアミノ酸を置換するだけで、目的の触媒反応速度を天然の酵素の10倍にまで高めることに成功した。同時に、これらの酵素反応速度の評価を通して、熱測定法のダイナミックな使い方の重要性に気がついた。そして、酵素反応に伴って観測される発熱の時間経過が少数の熱力学パラメーターで見事に表されることに感激した。

その後、大学に戻って、熱測定法にじっくりと向き合う機会が再び巡ってきた。温度や溶媒組成の変化だけでなく、圧力変化に対する熱応答を測定する圧力摂動熱量測定法が可能となり、生体ナノマシンの部分体積について詳細な情報が得られるようになった。また、遅ればせながら、滴定熱量測定を用いた分子間相互作用の測定を開始した。いざ始めてみると、生体にとって重要な、特異的だが弱い結合を確実に測定できる熱測定法が無いことに気がついた。さらに、不可逆な熱転移を示す蛋白質の解析法の開発など、まだまだ発展させなければならない課題が残されていることを痛感している。

熱力学の醍醐味は、少数の重要な熱力学パラメーターを駆使して予測をし、それを実験で確かめることにあるように感じている。幸いにも私は、この醍醐味を味わうのにぴったりな対象と巡り会えたようである。生体ナノマシンを自由自在に使いこなせる日を夢見て、まだまだ悪戦苦闘の毎日を楽しめそうだ。