

「特異性」－初心に還る－

巻／頭／言

定年を間近に控えて今更「初心に還る」と言っても手遅れかもしれないが、超遠心分析や光散乱の仕事を少し続けることが出来そうなのと、PDB など、データベースを使った仕事ができないか、などと考えると、ここで初心に還るのも悪くない気がする。

自分にとってこれまで、それほど真剣に向き合ってきた訳ではないものの、常に通奏低音のように頭のどこかで響き続けてきたのが相互作用の「特異性」だ。学生時代に、高濃度の BSA 存在下でも、ヘモシアニンがちゃんと自己会合するのを見て驚いたことがある。非特異的な相互作用が少しでもあれば、それが高濃度に存在していたら特異的な相互作用の邪魔をするのではないか、と思ったのである。クラウディングの研究が盛んな今、クラウド存在下では特異的な相互作用が促進されるのが一般的なことのようなので、それを知っていたら驚かなかったかもしれない。「相互作用の特異性ってすごい！」という印象が強く残り、それが今でも続いている。重要な特異的な相互作用は強すぎたはいけない。解離会合が必須のこともあれば、ヘモグロビンのようにアロステリックな性質がサブユニット間の「滑り」に依存しているものもある。相互作用が強すぎたらそういう反応は起こらないからだ。

進化の過程では、蛋白質が特異的な相互作用を獲得することによって進化が加速されてきたと考えられる。抗原-抗体反応の多様性解明には長い歴史があるが、特異性の分子基盤についてはどれほど理解が進んだだろうか？蛋白質間相互作用は誘導適合 (induced-fit) を伴うとはいえ、特異性は基本的には鍵と鍵穴、即ち分子表面の相補的な構造とその物理化学的な性質に依存していると言えそうだ。それでは、天然変性蛋白質のターゲット分子への結合はどのようにして起こるのだろうか。興味がそそられる。最近、創薬の分野では SBDD (Structure-Based Drug Design) が盛んだが、このような分野でも「特異性」の分子基盤が重要であることに違いはない。

有坂文雄, Fumio ARISAKA
東京工業大学大学院生命理工学研究科, 教授