

大有機化学

第二十一卷

天然高分子化合物III

大有機化学

21

天然高分子化合物 III

小竹無二雄監修

朝倉書店

序

科学全般についていえることなのであろうが、戦前のわが国の化学、わけでも有機化学は、先輩の人々の異常な精進と教知によって世界の檣舞台に登場して見劣りしないまでになっておったのである。それが思いあがって戦争の渦中に没入して、各国の文化から目も耳も完全に蔽われ結局は一人のこのこされる破目に立入ってしまったのである。ちょうど先輩達が丹精に丹精をつんで育てた花のすでに蕾もすくすくとのび始めたのを、不心得にも雪や霜にあてて蕾ばかりか葉も茎も萎えしぼませてしまったのに似ており、一時は最早枯れて再生は不可能と思ひあきらめた人さえ少なかったのである。いや今度の場合はとり残されたというばかりでなく、この十年余りの鎖国の中に外国の有機化学は言葉にも想像にも絶した空前の進歩と発展をしたのであって、戦後の数年の間は外国の文献を手に入れ、これを人に先んじて読むことに優越感をもつ人が多かったほどで、これすら無理からぬことに思われて来たのである。

しかし幸なことに苦難に堪えうる国民性からか、あるいは若い学徒のたゆまぬ努力と学問に対する愛着の心からか、恐らくはこの双方からであろうがここ数年は着々と恢復の域にむかい立派な研究が続々と完成されて、再び花咲く春がまたれるまでになってきておる。とはいってもそのそうでなくてさえ、言葉の上での負担に喘いでおるところへ、学制の変革はこの負担を倍にも三倍にも大きくして、これからの進歩は別としても、この十五年ばかりの各国の文献を整理してなどということは研究の片手間では到底なしうる事柄ではなくなってしまっておるのである。この点を解決するにはいかなる困難を排しても、できるだけ詳細な、少くとも重要な事柄や性質を洩れなく記載した邦書を刊行するよりほかに途がない。

幸い戦後はもはや戦前のような独善主義ではこれからの科学の進歩に追隨

することができないという自覚が醒め、一方六十年の科学的訓練がわが国の科学者の心身を成長させたので、学界に明朗な協調の精神がみなぎり、各方面の研究者が一つになって母国の有機化学の確立と発展のために、この困難を克服しようとする気運が勃興して来た。わが国の有機化学のためには、まことに悦びにたえぬことである。このように、ちょうど溶液が自然に濃度を増して来て、ついに過飽和の状態にまでなって来ておったところへ、偶然私が一片の種を投じたため一度に結晶にかたまつたとも思えるように、この大有機化学の刊行が決行されることになったのである。その編集の形式などに従来のしきたりとは幾分違うところがあり、見る人々によっては奇異の感を抱かれるかもしれないが、これは編集委員の非常な熱意と検討の結果であっていくらか理想に走った傾もあるが、諒としていただきたいと思う。またほとんど日本の有機化学界を総動員しての仕事なのでずい分注意をしては来たが、重複や誤植もさげえないと思う。この点は諸賢の御厚意によって補正して行きたいと考えておる。御叱正をいただくことができれば幸甚である。

昭和32年5月

小 竹 無 二 雄

第 21 卷 天然高分子化合物 Ⅲ

執 筆 者

あか ぼり し ろう 大阪大学蛋白質研究所
赤 堀 四 郎 教授(所長), 理学博士

お ぎわ ひとし 東京医科歯科大学
小 沢 均

はな ふさ ひでさぶろう 大阪大学微生物研究所
花 房 秀三郎

い せ むら とし せう 大阪大学蛋白質研究所
伊 勢 村 寿三 教授, 理学博士

なり た こう せう 大阪大学蛋白質研究所
成 田 耕 造 教授, 理学博士

おお おわ けん じ 大阪大学理学部
大 川 乾 次

しば つ 夫 大阪大学理学部 講師
芝 哲

おお たに しよう へい 大阪市立大学医学部
大 谷 象 平 教授, 医学博士

とひ た とおる 東京大学教養学部
飛 田 亨

と た ひろ こ 大阪大学理学部
戸 田 弘 子

きく ち ご ろう 東北大学医学部 教授,
菊 地 吾 郎 医学博士

かじ た あき ひこ 日本医科大学, 医学博士
梶 田 昭 彦

おお つか ひで お 塩野義製薬研究所
大 塚 英 夫

ひら い ひで まつ 東京大学医学部 教授,
平 井 秀 松 医学博士

さくら い よし と 東京大学農学部 教授,
桜 井 芳 人 農学博士

やす なが たかし 農林省食糧研究所
安 永 隆

わた なべ とく じ 農林省食糧研究所
渡 辺 篤 二

ふじ ささ まさ お 東京大学農学部 助教授,
藤 巻 正 生 農学博士

まる やさ こう さく 東京大学教養学部,
丸 山 工 作 理学博士

なが い ゆたか 東京大学理学部
永 井 裕

あん どう とし お 東京大学理学部 教授,
安 藤 鋭 郎 理学博士

やま ひら ゆう いち 九州大学医学部 教授,
山 村 雄 一 医学博士

おく まさ む 神戸大学工学部 教授,
奥 正 巳 農学博士

(執筆順)

装 幀 原 弘

頁	所 在	誤	正
7 9	上から3行 表2.1中 ヒスチジンの構造式	数十万 $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \text{NH} \quad \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	数百万 $\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \text{NH} \quad \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
19	下から4行	緩衝液の濃度	緩衝液の温度
23	上から1行	23 モル	23 個
	上から2行	23±1 モル	23±1 個
80	脚注4)	Methods in.....	Methods of.....
81	脚注3)	Methods in.....	Methods of.....
83	図5.3説明	時間的变化 ⁵⁾	時間的变化 ⁵⁾
94	下の図	X-NH ₂ —	X-NH—
96	脚注4)	J.-F. Perrière,	J.-F. Pechère,
102	下から5行	...GluNH ₂ ... 33	...Glu... 33
114	下から9行	ア—リル化	アリール化
118	下から8行	O—ヨードソ安息香酸	o—ヨードソ安息香酸
119	下から9行	—Asp. Ser. Gly. Glu—	—Gly. Asp. Ser. Gly—
	下から8行	—Asp. Ser. Gly. [Glu, Ala]—	—Gly. Asp. Ser. Gly. [Glu, Ala]—
131	脚注1)	W. J. Le. Quesne,	W. J. Leaesne,
141	上から12行	起すことからでも	起すことからでも
	下から2行	N-α-トリチル-, ...ジトリチルヒスチジンエステル	削除 ...ジトリチルヒスチジン
143	上から7行	Wood,	Woods,
147	上から2行 (反応式中)	酸無水物法 ↓	酸無水物法 ↓
163	中央の反応式中	↓ + H ₂ N—CH—CO ₂ R"	↓ + H ₂ N— $\overset{\text{R}_1}{\text{CH}}$ —CO ₂ R"
170	上から1行	てれた ¹⁾ .	れた ¹⁾ .
193	下から3行	矢印の向きを全部逆にする.	
200	上から1行	にによって	によって
205	上から14行	アクチマイシン C ₃	アクチノマイシン C ₃
208	上から1行	(echiomycin) ¹⁾	(echinomycin) ¹⁾
233	表9.8中	N末端残基	N末端残基
243	下から3行	1~6, および4~5	I~VI, およびIV~V
244	脚注7)	E. Ohlsson	E. Ohlsson
245	上から14行	アミラーゼでも	アミラーゼも
249	下から1行	Berkord	Beckord
253	表注3行	5300	53000
254	上から3行	サイマイモ	サツマイモ

大有機化学編集委員

井 本 稔	大阪市立大学教授・工学博士
久 保 田 尚 志	大阪市立大学教授・理学博士
後 藤 良 造	京 都 大 学 教 授・理学博士
目 武 雄	大阪市立大学教授・理学博士
島 村 修	東 京 大 学 教 授・理学博士
湯 川 泰 秀	大 阪 大 学 教 授・理学博士

(五十音順)

目 次

タンパク質およびポリペプチド

1. 緒 論	1
2. 分析および組成	7
2.1 緒 言	7
2.2 タンパク質を構成するアミノ酸	7
2.3 タンパク質の分析	12
2.4 アミノ酸の分析	16
2.5 タンパク質のアミノ酸分析	21
3. タンパク質の分類および精製	27
3.1 タンパク質の分類	27
3.2 タンパク質の精製	27
4. タンパク質の物理化学および高次構造	45
4.1 分子量とその測定	45
4.2 タンパク質の構造と光学的性質	52
4.3 電気的性質と溶解度	62
4.4 変 性	69
5. タンパク質の化学構造	76
5.1 ま え が き	76
5.2 末端基および末端ペプチドの決定	77
5.3 末端分析結果の解析	88
5.4 ペプチド鎖間および鎖内結合の分解法	95
5.5 ペプチドの分別法	108
5.6 化学的修飾	109
6. ペプチドの合成	122
6.1 序 論	122
6.2 ペプチド合成法の原理	123
6.3 アミノ基の保護	124

6.4	カルボキシル基の保護	135
6.5	多官能基を有するアミノ酸の保護	137
6.6	ペプチド結合の形成反応	149
7.	天然ペプチド	168
7.1	植物性天然ペプチド	168
7.2	動物性天然ペプチド	180
7.3	生細胞中の天然ペプチド	185
8.	ペプチド性抗生物質	190
8.1	真性細菌の産生するペプチド	190
8.2	カビ類の産生する抗菌性ペプチド	197
8.3	放線状菌の産生する抗菌性ペプチド	201
9.	酵素タンパク質	209
9.1	生物体における酵素の意義	209
9.2	タンパク質としての酵素	209
9.3	命名法および分類	210
9.4	酵素の精製および純度検定	215
9.5	酵素作用機構	216
9.6	補助因子	218
9.7	抑制剤	220
9.8	酵素の特異性	221
9.9	酵素の構造と活性	222
9.10	ペプシンおよびペプシノーゲン	225
9.11	トリプシンおよびトリプシノーゲン	229
9.12	キモトリプシンおよびキモトリプシノーゲン	234
9.13	リボヌクレアーゼ	240
9.14	アミラーゼ	244
10.	ヘムタンパク質	256
10.1	ヘムタンパク質の一般構造	256
10.2	ヘモグロビン類	258
10.3	カタラーゼとペルオキシダーゼ	287

10.4	チトクローム類	291
11.	ホルモンタンパク質	302
11.1	脳下垂体前葉ホルモン	302
11.2	脳下垂体後葉ホルモン	312
11.3	メラニン細胞刺激ホルモン	318
11.4	甲状腺ホルモン	321
11.5	ハイパーテンシン (アンジオトニン)	325
12.	血漿タンパク質	328
12.1	序 論	328
12.2	血漿タンパク質分画法	328
12.3	血漿アルブミン	338
12.4	抗体グロブリン	341
12.5	血漿リポタンパク質	346
12.6	血清糖タンパク質	348
12.7	血液凝固	351
12.8	そのほかの血漿タンパク質	353
13.	種子タンパク質	356
13.1	コムギタンパク質	356
13.2	ダイズタンパク質	368
14.	牛乳タンパク質	377
14.1	カゼイン	378
14.2	乳清タンパク質	384
14.3	リポタンパク質	387
15.	卵タンパク質	388
15.1	卵	388
15.2	卵 白	388
15.3	卵 黄	400
16.	筋タンパク質	406
16.1	ミオシン	406
16.2	コラーゲン	416

17. 核タンパク質	428
17.1 まえがき	428
17.2 ヌクレオプロタミンおよびプロタミン	430
17.3 ヌクレオヒストンおよびヒストン	453
17.4 ほかの核タンパク質	469
18. リポタンパク質	489
18.1 緒 言	489
18.2 リポタンパク質総論	489
18.3 血漿(清)のリポタンパク質	492
18.4 トロンボプラスチン	497
18.5 動物組織のプロテオリピド	498
18.6 細胞分画中のリポタンパク質	500
18.7 リポペプチド	504
18.8 結核菌のプロテオリピド	505
18.9 クロロフィルリポタンパク質	506
18.10 合成リポタンパク質	506
19. 繊維状タンパク質	512
19.1 絹糸タンパク質	512
19.2 羊毛タンパク質	531
索 引	555

タンパク質およびポリペプチド

1. 緒 論*

タンパク質は生細胞の原形質にふくまれている重要成分であると同時に、われわれにとって最も重要な栄養素の一種である。また動物体の構成保護物質である毛髪、皮膚、爪なども水に不溶のタンパク質であるが、天然絹糸もタンパク質の一種である。このようにタンパク質はわれわれの日常生活にとって大切な物質であるが、さらに一層重要なことは、タンパク質はあらゆる生物の生命現象と直接に結びついていることである。それにもかかわらずタンパク質の有機化学は低分子天然物の有機化学に比して非常におくれているといふことができる。

タンパク質の有機化学が E. Fisher の研究以後第二次大戦前まではあまり進歩しなかった理由は、これを研究する有機化学者が少なかったことにもよるが、またタンパク質が非常に高分子の物質であること、動植物体のなかには多数の種類のタンパク質がふくまれている、そのおのおのを純粋に分離することが非常に困難であったことも一つの大きな原因である。ところが、クロマトグラフィーや電気泳動法の発展によってタンパク質のみならず、その構成成分であるアミノ酸やポリペプチドの混合物など従来分離精製のほとんど不可能に近かったものがそれぞれ単離定量することができるようになって、大戦後の 15 年間にタンパク質有機化学の急速な進歩が促されたのである。

タンパク質は国際的な言葉として “Protein” とよばれているが、いまから 100 年ほど前オランダの生理化学者 Mulder が、すべての生体は窒素の含量のほぼ一定の複雑な物質すなわち、タンパク質をふくんでいることをみだし、これが生命現象にとって重要な役割をもっているに違いないと考え、これを “Protein” と名づけた。Protein はギリシャ語に由来する「第一人者」というような意味である。

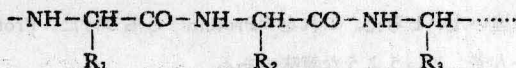
他方において、あらゆる生体は必ず酵素をもっている。生体内で行なわれるすべての物質代謝は、この酵素の作用に支配されているものであるが、物質としての酵素の本体は長

* 執筆担当 赤堀四郎。

い間不明であった。ところが1926年アメリカの J. Sumner がはじめてナタマメのウレアーゼ（尿素をアンモニアと炭酸に分解する酵素）を純粋な結晶としてとりだすことに成功した。この結晶ウレアーゼはグロブリン性のタンパク質であることがその後確かめられた。つづいて Northrop や Kunitz によってペプシン、トリプシン、トリプシノーゲン、キモトリプシン、キモトリプシノーゲンなどが相ついで結晶化され、また最近には種々のチトクローム c やペルオキシダーゼが結晶性のヘムタンパク質として分離されるにいたった。こうして現在までに100種類以上の酵素がいずれもタンパク質であることが証明されたのである。したがって、われわれは確信をもって「酵素はタンパク質である」ということができるのである。

酵素はいうまでもなく非常に特異性のはっきりした強力な触媒であって、その機能からみても「最も簡単な生物」といってもよいような物質である。このような生物に近い性質がタンパク質の特異な構造体に宿されるということは、生物学的にも、また化学的にもきわめて重要でかつ興味深いことといわねばならない。現在までに知られているタンパク質には、もちろん酵素作用をもっていないと考えられるものも多い。卵アルブミン、血清タンパク質、種々の種子タンパク質などがそうである。しかしこれらのタンパク質も何らかの未知の酵素作用をもっているのかも知れない。すべての原形質タンパク質は酵素であると考える方が適当であろう。あるいはそれ自身酵素でなくても、環境に応じて容易に酵素に変化し得るものも少なくないと思われる。もっとも皮膚や毛髪のタンパク質は生体を物理的に保護する役目をもっているものであるから、おそらく酵素作用はもっていないであろう。

タンパク質を完全に加水分解すれば約20種類のアミノ酸の混合物になる。また加水分解の進行にともなってカルボキシル基とアミノ基が常に等しいモル比で増加する。他方合成したポリペプチドのあるものはタンパク質消化酵素でタンパク質と同じように分解をうけることなどの事実にもとづいて、E. Fisher がタンパク質は次式であらわすようなポリペプチドであるとの説をたてたことは有名である。



その後1920年代になって、天然タンパク質についてはペプチド結合以外に別な結合状態、たとえばジケトピペラジンのようなものが相当に多いのではないかとの疑問がたされたこともあったが、これは結局誤りであって、現在ではやはりペプチド結合でタンパク質

の大部分の化学構造が説明し得るようになった。これに関しては E. Fisher の門下 Max Bergmann らによるペプチド合成化学の進歩とタンパク質消化酵素の特異性に関する研究が高く評価されなければならない。

そこで、有機化学的な立場から最も重要なことは、タンパク質分子のペプチド連鎖中における各種アミノ酸の結合順序の問題である。何十個、何百個という多数のアミノ酸残基が連なっているポリペプチドについて、その結合順序をいちいち明らかにすることは非常に難事であるが、これを決定することはタンパク質の構造化学的な立場のみからでなく、生化学的見地からみても非常に重要な問題であることが最近次第に明らかになってきた。しかしアミノ酸の結合順序が明らかにされただけでは分子全体の物理的構造はわからない。長鎖状ポリペプチドには多くの折れ曲り方の可能性もあるし、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ や $-\text{OH}$ による水素結合によってペプチド鎖間あるいはペプチド鎖間における種々の強さの会合がある。

タンパク質分子の物理構造も X 線結晶学的方法、種々の光学的、電磁気学的方法などによって盛んに研究されるようになってきた。

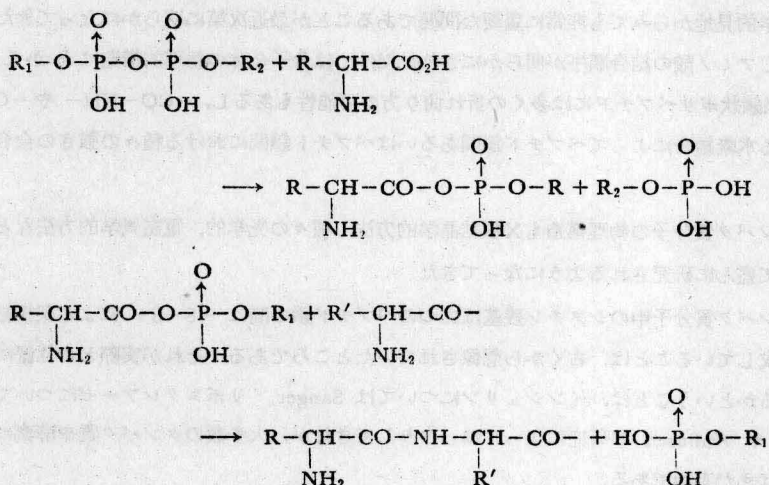
タンパク質分子中のシスチン残基は二つのペプチド鎖の間に $-\text{S}-\text{S}-$ による架橋結合を形成していることは、古くから想像されていたところである。それが実際の位置に存在するかということは、インシュリンについては Sanger、リボヌクレアーゼについては Hirs や Anfinsen の研究によってはっきりしてきたが、大多数のタンパク質や酵素についてはまだ不明である。

合成高分子がみな非結晶性であるにかかわらず、天然の酵素タンパク質が比較的結晶しやすいことは不思議に思われていたが、最近における物理化学的研究によって酵素タンパクの分子はそれぞれ特異的な一定の分子形態をもっていることが次第に明らかになってきた。酵素分子はその高度に特異的な物理構造を保つことによって、特異性の高い触媒作用を示すものであり、このことは生命の神秘に直接繋がっている。なぜなら、生細胞における物質代謝が円滑に行なわれるためには、そのなかにふくまれる酵素のおおのの作用がそれぞれ明瞭な特異性をもつことが不可欠の条件だからである。

タンパク質が生体内でどのような過程で合成されるかという問題は、現在の生化学の中心課題の一つである。特定の生物体では、常にその生物の遺伝形質によって規定される一定の構造と機能をもったタンパク質群が繰返えし合成されている。その際の生合成の方向は核酸によって支配されるとともに、核酸の生合成はまた酵素によって行なわれるもので

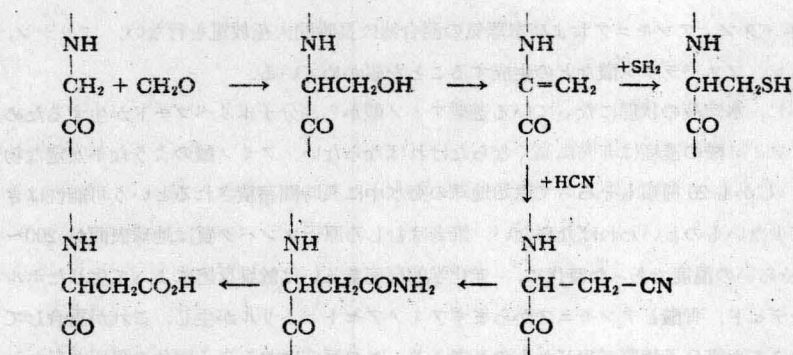
あるから、タンパク質と核酸の相互作用がどのような物理化学的機構で行なわれるかを究明することは遺伝の原理を解明する鍵である。

現在の生物界においてはすべてのタンパク質はアミノ酸の重縮合によって行なわれることは疑う余地のないことである。この合成に必要なエネルギーは呼吸作用にともない生体物質の酵素的燃焼によって主としていわゆる高エネルギーリン酸エステルの形で蓄積され、そのリン酸基の転位反応にともなって合成が行なわれるのである。これを一般的にあらわすと、

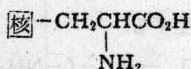


すなわちアミノ酸のカルボキシル基が ATP のような高エネルギーリン酸化合物によって活性化され、それが他のアミノ酸あるいはペプチドのアミノ基に縮合するのである。このようにしてペプチド鎖生成の一般原理はほぼ明らかにされたが、タンパク質の生物特性の基礎になるアミノ酸の結合順序がどうして決定されるかはまだまだく不明である。

あらゆる生物は必ずタンパク質をふくんでいること、そのタンパク質のあるものは酵素のような生命的な働きをすることから考えて、この地球上に無機界からはじめて生物が発生するまでの過程を考えると、まず何らかの無機化学反応で最初にタンパク質が生成したものと考えなければならない。Oparin, Urey, Bernal らによると、原始地球の表面には無機化学反応によって生じた炭化水素やアンモニアが多量に存在したに違いなく、これが太陽光線による光化学的变化をうけてアミノ酸を生じ、それが海水中に溶け込んで蓄積されている間に、タンパク質を生成したものと従来考えられてきた。事実 Miller は



このようにして原始タンパク質の生成過程は現在の生物におけるタンパク質生成過程とはまったくこととなり、まず重合反応によってポリグリシンが生成し、のちに種々の側鎖が導入されて、現在のタンパク質に近いものが生じたものと考えれば上述の熱力学的な困難は解消されるのである。しかもこれによってタンパク質中にふくまれている有核アミノ酸がいずれも



という一般式で示される構造をもっていることも容易に理解できるのである。もちろんこうして無生物的に生じた原始タンパク質の大部分はアミノ酸配列順序も一定せず、まったくむちゃくちゃな構造をもっていたに相違ないが、こうして無統制にできたタンパク質が長い年月の間に繰返し生成分解を行なっている間に比較的安定で、酵素作用のあるタンパク質が生成し、ついでそれらが何種類か集って一定の代謝系列を営む酵素の集団を形成したときが生物のはじまりであると考えられる。

以上簡単にのべたことでもわかるように、タンパク質は物理学、地学、化学、生物学などあらゆる自然科学の領域にわたる無数の問題をふくんでいる。したがってタンパク質の研究はそれぞれ専門をことにする多くの科学者によって行なわれなければならない。また天然のタンパク質にはその組成、分子の大きさ、構造ならびに形態がたがいにいちじるしくことなった非常に多くの種類が存在する。したがって E. Fisher もかつて指摘しているようにタンパク質に関する諸問題は少数の科学者の天才的な業績によって一挙に解決されるようなものではなく、多数の研究者の分担と協力によって徐々に解決されるものである。しかし研究のテンポは研究技術の飛躍的進歩によって今後加速的に速められるであろう。