酵素研究序説

今 堀 和 友

Kazutomo IMAHORI

東京大学農学部農芸化学科

1. 細胞内酵素と細胞外酵素

私は化学史の専門家ではないので、酵素発見の歴史についても詳しいことを知らないが、そこにはやはり2つの流れがあったように思える。その1つは、1713年 Réaumur によって胃の中に肉を消化する物質の存在が確かめられ、次いで 1833 年に行なわれた Peyen らによる今日のアミラーゼの発見につづいた、いわゆる加水分解酵素の発見の歴史である。もう1つは、例のアルコール発酵の生物起源説と非生物起源説に端を発し、ついに Buchner によって酵素による発酵の証明に至った流れである。前者の流れの酵素に対してはジアスターゼの名がつけられ、後者の酵素についてはエンチームまたはフェルメントの名がつけられていた。この両者を統一して、後者の名、エンチームとよばれるようになり、日本語の酵素という名もまた当然のこととして後者の名から由来している。しかし、いまこの昔の分類を復活して酵素というものを考えてみるのはアナクロジーといわれるかもしれないが、あえてこれを行なってみようというのである。

しかしその前に、まずジアスターゼを細胞外酵素、古い定義のエンチームを細胞内酵素とおきかえることから始めよう。これはたいへん乱暴なおきかえであるが、発見の歴史が、ジアスターゼの部類には今日でいうペプシンや α -アミラーゼが含まれ、エンチームには解糖系の酵素が含まれていたことを示しているのであるから、まずまずがまんしていただくとしよう。

いま、細胞外酵素（以下、外酵素と略す）と細胞内酵素（以下、内酵素と略す）を比較してみると、案外大きな差があると思われる。以下に述べる差は、いずれも大ざっぱなもので、多くの例外があることは認めていただきたい。

- 1) 安定性： 外酵素は内酵素より安定である。
- 2) 会合性： 外酵素は概してモノメリックであり、単一のペプチド鎖からなるものが多い。内酵素には、オリゴメリックでいくつかのプロトマー（サブユニット）からなるものが多い。
- 3) システイン： 外酵素には遊離の SH を含むものは少なく、多くはシスチンの形で存在するが、内酵素はシスチンの形は少なく、多くはシステインの形で存在する。
- 4) 外酵素のほとんどすべては単純タンパク質であり、中には補欠分子族をもつものもあるが、これらは金属または糖である。内酵素の中には補酵素をもつものが多いし、補欠分子族としても金属や糖のほかにもリビドをもっているものが多い。
- 5) 前駆体： 外酵素にはいったんプロ酵素として合成された後、活性化されて酵素となるものが多い。動物系のキモトリプシンやペプシンはよく知られた例であるが、バクテリアのアミラーゼでも、細胞外に分泌される場合に同じような修飾をうけるものが多いと思われる。これに対し、内酵素はリボソーム上で直接合成されるのであろう。
- 6) 制御作用： 内酵素にはいわゆるアロステリック

制御を含めて、制御機構を内蔵するものが多いが、外酵素にはこのような例は皆無といえるであろう。

これらのほかにも差はあるであろうが、上にあげたものだけについても、それぞれその目的に応じて具えた特徴であるにちがいない。そこで、これらの特徴を直視しつつ、あるいは横目でながめながら、それぞれの酵素について考えてみようというのが本稿の試みである。

2. 外酵素の特徴

上に述べた外酵素の特徴は、いずれもある合目的性をもったものとして理解することができるであろう。細胞内は、何といても pH, 酸素分圧, さらに温度すらもほぼ一定に保たれているが、いったん細胞外に出るとなるとそうはいかない。しかも、外酵素は細胞外において働くよう使命づけられているのである。したがって、安定性は高く、酸化されやすい SH は -S-S- 結合になっている。これは、また同時に安定性の増加にも役立っているのである。

外酵素が主として会合体をもたない、いわゆるプロトマーの状態で存在する理由は、私にとって必ずしも明らかではないが、おそらく細胞膜の通過を容易にするための必然性からきているのであろう。後に述べるように、プロトマー酵素はオリゴマー酵素に比べ、その機能に著しい制限をうけることは確かであるが、逆にいうと、外酵素の機能としてはそれほど複雑なものは期待されていないことになる。もちろん、オリゴマー酵素をまずプロトマーに解離した後、細胞外でオリゴマーに再構成することも原理的には可能であるが、これも後で述べるように、オリゴマー形成には多くの場合 SH 基が重要な役割を果たしていると思われるので、SH が酸化されやすい細胞外では、やはり高次の機能をもつオリゴマーの再構成は困難なのであろう。

次に、外酵素が一般的に補酵素をもたない理由としては、積極的、消極的の2面が考えられる。消極面からいうならば、内酵素が細胞というある意味での閉鎖系（これが真の閉鎖系でないことについては後で述べる）にあるのに対し、外酵素は開放系の中で存在するため、補酵素との結合が共有結合を通じて行なわれない限り、充分な量の補酵素を保持することが困難であるからである。一方、積極面からいえば、補酵素をもつ必然性がないからであろう。補酵素の役割はいろいろあるであろうが、

しいてまとめれば、2つの化学反応の間の橋渡し役といえることができる。これらの化学反応が2つの異なる酵素で行なわれるならば、補酵素は一方から他方へと溶液中を輸送されるであろうし、同一酵素内で行なわれる場合でも、1つの部位から他の部位へと移動が行なわれるであろう。前者の場合はもちろんのこと、後者の場合ですら、開放系にあるという条件はこのような輸送の効率を著しく低下してしまうことは明白である。したがって、外酵素は補酵素を利用することを積極的に捨てているともいえるのであろう。

最後に、外酵素のかかなりのものが、プロ酵素、すなわち前駆体の活性化により作られるという問題点がある。この理由は、もちろん私にとっても明らかではない。ただ、外酵素といえども、その合成は細胞内で行なわれるということに注意しなければなるまい。その場合、もしその酵素が細胞内に存在していて、代謝に関与する化合物を分解するなどして、細胞に対し望ましくない影響を与えるおそれのある場合、細胞内では活性のないプロ酵素の形で合成しておき、これを分泌する段階または分泌後に活性化するということが自体は、きわめて合目的ともいえるであろう。

3. モデルとしての外酵素

以上述べた外酵素の特徴は、それ自体長所でも短所でもありうるのである。しかし、たとえば酵素を1つの有機化合物としてとり扱う態度で研究を進めるとき、これらは大きな長所となるのである。外酵素は安定であることは、とり扱いがやさしく、精製、結晶化がしやすいことを意味する。そのため、アミノ酸組成から、その結合順序の決定や、分子量、二次構造、あるいはX線による完全空間構造の決定まで行なう試料によく適したものである。今日までその一次構造の決定された酵素のうち、おそらく外酵素のしめる割合は大きいと思われるし、X線による空間構造が完全にきまったものも、そのほとんどすべてが外酵素といえるほどである（酵素とはいえないまでも、ヘモグロビンは一種の内酵素とみなすことができる。その点、Perutzによる空間構造の解明が内酵素研究に寄与したところは実に大きいといえるであろう）。

外酵素のもつ安定性は、さらに種々の点で長所をもっている。その1つは、化学的修飾などの方法により、そ

図1 リゾチーム活性中心と基質
ポリ-N-アセチルグルコサミンの結合。

の活性中心の機構、あるいは広く酵素の作用機構を研究するのに適したものである点である。この点から、外酵素は作用機構を研究するためのモデル物質とすらいうことができるかもしれない。また、その2としては、応用酵素としてすこぶる有利な材料となることである。タカジアスターゼのように、消化剤としての酵素の応用は古くから用いられているが、最近ではリゾチームやナガゼなどの臨床的治療への応用も試みられているし、すでにアシラーゼについて実用化が行なわれているように、酵素を不溶化して工業的に利用することも今後大に行なわれるであろう。このような目的に対しては、外酵素が内酵素よりはるかに有利であることはいうまでもない。

しかしながら、ここで一つ考えておかなければならないことは、最初に述べたように外酵素と内酵素との間に大きな差があるのにもかかわらず、外酵素は内酵素のモデル物質でありうるのかどうかということである。これに対する見方はいろいろあるであろうが、私自身は充分なりうると考えている。その第一は、特異性の問題である。酵素が基質を見分ける能力は、おそらく外酵素、内酵素に共通したものであると考えられる。この能力は、古くから“鍵と鍵穴”という考え方で説明されてきた。しかし、Phillips によってリゾチームと N-アセチルグルコサミンの結合の本性が明らかにされて以来、最近のカルボキシペプチダーゼAとグリシル-L-チロニンとの結合様式の解明に至るまでの研究をながめてみると、これに対する解答はなされているように思われる。リゾチームの場合はあまりにもよく知られているが、もう一度図1に示してみよう。ここで基質側の特異性を示すものは、N-アセチルグルコサミンである。したがって、(2)の位置にアセチル化されたNHが存在し、(3)や(6)のOHはグルコースと同じ方向に出ていなければならない。酵素側には、C環のアセチルのCO、アミンのN、(3)のOHおよび(6)のOHにそれぞれ水素結合を形成するように、適当な残基が配置されている。しかも、水素結合を形成しやすいように、基質側のOに対しては酵素のNが、基質のNに対しては酵素のOが対応するようになっている。この4本の水素結合が基質の特異性を反映する位置に対して、協力現象的に形成されるということが、特異性をよみ分けている基本なのである。水素結合1本1本はけっして強い結合ではない。しかし、これらが協力的に形成されるとき、きわめて小さい K_s をはじめて

あらわすことになるのであって、これらの結合のうちの1本または2本を形成しうるような基質（たとえばグルコース）では、強い結合を起こしえないのである。基質と酵素との間の結合は何も水素結合と限ることはない。次に述べるカルボキシペプチダーゼの場合のように、静電的、およびファンデアワールス結合が働くこともある。いずれにせよ、これらが協力的に働くところが重要なのである。

また、これらの結合の中には、どれか1本決定的な役割を果たすというものがあるかもしれない。すなわち、この結合が形成されない限り、他の結合は形成されないというものである。たとえば、リゾチームにおいて Trp 62 がこの役割を果たしていると考えてみると、Trp 62 を化学修飾したものは、他の結合中心が健全でも基質を結合できなくなる。また、カルボキシペプチダーゼAにおいては、カルボキシル末端の COO^- と Arg 145 との間の静電的結合がこの役割をもつと思われる。そうでなければ、カルボキシペプチダーゼはエンドペプチダーゼの作用をもってもよいように思われる。このように、酵素と基質との間に最も重要な結合が1本かかると、後に数本の結合が協力現象的に形成されるというのが基質特異性の本質と思われるが、これは内酵素においてもまったく同じことが行なわれていると考える。この点において、外酵素は内酵素の基質特異性に関するよいモデルである。

次に、酵素のもつ触媒作用に関して、外酵素は内酵素のモデルになりうるであろうか。これはあまり望めないように思われる。内酵素が多く用いる補酵素を、外酵素は用いないからである。しかし、多くの補酵素それ自身を酵素モデルとして用いた研究がかなりあり、ある程度成功している。これは、補酵素を使用する酵素の反応機構は、補酵素だけにみられる有機化学反応と本質的に異なることを示唆している。一方、補酵素をもたない、たとえばキモトリプシンの触媒機構が、実際は一般酸塩基触媒と同じ機構であるという実験事実、触媒反応機構に関する神秘性の打破という意味で、内酵素研究の大きな支えとなるかもしれない。

最後に、外酵素は内酵素のもつ制御体としてのモデルに果たしてなりうるであろうか。残念ながら、この可能性はきわめて少ないと思われる。しかしながら、アロステリックにしろ何にしろ、制御体酵素がとる行動の第一

図 2 (a) カルボキシペプチダーゼAのモデル

右上部分のすき間は鍵穴に相当し、基質が結合する。ここを活性中心とよぶ。黒丸は S-S 結合を示す。

図 2 (b) グリシル-L-チロシンを基質として結合したカルボキシペプチダーゼのモデル

Tyr 248 の配位が変化している。

段階は、シグナルを感じとり、これに何らかの対応をすることであろう。その意味では、図 2 に示したカルボキシペプチダーゼはこのモデルといえるかもしれない。すなわち、図 2 の (a) と (b) とを比較してみるとわかるように、基質の結合というシグナルに対し、Tyr 248 は大きく回転している。シグナルに対する第一段の対応がこの種のものであるかどうかはわからないが、エフェクターの結合によって生じる内酵素の二次構造変化がきわめて小さいところからみて、だいたい同様のことが行なわれるのであらうと想像している。問題は、この種の第一段の対応が、第二段、第三段の対応とどう結びついてゆくかであり、内酵素の 1 つの大きな問題点はそこにあるのであらう。

4. 細胞内酵素

細胞内の酵素について考えるとき、そこにはその条件下における合目的性といったものを念頭におかなければならないであらう。細胞内の系というのは、熱力学的にいう閉鎖系でないことは確かである。熱の出入りはおろか、物質の出入りもあるからである。それでは完全な開放系かという、そうともいえない面もある。能動輸送の文字の示すように、物質の出入りにはある種の制限があるし、また熱の出入りにおいてさえ、ある種の場合には熱ポンプによってそれを制御していると考えられる場合もあるからである。したがって、いまこれを半開放系と名づけることにしよう。この半開放系と代謝との間に深い関係があることに注意する必要があるであらう。

まず、半開放系であるがゆえに、細胞内は非平衡の状態、すなわちエントロピー最大の状態をとらなくてすむのである。もし閉鎖系であるならば、細胞内はすぐ平衡に達してしまうが、平衡に達するということはすなわち死と同じ意味である。したがって、生細胞は、むしろ常に平衡に近づかないように、すなわちエントロピーが増大しないようにする手段を講じていなければならない。

その第一は、代謝産物を細胞外に捨てることである。代謝産物が細胞内に蓄積すれば、閉鎖系と同じであるからすぐ平衡に達してしまう。しかし、半開放的であるため、捨てられる物質としては自ずから制限ができてくる。また、もう1つの制限として、捨てるべき物質はエントロピーの大きい物質でなければならない(細胞は、たとえばグルコースのようにエントロピーの小さいものを吸収し、 CO_2 や H_2O のようにエントロピーの大きいものを捨てるので、体内のエントロピーの増加が防げるのである)。これらの制限は、代謝経路というものを自ずから生ぜしめることになる。グルコースが一定の経路に従って代謝されるのは、これら経路に関係する酵素の特異性によっていることはいままでもない。この点からいって、酵素の特異性の問題は、外酵素におけるより内酵素のほうがはるかに重大な問題であろう。

しかし、このようにエントロピーを外に捨てていても、代謝反応が起これば必ず細胞内でエントロピーの増加が起る。エントロピーの増加がなければ、反応は進行しないからである。エントロピーの増加は仕方がないにしても、無駄な増加はさけ、必要最小限にこれを止めることは非常に重要なことである。細胞はこのための措置をいくつも用意していることがわかる。その第一として、反応を段階的に進めるということがある。グルコースをいきなり CO_2 と H_2O にせず、解糖系と TCA 回路、呼吸鎖の連合した複雑な系を用いるのも、1つにはこの反応を段階的に進めるためである。反応を段階的に進めればなぜエントロピーの増大が抑えられるかということは、非可逆過程の熱力学の問題であり、ここに述べる誌面もないので、その方面の書物にゆずることとする。この反応の段階的進行を司るものは、もちろん酵素の特異性ではあるが、これに加えて補酵素がきわめて重要な役割を果たしているように思われる。各補酵素のもつ一定の酸化還元電位が、反応をそれに見合うだけしか進まないように制限するであろう。また、補酵素はいくつかの経路のつなぎ役としても実に重要な役割をもっている。解糖系と TCA 回路の間の CoA や、解糖系および TCA 回路を呼吸鎖に結ぶ NADH を考えれば、すぐわかることである。内酵素だけが補酵素を使用する意味も、この点からうなずけるものがあるであろう。

エントロピーの無駄な増加を防ぐための第二の方策として、定常反応ということがある。これも証明は非可逆

過程の熱力学にゆずるが、定常反応はエントロピーの増加を極小ならしめる条件なのである。したがって、段階的に、定常的に進行する代謝経路の維持ということが、細胞がその生命を保つために絶対的に必要な条件ということになるのである。

このような定常的な代謝が乱されることになると、細胞はただちにこれを直して、新しい定常状態を設立しなければならない。代謝制御とよばれている現象の多くはこれに関係しているように思われる。代謝産物が細胞の需要を上まわったりする場合、行なわれるフィードバック阻害は、新しい定常の流れへの切り替えであろう。しかし、解糖系の場合のように、それでも出発物質であるグルコースのとり込みが依然としてつづく場合には、これをグリコーゲンやデンプン合成へと切り替えることも必要である(この場合、高分子合成を行なうというところに、エントロピー増加を防ぐという心にくいまでの措置がなされている)。後で述べるように、いわゆるアロステリック効果もこのような観点からみても必要があるであろう。内酵素が外酵素に比べてはるかに高度の機能を要求されるのも、このようなところからくるのである。

また、外界または環境の変化によっては、全然新しい代謝経路の組み立ても必要になる。酵素の誘導合成は、このような要求に応じたものであるであろう。しかし、このような新しい酵素の合成ということの裏返しとして、不要になった酵素やその合成に必要な RNA の分解ということも、生体の生命を保つには必要なことではないであろうか。この方面の研究があまりないということとは思議である。このような分解には、一見、外酵素と同じようなプロテアーゼやヌクレアーゼが働くものと考えられるが、内酵素としてのこれら加水分解酵素は、外酵素のそれと異なるものであるべきではなからうか。すなわち、必要に応じてその機能を発揮または停止することのできるものでなければならないであろう。ATP 依存のヌクレアーゼなどが内酵素として発見されつつあるが、これらの作用機作も、上のような観点からながめてみるのも1つのやり方かもしれないと思う。

このような細胞内酵素として要求される条件が、前に述べた内酵素の特色にどのように反映されているかを、次に考えてみたい。

5. 内酵素の特徴

前に述べた内酵素と外酵素の差異のうち、まず前者はプロトマー（サブユニット）の会合体であるオリゴマーを形成していることから考えてみよう。これは、ひとくちにいつてしまえば、オリゴマー形成によって、プロトマーよりはるかに情報量の多い酵素となりうるということであろう。すなわち、内酵素が必要とされる高度の機能を果たすためには、どうしてもそれだけ情報が余分に必要なのである。

ホモトロピックなアロステリック効果において、反応速度が基質濃度に対して非線型を示したり、ヘトロトロピックなアロステリック効果で非線型-線型の相互変換を自在に行なうのも、すべてオリゴマーゆえに獲得した情報によるものである。しかし、このようにアロステリック酵素（ここでいうアロステリック酵素とは、ミカエリス型でなくS字型の反応曲線を示すものを指している）でないもので、なおかつオリゴマーのものが多くある。このような酵素は何のためにオリゴマーを形成しているのだろうか。

まず第一に考えられることは、アロステリックの性質を潜在的にもっている場合である。たとえば、酵母から得られるグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素にその補酵素であるNADを結合させてゆく場合、NADの結合量をNADの濃度に対してプロットしたものは、普通ミカエリス型の曲線を示すのである。しかしながら、これを40°Cで行なうときには、曲線はS字型に変換される。したがって、この酵素は本来アロステリックの性質を示す能力を内蔵しているのであるが、40°Cという条件になってはじめてそれを発揮するのである。この温度によるミカエリス型からS字型への切り替えが生理学的に果たす役割は、今後明らかにされてゆく問題であろう。温度の上昇に伴って起こる解糖系の代謝回転の加速を制御するものであるかもしれないし、グリセルアルデヒドの消費を抑え、これをたとえばホスホグルコン酸酸化経路を通じてのリボースやリブローズの合成に切り替えるためなのか、あるいはNADを用いる他の脱水素酵素の活性化に役立たせるとか、いろいろ考えられるのではあるが、このように温度にはよらなくとも、何かのエフェクターで同様のミカエリス型-S字型の切り替えを行なっているものも多くあると思われる。これらのエフ

ェクターが酵素精製の段階でとれてしまうため、一見アロステリック型でないようにみえるものもかなりあると思われる。

しかし、潜在的にもアロステリックの性質を内蔵していないオリゴマー酵素もあるであろう。アルコールデヒドロゲナーゼなどは、あるいはこの部類なのかもしれない。このような場合に、オリゴマーを形成する必然性がどこにあるのかは今日のところよくわからない。しかし、たとえばテトラマーが活性で、ダイマーまたはモノマーが不活性であるような場合、この解離・会合を通じて代謝調節が行なわれることも考えられよう。グリコーゲンホスホリラーゼはこの1つの例であろうが、アルコールデヒドロゲナーゼの場合でも考えられなくはない。オリゴマー酵素をPCMBで処理することによって解離が行なわれることはよく知られた例であるが、同様なことが酸素によるSHの酸化によっても行なわれ、好気の場合には解離して不活性型を、嫌気の場合にはSHは還元されて会合型の活性型を示すことにより、呼吸と発酵の切り替えを行なっていることも考えられる。

このことは、いずれにしても内酵素に遊離のSH基が含まれることの1つの裏付けをなすことであろう。すなわち、SH基はリボ酸における場合のような酸化還元に関係するものや、CoAにおけるようにアシル化の行なわれる場所としての作用をもつ場合のほか、サブユニットの会合にきわめて重要な役割を果たしているように思われる。しかも、単に会合に役立っているだけでなく、オリゴマーにおけるサブユニット間の相互作用、あるいはアロステリック効果で要求されるサブユニット間の情報伝達にも重要な役を演じていると思われる。たとえば、オリゴマー酵素をNEMやPCMBで処理することにより、解離は起こらないにもかかわらず、アロステリーの脱感作（S字型よりミカエリス型への転換）が起こったり、アミノアシルRNA合成酵素においても、アミノ酸結合部位とtRNA結合部位との間の相互作用が切れたりするからである。

なお、オリゴマー形成による情報の獲得の内容の1つとして、疎水性の問題があるであろう。おそらくオリゴマーを形成している場合には、サブユニットの結合はやはり疎水基どうしの接触によるもの、すなわち疎水結合によるものと考えるのが至当であろう。これがもしエフェクターの結合などの原因により、サブユニット全表面

に親水基が露出するようになると、会合ができなくなり、解離が起こるのであろうし、解離は起こらなくてもコンホメーションの転移が起こり、これが Monod らの、あるいは Koshland のアロステリック転移の分子的機構になっているのかもしれない。あるいは、逆に SH の修飾などで解離が起これば、各サブユニットは当然全表面に親水基を露出するようにコンホメーションを変化することになり、これが酵素の不活性化を起こす原因とも考えられよう。この点で、疎水結合のもつ意味は、内酵素におけるほうが外酵素におけるより一次元高いものと思う。

6. 内酵素と制御

内酵素のもつ典型的な特色である制御機構についてはすでに前節にかなり述べたので、ここでは補足的な事柄を列挙するに止めよう。

図 3

まず、アロステリックの意味についてであるが、たとえば図3のような場合を考えてみよう。図3は反応速度 v と基質濃度 $[s]$ との関係を示すのであるが、曲線Cはいわゆる正常の場合、Iはアロステリックな阻害剤の加わった場合であり、Aは活性化剤の加わった場合である。いま、C上の点cにあるような反応系に阻害剤が加われば、これは点iに移動し、逆に活性化剤の加わった場合には点aに移るように考えられる。すなわち、基質濃度一定という条件下では、活性化剤は反応速度をあげ、阻害剤は反応速度を下げるものと考えられるのである。しかし、生体内においては、これらの酵素は単独に存在するのではなく、代謝経路の一段階をうけもつものとして存在する。しかも、これが定常反応であることを考えると、阻害剤や活性化剤の添加で反応速度が変わるということを全面的にうけ入れることはおかしい。この酵素が代謝経路の中間にある場合はなおさらである。そこ

で、逆に反応速度一定という条件を設定してみたらどうであろうか。阻害剤や活性化剤の添加は、cからそれぞれ i' および a' への移行ということになる。すなわち、 $C \rightarrow A$ への切り替えは、基質をためてその濃度を高めるということの意味するのである。

もちろんこれも理想的な場合であり、実際には阻害剤の添加は $c \rightarrow i$ と $c \rightarrow i'$ の変化の中間ということになっているのであろう。それにしても、 $c \rightarrow i'$ の面の意味は忘れてはならないことである。解糖系の key enzyme の1つであるホスホフルクトキナーゼが、ATP によって $C \rightarrow I$ の変換を行なうのは、フルクトース-1,6-二リン酸の生産速度を抑えて、ATP の生産を抑えるだけの意味ではない。むしろ、基質であるフルクトース-6-リン酸の濃度を高めている面が重要である。なぜならば、フルクトース-6-リン酸の濃度の増加はグルコース-6-リン酸の濃度の増加をもたすが、これはグリコーゲン合成酵素の活性化剤であるからである。そのため、ATP の濃度の増加は ATP の生産の減少以外に、グルコースのグリコーゲンへの変換ということまでも行なっていることになるのである。

この種のことは、他のアロステリック酵素一般についても考えられてよいのではあるまいか。いわゆるフィードバック阻害は、単に最終産物の生産の減少ということだけでなく、同時に代謝経路の切り替えの意味をもっているものであり、それが前に述べたエントロピーの増大を防ぐにも重要な役割を果たしているのである。

次に、いわゆるアイソザイムについての私見を若干述べておこう。アイソザイムは、同一個体に含まれ、同一の反応を触媒するものでありながら、異なった性質をもつものを指すものであることはいうまでもない。しかしながら、それをいま反応型と制御型の2つに分類して考えてみよう。

反応型というのは、反応の正逆2方向において、いずれかの方向を有利ならしめている正逆2方向の差によるものである。その典型的な例は乳酸脱水素酵素であることはよく知られている。これにはH型(心臓型)とM型(筋肉型)の2つがある。H型は好気的な細胞に存在するが、そこでは定常的な、かつ能率のよいエネルギー供給を要求する。そのため、ピルビン酸はおろか、乳酸までもTCA回路のほうに定常流として送ることが必要である。すなわち、乳酸 $\rightarrow$ ピルビン酸方向の反応に有利に

できている。事実、H型の酵素はピルビン酸によりいわゆる基質阻害をうける。したがって、もしピルビン酸が蓄積すれば、これはグルコースまたはグリコーゲン合成へとふり向けられる(次に述べるアルドラーゼの項参照)。

これに反し、筋肉のような細胞では、嫌氣的であるうえに、その収縮に際しては一度に多量のエネルギーを瞬間的に必要とする。この目的のためには、ピルビン酸は直接乳酸に還元することによって生じた多量のNADを回転することにより、解糖の代謝速度を速め、エネルギーを短時間に獲得するのである。したがって、M型の酵素はピルビン酸→乳酸方向の反応を進めるのに適しているのである。このように、反応型アイソザイムは異なる器官に存在し、それぞれの器官のもつ特殊な機能に役立っている。もちろん、器官によっては両者が共存する場合もあるであろうし、またH型とM型のハイブリッド(この酵素は四量体であるから、上に述べたH型は H_4 で、M型は M_4 であらわされるが、このほか H_3M 、 H_2M_2 などのハイブリッドの存在することが知られている)の存在も考えなければならないであろう。しかし、いずれもが何らかの合目的性をもつことは確かであろう。

反応型アイソザイムには、アルドラーゼも数えることができよう。この場合には、解糖系のほうへ有利になっているものと、糖合成系へ有利になっているものとがあると解釈してよさそうである。

これに反し、制御型としては、たとえばアスパルトキナーゼには、リシンで阻害されるものとトレオニンで阻害されるものの少なくとも2つが知られている。これは、この酵素の触媒するアスパラギン酸→ β -アスパラチルリン酸の反応は、リシン合成にとっても、トレオニン合成にとっても共通した初段階であるからである。すなわち、細胞内にリシンが過剰になったからといってこの反応を止めてしまえば、トレオニンやイソロイシンの合成までも止まってしまうから、別々のフィードバックにかかるアイソザイムを共存させているのである。トレオニンデアミナーゼにみられる合成型と分解型の存在も、これと同じ立場から理解できるであろう。

最後に、多酵素系について一言ふれておこう。細胞内酵素の特色の1つとして、いくつかの酵素が会合して多酵素系を形成しているものがかなりみられる。このように多酵素系を組んでいる意味はいろいろあるが、私はだいたい次の4つに分類して考えている。誌面も少なく

なったので簡単に説明しておくに止める。

1) 能率をよくするため：ピルベートデヒドロゲナーゼはこの例と考えられる。この酵素系は、デカルボキシラーゼ、トランスアセチラーゼ、デヒドロリポイルデヒドロゲナーゼの3種の酵素が複合体を形成しているが、これら3酵素はいずれも補酵素を固く結合しているため、1つの酵素の生産物を次の酵素の基質として能率よく役立たせるためには、酵素間の接触がどうしても必要になる。

2) 新しい反応特異性を得るため：トリプトファン合成酵素は $\alpha_2\beta_2$ のサブユニット構造をもつが、 α_2 も β_2 をそれぞれある特有の反応を触媒する酵素である。しかし、これが $\alpha_2\beta_2$ のような複合体を形成したとき、はじめて

の反応を触媒しうるのである。

3) 制御機構を獲得するため：トリプトファンの合成はコリズミン酸から出発して、アントラニル酸、N-O-カルボキシフェニル-D-リボシルアミン-5'-リン酸を通じて進むが、この第一段の変化はアントラニル酸合成酵素成分1で、第二段は同酵素成分2で触媒される。この2つの成分は固い複合体を形成することにより、成分2にもトリプトファンのフィードバック阻害がはじめてかかるようになることがわかっている。

4) 反応を不可逆ならしめるため：普通の生体内反応で、強い発エルゴン反応では一見不可逆にみえても、実は本質的には逆行させることができる。しかし、たとえばリボソーム上のタンパク質合成は完全に逆行しない。逆行不可能な合成系を組み立てているリボソームも、また一種の多酵素系とみなすことができる。

これらについていまだ少し説明すべきであるが、予定の誌面を使いつくしたので、それぞれの解説については専門文献にゆずることとしたい。

参 考 書

- 1) I. Prigogine : "Introduction to Thermodynamics of Irreversible Process", Interscience, 1967.
- 2) レ・ニンガー : "生命とエネルギーの科学", 化学同人.
- 3) G. Cohen : "Le Métabolisme Cellulaire et sa Régulation", Hermann, Paris, 1967.