加水分解酵素を用いた 高分子合成

今堀 和友*

生体の中には種々の高分子があり、それぞれの高分子につき、それ特有の合成酵素が存在する。これらすべてに共通していることは、材料としてモノマーのエステルまたは混合酸無水物を利用している点である。これはむしろ当然のことで、

の平衡は著しく右に片寄っているから、モノマーのエステル、酸無水物などの加水分解の自由エネルギーを利用しなければポリマーが得られないのは当然の話である。

しかし、ここで説明しようというのは、加水分解酵素による高分子合成、すなわち(1)式の逆反応でポリマーを作ろうという話である。そんなことは熱力学の第二法則に反するといわれる方もいるであろう。ところが案外これができる場合が多々ある。もちろん酵素は触媒である以上、平衡をずらせることはできない。それではどうするのか。原理は馬鹿みたいなものである。

の反応を触媒する酵素を考えてみる。Michaelis-Menten の式により、正反応速度 v_1 は

$$v_1 = k_1[E_0][A]/(K_A + [A]) \quad (3)$$

で、逆反応速度 v_2 は

$$v_2 = k_2[E_0][B]/(K_B + [B]) \quad (4)$$

で、それぞれ与えられる。ただし、 $[E_0]$ 、 $[A]$ 、 $[B]$ はそれぞれ酵素、 A 、 B の濃度で、 K_A 、 K_B はそれぞれ A と B とが酵素と結合する際の結合定数の逆数である。普通の加水分解反応では、 $k_1 \gg k_2$ 、すなわち平衡が右に片寄っているだけでなく、 $K_A \ll K_B$ であるために、たとえ $[B] \gg [A]$ としても逆反応は進行しにく

いのである。ところが酵素というのはおかしなもので、外的条件（特に pH）を変えると、 $K_B \ll K_A$ を示すようになることがある。そうなれば、 $[B] \gg [A]$ の条件が満たされている限り、逆反応が進行するのである。

この原理が実用化されているものに、ポリマーではないが、合成ペニシリンの製造がある。ペニシリンは、ペニシラン酸 ($\text{H}_2\text{N}-\text{P}-\text{COOH}$ で表わす) とカルボン酸 RCOOH とがアミド結合で縮合した、 $\text{RCO}-\text{NH}-\text{P}-\text{COOH}$ で示すことができる。ただし、 P は複素環の骨格を示すものである。これに対する耐性菌が生じると、新しいペニシリンが必要となるが、それはアシル基を別の $\text{R}'\text{CO}-$ と取り変えればよい。これを行なうには、まず、ペニシリンに、ペニシリンアミダーゼという酵素を pH 4.5 で作用させると、 $K_A \ll K_B$ のため、アシル基がはずれ、ペニシラン酸が得られる。これに結合しようと思う、新しいカルボン酸 $\text{R}'\text{COOH}$ を加え、同じペニシリンアミダーゼで、今度は pH 8 で処理すると、 $K_B \ll K_A$ のため、合成反応が進むというしだいである。

同じ原理により、アミノ酸からポリペプチドを合成する試みも行なわれている。プラスチン反応というのがそれで、かつて藤巻正生教授により、本誌にも紹介されたことがあると思う。この際にも、加水分解の至適 pH からずらせることにより、合成が可能となっている。

酵素を用いた合成の場合には、官能基を保護したりする必要はないし、特異性をもつだけに、不斉選択などが容易に行なえる点など、今後も注目されてよいものであろう。

* Kazutomo Imahori, 東京大学 医学部 生化学教室 (113 東京都文京区本郷 7-3-1) 教授・理博

<略歴> 昭和19年東京大学理学部化学科卒業。同年 東大理学部助手, 25年同大教養学部助教授, 36年教授, 43年農学部教授, 49年医学部教授, 現在に至る。