

問題 28. 酵素反応における遷移状態

酵素（エンザイム）は生命体のための触媒であり、生命が繁栄するために必要な反応をスムーズに行えるよう進化してきた。酵素にある活性部位では、化学変換の遷移状態が立体構造的にも静電気的にもマッチする空間を与えるように、側鎖部分も含めたアミノ酸残基が進化してきた。したがって、酵素に対するこの遷移状態の結合親和力は、もし計算できるならば非常に大きいはずであり、酵素-遷移状態の複合体の形成により、遷移状態のもつエネルギーは低くなると考えられる。これは反応の活性化エネルギーの低下を意味し、すなわち反応速度を増大させる。複合体を形成する結合定数が計算できれば、 $k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$ の計算値からその酵素の活性がどの位高いかを見積もることができる。

人工酵素は、ある一群の化学者にとって最高の研究の対象である。なぜなら、人工酵素を調べることで天然酵素の働きを知ることができるし、化学合成や治療の道具にも使えるからである。抗体触媒はまさにこのような目的のためにつくられた人工酵素の一つである。一般に、抗体は抗原と結合する部位を持っていて、特定の抗原だけに対して高い親和力 ($K_D=10^{-9}\sim10^{-11}\text{ M}$) と高い選択性を示す。この特徴は、人工酵素中の活性部位として利用される。抗原と結合する部位は反応物の種類を見分け、そして特定の反応だけを促進することができる。

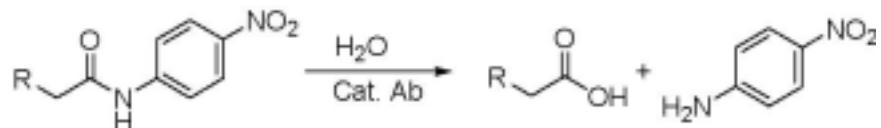
抗体触媒は、化学反応の遷移状態の構造に適応しなければならないので、抗体触媒を作り出すきっかけとなる抗原は、遷移状態の構造に似るように設計し合成する必要がある。しかし、遷移状態というものは非常に不安定な状態であるから、実際に作ることはできない。そのかわり、遷移状態の構造に似てはいるが安定な化合物を作ることはできる。この新しく設計された分子を遷移状態類似物質と呼ぶ。この「遷移状態類似物質」を作り、ネズミの体に注射し、その抗体を作る。適当な免疫反応を得るために、生理的条件下で、「遷移状態類似物質」の半減期は2週間以上である必要がある。できるだけ多くの抗体を作り出した後、最も強く、かつ選択的に結合する抗体が抗体触媒の候補として選び出される。

28-1 通常の抗体が示す親和力が $K_D=10^{-6}\text{ M}$ であったとする。選び出した抗体の一つが、ある「遷移状態類似物質」に対して $K_D=10^{-13}\text{ M}$ の親和力を示した

とすると、その「遷移状態類似物質」はその作り出した抗体との結合により、どの位の安定化エネルギーを獲得したと考えられるか？

28-2 「遷移状態類似物質」が真の遷移状態であると仮定する。目的の化学反応のためにこの抗体触媒を使用したとき、どの位の反応速度の増大が見込まれるか？ $k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$ の値で答えよ。

抗体触媒による標的反応として、病原性のタンパク質やペプチド（たとえば β アミロイドなど）の選択的な加水分解反応に、多くの科学者が興味を持っている。次の反応が抗体触媒による標的反応とする。妥当な「遷移状態類似物質」をつくるために、アミド結合の加水分解反応の遷移状態を考える。



28-3 上記アミド結合の加水分解反応の遷移状態または反応中間体を書け。

28-4 28-3 の遷移状態に置き換わる安定な「遷移状態類似物質」を設計せよ。ただし、「遷移状態類似物質」は安定で、しかも遷移状態に似た構造をとっていることを思い出すこと。