

酵素の誤作動を化学の視点から 理解し物質変換に利用する

名古屋大学 大学院理学研究科 准教授

莊司 長三

(お問い合わせ先) TEL: 052-789-2955 E-MAIL: shoji.osami@a.mbox.nagoya-u.ac.jp



研究の背景

酵素は生体内での物質変換反応を行う生体触媒で、特定の化合物を正確に認識して反応するように緻密に設計されています。酵素反応は、鍵と鍵穴の関係で説明されるように、通常は酵素の鍵穴に合致する化合物(基質)のみを対象とした物質変換を行うため(図1上段)、対象とする化合物以外とは高効率には反応しないと考えられてきました。私は、本来の対象基質に構造がよく似た「偽の基質」を酵素に取り込ませて、酵素を誤作動させる反応系を考案し、酵素が誤作動すると、本来の基質とは構造が全く異なる「第二の基質」が反応することを明らかにしました(図1下段)。

研究の成果

長鎖脂肪酸(油)を水酸化するシトクロムP450BM3と呼ばれる酵素(図2上段)の「偽の基質」として、長鎖脂肪酸の水素原子をフッ素原子で置き換えたパーフルオロアルキルカルボン酸(PFC)が使えるのではないかと考えました。水素原子とフッ素原子は大きさが似ているために、シトクロムP450BM3は長鎖脂肪酸とPFCを区別することができず、自身の対象基質であると勘違いして取り込んでしまいます。しかし、PFCは不活性であるため、シトクロムP450BM3はPFCを水酸化することができません。PFCのような不活性な化合物を取り込んでしまった状態では、これまでは何も反応が起こらないと考えられてきましたが、PFCを取り込んでしまった誤作動状態では、長鎖脂肪酸とは全く構造の異なるエタンやプロパンといったガス状アルカンやベンゼンなどの小

さな基質を水酸化できることを明らかにしました(図2下段)。

今後の展望

「偽の基質」を利用する反応では、「偽の基質」の構造の違いによって酵素活性や生成物の光学異性体(右手と左手の関係のように重ね合わせることができない鏡像体)の割合が大きく変化します。「偽の基質」をうまく設計することで、様々な反応を行う人工酵素を作ることができるため、新たなバイオ触媒開発につながるものが期待されます。さらに、生体内でも利用可能な「偽の基質」を見つけることができれば、生きた菌体内で物質変換を行うバイオリクターの開発にもつながるため、持続可能な社会基盤の形成に重要な、環境に配慮した物質変換系の開発に貢献できるのではないかと考えています。

関連する科研費

- 2009-2011年度 若手研究(A)「酵素の基質認識を利用するバイオ触媒の創成」
- 2013-2014年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「生体触媒の基質誤認識を利用する不活性化水素への酸素原子挿入反応触媒系の開発」
- 2015-2019年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「外部添加因子による生体触媒反応場の制御と高難度物質変換」

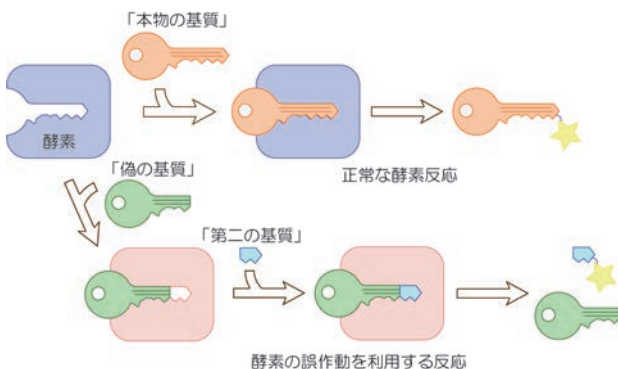


図1 通常の酵素反応(上段)と「偽の基質」による酵素の誤作動を利用する反応(下段)のイメージ図

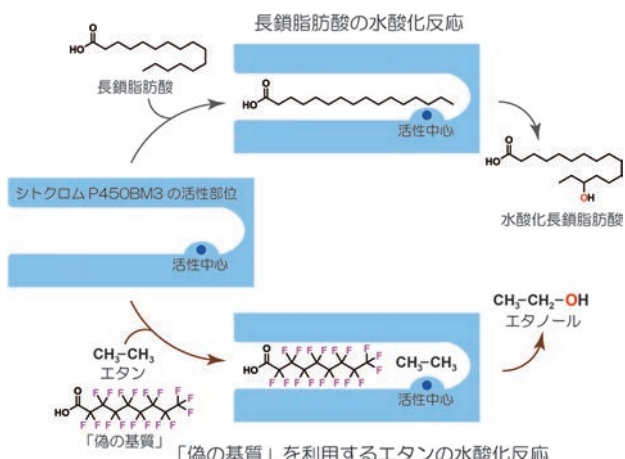


図2 シトクロムP450BM3による長鎖脂肪酸の水酸化反応(上段)とパーフルオロアルキルカルボン酸(偽の基質)存在下でのエタンの水酸化反応(下段)のイメージ図