

## 酵素はメカ化できるのか？

中澤 光

人類はこれまでに、速く走るために自動車を発明し、鳥よりも早く飛ぶために飛行機を発明し、速く考えるためにコンピュータを発明した。いずれも生体あるいは生体器官を、無機材料を組み合わせた機械に置き換える、すなわち機械化（以下メカ化とする）することで生物の能力を遙かに超えることに成功した。

では酵素はどうだろうか？酵素はナノメートルスケールとサイズが非常に小さいため、自動車や飛行機のように部品を組み立てることはできないが、どこまでメカ化できるのか、そしてメカ化することで機能を向上できるのか、考えてみた。一般に、酵素の効率的な触媒能は、酵素が特異的に基質をとらえた後、反応しやすい形に基質を構造変化させる、いわゆる遷移状態にすることによる自由エネルギーの低下によって説明される。これにより酵素は常温環境下で化学触媒よりも著しく早い反応を成し遂げる。しかし、弱点もある。化学触媒や無機触媒に比べて熱やpHなどの環境の変化に対する安定性が低い点である。そのため寿命が短く、材料として利用するには向かない。現状、酵素が失活すれば交換するしかない。このことから酵素のメカ化＝酵素の安定化による機能向上と考えた。酵素の安定化の研究に関しては、海底火山に生育する微生物に由来する耐熱酵素をはじめ、これまでも盛んに行われてきた。企業を含めた多くの研究機関で進化分子工学やタンパク質工学を駆使して、酵素の耐熱化・長寿命化を進めている。現在のタンパク質が安定に存在する最高温度はそれでも150°Cである。一方、興味深い研究がある。酵素が変性せずに立体構造をとるエネルギーと変性した不活性な形をとるエネルギーの差はたった10 kcal/Jという<sup>1)</sup>。すなわち、その障壁を超えるエネルギーがかかれればたちまち変性してしまうわけで、タンパク質はギリギリの状態で活性な立体構造を保っているということとなる。酵素はペプチド鎖の結合が安定であっても、わずかな自由エネルギーの差でその立体構造を維持しているため、耐熱化には限界がありそのような気がする。

一方、金属ナノ粒子は、高い安定性（100–1000°C）を持ち、サイズも酵素に近いことからメカ化の材料として適している。金属ナノ粒子の中には酵素様触媒活性を持つものがあり、活性部位は金属表面のいたるところに存在することから、うまく制御できれば、効率の良い触媒になると期待されている。CaiらはCu(OH)<sub>2</sub>ナノ粒子

を用いたペルオキシダーゼ様触媒を作製した<sup>2)</sup>。この粒子は200 nm檻状の構造をしており、活性はすべての温度で天然の西洋わさびペルオキシダーゼを上回った。素晴らしい反面、そのようなナノ粒子の触媒活性に関する研究のほとんどはレドックス活性を持つ酵素の機能模倣に限られており、基質の特異性や遷移状態への結合についての議論はほとんどない。このことから本当の意味で酵素の代替物として汎用性を持たせられるかは未知である。一方で、酵素の形状を模倣して遷移状態の基質へ結合することに重点を置いた有機触媒の研究が進められている。シクロデキストリンや、カリックスアレーン（フェノールの2,6位がメチレン基を介して環状に連なったお椀状構造）を土台として、酵素に似せて内腔に官能基を修飾し、遷移状態の基質を認識する酵素模倣体を作製した例が多く報告されている。しかしながら酵素に近づくような高効率触媒を作製できた例はまだ少ない。その中でも、成功例の一つはZhangらが行った二つのシクロデキストリンの間にビピリジル基を配置し、そこに金属イオンを配位させることによって、基質のエステル結合の遷移状態に結合できるようにすることで、エステ加水分解活性を $1 \times 10^7$ 倍も向上させた報告である<sup>3)</sup>。さらに、安定性は低下してしまっていたが、最近、金触媒において酵素の活性中心にある触媒ポケットのように基質の囲い込みによって触媒活性を向上した例も報告されている。Taguchiらは金ナノ粒子の表面にアルカンチオールの自己集積単層膜を形成することで、アルカンチオール間の隙間に触媒ポケットを作り出し、基質を留まらせることによって触媒活性を高めた<sup>4)</sup>。

以上から、安定な触媒を作ることは可能である一方、酵素の特徴である遷移状態に対する基質特異性を得るためには、さらなる表面の微細な構造制御が必要であり、依然、酵素触媒に頼ることになりそうである。しかしながら、近年、微小空間でのスイッチング技術や、化学修飾技術が急速に発展している。精緻な化学修飾を制御しきり、天然を遙かに超える「メカ酵素」を作れるようになった時、我々は何をすべきであろうか？

- 1) 油谷克英：生物物理, **49**, 226 (2009).
- 2) Cai, R. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 13957 (2015).
- 3) Zhang, B. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1676 (1997).
- 4) Taguchi, T. *et al.*: *Adv. Mater.*, **24**, 6462 (2012).