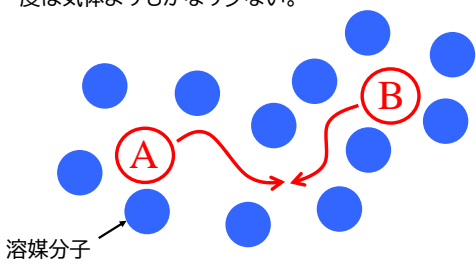


反応化学

1

溶液中の反応

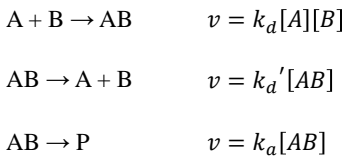
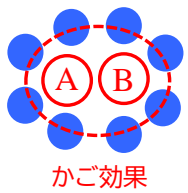
溶液中で原系を構成する物質の会合は、気体中とは異なる。溶媒に溶けている分子は、会合の頻度は気体よりもかなり少ない。



2

溶液中の反応

一方で、分子がある場所から離れて移動していくのもゆっくりとしか起こらないから、出会った分子は気体の場合よりもずっと長く近くにいる。



3

溶液中の反応

$$\frac{d[AB]}{dt} = k_d[A][B] - k_d'[AB] - k_a[AB] = 0$$

$$[AB] = \frac{k_d[A][B]}{k_a + k_d'}$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_a[AB] = \frac{k_a k_d}{k_a + k_d'} [A][B]$$

4

拡散律速

出会いのペアが反応しないで別れる速度のほうが生成物になる速度よりもずっと遅いとする、

$k_d' \ll k_a$ なので、

$$\frac{k_a k_d}{k_a + k_d'} \approx \frac{k_a k_d}{k_a} = k_d$$

反応速度は原系の分子が溶媒中を拡散する速度によって支配される。

5

活性化律速

$AB \rightarrow P$ の反応にかなりの活性化エネルギーが必要な時、 $k_d' \gg k_a$ なので、

$$\frac{k_a k_d}{k_a + k_d'} \approx \frac{k_a k_d}{k_d'} = k_a K$$

となる。反応は出会いのペアが周囲の溶媒からエネルギーを取り込んで蓄積していく速さで進行する。

6

酵素の触媒効率

$$\eta = \frac{k_{cat}}{K_M} = \frac{k_a k_b}{k_a' + k_b}$$

溶液中で自由に拡散している2種の物質から複合体を形成するときの速度定数 k_a なので、最大効率は溶液中のEとSの拡散する最大速度に関係する。

酵素と同じくらいの大きさの分子に対して室温の速度定数はおよそ $10^8 \sim 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ である。

7

炭酸デヒドラターゼの触媒効率は、

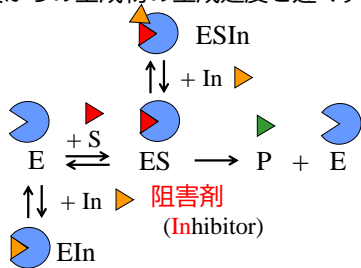
$$\eta = \frac{k_{cat}}{K_M} = \frac{1.1 \times 10^5 \text{ s}^{-1}}{10 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}} = 1.1 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

カタラーゼの触媒効率は $4.0 \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ で反応速度は拡散速度だけでさまる。つまり基質と接触するや否や酵素は働くという意味で触媒の完璧さを達成している。

8

酵素阻害の機構

阻害剤 Inは、酵素に結合したり、ES複合体に結合したり、またはその両方に結合したりすることで基質からの生成物の生成速度を遅くする。

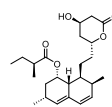


9

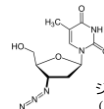
酵素反応阻害剤の医薬品応用

脂質異常症

ロバスタチン
(塩野義製薬)



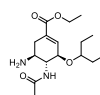
エイズ



ジドブジン
(グラクソ・スミスクライン)

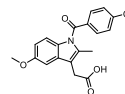
インフルエンザ

オセルタミビル
(ロシュ)



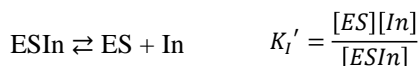
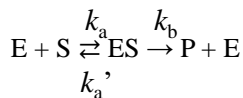
鎮痛剤

インドメタシン
(ロシュ)



10

酵素阻害の機構



11

酵素阻害の機構

酵素の全濃度は、

$$[E]_0 = [E] + [EIn] + [ES] + [ESIn]$$

である。

$$\alpha = 1 + \frac{[In]}{K_I} \quad \alpha' = 1 + \frac{[In]}{K_I'}$$

を定義すると、

$$[E]_0 = [E]\alpha + [ES]\alpha'$$

であることがわかる。

12

酵素阻害の機構

$$[E]_0 = [E]\alpha + [ES]\alpha'$$

$K_M = [E][S]/[ES]$ を用い、 $[S]$ と $[S]_0$ を入れ替えると、

$$[E]_0 = \frac{K_M[ES]}{[S]_0}\alpha + [ES]\alpha' = [ES]\left(\frac{\alpha K_M}{[S]_0} + \alpha'\right)$$

と書ける。したがって、生成物の生成速度は、

$$v = k_b[ES] = \frac{k_b[E]_0}{\alpha K_M/[S]_0 + \alpha'}$$

となる。

13

酵素阻害の機構

$$v = \frac{v_{max}}{\alpha' + \alpha K_M/[S]_0}$$

この式は阻害剤のない酵素に対するミカエリス-メンテンの式とよく似ている。

$$v = \frac{v_{max}}{1 + K_M/[S]_0}$$

ミカエリス-メンテンの式

15

酵素阻害の機構

$$v = k_b[ES] = \frac{k_b[E]_0}{\alpha K_M/[S]_0 + \alpha'}$$

ここで、 v_{max} を使って、 $k_b[E]_0$ を置き換えると、

$$v = \frac{v_{max}}{\alpha' + \alpha K_M/[S]_0}$$

である。

阻害剤存在下での反応速度

14

酵素阻害の機構

ラインウィーバー-バークの式

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{v_{max}} + \left(\frac{K_M}{v_{max}}\right) \frac{1}{[S]_0}$$

したがって、ラインウィーバー-バークのプロットによる解析にも使える。

$$v = \frac{v_{max}}{\alpha' + \alpha K_M/[S]_0} \longrightarrow \frac{1}{v} = \frac{\alpha'}{v_{max}} + \left(\frac{\alpha K_M}{v_{max}}\right) \frac{1}{[S]_0}$$

16

酵素阻害の機構

競合阻害

不競合阻害

非競合阻害

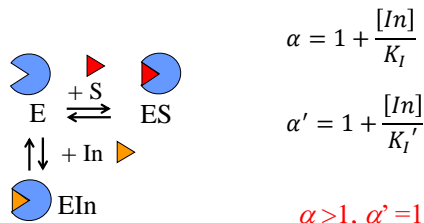
17

酵素阻害の機構

競合阻害

$$K_I = \frac{[E][In]}{[EIn]} \quad K_I' = \frac{[ES][In]}{[ESIn]}$$

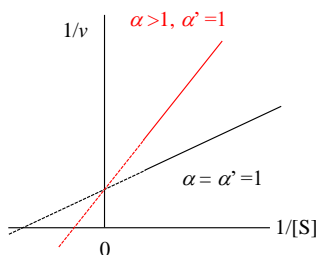
阻害剤は酵素の活性部位とだけ結合し、基質がつくのを妨げる。



18

酵素阻害の機構
競合阻害

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{v_{max}} + \left(\frac{\alpha K_M}{v_{max}} \right) \frac{1}{[S]_0}$$

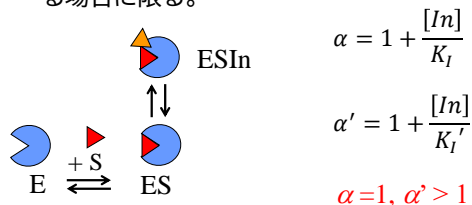


19

酵素阻害の機構
不競合阻害

$$K_I = \frac{[E][In]}{[EIn]} \quad K_I' = \frac{[ES][In]}{[ESIn]}$$

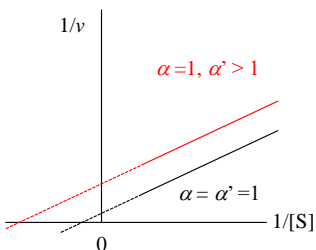
阻害剤は酵素の活性部位から離れた場所に結合するが、それは基質が既に存在している場合に限る。



20

酵素阻害の機構
不競合阻害

$$\frac{1}{v} = \frac{\alpha'}{v_{max}} + \left(\frac{K_M}{v_{max}} \right) \frac{1}{[S]_0}$$

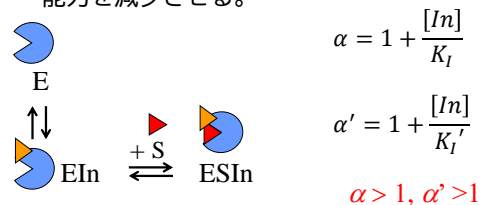


21

酵素阻害の機構
非競合阻害

$$K_I = \frac{[E][In]}{[EIn]} \quad K_I' = \frac{[ES][In]}{[ESIn]}$$

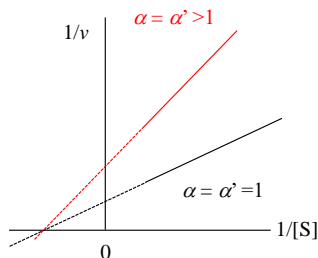
阻害剤が、活性部位とは別の場所に結合することによって基質が活性部位に結合する能力を減少させる。



22

酵素阻害の機構
非競合阻害

$$\frac{1}{v} = \frac{\alpha'}{v_{max}} + \left(\frac{\alpha K_M}{v_{max}} \right) \frac{1}{[S]_0}$$



23

競合阻害
不競合阻害
非競合阻害

どの場合も阻害されていない酵素を使った対照実験と、既知の濃度の阻害剤を用いた実験により、 K_M と v_{max} を求めることで、阻害剤の効率が得られる。

阻害された酵素についてのラインウィーバー-バークのプロットの勾配とy切片から、どの型の阻害なのかということと、 α と α' 、 K_I と K_I' の値が得られる。

24