

4.3 酵素反応の阻害

酵素活性は基質との結合が変化したり、酵素の高次構造が変わったりすることによって抑えられることがある。これを酵素反応の阻害といい、阻害する物質を阻害剤（インヒビター）という。酵素活性の阻害機構を解析することで酵素反応の機構を知るための重要な情報が得られる。多くの薬物や毒物は酵素の阻害剤であり、われわれはそれを医療や農業などに利用している。

阻害には可逆的および不可逆的なものがある。不可逆的阻害剤には、酵素の活性部位に強く結合し解離しない化学物質がある。水銀などの重金属やアミノ酸の修飾試薬などは、酵素タンパク質の特定の残基に結合して活性を阻害する。可逆的阻害剤は酵素と結合し活性を抑えるが、条件を変えると酵素から解離し、酵素は活性を回復する。この可逆阻害の代表的なものには競合阻害、非競合阻害の二つの様式がある。

競合阻害では基質と似た構造をもつ阻害剤が酵素の活性部位に可逆的に結合し、基質と酵素の結合を妨げ活性を阻害する。阻害剤の濃度に比べ、基質濃度が高

くなれば阻害は小さくなる。すなわち酵素の V_{max} は変化せず阻害剤によって K_m の値が変化する。マロン酸はコハク酸に似たジカルボン酸であり、コハク酸デヒドロゲナーゼの競合阻害剤の有名な例である（図4.6）。マロン酸はコハク酸と構造が似ているが脱水素されない。一方、非競合阻害では阻害剤は酵素の活性部位とは異なる部分に可逆的に結合し、活性部位の構造を変化させ基質との結合を妨げる。阻害剤は遊離の酵素のみならず、酵素-基質複合体にも結合する。これにより酵素の代謝回転を抑える。したがって基質濃度を増加させても、酵素活性の回復はない。この場合、活性を示す酵素は阻害剤の結合していないものであり、したがって K_m は阻害剤によって変化せず V_{max} が減少する（図4.7）。

4.4 酵素活性の調節

生体は発生過程、環境に応じて酵素活性を調節し調和のとれた代謝調節を行っている。そのため酵素活性の調節はきわめて重要である。その第一の機構は、酵素の合成を調節し酵素量を増減させる場合である。タンパク質の合成はさまざまに制御を受けており、必要に応じて合成される。この具体例と機構については §6.7.4 で学ぶ。近年タンパク質の分解も合成に匹敵するほど重要な制御機構を担っていることが広く知られるようになってきた。ある種の酵素は不活性型の前駆体（チモーゲンまたはプロ酵素とよばれる）として合成され、必要時に限定的に分解されて活性型になる例も多く知られている。小腸の消化酵素、トリプシノーゲンやキモトリプシノーゲン（図4.8）、血液凝固に関与するフィブリンノーゲンなどはその例である。

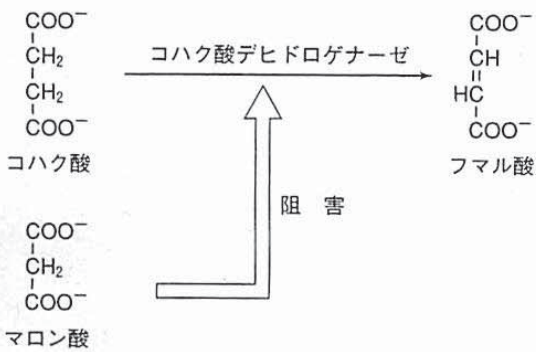


図4.6 競合阻害の例

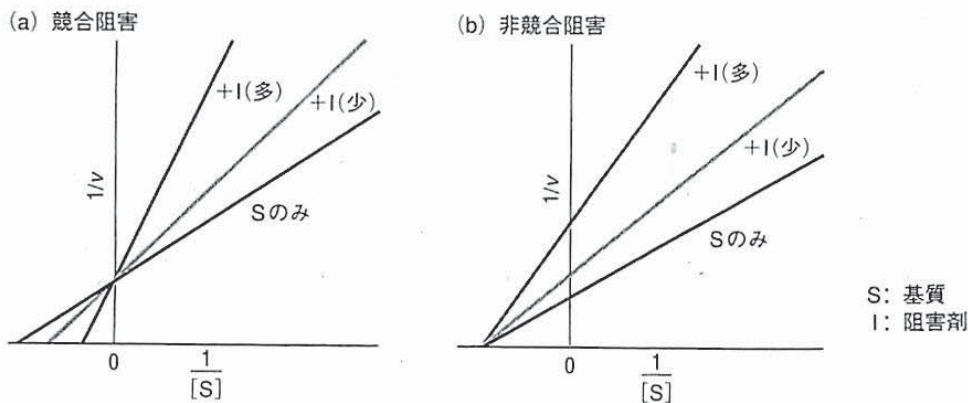


図4.7 競合および非競合阻害に相当するラインウィーバー・バークプロット