

5. 蛋白質はエナンチオマーの片方だけから

エナンチオマーで決まる分子の捻じれ

第4章で着目した *s*-ブロモブタンは中心となる炭素原子に水素原子とメチル基 (CH_3) とエチル基 (C_2H_5) と臭素原子の異なる4種の原子と原子団が結合していますから、3次元的に前後と上下と左右が異なり1対のエナンチオマーが存在します。この *s*-ブロモブタンの2つの水素原子の結合した炭素原子において、1つの水素原子が臭素原子と置き換わりますと2,3-ジブロモブタン ($\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}_2$) です。この2,3-ジブロモブタンでは臭素原子と水素原子とメチル基とブロモエチル基 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}$) の4種の異なる原子や原子団が結合した炭素原子が2つ存在しますから、互いに隣接した炭素に関してそれぞれ1対ずつのエナンチオマーが存在します。それらのエナンチオマーの組み合わせにより *R,R*-体と *R,S*-体と *S,R*-体と *S,S*-体の4つの異性体と考えられますが、*R,S*-体と *S,R*-体は位置を変えるだけで同じ構造になりますから、図5-1に示すような *R,R*-体と *R,S*-体(メソ体)と *S,S*-体の3つの異性体が存在し、*R,R*-体と *S,S*-体は互いにエナンチオマーの関係にあります。

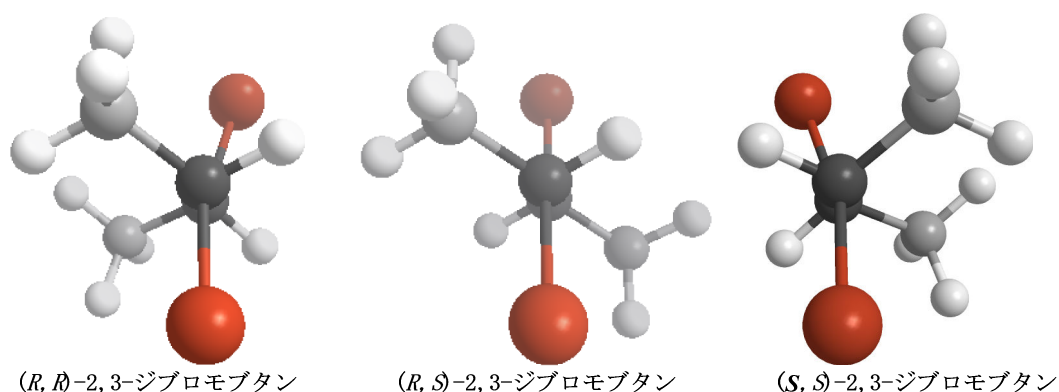


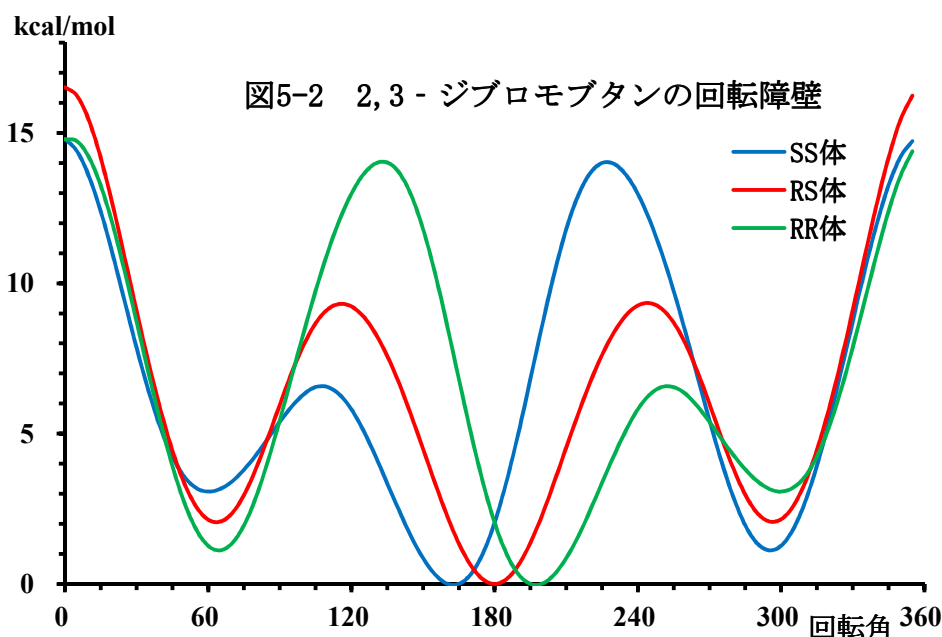
図5-1 2,3-ジブロモブタンの安定構造

両手や両足のようにエナンチオマーの関係にある2種の物質や組織は足袋や靴や手袋のようなエナンチオマーの関係にある物質や組織に対して異なる相互作用をしますから、それぞれ互いに異なる形態や挙動や性質を示します。このように、エナンチオマーの関係にある物質や組織に対しては異なる相互作用を示すことがエナンチオマーの関係にある1対の物質や組織の特性と考えることができ、組み合わせを含めた複数のエナンチオマーの関係をジアステレオマーの関係と呼んでいます。2,3-ジブロモブタンは互いに隣接した炭素に関してそれぞれ1対ずつのエナンチオマーが存在し、それらのエナンチオマーの組み合わせにより *R,R*-体と *S,S*-体は互いにエナンチオマーの関係がありますが、*R,S*-体(メソ体)を含めてこれらの3種の異性体はジアステレオマーの関係にあります。

第4章で見てきたようにブタンの炭素-炭素結合に沿って回転させるときに、メチル基と水素原子の相互の距離が変わり、*van der Waals* 力などの相互作用によるエネルギーの変化も異なってきます。ブタンの隣り合う2個の炭素原子にはそれぞれ3個ずつの原子や原

子団が結合していますから、回転角 θ を変化させるとゴーシュ型の時には比較的安定な状態ですが、嵩高いメチル基がアンチ型るときよりはわずかながら不安定になります。ブタンの中心炭素上に結合した 1 個の水素原子がそれぞれ臭素原子で置き換えられた 2,3-ジブロモブタンを炭素-炭素結合に沿って回転させるとき、嵩高きの異なる原子や原子団の間の相互作用はさらに複雑に変化します。

2,3-ジブロモブタンは水素原子と臭素原子とメチル基が中心炭素原子と結合していますが、嵩高い臭素原子が最も大きく相互作用しますから、安定な構造は 2 つの臭素原子がアンチ型の配置を取ります。2*R*,3*S*-ジブロモブタン (メソ体) の回転角 θ を変化させるときに、結合している原子や原子団の間の相互作用によるエネルギー変化を図 5-2 の赤色線に示しますが、臭素原子が互いにアンチ型の配置のときにメチル基もアンチ型の配置になりますから、ゴーシュ型の時と比較してアンチ型の 3 次元的構造は約 2.1kcal/mol 安定と見積もることができます。



2 つの不斉炭素とも *R*-型の配置を取る 2*R*,3*R*-ジブロモブタンでは、臭素原子がアンチ型 のときには 2 つのメチル基が臭素に挟まれるようにゴーシュ型の配置を取りますから、図 5-1 (左図) のように臭素-炭素-炭素-臭素のなす平面の片側は大きな原子や原子団が集まり 混み合いますが、反対側は小さな水素だけですから比較的隙間があります。図 5-2 の緑色 線に示すように炭素-炭素結合が約 15° 時計回りに捻じれて原子や原子団の混み方の偏り の緩和した 3 次元的な構造が最も安定と見積もられます。2 つの不斉炭素とも *S*-型の配置 を取る 2*S*,3*S*-ジブロモブタンは 2*R*,3*R*-ジブロモブタンとエナンチオマーの関係にあります から、原子や原子団の配置や混み方もエナンチオマーの関係にあり、図 5-2 の青色線に示 すように炭素-炭素結合が約 15° 反時計回りに捻じれた 3 次元的な構造が最も安定と見積も られます。

この 2,3-ジブロモブタンの例からも明らかのように、ジアステレオマーの関係にある物質では、一方のエナンチオマーの関係にある部分は他方のエナンチオマーの関係の部分に対して異なる相互作用をしますから、エナンチオマーの関係にある部分の組み合わせによりそれぞれのジアステレオマーの安定な 3 次元的な構造が異なりますので種々の性質にも影響を与えます。

生物を構成する α -アミノ酸は全て *S*-型

でんぷんや糖類などの糖質と蛋白質と脂質の 3 種類はあらゆる生物の生命維持のためのエネルギー源になるばかりでなく、細胞などの組織を作る材料にもなる最も大切な物質です。ある種の標準的な微生物の細胞を構成する物質の種類と重さの比を表 5-1 にまとめました。この表で分るように 4500 種以上の多種多様の複雑な物質がそれぞれの機能を担って生命活動を維持していますが、水に次いで重さの比が高い成分は約 3000 種類の蛋白質です。主要構成元素が炭素と窒素と酸素と水素からなる蛋白質は大きな分子量を持つ一群の化合物の総称で、あまり水に溶けません長時間にわたり水中で煮ていますと、次第に分解して水に溶ける種々の α -アミノ酸に分解してゆきます。

表 5-1 生体内物質の組成

	重量(%)	種類
水	70	1
蛋白質	15	3000
DNA	1	1
RNA	6	1000
炭水化物	3	50
脂質	2	40
無機イオン	1	12
その他	2	500

牛肉や豚肉などのように動物の筋肉を形作る蛋白質と卵や牛乳に含まれる蛋白質では分解して生成する α -アミノ酸の種類と割合が違います。表 5-2 には主な食物に含まれる蛋白質の構成アミノ酸の種類とその割合をモル比 (%) で表しましたが、簡略化のためにアミノ酸の名前は生物化学の分野の習慣に従い図 5-3 にも挙げたアルファベット 3~5 文字の省略符号であらわしておきました。これらの α -アミノ酸の化学構造を比較すると明らかのように、最も簡単な構造のグリシンの炭素に結合した水素の 1 つが種々の原子団で置き換わった構造を持っていますから、 α -アミノ酸は無数に存在する可能性を持っていますが、蛋白質を分解して生成する α -アミノ酸は主に 22 種類に限られており、生物の進化や生体物質の生合成されてくる過程に関係したものと思われる。

これらの 22 種類の必須アミノ酸の中心炭素原子は水素原子とアミンとカルボン酸の原子団のほかに、対応する水素原子やメチル基(CH₃)などの種々の原子団と互いの結合の間の角度が 109.5° に結合しています。このように中心となる炭素原子に異なる 4 つの原子や原子団が結合していますから、分子をどのような位置においても 3 次元的に前後と上下と左右が異なるエナンチオマーの関係が生じてしまい 2 種類の分子が存在します。蛋白質に関する永年の化学的な研究の結果、蛋白質から分解されてくるグリシン以外の 21 種類の α -アミノ酸は全て *S*-型のアラニンと同じ構造を持っていることが分かっていますが、何故そ

のように蛋白質から分解してくる α -アミノ酸が全て *S*-型のアラニンと同じ構造になっているか未だに原因が明らかになっておりません。この謎を明らかにすることが出来れば、多分ノーベル賞を受賞することができるでしょう。

表 5-2 主な食物中の蛋白質の構成アミノ酸 (%)

アミノ酸	全卵	卵黄	牛乳	チーズ	魚肉	食肉	肝臓	大豆	落花生	米	小麦粉	トウモロコシ	馬鈴薯	コーラーゲン
Gly	3.6	0.0	3.1	0.0	0.0	6.7	10.7	0.0	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0	27.3
Ala	0.0	0.0	0.0	0.0	7.9	8.3	5.3	3.7	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	8.0
Val	6.2	0.0	6.0	6.6	5.1	4.7	5.1	4.5	3.8	5.3	3.5	4.5	4.5	2.2
Leu	7.0	0.0	8.4	6.9	7.3	6.1	6.4	6.1	5.1	6.3	5.3	11.5	7.3	3.2
Ileu	5.5	0.0	5.7	5.6	5.0	4.6	3.7	4.6	3.5	4.0	3.2	4.9	2.8	0.0
Pro	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	5.2	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	9.9
Phe	3.8	2.7	3.3	3.9	2.7	3.0	3.7	3.2	3.1	3.0	3.3	3.0	3.6	1.1
Tyr	2.5	3.1	3.3	3.8	2.1	2.2	2.2	2.2	2.4	3.1	2.1	3.3	0.0	0.4
Trp	0.7	0.7	0.7	0.8	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.6	0.4	0.3	1.0	0.0
Ser	0.0	0.0	4.1	0.0	3.8	5.7	7.0	4.0	0.0	0.0	4.1	8.1	0.0	2.4
Thr	3.6	2.9	3.9	3.1	3.9	4.2	4.5	3.3	1.3	3.2	2.3	3.1	5.8	1.4
Cys	2.0	1.6	0.8	0.3	1.0	1.0	1.2	1.6	1.3	1.1	1.6	1.2	0.0	0.0
Met	2.7	2.0	2.1	2.3	2.1	2.1	2.1	1.1	0.7	2.2	1.3	2.1	1.7	0.4
Arg	3.8	4.1	2.4	2.1	4.3	4.4	3.8	4.2	6.5	4.1	2.2	2.8	2.9	3.7
His	1.5	1.0	1.7	2.1	1.7	2.1	1.6	1.9	1.4	1.1	1.4	1.6	1.4	0.4
Lys	4.8	3.9	6.0	5.8	6.2	6.8	4.8	4.6	2.1	2.2	1.3	1.6	5.7	2.3
Asp	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9	5.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6
Glu	0.0	0.0	14.6	0.0	0.0	10.5	7.2	12.5	11.8	0.0	0.0	0.0	0.0	5.8
Hypro	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	8.1
合計	47.7	22.0	66.3	43.3	56.2	84.3	75.0	62.5	54.9	36.3	32.1	48.0	36.7	80.3

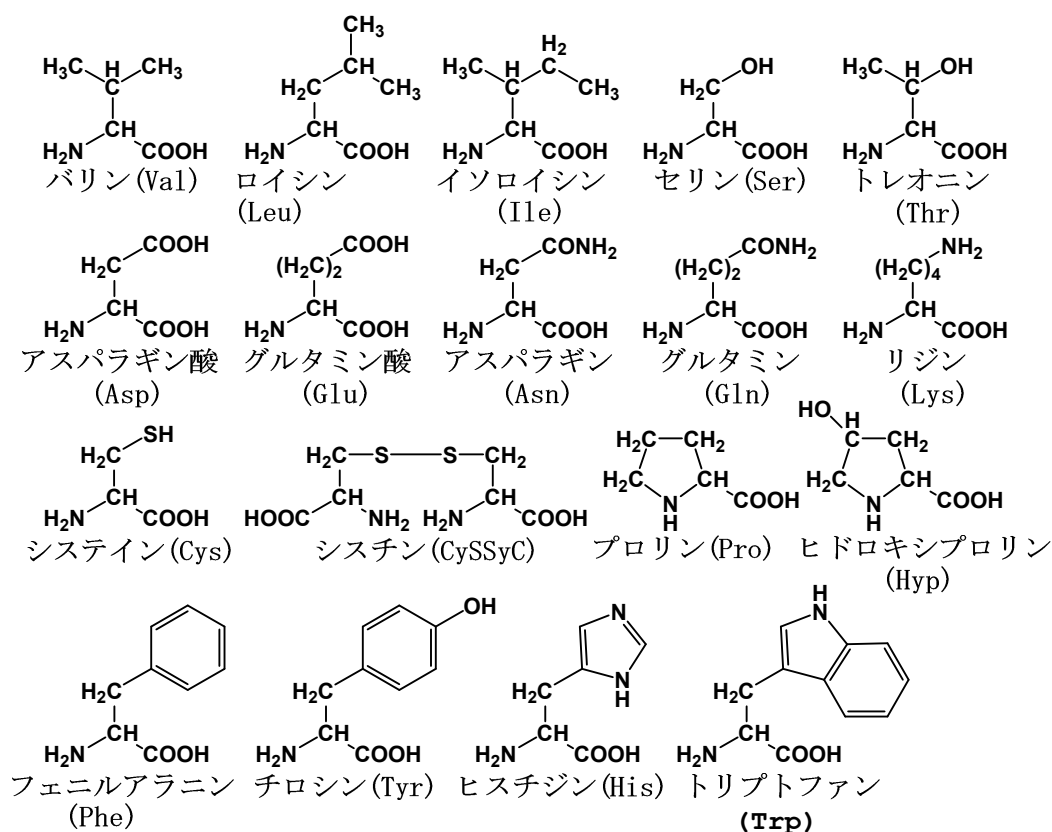


図5-3 必須アミノ酸の構造

蛋白質を水中で煮ていると 22 種類の必須アミノ酸に分解することから、沢山の必須アミノ酸が鎖状に並んでできた構造の物質であることが考えられます。 α -アミノ酸はアミン (NH_2) とカルボン酸 (COOH) の原子団を持っていますが、この 2 つの原子団は水を放出して容易に縮合します。2 つの α -アミノ酸は縮合してペプチド結合 ($-\text{CO}-\text{NH}-$) で結ばれますが、生成してきたジペプチドも末端にはまだアミンとカルボン酸の原子団を持っています。同じように、3 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸がペプチド結合で結ばれても末端にはアミンとカルボン酸の原子団が残ります。言い換えれば、 α -アミノ酸は幾つでもペプチド結合により連続的に鎖状に結合できます。このように多くの α -アミノ酸がペプチド結合で鎖状に結合した物質をポリペプチドと呼んでいます。特に必須アミノ酸が連続的に鎖状に結合したものを蛋白質と呼んでいます。必須アミノ酸が 2 つ結合して出来る可能なジペプチドは 22×22 種の組み合わせとなり、 n 個の必須アミノ酸が鎖状に結合するときの組み合わせは 22^n 種となります。 n が大きな数字であればその組み合わせは無限にありますから、必須アミノ酸はわずかに 22 種類に限られていますが、無限に近い種類の蛋白質の存在が可能になります。

このように全て *S*-型の必須アミノ酸がペプチド結合で連続的に結合していますから、前節で推定したように最も安定な状態では蛋白質の鎖が螺子のように一方方向に捻じれます。その上ペプチド結合の間の水素結合により、蛋白質の長い鎖状の分子が複雑な 3 次元的構

造に絡み合っています。また、蛋白質の3次元的な構造はグルタミン酸 (Glu) などの酸性側鎖部分とリジン (Lys) などの塩基性側鎖部分の酸塩基相互作用によっても固定されていますし、システイン (Cys) の酸化的なシスチン (CySSyC) への橋掛け反応により蛋白質の分子構造が安定に固定されます。キモトリプシンはアミノ酸の並び方や分子の大きさやその絡まり方などの3次元的な分子の形が最もよく研究され

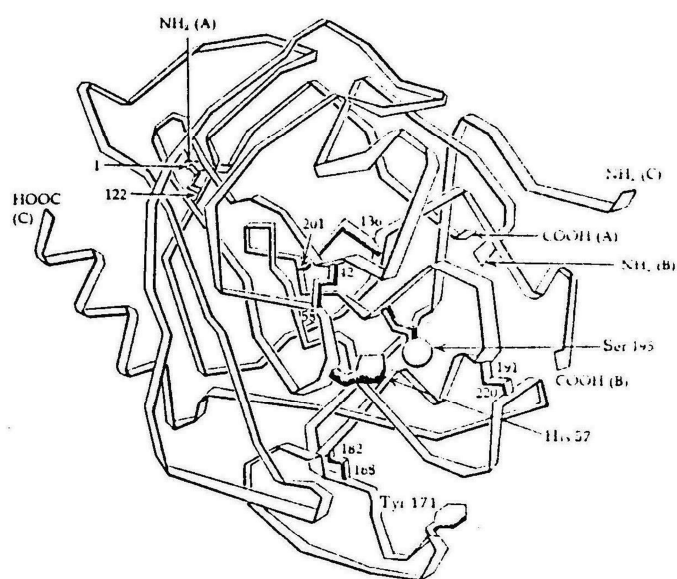


図5-4 キモトリプシンの立体構造

ている消化酵素で、X線結晶構造解析により約240のアミノ酸が結合した蛋白質の鎖の絡まりあった形を図5-4にリボンの塊のように示しましたが、C-末端付近の蛋白質の鎖が螺旋状に捻じれている様子が図の左部分に伺えます。

これらの種々の相互作用により固定されている蛋白質の3次元的な構造は約70℃以上の高温においては変化して蛋白質が変性しますから、卵は茹でれば固まります。酸性や塩基性の条件では酸塩基相互作用も変化しますから、牛乳からヨーグルトへの凝固のような蛋白質の変性が起こります。さらに、シスチンの硫黄-硫黄結合の還元剤によるシステインへの切断と、システインの酸化的なシスチンへの橋掛け組み換えによる蛋白質の3次元的な構造の変化は頭髪のパーマメント処理などに利用されています。

S-型のアミノ酸だけを触媒する消化酵素

蛋白質はあまり水に溶けない物質ですが長時間水中で煮ていると、次第に水に溶けるα-アミノ酸に分解して図5-3に掲げた計22種類のα-アミノ酸が生成してきます。これらのα-アミノ酸は最も簡単な構造を持つグリシンの炭素に結合した水素原子の1つが種々の原子団で置き換わったS-型の構造を持っています。室温の純粋な水の中では半分の蛋白質がα-アミノ酸に加水分解するためには300年以上も掛かります。温度を上げてぐらぐら煮れば多少は反応の時間が短縮されますが、それでも蛋白質が実質的に分解するには非常に長時間を要します。酸性あるいは塩基性の水溶液の中では水素イオンあるいは水酸化物イオンが触媒になって、蛋白質の加水分解は飛躍的に加速されます。胃の中はかなり強い酸性になっていますし腸の中は塩基性になっていますから、ある程度は加水分解しやすい条件になっていますが、腸内温度が約37℃の人間は蛋白質を食べて半日ほどの間に完全に加水分解してα-アミノ酸として体内に取り込まなければなりませんから酸性あるいは塩基

性条件だけでは間に合いません。実際、人間は十二指腸でキモトリプシンなどの種々の加水分解酵素やプロテアーゼを出して、蛋白質の α -アミノ酸への消化を早めています。

前節で取り上げたようにキモトリプシンはアミノ酸の並び方や分子の大きさやその絡まり方などの3次元的な分子の形が最もよく研究されている消化酵素で、食物の蛋白質を加水分解する機構までかなり明らかになっています。キモトリプシンは約240のアミノ酸が鎖状に結合した蛋白質でその先端から57番目にヒスチジン、102番目にアスパラギン酸、195番目にセリンの3種のアミノ酸が連なっています。この240のアミノ酸で構成された蛋白質の鎖がS-型のアミノ酸同士の相互作用による螺子のような捻じれ、ペプチド結合の間の水素結合、酸性側鎖部分と塩基性側鎖部分の酸塩基相互作用、硫黄-硫黄結合の橋掛けなどにより絡まりあって大きな口を開けた形の分子になっています。

このキモトリプシンの口はS-型のアミノ酸やS-型のアミノ酸で構成される蛋白質がぴったりと入り込めますが、R-型のアミノ酸やたんぱく質は入り込むことができないような非常に複雑な形をしています。このキモトリプシンの口の中には57番目のヒスチジンの側鎖のイミダゾール環と102番目のアスパラギン酸のカルボン酸と195番目のセリンの水酸基が歯や舌のように突き出していますから、キモトリプシンの口の中に首を入れた蛋白質が丁度そこには歯や舌のようにヒスチジンとアスパラギン酸とセリンの側鎖が待ち構えています。図5-5に示すように、塩基性条件下で解離したアスパラギン酸側鎖にヒスチジンのイミダゾール側鎖を通してセリンから水素イオンが運ばれます。生じたセリンのイオンが近くに取り込まれた蛋白質のペプチド結合に攻撃してセリンのエステルに変換して炭素-窒素結合を開裂します。次いで、同様の機構でセリンエステルは水と反応して加水分解されますから、ペプチド結合がアミノ基とカルボン酸に加水分解されます。このように歯や舌のような3つのアミノ酸の側鎖部分は隣り合うように密接に連携して、塩基性条件で非

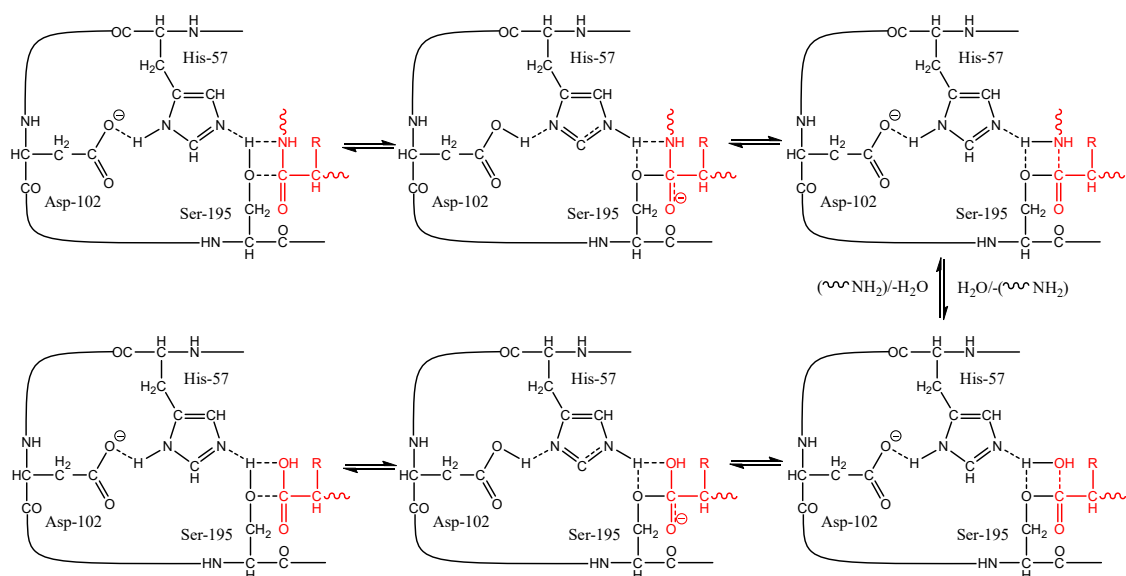


図5-5 キモトリプシンの中での反応

常に速やかに加水分解が進行してゆきます。キモトリプシンの口の中では水素イオンが容易に伝達されますから、この加水分解の反応は蛋白質が口に入る速さに依存し速やかに進行します。

このキモトリプシンやプロテアーゼなどの消化酵素の起こる反応は図5-5で示すように炭素-窒素結合が開裂して炭素-酸素結合に置き換わる平衡反応ですから、 α -アミノ酸から蛋白質へのペプチド結合の生成反応を加速する触媒の働きもします。しかも、キモトリプシンやプロテアーゼなどの消化酵素の口の中には *R*-型のアミノ酸は入り込めませんから、入り込める *S*-型のアミノ酸のみがペプチド結合で連なった蛋白質が生成してきます。人間をはじめ多くの動物は種々の蛋白質を食物として食べ、消化器の中でキモトリプシンなどの消化酵素の助けを借りて全て α -アミノ酸に分解しますが、分解された α -アミノ酸は腸で吸収された後に血管を通過して筋肉などの各部に配達されます。動物の各器官のなかにもペプチダーゼが分泌されていますから、配達された α -アミノ酸はそこで身体に必要な蛋白質として組み直されます。

例えば、血管を通して配達された α -アミノ酸は筋肉にあるプロテアーゼの触媒作用により、速やかに縮合して蛋白質を形成して筋肉になります。逆に、栄養不足により体内の α -アミノ酸が不足すると、筋肉などの蛋白質は α -アミノ酸に加水分解して、より α -アミノ酸を必要とする器官に供給されます。結果として筋肉が少なくなって痩せていきます。このように牛肉を食べても、大豆を食べても蛋白質のペプチド結合が加水分解され、 α -アミノ酸として腸で吸収され、身体の各部で再びアミンとカルボン酸の原子団が縮合してペプチド結合を結んで蛋白質となり、最終的に筋肉になります。人間の身体の中で起こる蛋白質の変化を総括すると、非常に精巧な機構により牛肉を食べ過ぎると豚のように太ってしまうことになります。我が家の格言では「**牛を食べると豚になる**」となります。

このようにキモトリプシンの小さな口の中では、決まった位置に歯や舌のようにヒスチジンとアスパラギン酸とセリンの側鎖が待ち構えていますから、*S*-型の α -アミノ酸だけしか口の中に入ることができませんし、加水分解反応もペプチド生成反応も加速できません。同じ α -アミノ酸でも *R*-型のアミノ酸は口の中に入ることができませんから、加水分解とペプチド生成反応は進行しません。キモトリプシンばかりでなく種々の加水分解酵素やプロテアーゼも同じような口付きをした形をしていますから、キモトリプシンをはじめとする消化酵素と蛋白質やアミノ酸の関係はあたかも精巧にできた鍵と鍵穴のような関係にあります。日本では自動車の左側通行の規定に伴い安全で快適な運転のできるように赤信号は青信号より右側に位置し、有料道路の料金窓口が右側に設置されていますから、右側に運転席を持つ車は利便性に富み、左側に運転席のある車は適しませんし、小学生に対して「右見て左見て手を挙げて横断歩道を渡りましょう」と教育します。日本の左側通行規定に準じて社会の全ての物事が適合するように、生体内は *S*-型のアミノ酸の世界ですから *S*-型で構成される蛋白質は速やかに消化されたり生成されたりしますが、*R*-型のアミノ酸で構成される蛋白質は全く消化も生成もされません。

生物が供給するアミノ酸は全て S-型

動物は動き回って得た種々の食物を消化器官でアミノ酸やブドウ糖や脂肪酸やグリセリンに加水分解して栄養として取り込み、生命の維持と種の保存のために費やしています。しかし、植物はほとんど動き回りませんから、生命の維持と種の保存のための栄養を大気中と地中から得られる原料で自給自足しなければなりません。多くの植物は太陽の光エネルギーにより地中から吸い上げた水と大気中から取り込む二酸化炭素から光合成によりブドウ糖を生成しており、このブドウ糖を酵素や補酵素の働きで糖の解糖反応と呼ばれる複雑な反応により再び二酸化炭素まで酸化してゆき、そのときに発生する反応熱を効率的に生命維持のための活力にしています。この解糖反応の過程は異性化反応や酸化反応や縮合反応や付加反応などの種々の反応が多段階で組み合わさっており、図 5-6 に示す酢酸、乳酸、ピルビン酸、コハク酸、リンゴ酸、オキザロ酢酸など多くのカルボン酸類やアルコール類が反応中間体物質として関与しています。このように生成したブドウ糖は生物連鎖の過程で植物ばかりでなく全ての生物の生命の維持と種の保存のための根源的な物質となっています。

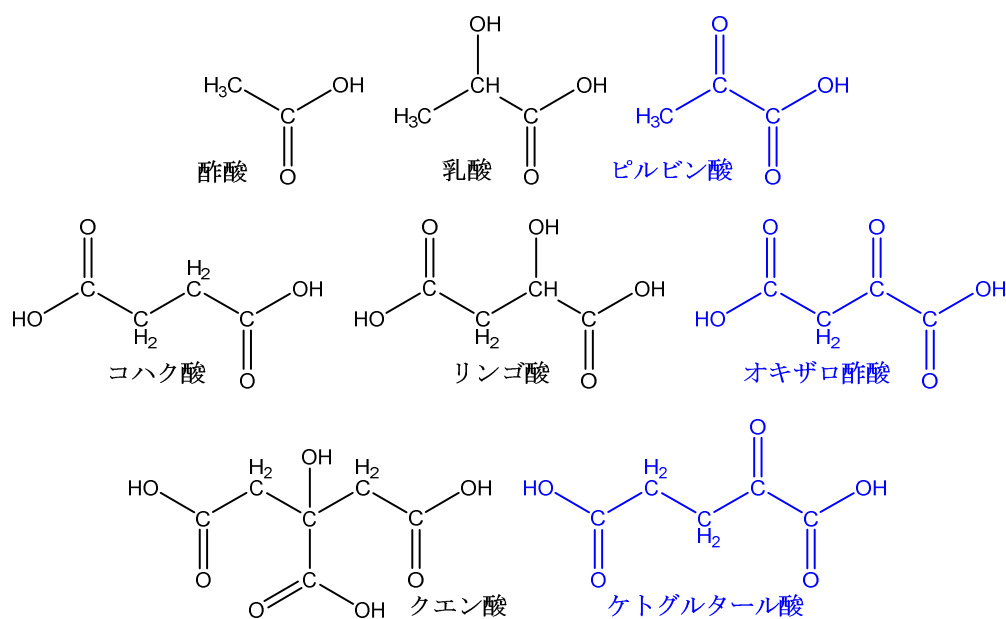
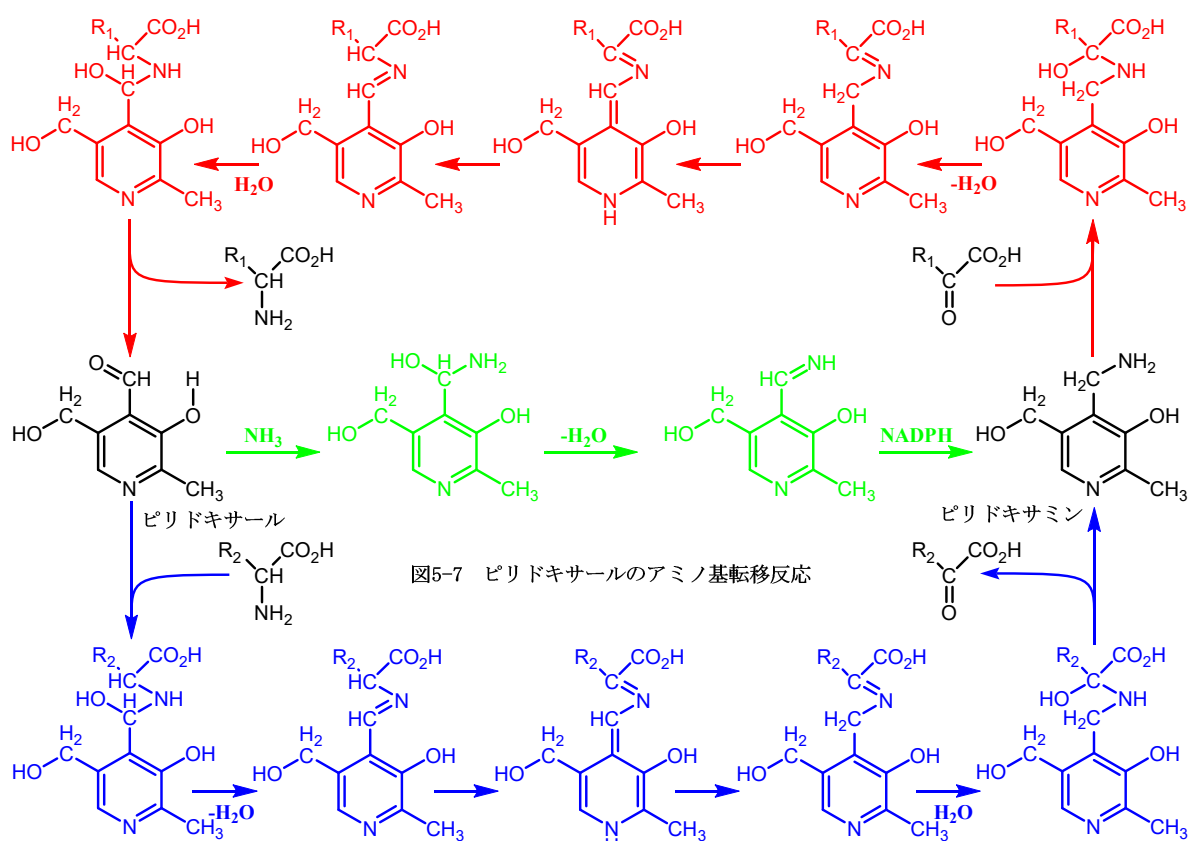


図5-6 解糖反応の反応中間物質

蛋白質はあらゆる生物の生命の維持のためのエネルギー源になるばかりでなく、細胞などの組織を作る材料にもなる最も大切な物質ですが、植物は動き回ることができませんから、解糖反応の過程で生ずる反応中間物質からアミノ酸へ変換し、プロテアーゼなどの酵素により必要とする蛋白質を自給自足しています。ブドウ糖の解糖反応の過程で図 5-6 の青色で色分けした反応中間物質のように、カルボキシル基にカルボニル基 (C=O 原子団) が隣接した部分構造を持つケトカルボン酸と、地中から取り込まれるアンモニウムイオンが反応してアミノ酸が作られています。

ピリドキサルが補酵素として結合したアミノ基転移酵素はキモトリプシンのように



多くのアミノ酸で構成されている蛋白質で補酵素に近接した位置にケトカルボン酸を取り込みます。補酵素のピリドキサールは地中から取り込まれるアンモニウムイオンと図 5-7 の緑色で色分けしたような脱水反応と還元反応の経路でピリドキサミンに変化します。ピリドキサミンはアミノ基転移酵素に取り込まれたケトカルボン酸のカルボニル基との間で、図 5-7 の赤色で色分けした脱水反応と加水分解反応の経路でアミノ基 (NH₂) を転移させ、アミノ酸を生成するとともにピリドキサールを再生するビタミン B₆ の働きをします。このアミノ基の転移反応は可逆反応ですから、図 5-7 の青色で色分けした経路を経てアミノ酸などのアミノ基がピリドキサールへ転移する反応も進行し、ケトカルボン酸などのカルボニル化合物とピリドキサミンを再生します。

例えば、地中から取り込まれるアンモニウムイオンはピリドキサールと図 5-7 の緑色で示す反応経路でピリドキサミンのアミノ基として取り込まれますが、このピリドキサミンがブドウ糖の解糖反応の過程で生成するケトグルタル酸やピルビン酸やオキサロ酢酸との図 5-7 の赤色で示すアミノ基転移反応を経て、対応するグルタミン酸やアラニンやアスパラギン酸を生成します。アミノ酸の生成の鍵物質となるピリドキサミンはアンモニウムイオン以外に、グルタミン酸などのアミノ酸とピリドキサールからも図 5-7 の青色で示すアミノ基転移反応によりピリドキサミンが再生します。このような生物体内でのアミノ酸の生合成において、多くのアミノ酸で構成された蛋白質のアミノ基転移酵素は補酵素ピリドキサミンと結合していますから、アミノ基転移酵素に一定の位置関係を保ちつつ捕捉さ

れたケトカルボン酸へ近接した位置にあるピリドキサミンからアミノ基転移反応が進行します。結果として生物が生成し生命の維持と種の保存のために供給される全ての各種アミノ酸は *S*-型に限られています。また、食物の摂取が不十分でブドウ糖の供給が滞った栄養不足の状態では、筋肉などとして蓄えられている蛋白質がアミノ酸に分解され、さらに図 5-7 の青色で示すアミノ基転移反応により再生したケトカルボン酸が解糖反応に繰り込まれて生命維持の活力にします。日本の左側通行規定に準じて社会の全ての物事が適合するように、生体内は *S*-型のアミノ酸の世界ですから *S*-型のアミノ酸しか生成せず、生存している全ての生体を構成する蛋白質も *S*-型のアミノ酸が鎖状に連なっています。

生体内ではジアステレオマーの関係にあるサリドマイド

前節までに見てきたように、 α -アミノ酸にはエナンチオマーの関係にある *R*-型と *S*-型の 2 種類が存在しますが、棲息する生物の体内では *S*-型のアミノ酸しか生成されていませんし、*S*-型の α -アミノ酸のみを素材として生体内の蛋白質は構成されています。さらに、生体内で消化分解することのできる蛋白質は *S*-型の構造を持ったものに限られています。鍵穴に適合した鍵を差し込む時にのみ開錠できるように、これらの生体内の反応はエナンチオマーの関係にある 2 種類のうちの *R*-型のアミノ酸が特殊な形をした酵素の中に適合できず、*S*-型のアミノ酸のみが適合して反応を加速するように触媒されます。このように生体内の多くの反応は種々の酵素が触媒の働きをして選択的に、極めて効率的に、極めて速く進行しますから、鍵と鍵穴の関係のように分子の形によりその機能や触媒効果が異なってきます。

催眠作用を示すサリドマイドはフタルイミドとグルタリイミドが炭素-窒素結合で結ばれた構造を持っていますが、その結合の仕方により図 5-8 に示すようにエナンチオマーの関係にある *R*-型と *S*-型の 2 種類が存在します。このサリドマイドは天然由来の物質ではなく無水フタル酸とグルタミン酸から化学反応により合成されましたが、このように新規に合成された物質の全ての性質を完全に把握することは非常に困難です。催眠作用の効果は短期間のうちに容易に調べられますから、サリドマイドは睡眠薬や神経性胃炎を抑える医薬品として 1957 年に発売され、妊婦のつわりを抑えるために処方されました。さらに、骨髄癌やハンセン病の 2 型らい反応の治療薬としても有効性が認められました。しかし不幸にも、つわりを抑えるために処方されたサリドマイドを服用した妊婦から手足の成長を

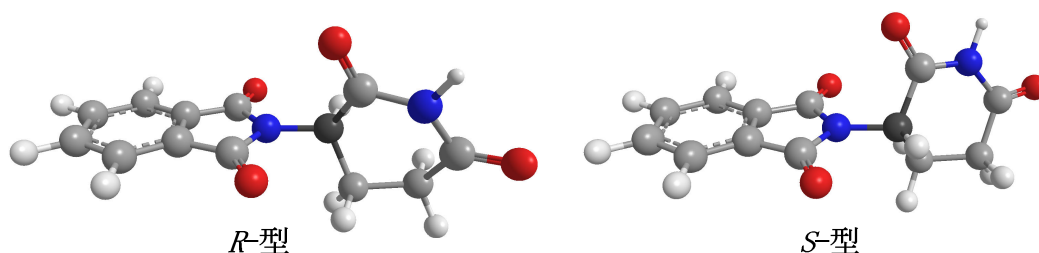


図5-8 サリドマイドの2種の異性体

促す遺伝子に障害を持つ多くの奇形児が生まれましたので、1961年に医薬品としての認可が取り消され回収されました。

76個のアミノ酸からなる蛋白質のユビキチンは生体内の蛋白質の修復や分解や除去などの種々の重要な機能を持っていますが、これらの機能はペプチダーゼの一種のユビキチンリガーゼと呼ばれる酵素が司っています。その後の研究から、このユビキチンリガーゼにサリドマイドが結合して、ユビキチンの機能を阻害するために催奇性を示すものと考えられています。さらに、*R*-型の異性体のみに催眠作用は現れ、*S*-型の異性体には全く現れないばかりでなく強い催奇性を示すことも明らかにされました。生体内がエナンチオマーの一方の*S*-型のアミノ酸で構成された組織ですから、体内ではエナンチオマーの関係にある*R*-型と*S*-型の2種のサリドマイドは互いにジアステレオマーの関係になり、異なった性質や挙動を示します。左側通行の道路を逆行して右側走行すれば大惨事を引き起こすように、*S*-型のアミノ酸で構築された人間の体内で*S*-型のサリドマイドが作用して不幸な結果が齎されました。

生体内でアミノ酸や蛋白質やブドウ糖はエナンチオマーの関係にある異性体の一方のみを生成しますが、研究室や化学工場などで新規に化学製品を合成する場合にはエナンチオマーの関係にある異性体を選択的に合成することが極めて困難で、通常はラセミ体混合物として製造されます。第6章でエナンチオマーの異性体の選択的な調製についてまとめますが、現在の合成化学的な技術や知識ではかなり困難で多くの工程と経費を要します。発売当初のサリドマイドは*R*-型と*S*-型のラセミ体混合物でしたが、*R*-型の異性体のみの選択的な調製が可能でも、サリドマイドの不斉中心が炭素=酸素二重結合に隣接していますから比較的短期間にラセミ化反応が進行し、睡眠薬や神経性胃炎を抑える医薬品として服用する折にはすでに催奇性を持つ*S*-型の異性体が混在しています。なお、このサリドマイドは骨髄癌やハンセン病の2型らい反応の治療に有効でしたので、医薬品として見直され2008年に再度認可されましたが、服用後の妊娠や出産を制限する付帯条件が付け加えられています。

エナンチオマーの2種を分離するクロマトグラフィー

東京都豊島区巣鴨のとげぬき地蔵尊に続く門前街は老人の好みに合わせた商品を多く取り揃えた商店が並んでいますから、老人は張り切って買い物をしますが、若者には全く興味がわきませんから、老人と若者では巣鴨地蔵通り商店街を通り抜けてとげぬき地蔵尊に着くまでの時間に差が生じます。また、渋谷区原宿の竹下通りは若者向けの派手な服飾や装身具を扱う店舗が連なっていますから、流行の先端をゆく派手な服飾品や装身具に興味のある若い女性は商品を手に取ってみたいしながらゆっくりと歩きますが、多くの男性は流行にさほど関心がありませんから原宿竹下通りを短時間に通り抜けてしまいます。巣鴨地蔵通り商店街に取り揃えた老人の好みの商品も、竹下通りを飾り付けている服飾品や装身具も通行人の心と大なり小なり相互

作用してその歩みを遅くしていただきます。このように通過過程で生じるわずかな相互作用の差により、通過時間に差の生じる現象を原理とした物質の分離精製方法をクロマトグラフィーと呼んでいます。

図 5-9 には物質の分離精製に用いられるクロマトグラフィーの原理を示す模式図を掲げましたが、赤色の小さな分子 A と青色の若干大きな分子 B が狭い通路を通過する

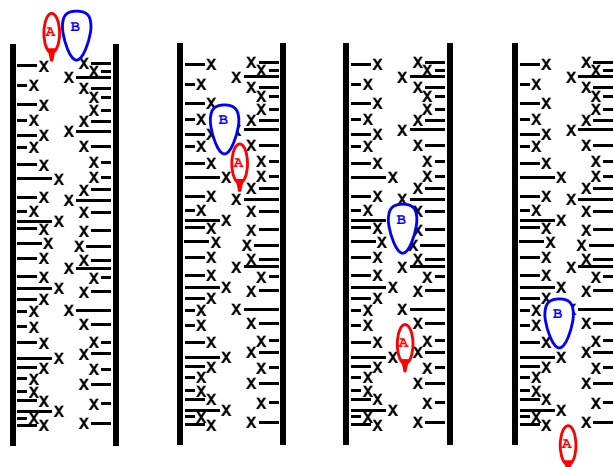


図5-9 クロマトグラフィーの模式図

ときに、通路が狭ければ分子 B は通り難くなり通過に時間がかかります。分子 A と B が通路の内面を覆っている X に対して異なる相互作用をするときにも、その相互作用の小さな分子 A が先行して通路を通り抜けます。実用のクロマトグラフィーには通過する分子の形や溶解度や沸点や吸着性など種々の性質に基づく相互作用の違いが利用されています。また、利用目的や分離精度や分離する物質の質量や物質の状態や通路の物質などにより種々のクロマトグラフィーが考案されています。このようにクロマトグラフィーを利用しますと、類似した性質の構成成分を物質混合物から高純度に分離精製することができます。

新宿駅や池袋駅のように乗降客の多い駅の構内では、朝夕の混雑時には多くの乗降客は習慣的に左側通行を順守して目的地に向かって整然と効率的に乗り換えてゆきます。しかし、この習慣を知らない遠来の客や老齢の客が流れに逆らって右側通行をしますと、目的地への乗り換えに労力と時間を浪費するばかりでなく、効率的な移動を妨げますから多くの乗降客に迷惑をかけます。エナンチオマーの一方となる左側通行の流れの中を、遠来の客が左側通行する場合と右側通行する場合は 2 種のジアステレオマーの関係ですから異なる相互作用を示します。整然と左側通行を順守している駅構内でエナンチオマーの関係にある左側と右側を通行する 2 人の乗降客の間にはジアステレオマーの関係に基づくクロマトグラフィーの原理が働きますから互いに離れ離れになってしまいます。

ブドウ糖は植物が光合成により生産している物質で、分子の中に 4 つの不斉中心を持っています。セルロースやでんぷんはこのブドウ糖が鎖状に連なった大きな分子量の物質ですから、当然セルロースもでんぷんもブドウ糖の不斉中心によりエナンチオマーの一方だけで形作られた物質の塊です。このように蛋白質もセルロースもでんぷんもエナンチオマーの一方だけで形作られた物質の塊ですから、それらを部分的に変化させた誘導体や修飾体もエナンチオマーの一方だけで形作られた物質の塊です。これらのエナンチオマーの一方だけで形作られた物質をシリカゲルやプラスチックのようなクロマトグラフィーの担

体に結合させますと、エナンチオマーの一方だけを持つ光学活性担体を調製できます。この光学活性担体を狭い通路に充填しますと、通路の内面を覆っている X が不斉中心を持つエナンチオマーの一方になりますから、エナンチオマーの関係にある分子 A と分子 B が通過するときにジアステレオマーの関係になりますから相互作用が異なってくる、分子 A は容易に先行して通路を通り抜けますが、分子 B は通り難くなり通過に時間がかかります。結果としてエナンチオマーの関係にある 2 種の異性体がジアステレオマーの関係にある異なる相互作用をして移動速度に差異が生じますから、エナンチオマーの 2 種の異性体を分離するクロマトグラフィーとなります。この光学活性クロマトグラフィーを用いますと、 α -アミノ酸にはエナンチオマーの関係にある *R*-型と *S*-型の 2 種類の割合を正確に測定することができます。

アミノ酸の異性化による白内障と人間の寿命

α -アミノ酸にはエナンチオマーの関係にある *R*-型と *S*-型の 2 種類が存在しますが、これらの 2 種類のアミノ酸は全く同じ種類の結合で結ばれていますから、相互の変化において自由エネルギー変化 (ΔG) が認められません。自由エネルギー差の無い両者は図 5-10 に示す反応経路で双方向に互いに変換し、十分な時間の経過とともに *R*-型と *S*-型の 2 種類の異性体の成分比がともに 50% のラセミ体で平衡状態に達します。棲息する生物の体内で生命の維持のためのエネルギー源になるばかりでなく、細胞などの組織を作る材料にもなる最も大切な働きをする蛋白質がすべて *S*-型の α -アミノ酸で構成され、組織され新陳代謝していますが、生物の死と共に新しいアミノ酸の供給が止まりますからこの異性化反応が開始します。図 5-11 のグラフのように異性化反応の初期には *S*-型の α -アミノ酸の急激な減少に連れて *R*-型の α -アミノ酸が急激に増加します。この異性化反応は両異性体の間に比較的高い活性化自由エネルギーの障壁が横たわっていますから、アミノ酸の種類により多少異なりますが、室温下の中性条件では *S*-型のアミノ酸は約 6000 年で 25% 減少し、約 60000 年で平衡状態に達してラセミ混合物になります。

このグラフを利用しますと、例えばシベリアの凍土中から出土したマンモスの蛋白質を構成するアミノ酸が *S*-型 55% と *R*-型 45% の割合であったとすれば、そのマンモスは約 20000 年前に生存していたと推定することが出来ます。さらに、この異性化反応は塩基性条件でも高温の条件でも加速されますから、法隆寺金堂に用いられている材木やツタンカ

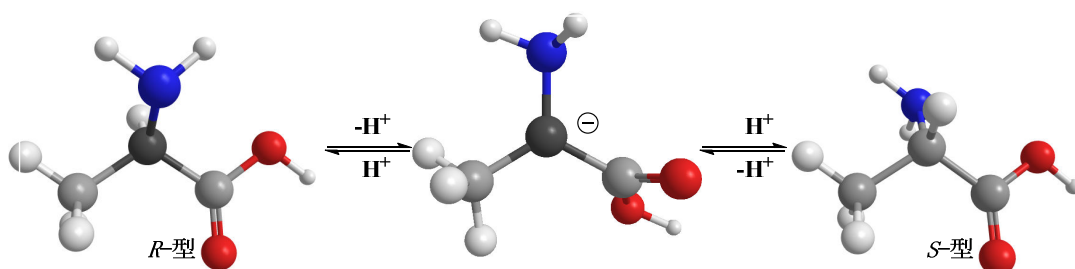
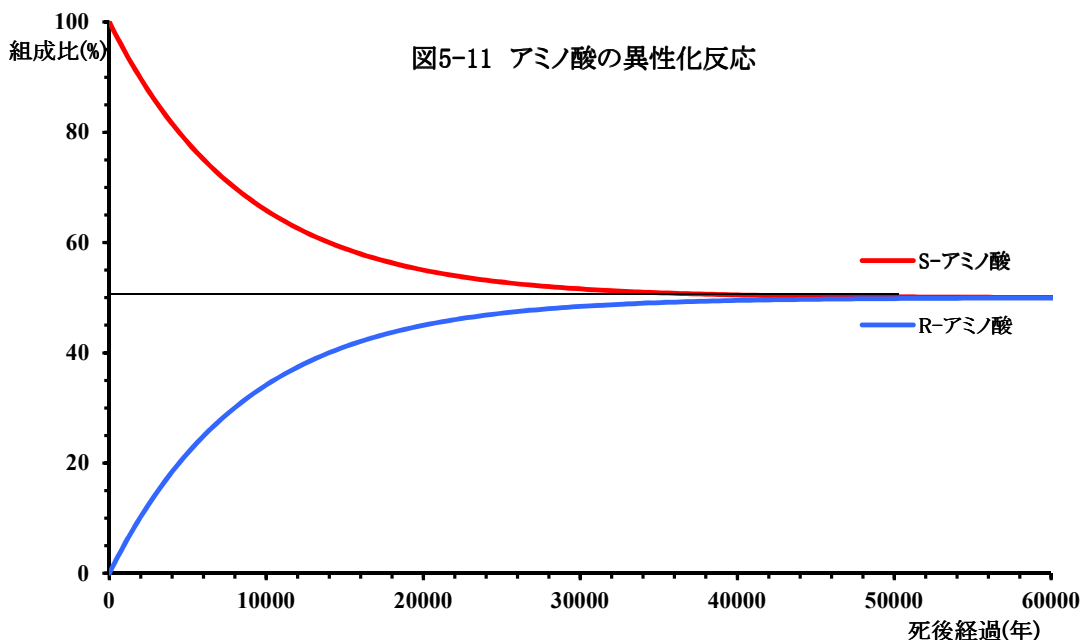


図5-10 アラニンの異性化反応機構



ーメンのミイラに含まれる蛋白質のアミノ酸を前節で見てきた光学活性クロマトグラフィーにより、アミノ酸の両エナンチオマーの割合から材木が切り倒された年代や古代エジプトの気候や歴史を明らかにすることができます。しかし、蛋白質を構成する α -アミノ酸の中で、構造的な要因によりアスパラギン酸のラセミ化反応だけが比較的早い速度で進行します。

京都大学大学院藤井紀子教授は *R*-型と *S*-型の 2 種類の α -アミノ酸の異性体比を光学活性クロマトグラフィーを用いて精密に測定することにより、 α -アミノ酸の生成から経過してきた年月を算出する化学時計について永年にわたり研究されてきました。人間の眼は角膜と水晶体と硝子体で構成される光学系により対象物の光学像を網膜上に結び、光エネルギーにより網膜上で起こるロドプシンの変化を視神経が知覚し、その情報を視覚中枢で整理する機構を持っています。ロドプシンは早い新陳代謝で視力を維持していますが、眼のレンズの働きをする水晶体は新陳代謝がなく、クリスタリンという蛋白質が整然と並ぶことにより、透明性を保持しています。藤井教授はこのクリスタリンを構成する多くのアミノ酸の中のアスパラギン酸の異性化反応により水晶体中のクリスタリンの構造が変化し、整然とした配列が乱され透明度が失われることを見出されました。この新陳代謝しない蛋白質クリスタリンの構造変化により、水晶体は年齢を重ねる間に次第に劣化して黄白色の濁りを帯びてきますから、入射した光が散乱してレンズとしての性能が低下してしまい、白内障と呼ばれる視覚障害を発症します。著者は数年前に白内障を患い非常に視力が低下してしまいましたので、水晶体の蛋白質をポリアクリロニトリルのレンズと交換する手術を受けました。結果として世の中の明暗の差が際立ち鮮明で、しかも白色が本当の白色に見えるようになりました。

生命活動を維持するためには、経年変化により劣化する各器官は補強し更新するように

新陳代謝を繰り返していますが、眼の水晶体は例外的にほとんど新陳代謝をしない器官です。白内障はこの新陳代謝をしない水晶体がアスパラギン酸の異性化反応による構造変化で劣化して白濁する障害ですから、減衰曲線でその機能を失ってゆきます。そのため、白内障は年齢を重ねるにつれて発症の割合が増加し、80歳以上の高齢者はほとんど何らかの形で白内障の症状を引き起こしています。このことから160歳の高齢になれば10～20%まで視力を失うと推定され、本来の眼の機能が100～150年の耐用年限を持っていると考えることができます。

人間の身体は非常に複雑な多くの器官が総合して働くように極めて精巧に良く組織されていますから、生命活動に必要な器官ばかりで不要の働きをする器官は無いと思われます。すべての器官が過不足なく機能している間だけ人間は生命活動を維持することができ、ある器官が機能を失えば他の器官が長い耐用年限を持って機能していても人間は生命を維持できません。当然、すべての個々の器官は本来同じ程度の耐用年限を持っていると思われます。このように考えてきますと、すべての器官が新陳代謝を繰り返して正常に機能しても、100～150年の寿命を持って人間は諸行無常の変化をするものと考えられます。ちなみに、我が家の愛犬は10歳の頃に白内障を発症しましたから、最も長命の犬でも20年を超えることは稀で、7倍の速さで老化することが納得されます。