

Q1 次の空欄に正しい語句を入れなさい。

ATP は塩基の一つである (a) アデニン と糖の一つである (b) リボース が結合した化合物アデノシンに、3 個の (c) リン酸 が結合したものである。この (c) リン酸 が ATP からはずれるときに、多量のエネルギーが放出され、物質の合成や筋収縮、能動輸送など、エネルギーを必要とする様々な反応に使われる。

ATP を生成する主要な代謝の過程として呼吸がある。呼吸は酸素を用いない過程である (d) 解糖 と、酸素を用いる (e) 酸化リン酸化 (または、クエン酸回路と電子伝達系) に分けられる。(d) 解糖 の過程では、グルコース 1 分子が 2 分子の (f) ピルビン酸 まで分解されるのに伴い、4 分子の ATP が作られるが、同時に (g) 2 分子の ATP が分解されるので、差し引き (h) 2 分子の ATP が作られることになる。(f) ピルビン酸 は、最終的には、 H_2O と CO_2 にまで分解されるが、このとき、さらに多量の ATP が作られる。

Q2 前問の下線部①の反応が行われるオルガネラはどこか。名称とそこで ATP が作られる過程を簡潔に説明せよ。

オルガネラ名：ミトコンドリア

まず、ピルビン酸は、アセチル CoA に変化したとで、オキサロ酢酸 (C_4) と結合しクエン酸 (C_6) となることで、クエン酸回路 (TCA 回路) 中の反応に加わる。この反応は、 $\text{C}_6 \rightarrow \text{C}_5 \rightarrow \text{C}_4$ と分解反応を進めながら、還元性の NADH と FADH_2 を産み出す巧妙なしくみである。この過程では、GTP が酵素化学反応的に 1 分子作られるのみであるが、生成された還元性の物質がミトコンドリア内膜の電子伝達系で再酸化される過程で、 H^+ をミトコンドリア膜間腔 (外膜と内膜の間) へと輸送するしくみがある。内膜の FoF1ATPase は、この濃度勾配 (電気的な勾配も使って) のエネルギーを使い ATP を合成する。 H^+ を 3 イオンの輸送に対して約 1 分子の ATP (生物種で異なる) が合成されると言われている。

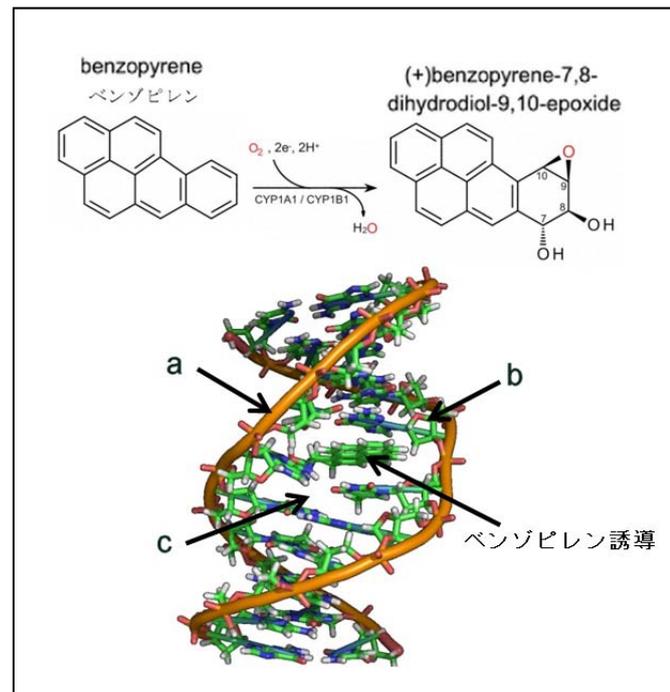
Q3 ATP に含まれる元素種は何か。すべてあげて、ヒトの体内での存在比の順番に列挙しなさい。

O C H N P (存在比は配付資料参照)

Q4 グルコースの燃焼 (燃焼反応) と、生体内でのグルコース分解 (異化反応) との違いは何か。簡潔に説明しなさい。前者が一気に起こる酸化反応 (酸化還元反応) であるのに対して、後者は、酵素化学反応を使って段階的に徐々に進行する過程である。

Q5 次の文章を読んで続く問い(1)~(4)に答えなさい。

タバコは、がんの原因になることが臨床データで示されているが、その分子機構は永らく不明であった。最新の研究からは、タバコのタールの中の benzopyrene が、ベンゼン環有機化合物の解毒作用に関わる酵素である CYP1A1 (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Polypeptide 1) の発現を誘導し、同時に、この酵素が benzopyrene を別の化合物 (benzopyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide) に変化させることがわかってきた。結晶解析から、この benzopyrene 誘導体は、DNA のグアニン塩基部に結合して構造変化を引き起こすことがわかり (右図)、これが DNA の複製上のエラーの原因となるというのが発がんのしくみではないかと考えられるようになった。この構造変化が、強い発がん性をしめすカビ毒 (アフラトキシン) とも類似していることもわかってきたからである。この酵素、CYP1A1 は、気管支拡張薬のテオフィリンの他、アルツハイマー治療薬、抗ガン薬、 β 遮断薬、抗うつ薬、避妊薬、降圧薬、狭心症治療薬、高脂血症治療薬、 H_2 受容体遮断薬などへも作用し、効用を低下させるとも言われる。 <裏面に続く>



問(1) DNA 構造を示した模式図中の a (縦方向の主線)、および b (5 角形の部分) の箇所の特徴は何か。DNA 構造上の、その役割を述べよ。

a. DNA ラセンの主軸となる箇所。実際は、デオキシリボースの糖-3' - リン酸 - -5' 糖とつながった箇所である。逆平行になっている。

b. デオキシリボースの五炭糖部分の構造。ラセンの内側にせり出しており、この部分に 4 種の塩基が共有結合している。

問(2) DNA 構造を示した模式図中の c の部分は、ラセン構造の間の隙間に相当する部分である。DNA ラセン構造の上で、この隙間部分の持つ特徴を簡潔に説明せよ。

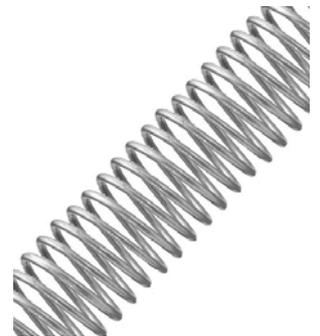
ラセンの溝(主溝、副溝)に相当する部分。この部分で、塩基対は露出しており、DNA 結合タンパク質が塩基種を認識して結合すると考えられている。

問(3) DNA 構造は二重ラセン形と言われるが、もちろん右のような人工的な二重バネとは大きく性質が異なる。構造の対称性や方向性という点で、どのような違いがあるか、異なる点を列挙しなさい。

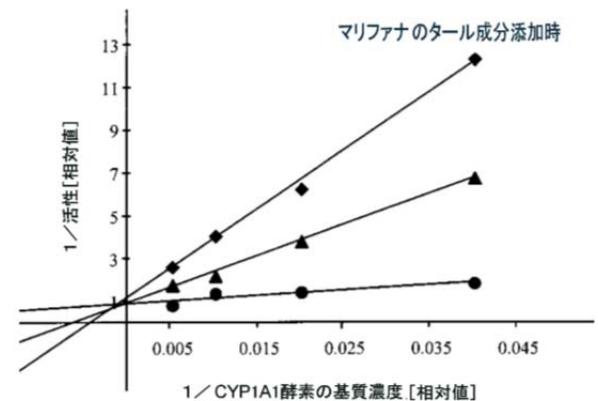
それぞれに 3' - 5' の決まった方向性のあり、また、2つの軸が逆平行である点、さらに、ラセン 2 つをつなぐ内部構造(塩基対)がある点で、構造の上でも均一な材質のバネとは大きく異なる。

問(4) CYP1A1 の酵素活性 (EROD という試験試薬の分解速度で調べる) に、マリファナのタール成分 (向精神薬の主成分、CYP1A1 の発現誘導もする) が示す作用もわかってきた。

右の図は、CYP1A1 の活性を、さまざま基質 (EROD) 濃度で調べた結果 (● : 濃度 0、▲ : 4 μg 投与、◆ : 8 μg 投与) を示す。この観察から、マリファナのタール成分が、CYP1A1 の酵素活性の K_m と V_{max} にどのように影響するか。根拠とともに、簡潔に記述せよ。



直線は、 $1/V = 1/V_{max} \times (1 + K_m/S)$ で表現できる。傾きが K_m/V_{max} となる。Y 切片は、S (基質濃度) が無限大 ($1/S = 0$) の時の活性の逆数 ($1/V_{max}$) を意味するが、すべて同じような箇所にクロスしているので、がわかる。つまり、次のようなことがわかる。



1) このタール成分は、CYP1A1 の酵素活性の最高活性 (V_{max}) をへ影響しない。

2) ● < ▲ < ◆ と、傾き (K_m/V_{max}) が大きくなるので、 K_m の値を大きくするような作用がある (基質の親和性を低くする) と考えられる。

3) つまり、基質の EROD が、この酵素の結合する親和性を低くすることで (これを一般に、競合阻害という)、CYP1A1 の酵素活性を抑える作用があると考えられる。

(注) 見かけ上は、マリファナの中のタール成分が、タバコ由来の発がん性のベンゾピレン誘導体生成の速度を低下させるので、薬効があるような誤解を生じるが、実は、マリファナもベンゾピレンを多量に生成するので、発がん性はさほど変わらない。むしろ、ベンゼン環有機化合物の解毒作用を低下させる作用が人体 (肝臓へ) への影響として大きい可能性もある。