

2018. 6. 28

問1 ア) 同化 イ) 同化 ウ) 異化

問2 ア) ピルビン酸キナーゼ イ) 基質レベルのリン酸化 ウ) 負の調節

問3 空腹時、すなわち血中グルコース濃度が低い時には、膵臓ランゲルハンス島 α 細胞からグルカゴンが分泌される。グルカゴンは、肝臓のグルカゴン受容体に結合すると、 $G_s\alpha$ の活性化、アデニル酸シクラーゼの活性化、cAMP 濃度の上昇を介して、PKAを活性化する。PKA は、ホスホフルクトキナーゼ 2 (PFK2) 活性とフルクトース 2,6-ビスホスファターゼ (FBPase2) 活性を併せ持つ二機能酵素の調節ドメインをリン酸化する。すると、FBPase2 が活性化され、PFK2 は不活性化される。それによって、F26BPから F6P への加水分解が進行して F26BP 濃度が低下する。F26BP は、解糖経路の酵素であり、F6P を F16BP へとリン酸化する PFK1 をアロステリックに活性化するとともに、糖新生経路の酵素であり、F16BP を F6P へと加水分解する FBPase1 をアロステリックに不活性化する。したがって、F26BP 濃度が低下するような条件では、相対的に FBPase1 活性が PFK1 活性に比べて高い状態になる。すなわち、空腹時には肝臓での解糖が抑制され、糖新生が促進されることによって、血中にグルコースが供給される。

問4 腫瘍組織においては、がん細胞の増殖に比べて毛細血管の新生がおいつかず、赤血球による酸素供給が十分ではなく、酸化リン酸化が進行しにくいので、がん細胞は ATP 産生を解糖に依存しなければならない。解糖による ATP 産生効率は、酸化リン酸化に比べて低いため、多くの腫瘍では、グルコースの取り込みおよび解糖が正常組織に比べて約 10 倍の速さで進行する。グリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) 反応では、 NAD^+ の $NADH$ への還元が起こる。この $NADH$ は、酸素供給が十分な時には、酸化リン酸化に伴って NAD^+ に戻るが、低酸素状態ではこの反応が進行しにくい。細胞内の NAD^+ プールはもともと小さいので、低酸素状態では NAD^+ が枯渇し、GAPDH 反応が進行しにくくなり、解糖経路全体も進行しにくくなる。そこで、乳酸発酵で解糖の最終産物であるピルビン酸を乳酸に還元するのに伴って $NADH$ から NAD^+ への再生がおこる。この乳酸ががん細胞外に出るのだが、毛細血管が発達していないので周辺に蓄積することによって、pH が酸性になる傾向がある。

2018. 7. 12

問1 a) ミトコンドリア内膜のマトリックス側 b) ミトコンドリアマトリックス c) サイトゾル

問2 (a) 抑制 (b) 抑制

問3 ミトコンドリアマトリックス内で起こるクエン酸回路に由来する $NADH$ は、マトリックス側から複合体 I に電子 ($2e^-$) を渡す。その後、この電子がユビキノン (Q)、複合体 III、シトクロム c、複合体 IV を介して伝達され、最終的に O_2 に渡されて H_2O が生成する。その間に、複合体 I で $4H^+$ 、複合体 III で $4H^+$ 、複合体 IV で $2H^+$ 、合計で $10H^+$ がマトリックスから膜間腔へと排出される。一方、解糖による $NADH$ 生成はサイトゾルで起こり、 $NADH$ はミトコンドリア内膜を通過できないので、複合体 I に電子を渡すことはできない。骨格筋や脳では、この $NADH$ 由来の電子は、グリセロール 3-リン酸シャトル機構を介して、ミトコンドリア内膜の膜間腔側に存在するグリセロール 3-リン酸デヒドロゲナーゼによって FAD を $FADH_2$ に変換する反応に用いられる。この $FADH_2$ に由来する電子は、複合体 I を経ることなしに Q に渡される。したがって、複合体 IV で O_2 に電子を渡すまでに $6H^+$ が排出される。ATP シンターゼによる 1 分子の ATP の生成には約 $4H^+$ が必要なので、クエン酸回路由来の $NADH$ は約 2.5ATP に、解糖由来の $NADH$ は約 1.5ATP に相当する。

問4 空腹時、すなわち血中グルコース濃度が低い時には、膵臓のランゲルハンス島 α 細胞からグルカゴンが分泌される。グルカゴンが肝細胞表面のグルカゴン受容体に結合すると、共役している三量体 G タンパク質 G_s の α サブユニットに結合している GDP の GTP への交換を促進する。すると、 $G_s\alpha$ は $\beta\gamma$ サブユニットから解離してアデニル酸シクラーゼを活性化し、ATP からの cAMP の産生が促進される。cAMP は PKA の調節サブユニットに結合して触媒サブユニットを解離させることによって、PKA をアロステリックに活性化する。この PKA は、グリコーゲンホ

スホリラーゼキナーゼをリン酸化して活性化し、これが次にグリコーゲンホスホリラーゼをリン酸化して活性化することによってグリコーゲン分解が促進される。また、PKA はグリコーゲンシンターゼをリン酸化して不活性化することによって、グリコーゲン合成を抑制する。このようにして、グリコーゲンの合成と分解が同時に起こる無益回路が防止される。

2018. 7. 26

問1 (1) HMG-CoA レダクターゼ (2) AMP (3) メチル末端 (ω末端)

問2 (ア) $\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-COO}^-$ (イ) $\text{CH}_3\text{-C(H)(NH}_3^+\text{)-COO}^-$ (ウ) アラニン

問3 脂肪酸が合成されるためには、まずサイトゾルでアセチルCoA がアセチルCoA カルボキシラーゼ (ACC) によってマロニルCoA へと変換されなければならない。このマロニルCoA が原料となって脂肪酸合成酵素複合体による脂肪酸合成が進行するが、ACC が合成全体の律速酵素であり、様々な調節を受ける。一方、脂肪酸のβ酸化はミトコンドリアのマトリックス内で起こるが、その基質である脂肪酸アシルCoA は脂肪酸アシルCoAシンターゼによってサイトゾルで合成される。しかし、アシルCoA はミトコンドリア内膜を通過できない。そこで、外膜に存在するカルニチンアシルトランスフェラーゼ1 (CAT1) によって一旦アシルカルニチンに変換されてからカルニチン輸送体を介して内膜を通過し、マトリックス内でCAT1 のアイソザイムであるCAT2 によってアシルCoA に戻される。このアシルCoA をもとにしてβ酸化が進行するが、β酸化全体の律速酵素はCAT1 である。このCAT1 はマロニルCoA によってアロステリックに阻害される。脂肪酸合成が盛んな時にはマロニルCoA の濃度が高いと考えられ、CAT1 が抑制されてβ酸化全体も抑制される。このようにして、脂肪酸の合成とβ酸化が同時に起こる無益回路が防止される。

問4 発熱、発痛、炎症などを引き起こすプロスタグランジン (PG) などの原料となるアラキドン酸は、細胞膜などに存在するグリセリン脂質のC-2位にエステル結合していることが多い。この結合はPLA2 によって加水分解されてアラキドン酸が遊離する。このアラキドン酸は、プロスタグランジンH シンターゼ (通称: シクロオキシゲナーゼ (COX)) によってPGH₂ に変換され、その後様々なPG 類やトロンボキサンへと変換される。解熱、鎮痛、抗炎症薬として用いられるNSAIDsはこのCOX を阻害する。それらのうちで、アスピリンは活性中心にあるSer 残基のOH 基をアセチル化することによってCOXを不可逆的に不活性化し、イブプロフェンなどの他のNSAIDs は基質結合部位に結合することによってCOX を競合阻害する。