

生体情報化学

【問1】以下の文章を読み、設問に答えよ。ただし、絶対温度 T は 298 K とし、必要ならば気体定数 $R = 8.31 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ 、ファラデー定数 $F = 9.65 \times 10^4 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$ を用いてもよい。

イオンや分子などを含む物質 M^z (価数 $z = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$) が、選択的透過性を示す膜を通り抜けて移動するときのエネルギー変化は、その変化前後の物質の濃度差および電位差に起因するエネルギーを足し合わせたものとなる。たとえば、1 mol の M^z が細胞の外から内へ移動するとき、濃度差に起因するギブズエネルギー変化 ΔG_c は次式で表される。

$$\Delta G_c = RT \ln \frac{[M^z]_{\text{in}}}{[M^z]_{\text{out}}} \quad (1)$$

ここで $[A]_{\text{in}}$, $[A]_{\text{out}}$ はそれぞれ、細胞内外における物質 A の濃度を表す。細胞内外における Na^+ の濃度 $[\text{Na}^+]_{\text{in}}$, $[\text{Na}^+]_{\text{out}}$ がそれぞれ $12.0 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $145 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ である場合、1 mol の Na^+ が細胞の外から内へ移動するとき、 $\Delta G_c = -6.17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ となる。ギブズエネルギー変化が負であるので、この変化が自発的に起こることを示唆している。

一方、電位差に起因するギブズエネルギー変化 ΔG_m は、1 mol の M^z が細胞の外から内へ移動するとき、

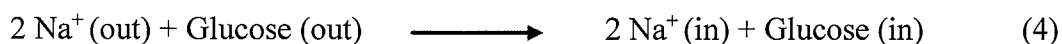
$$\Delta G_m = zFE \quad (2)$$

となる。ここで E は、細胞の外側を基準にして細胞内部の電位を表した膜電位である。 $E = -70.0 \text{ mV}$ である場合、1 mol の Na^+ が細胞の外から内へ移動するとき、 $\Delta G_m = -6.76 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ となる。 $\Delta G_c + \Delta G_m$ が 1 mol の Na^+ が細胞の外から内へ移動するときの全ギブズエネルギー変化 ΔG に相当する。

$$\Delta G = \Delta G_c + \Delta G_m = -12.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \quad (3)$$

以上述べてきたギブズエネルギーの概算によれば、一般的な細胞内外のイオン濃度および膜電位の環境下の細胞における Na^+ の膜輸送に関しては、 ΔG のうち濃度差および電位差に起因するエネルギーの寄与がほぼ同程度であることがわかる。濃度差および電位差に起因するエネルギーを足し合わせて「ア」とよぶ。

(i)ほとんどの細胞に発現しているグルコース輸送体は、血液中のグルコースをイ細胞内に取り込む。しかし、小腸内腔に面した細胞などでは、グルコースをウ取り込む必要がある。そのような細胞では、(ii) $2\text{Na}^+/1$ グルコース輸送体がはたらいている。この膜タンパク質は、1 分子のグルコースの輸送を 2 個の Na^+ の輸送と共役させている。



式 (4) で表される $2\text{Na}^+/1$ グルコース輸送体による全ギブズエネルギー変化 ΔG_{Transp} は、グルコース 1 mol あたりに換算すると次式で表される。

$$\Delta G_{\text{Transp}} = \boxed{\text{エ}} RT \ln \frac{[\text{Na}^+]_{\text{in}}}{[\text{Na}^+]_{\text{out}}} + \boxed{\text{オ}} RT \ln \frac{[\text{Glucose}]_{\text{in}}}{[\text{Glucose}]_{\text{out}}} + \boxed{\text{カ}} FE \quad (5)$$

ΔG_{Transp} は、 Na^+ 濃度差に起因するギブズエネルギー変化、グルコース濃度差に起因するギブズエネルギー変化、および電位差に起因するギブズエネルギー変化を足し合わせたものである。

- 1) 空欄 に当てはまる最も適切な語句を答えよ。
- 2) 空欄 と に当てはまる最も適切な語句を下記の語群 1 からそれぞれ選び、答えよ。同じ語句を複数回用いてもよい。

語群 1 :

濃度勾配に従って、濃度勾配に逆らって

- 3) 空欄 ～ に当てはまる最も適切な数字をそれぞれ答えよ。
- 4) 下線部(i)の膜タンパク質に関して、輸送の形態として適切な語句を下記の語群 2 から複数個選び、答えよ。

語群 2 :

受動輸送, 1 次能動輸送, 2 次能動輸送,

ユニポーター, アンチポーター, シンポーター

- 5) 下線部(ii)の膜タンパク質である $2\text{Na}^+/1$ グルコース輸送体が細胞内に取り込めるグルコース濃度の最大値について、細胞外グルコース濃度を基準に規格化した数値 $([\text{Glucose}]_{\text{in}}/[\text{Glucose}]_{\text{out}})$ として計算し、有効数字 3 桁で答えよ。ただし、 $[\text{Na}^+]_{\text{in}} = 12.0 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $[\text{Na}^+]_{\text{out}} = 145 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $E = -70.0 \text{ mV}$ を用いてよいものとする。

【問 2】以下の文章を読み、設問に答えよ。

内分泌器官細胞で合成されたホルモンが(i)標的細胞まで血液あるいは他の細胞外液によって運ばれるとき、多岐にわたるシグナル増幅機構がはたらいている。アドレナリンは、血中濃度が極めて低い場合でも肝細胞におけるグリコーゲン分解とグルコース放出を引き起こす。アドレナリン受容体にアドレナリン分子が1回結合し、それが解離して(ii)アデニル酸シクラーゼの活性化が終わるまでの間に、(iii)アドレナリン受容体と G タンパク質の両方が細胞膜上で高速で動き回り、少なくとも数百個の cAMP 分子が合成される。cAMP からさらに下流のシグナル伝達経路では、(iv)グルコース放出までに三段階の酵素カスケードが関与して大幅なシグナル増幅がおこなわれる (図 1)。

一方、シグナル伝達経路において、一度増幅されたシグナルをすみやかに低下させる機構も不可欠であり、(v)上昇した細胞内 cAMP 濃度を急速に減少させる複数の機構が存在する。たとえばホスホジエステラーゼ (PDE) は、cAMP を AMP に加水分解し、cAMP 濃度を減少させる。

- 1) 下線部(i)に関して、シグナル伝達の分類として最も適切な語句を下記の語群 3 から選び、答えよ。

語群 3 :

エンドクリン型、オートクリン型、パラクリン型

- 2) 下線部(ii)に関して、アデニル酸シクラーゼの役割として最も適切な語句を下記の語群 4 から選び、答えよ。

語群 4 :

エフェクター、セカンドメッセンジャー、トランスデューサー、
ファーストメッセンジャー、レセプター

- 3) 下線部(iii)に関して、アドレナリン受容体、アデニル酸シクラーゼ、および G タンパク質との相互作用について段階的に説明せよ。各段階における GTP または GDP と G タンパク質との結合状態を明記せよ。
- 4) 下線部(iv)と図 1 に関して、シグナル増幅に関わる酵素 1, 2, 3 のうち、直接 cAMP 制御下にある酵素 1 の名称を答えよ。
- 5) 下線部 (v) に関して、PDE による加水分解以外に、cAMP 濃度を減少させる機構について説明せよ。

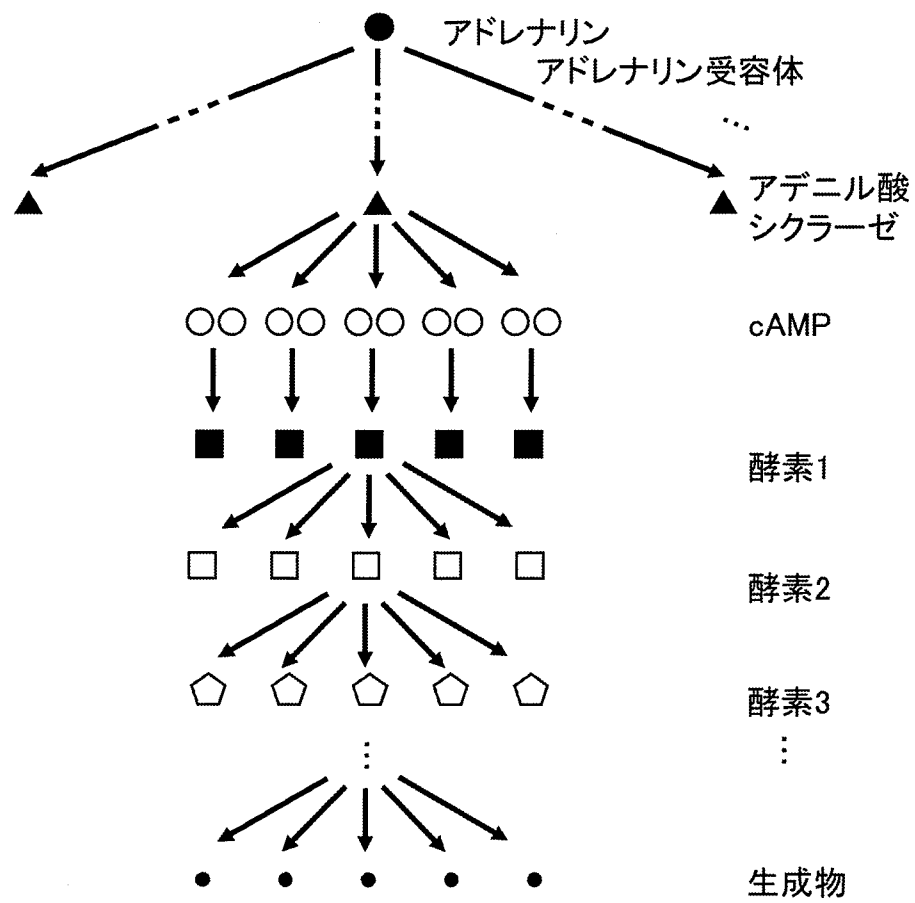


図1 ホルモン受容体の下流におけるシグナルの増幅