

## M1 定期(2)試験、基準解答と配点

第17章。問題の多くの間違いがありました。申し訳ありません。反省しています。

過去問を做った問に対しては要領の良い正答が多かったが、新しい設問に対しては内容が不明瞭な記述が多く、また広範な視点から考えた解答は少なかった。特に、最後の設問に対しては、反応に対する三者の影響の現象については記述しているがその調節がなぜ起きるのかまでを述べたものが少なかった。

### I. ○×問題、【2点×5=10点】

- クエン酸サイクルでは、サイクルの3つの不可逆反応が全体として不可逆にしている。
- 2-OGA からスクシニル CoA への反応は酸化的脱炭酸反応で不可逆である。
- その通り。
- コハク酸脱水素酵素は内膜に結合してマトリックスに浮遊していないため、8つの酵素がメタボロンを形成していたとしてもマトリックスに浮遊する可能性は低い。
- その通り。

### II. 穴埋め問題、【2点×4=8点】

- この反応の名前は逆の反応から付けられたが、そこでは GTP の高エネルギーリン酸結合の加水分解の自由エネルギーを利用していることから、スクシニル CoA シンセターゼと呼ばれる。
- ピルビン酸デヒドロゲナーゼは E1 に該当するので「複合体」とするのが正しい。しかし、E1 のみの名前を書いた解答も正答として2点とした。

### III. ピルビン酸カルボキシラーゼの生理的意義、【8点×=16点】

この酵素は、アナプレロティック反応の代表例で、オキサロ酢酸(OAA)の供給が低下したためにアセチル CoA が余剰となったときに活性化され、クエン酸サイクルの流量の確保に寄与する。また、アミノ酸からの糖新生においては、アラニンなどの最終産物であるピルビン酸から糖を生成するために、この酵素の触媒で OAA を生成してリンゴ酸とし、糖新生を開始させる。

従って、『OAA の濃度が低下したときに、クエン酸サイクルの流量を保証するために、アセチルCoA の縮合相手である OAA の量を増やす。更に、ピルビン酸から OAA を生成することで糖新生を進める。』

● どちらか一つは8点とした。

● 糖新生への寄与について、不十分ながら示唆した解答は6点とした。

◎ ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼについての設問とした解答について、内容が正しい場合は8点加点した。

### IV. 哺乳類が脂肪酸から糖を作れない理由、【9点×2=18点】

- 哺乳類では脂肪酸由来のアセチル CoA がクエン酸サイクルに導入されても、その炭素数と同じ2分子の炭素が CO<sub>2</sub> として放出される。他方、
- カビなどでは、アセチル CoA とオキサロ酢酸から生成したクエン酸はグリオキシル酸とコハク酸に分離する。コハク酸はクエン酸サイクルに搬送されて糖新生の原料となる。他方、グリオキシル酸は2分子目のアセチル CoA と結合してリンゴ酸を生成して、グリオキシル酸サイクルを押し進める。

従って、『① 哺乳類ではアセチル CoA としてクエン酸サイクルに2分子の炭素が導入されるが、オキサロ

酢酸由来の2分子の炭素が炭酸ガスとなって失われる。他方、② グリオキシル酸サイクルではクエン酸から生成したコハク酸は糖新生の原料となり、グリオキシル酸はアセチル CoA と結合してオキサロ酢酸を再生する。』

- クエン酸サイクルでアセチル CoA の2炭素がそのまま2CO<sub>2</sub>として脱離することをほのめかす記述は7点とした。
- グリオキシル酸サイクルで2アセチル CoA から生成するものをオキサロ酢酸とした解答は6点とし、ピルビン酸とした解答は加算しなかった。
- グリオキシル酸サイクルで真に生成するのはコハク酸であるが、教科書の図ではリンゴ酸が生成しており、C<sub>4</sub>化合物が新たに生成したとする説明は妥当なので、リンゴ酸が生成するとした解答も正答とした。『一目でわかる代謝』の図が判りよい。

#### V. クエン酸サイクルの役割、【6点×4=24点】

クエン酸サイクルは、①糖質・脂質・タンパク質の『異化代謝産物の集積所』であり、②これらの栄養素とポルフィリンなどを合成する『同化代謝の原料の補給地』である。さらに、③サイクルの『酸化的異化代謝で放出されるエネルギーを NADH・FADH<sub>2</sub> に保持して ATP 合成の燃料を補給』する。そして、④その結果、『異化代謝・同化代謝とエネルギー代謝を関連付けて調節』する。

従って、『クエン酸サイクルは

- ① 糖質・脂質・タンパク質の酸化的異化代謝を触媒し、
- ② その過程でエネルギーを取りだし、
- ③ 糖質・脂質・タンパク質などの生成(同化代謝)に原料を補給する。そして、
- ④ 異化と同化という物質の代謝とATP需給というエネルギー代謝を関連付けて調節している。』

- 異化代謝の中身、エネルギー代謝の中身、および同化代謝の中身を例示していない場合は、それぞれ4点とした。
- 物質代謝とエネルギー代謝を関係付ける、とした概略の解答は6点のみとした。
- ◎ そのほかの解答については、書かれた内容の密度により加算した。

#### VI. クエン酸サイクルの三大調節因子、【8点×3=24点】

①アセチル CoA は糖質・脂質・タンパク質の異化代謝の生成物としてクエン酸サイクルの出発物質であり、その供給量はサイクルの流量を第一段階で調節する。アセチル CoA はフィードバックで自らの生成を抑制することで、異化代謝が亢進されるべきか否かを判定している。また、リンゴ酸デヒドロゲナーゼの標準状態での平衡はリンゴ酸生成が優位である反面、クエン酸シンターゼの大きな発エルゴン反応は、オキサロ酢酸の濃度を低く抑制している。従って、②アスパラギン酸から生成され糖新生の出発物質となるオキサロ酢酸の量は、クエン酸サイクルの流量を決定的に調節している。また、オキサロ酢酸の量はアセチル CoA が活性化するピルビン酸カルボキシラーゼの活性にも依存する。③NADH はクエン酸サイクルの意義である酸化反応のエネルギーを保持して酸化的リン酸化反応の基質として働くことから細胞のエネルギー需要を代謝と関連付ける上に、三つの不可逆過程をアロステリックに調節している。

従って、

- ① アセチル CoA は糖質・脂質・タンパク質の「異化代謝産物をサイクルに導入する」物質としてサイクルの流量に決定的な因子であり、
- ② オキサロ酢酸はその濃度が低いことから、アセチル CoA のサイクルへの導入の基質として量的

な面で調節し、

③ NADH は酸化的リン酸化反応の進行から細胞のエネルギー要求度を感知してサイクルの流量を調節する。

以上の3点が指摘されていれば良しとした。

● 三つの課題について、書かれた内容の密度により加点した。例えば、

オキサロ酢酸については、サイクルの中で濃度が低くなる物理化学的根拠があることが指摘されていなければ4点とした。濃度が低いことが調節を担う大きな性質である。

アセチル CoA は三大栄養素の異化代謝に共通の物質であることから、物質代謝全体の指標になることが示唆されていることが重要であり、サイクルの出発物質であることの指摘のみならば4点とした。すなわち、クエン酸サイクルは糖質のみならず、筋肉の新陳代謝の結果であるタンパク質の異化や細胞の置き換えを反映する脂質の代謝、そして当然摂取した栄養素の代謝の全てを反映する物質である。

NADH の寄与については、エネルギー要求度との関連を指摘せずに単に「阻害物質である」としたのみの解答は4点とした。NADH は ATP の需要の尺度となることの指摘が重要である。言い換えると、クエン酸サイクルは細胞・臓器・個体の ATP 要求度を物質代謝に反映させる回路である。

● 「アセチル CoA とオキサロ酢酸の縮合が出発反応だから」という解答は両物質の重要性を示すものとしてあわせて8点とした。

## 第18章

### 1. 共役の定義。【20点】

① 電子伝達系は、 $\text{NADH} \cdot \text{FADH}_2$  の再酸化のために2電子を酸素分子の還元を用いるときのエネルギーをプロトンの濃度勾配形成に消費する。

② 酸化的リン酸化は、電子伝達系が形成したプロトン濃度勾配が作るプロトン起電力に従ってプロトンが移動するときの放出されるエネルギーを用いてATPを合成する。

これらが共同して機能することを共役と呼ぶ。

従って、『ATPの化学合成と、電子伝達系が形成するプロトン駆動力を利用したプロトンの膜輸送が組になってエネルギー変換を行う機構である。』

①と②が指摘されていればそれぞれ10点加点した。他の記述については、適宜加点した。

### 2. リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルの意義。【10点】

細胞質の酸化的異化反応で生成するNADHは内膜を通過できない。そこで、ヒドリドイオン( $\text{H}^-$ )をリンゴ酸に付加し、マトリックスで $\text{NAD}^+$ を還元することで実質にNADHを搬入して電子伝達形の基質とする。この機構により、細胞質の異化反応で放出されるエネルギーをマトリックスでの酸化的リン酸化でATPにする。

つまり、『細胞質の酸化的異化代謝で生成するエネルギーを、リンゴ酸としてマトリックスに搬入し、見かけ上NADHをマトリックスに運ぶことで酸化的リン酸化でのATP合成に利用する機構である。』

### 3. 骨格筋白筋が心筋より低酸素に強い理由。【10点】

白筋の主なエネルギー源は嫌氣的な解糖系で生成するATPである。一方、心筋は持続的な運動を保証するために脂肪酸を主たるエネルギー源とする好氣的なATP合成に依存する。従って、心筋は酸素の供給が不可欠であり、供給酸素量の低下は機能の低下の原因となる。

つまり、『筋収縮のためのATP源として、骨格筋は嫌氣的代謝の解糖系に依存し、心筋は好氣的代謝の参加的リン酸化に依存するからである。』

### 4. 酸化的リン酸化の基質と阻害剤の同定。【30点】

加えたADPが300nmolであるから、P/Oが2.5の基質を用いたときに消費される酸素は120nmol原子=60nmol分子、1.5の基質を用いたときは200nmol原子=100nmol分子、1.0の基質では300nmol原子=150nmol分子となる。左端の追跡で、これらの基質が用いられた場合で、もし阻害剤が加えられなかったならば、それぞれ190nmol、150nmol、および100nmolで状態3から状態4に移行する。

左端のトレースでは、阻害剤が加えられたときの溶存酸素濃度は135であったから、もしP/Oが1.0よりも大きい基質が用いられたならば135まで状態3は続かない。

従って、基質[A]はP/Oが1.0のTMPD+Ascとなる。また、基質がTMPD+Ascの場合、選択肢の中で①②該当するのは、NaCNかOlgとなる。しかし、②を加えたことで酸素消費が進行するから、NaCNではありえない。従って、②はOlgとなる。③についてはTMPD+Ascを加えたときの電子の伝達はNaCNによっても停止するから、③はNaCNとなる。

真ん中のトレースでは、④が加えられたときの溶存酸素濃度は170であった。従って、60を超えた基質であり、[B]はコハク酸である。従って[C]はグルタミン酸+リンゴ酸となる。コハク酸を基質とした電子伝達を阻害した④は、TTA、AmA、およびNaCNであるが、NaCNは既に使われているのでTTAかAmAとなる。ただし、ここではまだ決定できない。しかし、その次にグルタミン酸+リンゴ酸を加えて電子伝達が再開したから、④は

TTAとなる。⑤は残る電子伝達系の阻害剤でありグルタミン酸+リンゴ酸空の電子伝達を阻害するRotとなる。最後に右端のトレースで確認すると、⑥はAmAとなる。

配点は、Aが5点、Bは4点、その他は全て3点とした。

#### 5. 無機リン酸のプロトンとの共輸送の意味。【20点】

内膜の輸送系を見たとき、無機リン酸・ピルビン酸・グルタミン酸はプロトンと共輸送でマトリックスに運び込まれている。この減少の利点は少なくとも2つある。これらの搬入が促進されるときは、ATPの合成とクエン酸サイクルの流量が増加しているときである。このことを踏まえて、共輸送の利点は少なくとも2つある。

- ① マトリックスでATPの合成のための基質であるPiの需要が高まっている。
- ② 内膜を隔てたプロトン濃度勾配が成立し、高いプロトン駆動力が蓄積されている。
- ③ 無機リン酸は負に帯電しているがマトリックスもアルカリ化していて、負電荷の持ち込みは好ましくない。

以上の3点から、『無機リン酸は、①プロトンを共輸送することで陰電荷を低くし、しかも②高いプロトン駆動力を利用することが出来る。』

①5点、②10点、③5点とした。この他の記述はそれなりに加点した。

#### 6. O×問題。【2×5=10点】

1と2はその通り。

3. ポリンは外膜のタンパク質である。

4. 酸素分子は電子を吸引する酸化剤である。

5. シトクロムのa、b、cは、ポルフィリン核に結合する配位子の種類によるもので、いずれもFeを結合している。

