

【自然科学総合】

I.

【出題の意図】

システインの生合成に関する英文原著論文の抜粋を題材に、英文の読解力と基礎的な化学の知識、及び、考察力を問うた。

【解答例】

問 1.

ア：Probiotic

イ：cysteine または cysteinyl

問 2.

システインは、生物における硫化物の主要な有機供給源であり、グルタチオンやコエンザイム A などの必須補酵素の原料である。また、太古の鉄イオウタンパク質に不可欠なリガンドであると同時に、触媒作用、酸化還元センシング、電子移動に関わる酵素活性部位の重要な残基である。

問 3.

i) Eschenmoser

ii) pH 13 以上の塩基性の条件が必要であった。

iii) pH 13 以上の塩基性の条件では、タンパク質が分解するため、生物の誕生には不都合である。

問 4.

Fig. 1. B    Fig. 2. A ii    Fig. 2. B ii

問 5.

原始の海には $\alpha$ アミドニトリル（シアン化水素）が、熱水噴出孔にはシステインの合成に必要な硫化水素が豊富に存在していたと考えられるから。

問 6.

Fig. 1A の反応でシステインを合成するためにはシステインを含んだ酵素 CysE, CysK, CysM が必要なので, システインが存在しない環境下では生物に必須なシステインは永久に合成できないから。

問 7.

ニトリルが原始の地球上で初期のエネルギー通貨として機能し, 現存する生物学的反応を駆動する ATP やチオエステルの先駆物質として機能していた可能性がある。

問 8.

electron transfer, electron-withdrawing effects, electrophilic activation, thiol-to-nitrile addition, sulfide  $\beta$ -addition, adenosine 5' -triphosphate (ATP), iron-sulfur proteins,  $\alpha$ -nitrile moiety,  $\alpha$ -amidonitrile moiety,  $\alpha$ -amidonitrile から 2 つ。ただし,  $\alpha$ -amidonitrile は,  $\alpha$ -amidonitriles, nitrile, nitriles, thioesters, Cys-CN, Dha-CN, または, Ser-CN としても良い。

問 9.

従来は, システインは非生物学的な化学反応では合成できないため, 初期の地球での生物学的プロセスには存在せず, 生物が進化した後に生物の発明品である酵素によってシステインが合成され, 遺伝子暗号 (コドン) にも組み込まれたと考えられていた。

問 10.

発見① シアン化水素と硫化水素から, 生物学的な酵素による反応を介さない非生物学的な化学反応でシステインが合成されること。

発見② システインペプチドが中性の水の中で非酵素的に合成されること。

これらより, システインが生命誕生より前に存在し, 生命の誕生の際にシステインペプチドを二次生成物として利用することができ, 初期の触媒の活性中心として機能していたと考えられるようになった。

## II.

### 【出題の意図】

生体の恒常性をつかさどる自律神経系と内分泌系に関する基礎的な知識とともに、心臓の収縮・弛緩に関する実験結果を正しく解釈し、考察する素養を問うた。

### 【解答例】

問 1.

恒常性, または, ホメオスタシス (の維持)

問 2.

ア: アセチルコリン

イ: ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)

ウ: アセチルコリン

エ: 副腎髄質 (副腎)

オ: アドレナリン (エピネフリン)

カ: ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)

キ:  $\text{Ca}^{2+}$

ク: ミオシンフィラメント (ミオシン)

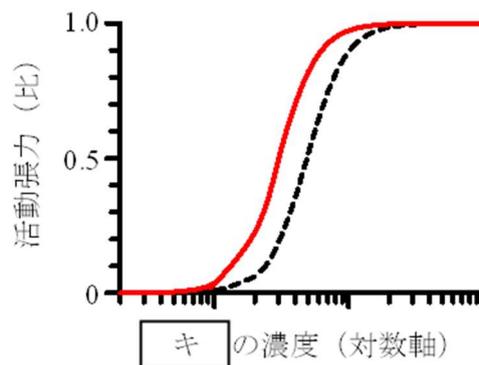
ケ: アクチンフィラメント (アクチン)

コ: ATP

問 3.

神経伝達物質は細胞外に分泌された後, 組織液中を拡散して近傍に存在する受容体に結合してその機能を修飾するのに対し, ホルモンは血液を介した体循環を経て, 標的細胞の受容体に結合してその機能を修飾する。

問 4.



問 5.

- (1) (大動脈弁が開くタイミング) B  
(大動脈弁が閉じるタイミング) C

- (2) 70 mL

(3)

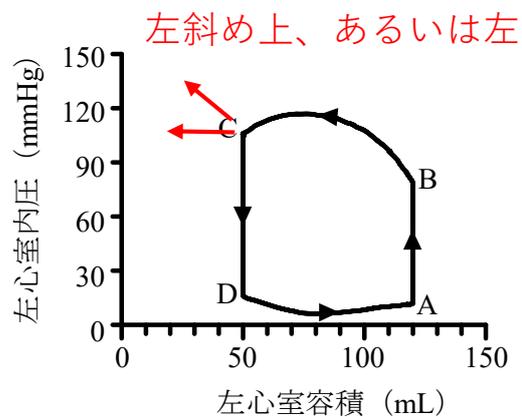


図1. 左心室内圧－左心室容積の関係

問 6.

実験結果をもとに矛盾無く考察がされていることを重視。

考察のポイントは下記の3点。

- ・ 軽い運動によって交感神経が刺激されるが、心臓移植を受けた人では神経支配がない。
- ・ 健常人でも心臓移植を受けた人でも軽い運動によって毎分心拍出量が増大するが、そのメカニズムが異なる。
- ・ 神経支配がなくても副腎髄質からのアドレナリン分泌が心機能に影響を与えうる。

### III.

#### 【出題の意図】

局所麻酔薬の構造と作用機序に関する説明文を題材に，生化学に関する基礎的な知識と計算能力，そして考察力を問うた。

#### 【解答例】

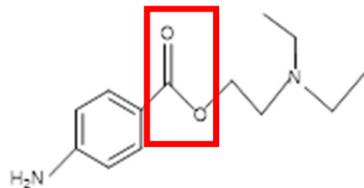
問 1.

(答え) 分子量 303

(計算過程)

$C_{17}H_{21}NO_4$  より，  $12 \times 17 + 1 \times 21 + 14 \times 1 + 16 \times 4 = 204 + 21 + 14 + 64 = 303$

問 2.



問 3.

(答え) 分子量 236

(計算過程)

プロカインの化学式は，  $C_{13}H_{20}N_2O_2$

分子量は，  $12 \times 13 + 1 \times 20 + 14 \times 2 + 16 \times 2 = 156 + 20 + 28 + 32 = 236$

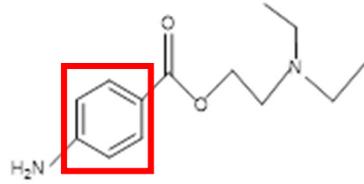
問 4.

エチルアルコール (ethyl-alcohol)，または，(エタノール ethanol)

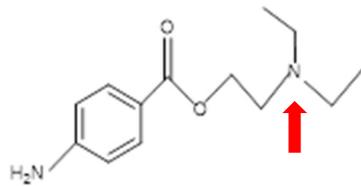
問 5.

細胞膜の構造は，脂質二重層であるため，脂溶性の物質は細胞膜を通過しやすいが，親水性の物質（極性物質やイオン）は通過しにくい。したがって，イオンである  $LAH^+$  は，親水性のため通過しにくい。

問 6.



問 7.



問 8.

式②から式③を導く計算過程

$$pK_a = -\log \frac{[LA][H^+]}{[LAH^+]} \quad \dots\dots\dots \text{式②}$$

$$pK_a = -\log \frac{[LA]}{[LAH^+]} - \log[H^+]$$

$$pK_a = -\log \frac{[LA]}{[LAH^+]} + pH$$

$$-\log \frac{[LA]}{[LAH^+]} = pK_a - pH$$

このとき、 $-\log \frac{[LA]}{[LAH^+]} = \log \frac{[LAH^+]}{[LA]}$  だから  $\log \frac{[LAH^+]}{[LA]} = pK_a - pH$  …… 式③となる。

問 9.

「細胞外  $pH < pK_a$ 」の場合には、イオン化型 LA の割合が増加する。すなわち、細胞膜を通過する局所麻酔薬が減少することになるので、局所麻酔薬の作用は弱まる。

問 10.

$$\log \frac{[LAH^+]}{[LA]} = \log \frac{[LAH^+]}{[LA]} = \log 0.1 = -1.0 \quad \text{すなわち } pK_a - pH = -1 \quad \text{なので、 } pH = pK_a + 1 \text{ となる。}$$

従って、プロカインの場合、 $pH = 9.0 + 1.0 = 10.0$ となる。

問 11.

図 1 より、プロカインに比べてテトラカインには、ブチル基が付加されており脂溶性が増加しているため、細胞膜を貫通しやすいと考えられる。また、テトラカインの  $pK_a$  は、プロカインの  $pK_a$  よりも小さい。したがって、同じ  $pH$  の環境の場合、非イオン化型 LA の割合は、プロカインに比べてテトラカインの方が多い。したがって、テトラカインの方が細胞膜を通過しやすいと思われる。これらの理由により、神経線維内に入る物質量がテトラカインの方が多いために、力価が高くなると考えられる。

問 12.

図 3 より、刺激の頻度が高いと神経線維の相対的電流量の減少の程度が大きいことがわかる。また、表 1 より局所麻酔薬は、開口している NaV をよりブロックする性質を有していることがわかる。したがって、神経線維に高頻度に刺激を行うと、開口している NaV の割合が増加するので、プロカインが結合（阻害）する NaV の割合が増加するため、プロカインによる NaV の遮断作用がより強くなったと考えられる。

問 13.

実験 2 A では、刺激の頻度が低く、プロカインが NaV から十分に解離して定常状態になってから、次の刺激が加わっているため、刺激毎の NaV の占有率が変化しない。その結果、神経線維の興奮を抑制する程度に変化は生じないと考えられる。

一方で、実験 2 B では、プロカインが NaV から十分に解離する前（ある程度占有されている状態）に、次の刺激が加わる結果、プロカインの占有率が徐々に増加した。このため、神経線維の興奮の抑制の程度は、増加すると考えられる。