

3 ペニシリンの化学（ごめんこれだけ放置してた）

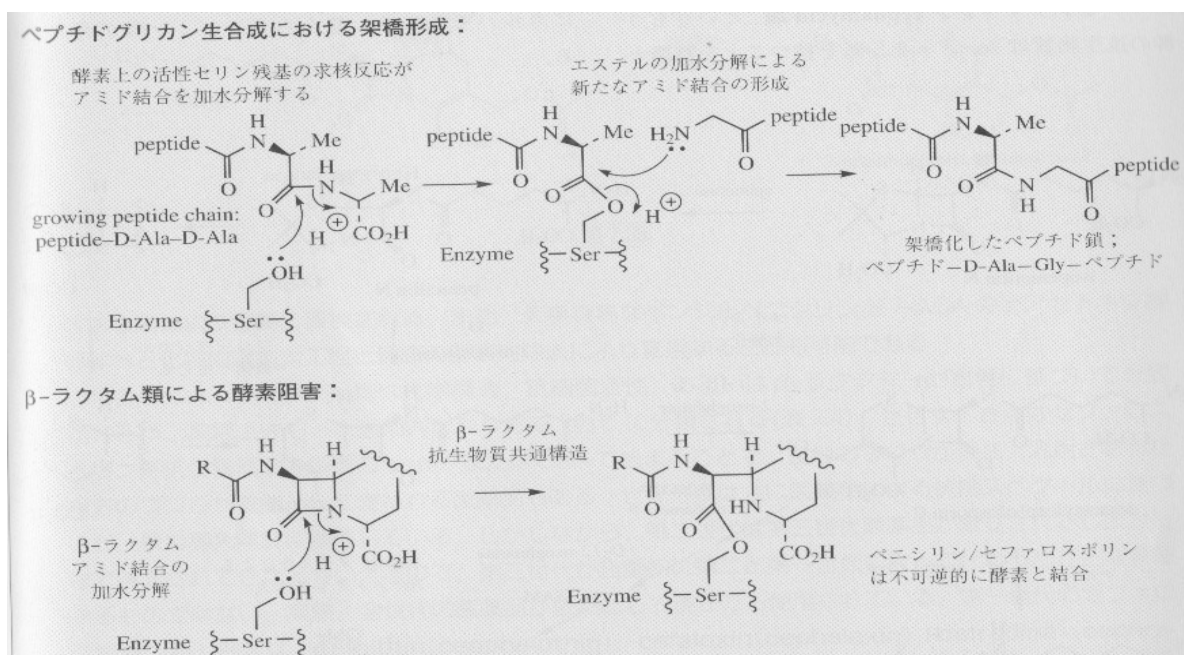
テストではペニシリン G (R 部分がベンジル基) がよく出てるみたいなので、ちゃんと「G」まで含めて解答してね。

生合成：

ペニシリンは、そこに書いてる L-Val、L-Cys それと L-aminoadipic acid を構成成分として非リボソーム依存型ペプチド合成を介して生合成されます。（詳しく知りたい人は有機4のプリントを見てね。）

作用機序：

細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカンの架橋形成はアシル-D-Ala-D-Ala 中間体を含む。架橋の最終段階は末端の D-Ala のオリゴペプチドによる置換反応であるが、ペニシリンは D-Ala-D-Ala 構造に類似しているためこの置換反応に必要な酵素の活性部位を占有し、不可逆的な酵素阻害を引き起こして細胞壁生合成を阻害する。



プリント下に概念図が載ってますね。PBP はペニシリン結合タンパク質のことで、上記の酵素がこれにあたります。D-Ala-D-Ala の代わりにペニシリンが PBP（酵素）による攻撃を受けることで細胞壁生合成の進行を阻害します。このように、「酵素に取り込まれ、酵素本来の作用を受けつつ酵素を不可逆的に結合して酵素を不活性化する化合物」のことを自殺基質と言います。

4 β -ラクタム系抗生物質

今まではペニシリンペニシリン言ってましたが、ペニシリンだけでなく β -ラクタム環を持つ化合物は同様の阻害効果を持ちます。

文章部分は読んでもらえれば大体わかると思います。

耐性菌

ペニシリンなどが抗菌活性を持つのは β -ラクタム環があるからで、これが無くなったら抗生物質とは働きません。で、耐性菌は β -ラクタマーゼという酵素を持っており、この酵素によって β -ラクタム環を加水分解するので、細胞壁生合成に必要な酵素が阻害されことなく細胞壁生合成が進みます。

その耐性菌対策

立体障害によって β -ラクタム環を β -ラクタマーゼから保護したもの(ex.メチシリン)などがあります。

選択毒性：特定種類の生物にとってのみ、致命的な毒性を発揮する性質のこと。抗細菌薬の作用点は、菌細胞特有の代謝系を阻害するので、動物細胞にはほとんど作用しない。

5 人類と耐性菌との仁義無き戦い

ペニシリン

→ペニシリン耐性菌 (β -ラクタマーゼ)

→メチシリン (立体的なかさ高さにより β -ラクタマーゼの接近阻害)

→メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(β -ラクタム環が結合できないような PBP を用いる)

→バンコマイシン (酵素に結合するのではなく、N-アシル D-Ala-D-Ala に結合)

→バンコマイシン耐性ブドウ球菌 (N-アシル D-Ala-D-Lac にする)

ってな感じです。

で、そこに出てるのはバンコマイシンとその耐性菌についてです。

次ページへ続く！

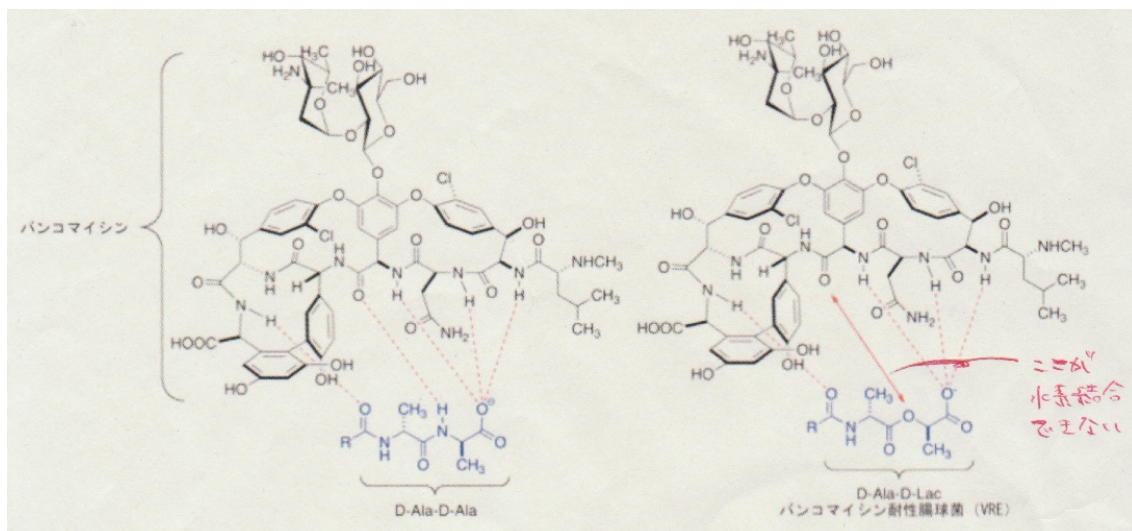
バンコマイシンの作用機序：

伸長しているペプチドグリカン鎖の末端 N-アシル-D-Ala-D-Ala 残基と複合体を形成し、隣接した鎖との架橋形成を妨げ細菌の細胞壁合成を阻害する。

バンコマイシン耐性ブドウ球菌の耐性機構：

D-Ala-D-Ala の残基の代わりに D-Ala-D-Lac を用いることで、バンコマイシンとの親和性を低下させ、バンコマイシンの阻害効果を低下させる。

図にあるように、バンコマイシンは D-Ala-D-Ala と 5 か所で水素結合を形成できるが、耐性菌の D-Ala-D-Lac では赤実線矢印の水素結合ができなくなり、計 4 か所でしか水素結合ができず、親和性が低下している。



1 2

Hammet 則の話の続きです。

フロンティア軌道理論は、反応に関与する軌道は HOMO と LUMO であり、HOMO と LUMO によって反応性が規定されるという理論です。

だから HOMO と LUMO を考えます。

以下、

基質：置換基を変えまくってる方

反応剤：その反応相手 と呼ぶことにします。

求電子的相互作用

基質が求電子剤(攻撃を受ける側)のときは、電子を受け入れるわけですから基質側の軌道は LUMO が関与します。で、LUMO は置換基定数が大きいほど(置換基が電子吸引基であるほど)エネルギー準位が低くなります。(ごめん定性的な理由はよくわかんない。情報求む)で、エネルギー準位が小さいほど HOMO と LUMO のエネルギー差が小さくなるので、相互作用が大きくなって、反応が進みやすくなります。つまり、

置換基底数 σ が大きい

(→LUMO のエネルギー準位が低下)

→反応が進みやすい (速度定数 k が大きい)

となるので、hammet プロットをすると傾き ρ が正となることがわかります。

求核的相互作用

基質が求核剤（攻撃する側）のときは、電子を与える訳ですから、基質側の軌道は **HOMO** が関与します。で、**HOMO** も置換基定数が多いほどエネルギー準位が低くなります。（ごめん理由はわかんない。）よって、同様に考えると

置換基底数 σ が大きい

(→HOMO のエネルギー準位が低下)

(→HOMO-LUMO のエネルギー差が大きくなり、相互作用が小さくなる)

→反応が進みにくい（速度定数 k が小さい）

となるので、Hammett プロットをすると傾きが負となることがわかります。

逆に考えると傾きの正負から、基質が HOMO なのか、LUMO なのかがわかり、どっちが求電子剤で、どっちが求核剤であるかがわかります。

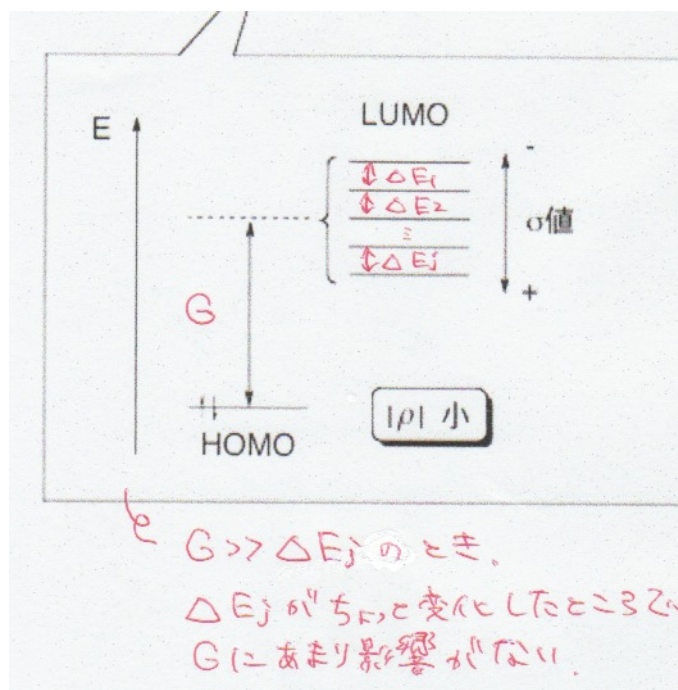
次に ρ 値の大きさ $|\rho|$ について考察します。(その下の吹き出しの図の説明)

この図は 求電子の相互作用 (基質が求電子剤の場合) を考えています。

LUMO の軌道の横にある点線は、いろんな 1 置換体の LUMO の平均のエネルギー準位を表しています。

で、図のようにその平均と HOMO とのエネルギー差を G 、LUMO の各レベル間のエネルギー差を ΔE_j としたとき、 $G \gg \Delta E_j$ のとき、置換基をあれこれ変えた (LUMO の軌道が上下した) ところで HOMO-LUMO 間のエネルギー差はそれほど変化しない (G に対して LUMO のエネルギーの変化が非常に小さいので LUMO が上下することによる影響が小さい) ので、HOMO-LUMO 相互作用の大きさがあまり変化しません。つまり、反応速度定数がそんなに変化しないということになります。まとめると、

$G \gg \Delta E_j$ (HOMO のエネルギー準位が低い) のとき



置換基を変える (σ を変える)

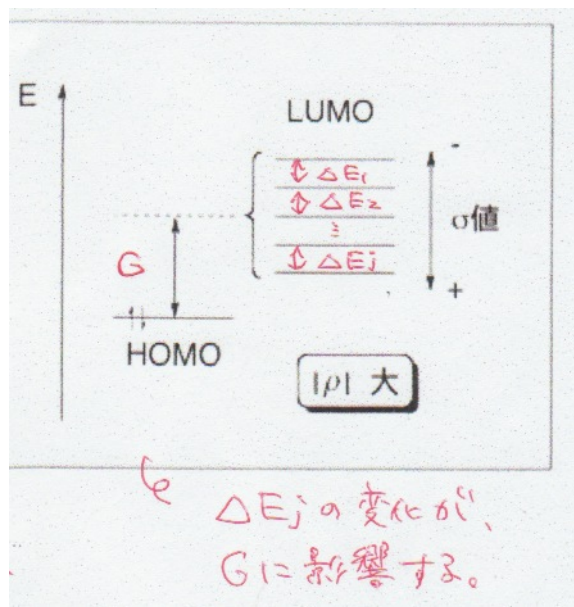
($\rightarrow$ HOMO-LUMO 間のエネルギー差の変化は小さい)

($\rightarrow$ HOMO-LUMO 相互作用の変化は小さい)

$\rightarrow$ 反応速度定数 k の変化が小さい

となります。よって、Hammett プロットをすると傾きの絶対値が小さくなるので $|\rho|$ は小さくなります。

今度は、反応剤が変わって **HOMO** のエネルギー準位がもっと高くなり、つまり G が ΔE_j と大差無くなると、 σ 値が変わることで **LUMO** が上下したとき、**HOMO-LUMO** のエネルギー変化が大きく影響を受けることになります。つまり、上記と同様に考えると



置換基を変える (σ を変える)

(→**HOMO-LUMO** 間のエネルギー差の
変化が大きい)

(→**HOMO-LUMO** の相互作用の変化
が大きい)

→反応速度定数 k の変化が大きい

となります。よって、**Hammett** プロットを
すると傾きの絶対値が大きくなるので $|\rho|$
は大きくなります。

つまり、 $|\rho|$ の大きさは反応剤（置換基を変えない方）によって依存することがわかります。

14 足場依存性だけちょっと

疾病構造の変遷については暫定版で触れました。

足場依存性の話

人間のほぼすべての細胞は増殖するのに「**足場**」を必要とします。ここでいう「足場」とは、細胞外マトリックス、細胞間マトリックス、細胞外基質などをさします。正常な細胞は、細胞外マトリックスなどとの接着状態で安定して存在、増殖でき、接着状態に無いとアポトーシスして死にます。ですから、こういう細胞は足場(細胞マトリックスなど)のある固体培地上でしか培養できません。(ちなみに、癌細胞は足場非依存性で例えば液体培地とかに浮いてる状態でも増殖できます。)

また、正常細胞には**接触阻害**という性質があります。これは細胞同士が接着すると増殖が停止するという性質です。(ちなみに、がん細胞はこの接着阻害がない)

よって、

まずは固体培地上に細胞をまく→増殖する→培地一面を細胞が覆う＝すべての細胞が接触して増殖が停止する→そこからちょっと取ってまた増殖させる を繰り返します。

このように、細胞が上下重ならないように単層を形成させて培養することを**単層培養**と言います。

その下の核の入れ替えの話。

(左上) 幼弱な細胞質 + 幼弱な核 →可能継代数 1 0 0

(左下) 老齢な細胞質 + 老齢な核 →可能継代数 3 0

(右上) 幼弱な細胞質 + 老齢な核 →可能継代数 3 0

(右下) 老齢な細胞質 + 幼弱な核 →可能継代数 1 0 0

要は、可能継代数は核によって決まるって話みたいです。(テロメアが関わる?)

ごめん、このプリントはこんなもので!!

15 癌の話

ごめん上の細胞周期は適当に見といて。

癌細胞の特徴

寿命の喪失、G0 基の消失とありますが、他にも前述のように足場依存性の消失、接触阻害の消失などがあるみたいです。

癌の進行について

正常細胞

→細胞に異常が生じる（異型細胞）未分化のまま増殖する。でもまだ分化が進んでいる細胞がある。

→上皮内がん 上皮細胞層の大部分が未分化の分裂細胞で占められている。それでも異常細胞はまだ基底膜の上皮細胞側（内側）にとどまっているので、この段階なら異常な組織を破壊または切除すれば治せる。

→浸潤性がん がん細胞が基底膜を突き抜け、あるいは破ってその下の組織に侵入し、リンパ管を通過して局所リンパ節に転移する。

23 核内レセプタースーパーファミリー

核内レセプター（核内受容体）：

核内レセプターとは、細胞内タンパク質の一種であり、ホルモン、レチノイドなどが結合することで細胞核内での DNA 転写を調節する受容体のこと。核内受容体はリガンドが結合することで核内に移行して DNA に直接結合して転写を制御する、転写因子である。

核内受容体タンパク質をコードする遺伝子には高い相同性があり、スーパーファミリーを形成している。

核内レセプターの構造：

N 末から C 末にかけて A～F の領域に分かれている。

A/B 領域：N 末端側に位置し、リガンド非依存的な転写活性化能を有する AF-1 領域を含む

C 領域：DNA 結合ドメイン (DBD)。2 か所のジンクフィンガーが、DNA のホルモン応答領域(HRE)と呼ばれる部分に結合する。

D 領域：ヒンジ領域。DBD と LBD を柔軟に結合している。

E/F 領域：リガンド結合ドメイン(LBD)。α ヘリックスが多く存在し、リガンド依存的に転写活性可能を有する AF-2 領域を含む。リガンドの結合によってコンフォメーションが変動し、受容体の二量体化やコアアクチベーター・コリプレッサーとの結合に寄与する。

wiki まんまコピペですすみません。重要な A～F に分かれてて、C 領域が DNA 結合領域で、E 領域がリガンド結合領域ってことだと思います。図でも強調されてるし。（F って DNA 結合領域なのだろうか??）

一番下は核内レセプタースーパーファミリーの大まかな分類ですね。

左上 ステロイドレセプター：ホモ二量体です

右上 RXR ヘテロダイマー：RXR とヘテロ二量体を作ります。

下2つ オーフアンレセプター：まだリガンドが同定されていない受容体のこと。

24 核内レセプターの構造的な話

上の方には、核内レセプターの大まかなメカニズムと構造が書いてます。これは、説明した通りなので省きます。C 領域と E 領域（特に C 領域）で相同性が高いのがわかります。（構造の図の上に書いてる%です）

で、核内レセプターは大まかにグループ分けできます。

左側(水色、緑、黄色も?)のは、内分泌受容体で、ホルモンやビタミンと結合し、親和性は高いです。

水色：ホモ二量体を作ります。パリンδροームっていうのは DNA の回文配列のことで、C 領域で認識する DNA がこういう配列をしています。

ex. AGAACAnnnTGTTCT など。（nnn の左隣の塩基を左 1、右隣の塩基を右 1、以下左 2、右 2 と名付けると、左 x と右 x が相補的となっています。別の説明としては、この塩基配列の一番右から順に相補的な塩基を考えていくと、AGAA…となって、もとの塩基配列を左から読んでいったのと同じになります。こういうのをパリンδροーム(回文配列)と言います。)

緑色：RXR とヘテロ二量体を作ります。C 領域はダイレクトリピート(以下のようなもの)を認識します。

ex. AGGTCA (N)n AGGTCA など。(N)n を挟んで両側に全く同じ塩基配列。

ピンク：代謝型受容体で、脂質と結合し、親和性は低い。RXR とヘテロ二量体を形成する。

灰色：オーファンレセプター。

また、上で見たように結合する DNA 配列が nnn や(N)n を挟んで対称だったり、全く同じだったりすることは、核内レセプターが二量体となって DNA に結合することを示唆しています。

その下は、タンパク質のフォールディングってのは相同性高いよって話だと思います。

細胞数がどうか書いてますが、言いたいのはたぶん下の方で、タンパク質にはもっといっぱい種類があるのに、フォールディングのタイプは約 1000 種類しか無いよ。ってことだと思います。

左下の囲みは見ればわかると思うけど、機能もアミノ酸配列も全然違うタンパク質でも同じようなフォールディングをすることがあるよってこと。

【おまけ】

授業サボってた影響で今年扱ったかどうかわかんないので、念のためレチノイン酸の作用機序書いときます。

というか先輩のまんまコピペですが。

all-trans レチノイン酸 (RA) は、細胞質で一部が 9-cis レチノイン酸になり、ともに核内へ移行する。ここで RA は特定の DNA 上にある RAR に結合し、9-cis レチノイン酸は RAR と RXR に結合する。すると細胞の増殖に関与する遺伝子の転写を阻害する。催奇形性があるのが問題である。

ここからは分子の構造の話になります。なんでこんな話が出てきたのかまったくわかりません。

25 H₂O の構造

A. 氷の構造モデル

酸素原子だけに着目すると、4 配位の正四面体構造をとっています。(メタンみたいな感じ) また、上から見るといす型の 6 員環がめっちゃつながった構造をしているのが見て取れると思います。それが層状に重なってるように見えます。

実際には、酸素と酸素の間には水素原子があり、水素結合または共有結合でつながっています。

B. 水クラスターの構造モデルとその疎水性溶質による破壊

大和田さんのプリントにも出てきた話ですね。

クラスターは水素結合を形成している分子群、他のはぼっちです。黄四角で囲まれた図からわかるように、水素結合を形成している水分子に関して、ある 1 つの H に着目すると瞬間ごとに属する分子が変わっています。つまり、自由度が高く、系がエントロピー的に安定であることがわかります。

ここに疎水性溶質が入ると、そいつらを取り囲むためにクラスターを形成していた水分子たちが駆り出されるのでクラスター構造が破壊されます。(ちなみに、なるべく取り囲む水分子を少なくするために疎水性溶質は互いに集まります。→疎水性相互作用)

26 タンパク質の構造

親水性領域が疎水性領域を取り囲むことで、水がタンパク質を取り囲めるようになります。

27 タンパク質の構造 2

翻訳されるにつれてタンパク質がどんどんのびていく訳ですが、フォールディングは全部翻訳が終わってからなされる訳ではありません。ある程度の長さのペプチド鎖が出来上がるとその部分で最も安定な構造に逐一フォールディング(疎水性の部分を折り畳む)されます。

つまり部分ごとにそれぞれが最も安定な構造になるようにフォールディングされます。

28 タンパク質の構造 3

活性体（正常のタンパク質）を尿素やらメルカプトエタノールやらでジスルフィド結合を切断して変性させます。んで、それを再び生理条件に戻すとフォールディングされますが一部はミスフォールディングされます。

正常タンパク質(活性体)というのは、27で述べたように部分ごとに安定な構造を取っていますが、だからと言ってタンパク質全体の構造として最安定とは限りません。でも活性はあります。

したがって、一度ほどいてからまたタンパク質をフォールディングさせると、部分ごとじゃなくて全体の構造として安定なフォールディングをしてしまって、結果これは正常な構造とは違う(でもより安定な)活性を持たないフォールディング(ミスフォールディング)となるのが一部あるよ。って話らしいです。

29 インスリンの話

インスリンはまず、プレプロインスリンという形で翻訳される

→シグナル配列(細胞内でのタンパク質の輸送や局在を指示する部分)はいらなくなったら
切断される

→プロインスリンができる

→C ペプチドが切断されてインスリン完成