

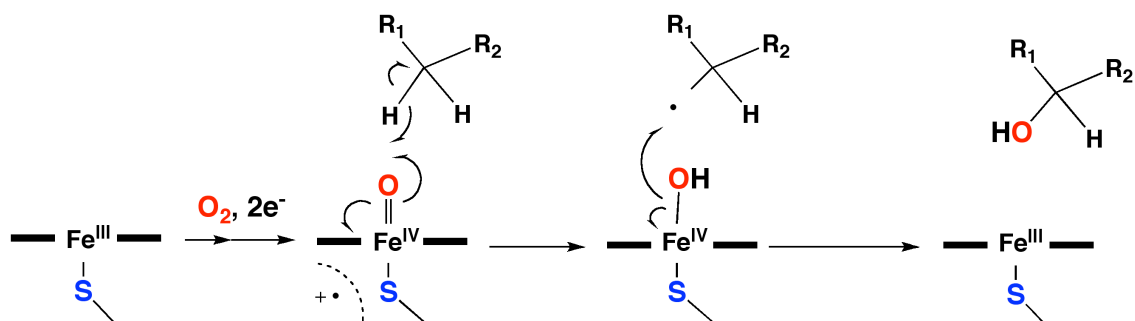
『無機化学』章末問題解答 7 章

1. ヘムタンパク質の例：ヘモグロビン，ミオグロビン，シトクロム P450，カタラーゼ，シトクロム c，西洋ワサビペルオキシダーゼ，シトクロム c オキシダーゼなど

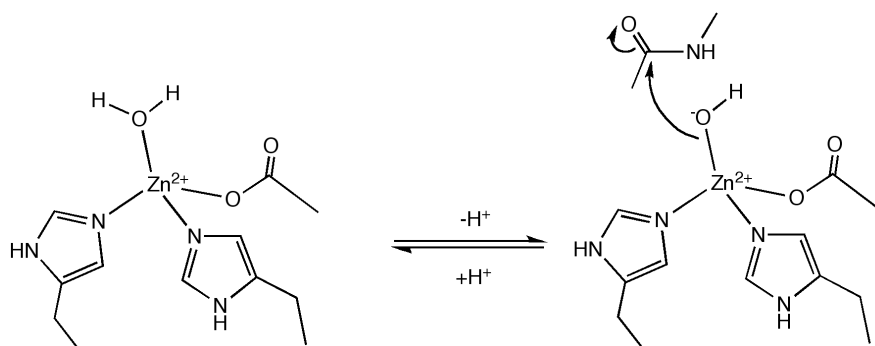
非ヘムタンパク質の例：ヘムエリスリン，メタンモノオキシダーゼ，フェリチン，トランスフェリン，フェレドキシン，アコニターゼなど

2. シトクロム P450 の分光学的特徴：鉄 2 価状態で一酸化炭素 (CO) が鉄に配位した状態での紫外可視分光スペクトルは，最大吸収帯（ソーレ帯とよばれる）が 450 nm 付近と 380 nm 付近の二つに分裂して極大吸収をもつ．他のヘム酵素では，420 nm 付近に一つだけの最大吸収帯をもつことと比較して特徴的である．この 450 nm 付近に極大吸収をもつ特徴が，シトクロム P450 の名前の由来になっている．

構造的特徴の最も大きな点は，鉄の軸配位子がシステインのチオレートである点である．他のヘムタンパク質は通常ヒスチジンのイミダゾール（カタラーゼはフェノラート）が軸配位子である．このチオレート配位によりヘムの分子軌道に大きな違いが生じ，最大吸収帯が分裂して 450 nm に極大吸収をもつ．反応機構は，図 4.3 の触媒機構に書かれているようにヘム上で酸素を還元的に活性化し，高原子価鉄-オキシ中間体がアルカンの水素を引き抜く．それによって生じた炭素ラジカルが，すぐにヘム上のヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) 等価体と再結合することで水酸化体が生じると考えられている．

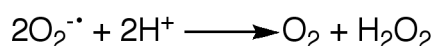


3. カルボキシペプチダーゼ (CPA)の活性中心には Zn^{2+} が存在する。 Zn^{2+} は、d 軌道に 10 個の電子が入ってすべての軌道が埋まっているため、酸化還元を通常行わず、典型金属イオンのように振る舞うという特徴をもつ。またルイス酸性である。このルイス酸性のため、 Zn^{2+} に配位した水分子は pK_a が低下して中性付近でプロトンが解離し、求核性の高いヒドロキシルアニオン配位錯体になる。この Zn^{2+} に配位した水酸化物イオンがペプチドのカルボニル炭素を攻撃することにより、加水分解が起こる。また、ペプチド側のカルボニル酸素に亜鉛イオンが配位して、そのルイス酸性によってカルボニル炭素の δ^+ 性を高めて活性化し、水による加水分解を促進するという推測もある。



カルボキシペプチダーゼの活性中心

4. スーパーオキシドジスムターゼは、以下のようにスーパーオキシドアニオンラジカルを酸素と過酸化水素に不均化する反応を高速で触媒する。



スーパーオキシドジスムターゼの主要なものは、活性中心に Cu^{2+} と Zn^{2+} が存在するが、反応はおもに Cu^{2+} 上で進行する(7.1.4 節参照)。

5. 活性酸素種 (ROS) は、基底状態の酸素分子より反応性が高く、酸素分子の還元か、励起により生じる分子種である。

ROS に分類される化学種は、スーパーオキシドアニオンラジカル ($\text{O}_2^{\cdot-}$)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$)、一重項酸素($^1\text{O}_2$) [オゾン(O_3)を加えることもある] である。詳しくは 7-3 節参照

6. 基底状態の O_2 の分子軌道は図 7.10 (a)に示すものである。三重項酸素は基底状態の O_2 であるのに対し、一重項酸素は励起状態の O_2 を表し、 π^* の電子がより高エネルギー状態になっている。一重項酸素のほうが高い反応性を示し、三重項酸素では常温で反応しないアルケン類との 2+2 環化付加反応や、共役ジエンとの 4+2 環化付加反応を行うなど、特徴的な反応を行う (7.2.4 節参照)。

7. (a) Li : 炭酸リチウム (Li_2CO_3) 躁病の症状を抑えるためその治療に用いる。

(b) B : ホウ酸 (H_3BO_3) 殺菌作用があり、洗眼剤として用いる。L-4-ボロノフェニルアラニン (構造は図 7.22 参照) ; 中性子を捕捉して細胞毒性をもつ α 線などを放出するため、中性子捕捉療法としてがん治療に用いる。

(c) Al : スクラルファート, アルジオキサ (構造は図 7.20 参照) 胃や十二指腸の潰瘍部に選択的に結合して保護する働きがあるため、消化性潰瘍治療薬として用いる。

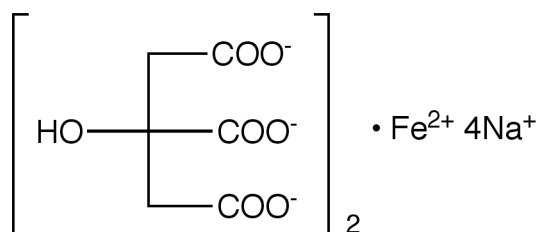
(d) Fe : クエン酸第一鉄ナトリウム ; 鉄欠乏性貧血の治療に用いる。

(e) Zn : ポラプレジンク (構造は図 7.18 参照) ; 胃粘膜や潰瘍部分を保護する働きがある。

(f) Pt : シスプラチン (構造は図 7.15 参照) ; DNA の塩基に Pt が配位することにより細胞毒性を示し、癌治療に用いる。

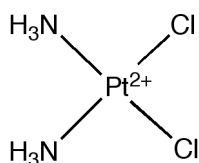
(g) Au : オーラノフィン (構造は図 7.17 参照) ; 炎症に関わる酵素を阻害するため、リウマチの治療に用いる。

(h) Gd : Gd-DOTA 錯体 (構造は図 7.23 参照) : MRI において強い造影効果をもつため MRI 造影剤として用いる。



クエン酸第一鉄ナトリウムの構造

8. シスプラチン



中心金属の配位数：4，酸化数：+2，立体構造の特徴：平面四配位

薬理作用発現の機構：シスプラチンは平面 4 配位構造をとっているが，塩素配位子のほうは交換しやすく，細胞に入ると水と交換した後に DNA の塩基と結合して，塩基どうしを架橋するかたちとなり，DNA が折れ曲がった三次元構造をとるようになる．すると，細胞自身が DNA に重大な異常が生じたと認識し自殺する仕組みが働き，細胞は死滅すると考えられている．

9. (a) ^{18}F ： ^{18}F -2-デオキシフルオログルコース (図 7.21)：グルコースによく似た構造であるため，生体に投与するとグルコースと一緒に取り込まれ集積する．とくにエネルギー代謝が活発なところによく取り込まれることから，がんなどのように活発に活動しているところを画像化できるため，がんの画像診断などに用いられる．

(b) ^{90}Y ： ^{90}Y -DTPA 錯体 (図 7.25)：この錯体は β 線を放出するため，がん細胞表面に発現する CD20 に対する抗体と本錯体を共有結合させ，投与することでがん細胞に選択的に結合し， β 線によりがん細胞を選択的に殺傷するため，いくつかのがん治療に用いられている．

(c) ^{111}In ： ^{111}In -DTPA 錯体 (図 7.25)：この錯体は γ 線を放出するため，がん細胞表面に発現する CD20 に対する抗体と本錯体を共有結合させ，投与することでがん細胞に選択的に結合し， γ 線の放出により体外計測でがんの位置を明らかにすることができ，治療に結びついている．

(d) ^{123}I ：*N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I) (図 7.24)： ^{123}I は， γ 線を放射する核種 (半減期 13 時間) であり，これを結合した化合物を投与することにより，その輸送および分布を体外から観測できる．ドーパミンのアナログである *N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I) は，脳への移行性が高いため，脳血流の画像 (脳血流シンチグラム) を得ることができる．これにより脳梗塞や脳内出血の診断などに用いられている．