

Bioenergetics の諸問題

山 辺 茂

1. ま え が き

Bioenergetics は生体エネルギー論と訳されているが、近年いちじるしく関心の集まっている生物物理化学 (Biophysical chemistry) の一分野である。生命現象の一環としての生体反応が化学の立場から研究されて以来、それが主として物質代謝の面からしらべられてきたのは化学の発展史からみて当然であろう。しかし物質代謝の可能性および合目的性をさらについで考えると、そして物理学の基本原則が化学のそれと矛盾するものではないことを思うと、エネルギー代謝についても等しく考察しなければならないことがわかる。ここに Bioenergetics の成立するベースがある。

ところでこの Bioenergetics についても、それをしらべるレベルからみて、マクロ的な方法 (古典熱力学) とミクロ的な方法 (分子論) がある。前者は物質系を mass としてとらえ、系の化学変化にともなう自由エネルギーのバランスシートをしらべるもので、栄養化学におけるカロリー論もこれにふくまれる。

後者はこのようなエネルギーの産生・輸送・消費のメカニズムを分子レベルからしらべるもので、栄養化学におけるビタミン論ともつながりをもっている。

この小文は Bioenergetics における三つの興味ある作用物質、クロロプロマジン・リボフラビン・カフェインについて内外研究者および筆者の研究データを紹介し、あわせて Szent-Györgyi のミクロレベルから眺めた Bioenergetics の基本的な、かつ斬新な考え方でそれらを統一しようと試みたものである。

2. クロルプロマジンを中心として

Szent-Györgyi はその著書 “Bioenergetics”¹⁾ において、クロルプロマジン (CP) についてこういっている. “The drug chlorpromazine has a most colorful, unique action in the animal body”. トランキライザー (正しくは major tranquilizer) としてひろく用いられている CP の作用のメカニズムについては、すくなくとも分子生化学のレベルではかなりいろいろなことがわかっている. しかしその神経系レベルでの機序はまだ不明であり、そこにいたるまでのステップとして、生体要素レベルでの研究が重要である.

生体エネルギーには大別して、結合エネルギーに属する (E) と、励起エネルギーに属する E^* があり、(E) から E^* に変換されてのち、いろいろな生命活動 (機械的・電氣的・浸透の仕事) に利用されると考えられる. もちろん (E) にもいろいろな形があり、生体エネルギー論では、食物のもつエネルギー (E_{Food}) が多くの過程をへて ATP のもつエネルギー (E_{ATP}) となり、これが mechano-chemical system によって筋収縮のエネルギーすなわち E^* になることはよく知られているところである²⁾.

表 1. クロルプロマジンの濃度と活性の関係 [動物: マウス]

注 射 量 (mg)	体重換算量 (mg/kg)	体内濃度 (M)	基礎代謝率 の減小(%)*	体温** (°C)	回復時間 (hour)
10	251	0.0013	-9	35	+
5	140	0.00073	56	27	48
2.5	80	0.00042	63	25.5	48
1.25	34	0.00018	63	25.1	24
0.63	19	0.00010	71	24.7	24
0.32	8.5	0.000044	51	26.6	12
0.16	3.7	0.000019	16	34.2	6

* 注射後 3 hour

** 注射後 4 hour

CP は精神分裂症 (schizophrenia) に有効であるから、すくなくとも原理的にはその分裂症にかかわりあいのある生化学過程の E^* に干渉的にはたらくことが考えられる。CP はまた動物に対して冬眠状態をつくるように作用するが、このことは表 1 にみられるように基礎代謝率 (basal metabolic rate) および体温の低下によることがわかる。したがって、CP はそのような生化学過程の E^* にも干渉していることが想像される。ただここで注目すべきことは、CP の有効濃度範囲がきわめてひろく、表についていえば $0.00073 \sim 0.000044_M$ にわたって同じつよさの作用を示している。(なお、 0.0013_M では動物は死亡する)。このことは CP がある特定の生体要素 (あるいはそのなかの生化学過程) にはたらいっていることを示唆している。

CP が E^* に作用することの分子レベルにおける証拠がいくつか明らかにされている。まず CP 自体の励起状態はきわめて特異的で、その凍結状態において寿命の長い黄色リン光を発する。そしてこのリン光は O_2 の存在においても、かなり安定なことが特色である。生物系においてつねに一定の O_2 圧のもとで反応がおこなわれるから、このような安定性は CP にとってやはり重要である。またリン光の生じる濃度は 0.00003_M 以上であればよく、これは上表の最小有

効濃度とよく合っている。

CP はまた他種の化合物のリン光に対して干渉し、たとえば $2 \times 10^{-5}_M$ でリボフラビンのリン光を消光し、 $2 \times 10^{-4}_M$ ではアクリジンのリン光を消光する。

CP はグルタミン酸脱水素酵素および ATPase の阻害剤である。ラット脳より抽出した (Na^+-K^+) -ATPase については Akera と Brody による一連

表 2. クロロプロマジンとそのフリーラジカルの ATPase 阻害作用の比較

クロロプロマジン ($50\mu M$)	ATPase	阻害度 (%)
—	UV 照射 アリ	6
UV 照射 ナシ	UV 照射 アリ	21
ナシ	ナシ	7
UV 照射 アリ	UV 照射 アリ	33
アリ	ナシ	26
アリ	アリ (同時)	97

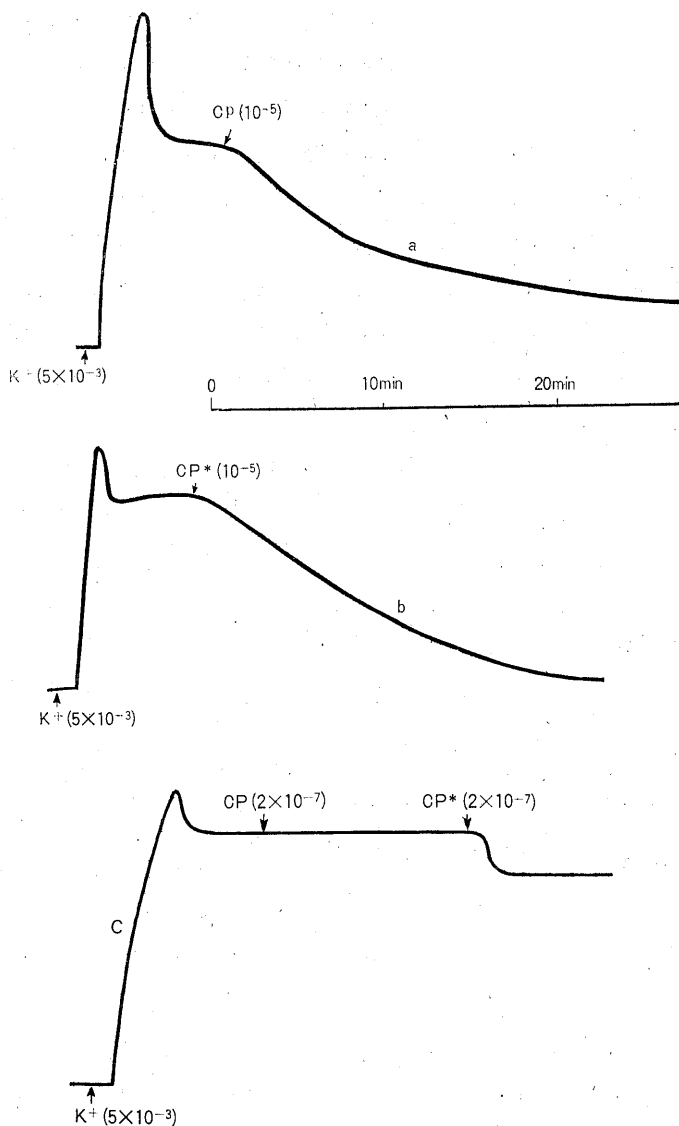


図 1. モルモット輪精管の KCl による脱分極収縮と、クロロプロマジン (CP) およびそのフリーラジカル (CP^*) の阻害効果 [Locke 溶液, 濃度の単位は g/ml , (a) と (b) は $pH 7.4$, (c) は $pH 5.5$ である。]

の研究³⁻⁵⁾があり、たとえば表2から明らかなように、CPの阻害度よりもそれに紫外線照射をして生じたCP*のほうがきわめて阻害度が高い。このCP*の阻害機構は、失活したATPaseがシステインによって回復するのでSH基の酸化によることが想定される。

筆者ら⁶⁾は *in vitro* におけるこのようなCPおよびCP*の作用が、生体要素のレベルでなりたつかどうかをしらべてみた。図1はその一例で、モルモット輸精管のK⁺収縮のうち、phasic contractonにつづいておこる tonic contraction (ATP-ATPase系により生じる高エネルギーを用いて収縮の維

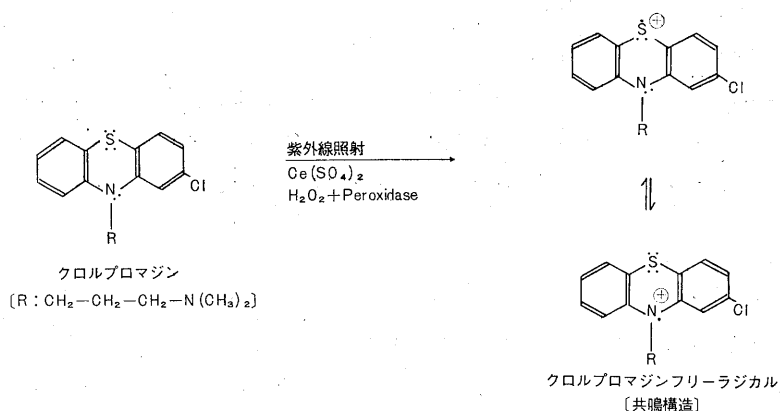


図2. クロルプロマジンからそのフリーラジカル形成の機構

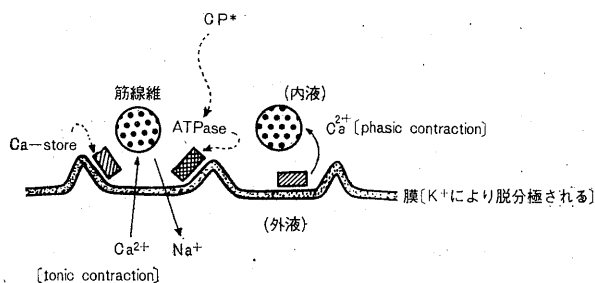


図3. クロルプロマジンフリーラジカルの阻害部位

持に必要な Ca^{2+} の補給をしている) に対する CP の阻害作用をしらべたものである。曲線 a と b は pH 7.4 における収縮-時間曲線で、CP と CP* とともに $10^{-5}\text{g}/\text{m}^l$ の濃度で阻害していることがわかる。(CP* の形成は環流液に $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ を加える方法によったが、pH 7.4 では CP* がきわめて不安定である)。曲線 c は pH を 5.5 にして CP* の安定化した状態での収縮-時間曲線で、こんどは CP が $2 \times 10^{-7}\text{g}/\text{m}^l$ で効果のないのに対して、CP* はつよく阻害していることがわかる。

なお CP による収縮阻害はシステインまたはチオラによってかなり回復するので、CP (および CP*) の作用は ATPase の SH 基の酸化によることがたしかめられる。図 2 および図 3 は以上の知見をもとにして、CP* の形成とその生体要素のレベルにおける阻害のメカニズムを模式的に示したものである。

これからの問題としては、このような CP ひいては CP* の作用が、中枢神経の活動にたずさわる ATPase を阻害し、それが分裂症の過程における E^* とどのようにかわり合うかを明らかにしてゆくことであろう。

3. カフェインを中心として

クロルプロマジンの精神安定作用と対照的に、カフェインは中枢神経系に興奮をあたえる作用がいちじるしい。カフェインの特徴を分子レベルから眺めると、大別して二つのことが注目される。第一はカフェインがいわゆる相互作用体 (interactant) として、ことに電子供与体 (electron donor) としてすぐれていること、第二は構造的にプリン体 (核酸塩基としての) と似ていることである。

まず電子供与体としてのカフェインの位置づけは図 4 に示したように、グアニンよりやや劣るが、アデニンおよびトリプトファンと同じ高さにあり、したがって電子受容体 (electron acceptor) としてのフラビン類・アクリジン系色素・プテリジン類と電荷移動複合体 (charge-transfer complex) をつくりうる⁷⁾。リボフラビン (ビタミン B₂) のカフェインによるアルカリ性分解の安定化は図 5 に示されているようにきわめていちじるしいが、これは両者間に

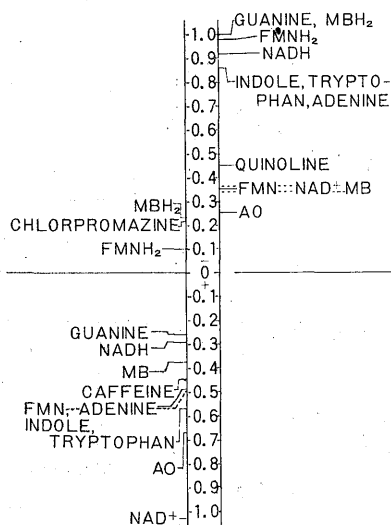


図4. 電子供与体 (左側) および電子受容体 (右側) のエネルギー準位の比較 [$E = a + k\beta$ に おける k の値]

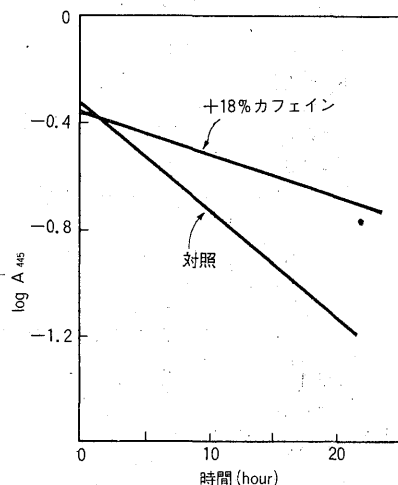


図5. リボフラビンの0.05 N-NaOH溶液中での分解に対するカフェインの安定化 [35°C]

複合体がつくられたことによってリボフラビン分子の親電子性が減り、 OH^- の求核反応が阻害されるためといえる⁸⁾。

つぎに mutagen としてのカフェインを考えてみよう。mutagen は細胞レベルで突然変異を誘発する素因を総称するものであるが、X 線などの放射線をのぞくと、その多くは化学的なものであり、chemical mutagen とよばれる。これに属する化合物の mutagenicity が、染色体レベルからさらにすすんで DNA レベルでの干渉作用にあることは、DNA の細胞増殖における分子生物学的意義がはっきりするにおよんで確かなものになった。mutagen はまた carcinogen として知られている発ガン物質ともかわりあいをもっているので、近年その研究はきわめてさかんである。

mutagen としてもっともよく知られているアクリジン系色素と DNA との相互作用については筆者の総説⁹⁾などを参照していただきたいが、アクリジンと分子構造の似ているメチレンブルー (MB) とかクロルプロマジン (CP) およびそのフリーラジカル (CP*) などが同じように DNA と複合体をつく

ることは注目しなければならない。

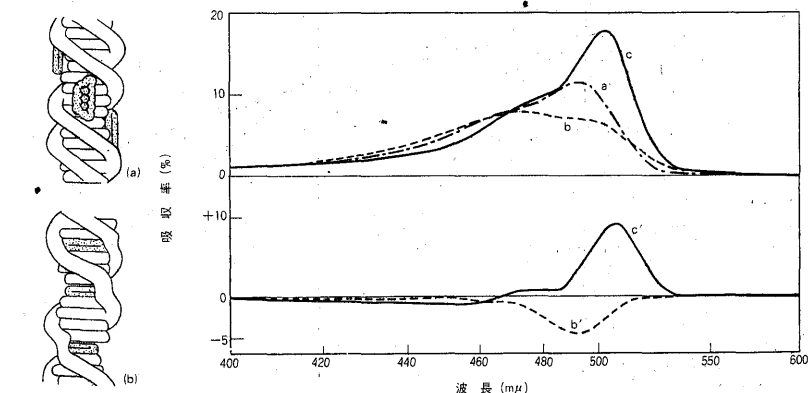


図6. アクリジン系色素とDNAの結合

(a)外側会合型(複合体Ⅰ)
(b)内部挿入型(複合体Ⅱ)

図6. AO-DNA系の吸収スペクトル〔上は通常スペクトル、下は差スペクトル〕
(a)AO, (b)と(b')複合体Ⅰ, (c)と(c')複合体Ⅱ。

アクリジン系色素では図6のように、色素/DNA-P (DNA のリン酸基) の mole 比が ≥ 1 のとき、色素分子はDNAの二重ラセンの外側にリン酸基を相手として会合性の結合をし(これを複合体Ⅰという)、mole 比が $\ll 1$ のとき、色素分子はDNAの内部すなわち塩基対と塩基対の中間に挿入される(これを複合体Ⅱという)。このときの紫外-可視部吸収スペクトルは、図にみられるようにフリーのときとはかなり異なるものであり¹⁰⁾、またケイ光スペクトルも表3に示すようにいちじるしく変化している。なお、MBあるいはCP

表3. アクリジンオレンジ蛍光法によるDNA結合の判定

AO または相互作用物質	濃度(M)	蛍光強度	判 定
AO (フリー)	0.625×10^{-5}	100	
AO (複合体Ⅰ)	0.625×10^{-5}	10	外側会合型
AO (複合体Ⅱ)	0.625×10^{-5}	250	内部挿入型(標準)
CP (複合体Ⅱと共存)	1.25×10^{-4}	40	内部挿入型(かなり完全)
CP* (複合体Ⅱと共存)	1.56×10^{-5}	20	内部挿入型(きわめて完全)
MB (複合体Ⅱと共存)	0.625×10^{-5}	33	内部挿入型(かなり完全)
カフェイン(複合体Ⅱと共存)	2.5×10^{-5}	180	内部挿入型(不完全)

は複合体Ⅱに対する消光作用がいちじるしく、これらの分子が DNA に対して内部挿入型の結合をすることが推定される¹¹⁾。

Ts'O ら¹²⁾の研究によるとカフェインはポリアデニル酸あるいは DNA (コウシ胸腺) の融解温度すなわち二重ラセンのほどける温度を降下させる作用をもち、図 7 に示したようにその効果は比較物質のなかではもっとも大きい。

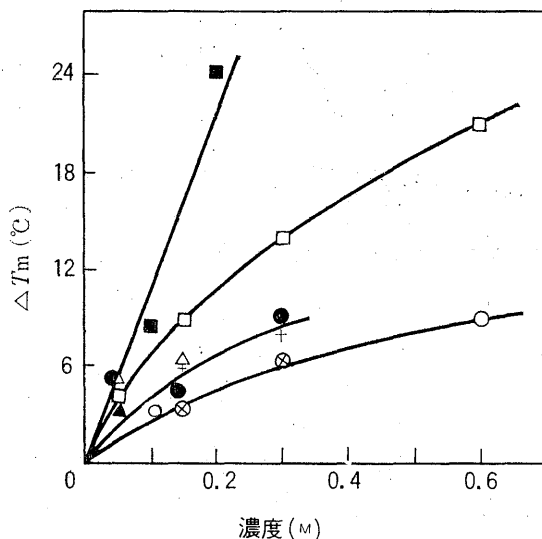


図 7. ポリアデニル酸の融解温度におよぼす各種の相互作用物質の強さの比較

■カフェイン *デオキシグアノシン □プリン
△イノシン ▲デオキシアデノシン ●シチジン
+チミジン ○ウリジン ×ピリミジン

これは AO と同じようにカフェイン分子が DNA に対して内部挿入型の結合を示唆しているが、筆者の AO 蛍光法によるデータ (表 3) でも、カフェインは MB と同じように AO-DNA 複合体Ⅱに対して消光作用を示している。ただカフェイン分子は図 11 に示すように、7 位がメチル化されているので 9 位に結合性の H 原子がなく、デオキシリボースと共有結合がつかれない。したがって、DNA の塩基成

分としてとりこまれることはない。

ところでカフェインの mutagenicity についても、しだいに肯定的なデータが集められつつあって、カフェインが医薬品としてよく用いられるだけでなく、茶・コーヒーの成分でもあり、またあらゆる細胞膜に対する透過性にすぐれていて胎児への移行も自由であることから注目される。その詳細については Goldstein らの名著 "Principles of Drug Action"¹³⁾ によりたいが、以下す

こしくこの点について述べてみよう。

カフェインの *E. coli* に対する mutagenicity の例を図8¹⁴⁾ に示してある。

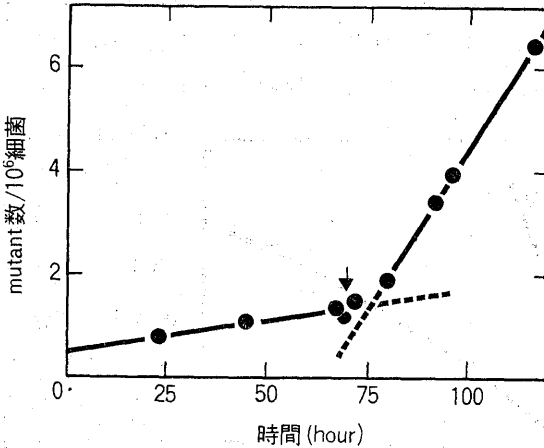


図8. *E. coli* におけるカフェインの mutagenicity.

〔縦軸は細菌 10^6 あたりのT5ファージ耐性菌(mutant)の数〕

いわゆる steady-state populationの条件で、サンプルを定時的にとりだしてT5ファージ上にうえつける。原株とその変異株であるT5耐性株とは同じ率で増殖するから、図に示されている傾きは新しい変異株の生じていることをあらわしている。ところでこの mutant の自然増に対して、矢印の点でカフェインを $100\mu\text{g/ml}$ 加えると、mutant の新生速度は9倍も大きくなっている。

このように微生物に対するカフェインの mutagenicity がいちじるしいけれども、*Drosophila* (シヨウジョウバエ) の幼虫に対しては 2.5mg/ml のカフェイン濃度での飼育実験でも、mutant の発生率は5倍しか大きくならなかった。さらにマウスを用いた specific locus method による実験では、飲水中のカフェイン濃度が 1mg/ml においても natural mutation rate 1.0×10^{-5} とあまりちがわないデータが得られた。なおヒト He La細胞に対するカフェインの染色体損傷作用は表4¹⁵⁾に示したように、組織培養液のカフェイン濃度に比例してつよくなるが、 $1\mu\text{g/ml}$ ではほとんど自然値とかわらない。

表 4. ヒト HeLa 細胞におけるカフェインの mutagenicity

カフェイン濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	染色 体数	Chromatid or isolocus breaks	Trans- locations	Dicentrics	Rings
0	4,187	4			
500	2,754	18		1	
1,000	3,693	47	*	2	
2,000	4,361	111	1		
3,000	2,663	106	1	2	
5,000	5,666	401	5	2	3
10,000	3,456	763	11	3	

* 2 cells with 10 translocations.

カフェインについてのこれらの実験データから、単純 DNA レベルにおける mutagenicity の可能性があるといど *in vivo* レベルでみとめられること、および $1 \mu\text{g/ml}$ の濃度で細胞が接触したときの mutation rate は自然値のわずかな数%しか大きくなるにすぎないので、ヒトにとってはまず安全であるということを示している。(毎日 5~6 杯のコーヒーをのむときのヒト体液中のカフェイン濃度は約 $1 \mu\text{g/ml}$ である)。

4. リボフラビンを中心として

生体はその生命活動を絶えずつづけるためには、生体におけるエネルギー(正しくは自由エネルギー)の産生がその消費とバランスのとれていることが必要である。マクロレベルからみたこのバランスシートの決裁が、ATP 建てでなされていることは生化学の常識となっている。しかしこれをミクロレベルからみたとき、(1)食物のもつエネルギー (E_{Food}) がどのように伝達されていって ATP 分子のエネルギー (E_{ATP}) になるのか、(2)この (E_{ATP}) がどのようなメカニズムで E^* に転換されるのか、が重要な問題である。

すくなくとも生体要素における高次構造と機能とはきわめて密接なつながり

をもっており（この点については筆者編の近刊¹⁶⁾を参照されたい），ことに細胞内においてエネルギー産生をつかさどっているミトコンドリア粒子の整然とした酵素群の配列は(1)の問題を解くポイントとなっていて，エネルギー（あるいは生化学的には電子）がいわば“手渡し”式にきわめて効率よく伝達されていることに注目しなければならない。

つぎに(2)の問題については，(E) から E^* にうつる過程において，分子における電子が三重項励起状態（triplet excitation state）になると考えられる

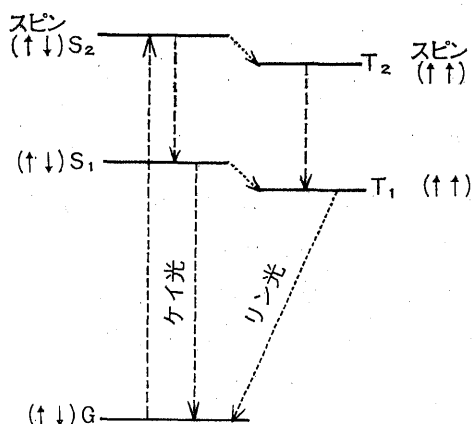


図9．一電子系のエネルギーレベル

〔-----は確率がきわめて小さい〕

られたのち，項間交錯によって熱エネルギーを出して第一励起状態（ただし一重項） S_1 にうつり，それから G へもどるさいに発光したものである．ところが水溶液から O_2 をのぞいて氷結すると，ケイ光は消えてしまう． S_2 から第二励起状態（ただし三重項） T_2 への遷移または S_1 から T_1 への遷移が氷結によって容易となり，電子はこの準安定な三重項状態にとどまるためである．このように，励起状態の寿命の長いことが，いわゆる“Biological Processes”をすすめるためのエネルギー源として大切な条件である．

もし，リボフラビン水溶液に大気中の O_2 を溶存させたまま氷結すると，橙

多くの事実が Szent-Györgyi の本^{1,17)}にあげられている．この状態は図9に示してあるように，一重項状態(singlet state)とちがって，電子対のスピンの平行しているので，特定の構造の分子が特定の条件のときにしかとることがむずかしい．

たとえば，リボフラビンは水溶液において緑黄色のケイ光を出す，これは励起光を吸収して基底状態 G から第二励起状態（ただし一重項） S_2 へもあげ

色のリン光が生じる。これは O_2 分子の常磁性がリボフラビンの三重項状態につよく干渉して（これを electromagnetic perturbation という）不安定なものとするため、 $T_1 \rightarrow G$ のリン光性の遷移が容易になったものである。リボフラビンが FMN および FAD としてフラビンタンパク質を形成し、“Biological Oxidation” において重要な mediator となっていることは周知のところであるが、それとともに FMN が直接 ATP と逆の作用、すなわちイソアロキサチン環の酸化還元によって生じた E^* をつかって、FMN が 2 個のリン酸基と結合して高エネルギー性のリボフラビントリホスフェートになることが、Bioenergetics からみて意味がある。この変化は $E^* \rightarrow (E_{FMN-P-P})$ であらわされ、ATP の加水分解のときの変化、 $(E_{AMP-P-P}) \rightarrow E^*$ とちょうど逆になっている。

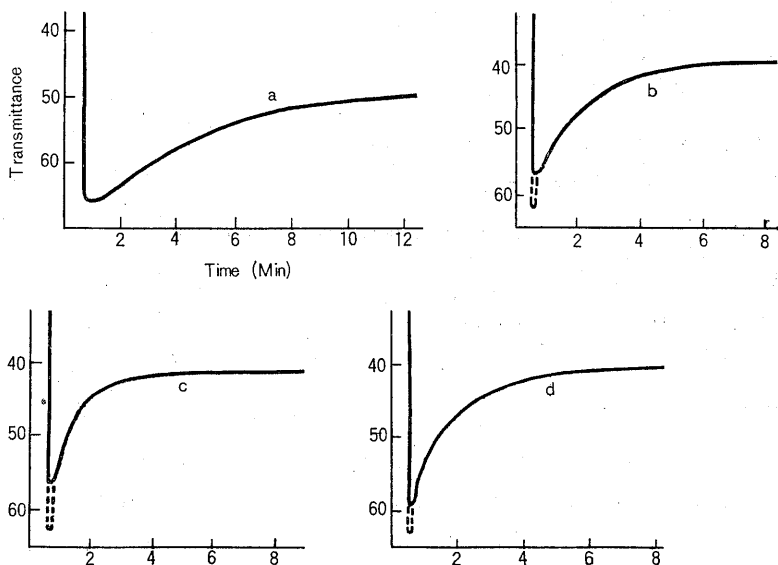


図10. $FeSO_4 \rightarrow X \rightarrow Cyt\ c$ 系における電子伝達

速度の比較 [pH7.0, $FeSO_4 1.25 \times 10^{-5} M$, Cyt c 0.025%]

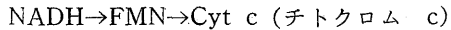
(a)対 照

(d)X : 4'-OH Piromidic acid ($5 \times 10^{-5} M$)

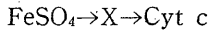
(b)X : Nalidixic acid ($5 \times 10^{-5} M$)

(c)X : Piromidic acid ($5 \times 10^{-5} M$)

筆者⁷⁾は Singer らの用いたモデル電子伝達系



における FMN の代役を多くの酸化還元色素、メチレンブルー (MB)・ニューートラルレッド (NR) などがすることをみとめたが、これらの色素が特有の生物活性をもっていないのはその三重項状態への遷移がむずかしいためではないかとの推定が、色素のケイ光性のきわめて乏しいことから考えられる。なお



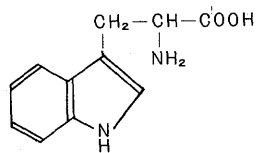
なるモデル電子伝達系において、X として抗菌化合物 *nalidixic acid*, *piromidic acid* などは図10に示すように mediator としてすぐれており、バクテリアにおける Bioenergetics に一つの問題を提供しているといえよう¹⁸⁾。

5. ガンとの関係について

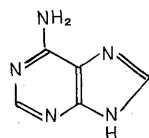
Bioenergetics の立場からみて生体がとりうる代謝経路には、 O_2 の分圧の高いときの好気性酸化 (aerobic oxidation) と、低いときの嫌気性酸化または醗酵 (anaerobic oxidation, fermentation) の二つがある。これらはイーストにおける Pasteur 効果にみられるように、つねに代謝の両面をなして互いにかかわりあっている。Warburg は動物細胞 (ヒト細胞をふくめて) の代謝が嫌気性に傾いたときにガン化するという重大なことを述べているが、これは Bioenergetics からみた Szent-Györgyi の考えかたによって十分に説明される。

すでに述べたように、生命活動は E^* によって駆動されるが、この E^* は主として電子の三重項励起状態において伝達される。そのさい O_2 分子は electromagnetic perturbation として三重項に干渉するから (この例についてはリボフラビンの項をみられたい)、 O_2 の有無によって E^* のゆきさは大きくかわることになる。

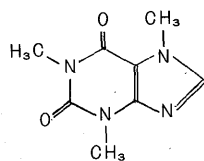
生体における酸化還元は細胞質 (ことにミトコンドリア) において構造の高度の組織化を要することから、(そしてこれは三重項の perturbation によって可能である)、 O_2 分圧の低下は構造の組織化に対して逆方向にはたらくこ



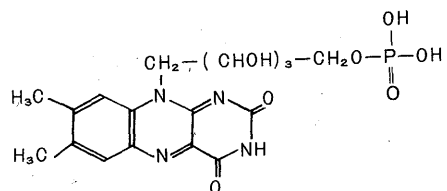
トリプトファン



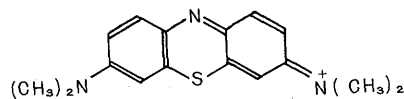
アデニン



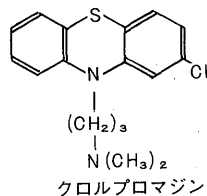
カフェイン



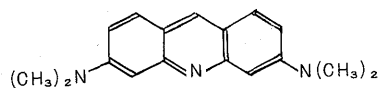
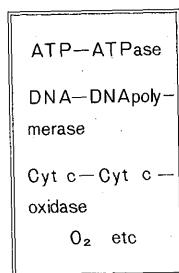
FMN



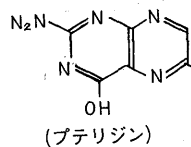
メチレンブルー



クロルプロマジン

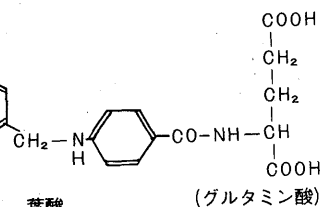


アクリジンオレンジ

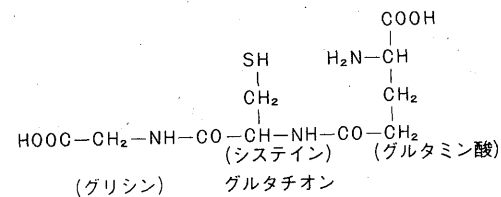


(プテリジン)

葉酸



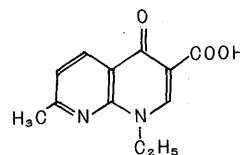
(グルタミン酸)



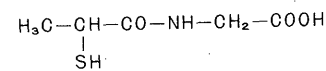
(グリシン)

グルタチオン

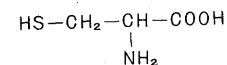
(グルタミン酸)



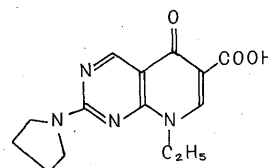
Nalidixic acid



チオラ



システイン



Piromidic acid



図11. 本論文に出てくる生体作用物質の分子構造式と、
Bioenergetics からみた概念図

となる。これが細胞の機能と調節についてもその質を低下させ、いわゆる局所細胞群の無制限増殖というガンの基本形態をとらせるようになる、と考えることができる。

6. ま と め

さて、おわりにこの論文でとりあげた三つの生体作用物質の分子構造を中心にして、いわゆる参考人として登場した多くの化合物の分子構造をまとめてみると図11のようになる。三つの中心化合物がその生物活性について互いにふかいかかりあいをもっていることが明らかにみとめられるが、さらに参考化合物が互いに密接なつながりをもっていることにおどろかされる。そしてこれらの化合物の相互関係は、電荷移動複合体をつくる時には電子供与体と受容体との関係にわかれるし、酸化還元反応においては電子供与体と mediator と受容体との関係にわかれる。

中枢神経系に対して興奮的にはたらくものと、鎮静的にはたらくものにわかれ、DNA に関してはその成分となり、あるいはその合成酵素にあずかるものと、DNA と結合して mutagen または carcinogen になるものとにわかれる。そしてこれらの化合物はケイ光またはリン光を生じるものと、それらを消光するものとにわかれるが、いずれにしても三重項励起状態 E^* とふかいつながりがある。

“自熱は無駄をしない”といわれる。図11に示されたいくつかの化合物が、その分子構造のわずかのちがい（とくに N 原子の位置と数のちがい）を使いわけて、多彩な生物活性を正と反との形で顕示しているところに、Bioenergetics からみた面白さをおぼえるのである。

参考書および引用文献

- 1) Szent-Györgyi, A. : “ Bioenergetics ”, Academic Press (1957)
- 2) 山辺 茂 : “ 入門生体熱力学 ”, 南江堂 (1969)
- 3) Akera, T., Brody, T.M. : *Mol. Pharmacol.* **4**, 600 (1968)
- 4) Akera, T., Brody, T.M. : *Mol. Pharmacol.* **5**, 605 (1969)
- 5) Akera, T., Brody, T.M. : *Mol. Pharmacol.* **6**, 557 (1970)
- 6) 鈴木有朋, 松本 博, 山辺 茂 : 日本薬理学会近畿部会にて発表 (1971)
- 7) 山辺 茂 : “ 生体酸化還元 ”, 朝倉書店 (1970)
- 8) Guttman, D.E. : *J. Pharm. Sci.* **51**, 1162 (1962)
- 9) 山辺 茂(編) : “ 分子レベルからみた生物活性 ”, 化学の領域・増刊91, 南江堂(1970)
- 10) Yamabe, S. : *Arch. Biochem. Biophys.* **130**, 148 (1969)
- 11) Yamabe, S. : *Arch. Biochem. Biophys.* (投稿中)
- 12) Ts'O, P.O.P., Helmkamp, G.K., Sander, C. : *Proc. Natl. Acad. Sci.* **48**, 686 (1962)
- 13) Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S.M. : “ Principles of Drug Action ”, Harper & Row (1968)
- 14) Novick, A. : *Brookhaven Symp. Biol.* **8**, 201 (1956)
- 15) Ostertag, W., Duisberg, E., Stürmann, M. : *Mutation Res.* **2**, 293 (1965)
- 16) 山辺 茂(編) : “ 分子レベルからみた生体要素と機能 ”, 南江堂 (1972刊行予定)
- 17) Szent-Györgyi, A. : “ Introduction to a Submolecular Biology ”, Academic Press (1960)
- 18) 山辺 茂 : 未発表

Résumé

The present essay is a review on recent advances in Bioenergetics. The correlation of molecular structures and modes of biological actions of three important compounds, chlorpromazine (CP), riboflavin (RF), and caffeine (CF), were studied from the standpoint of Bioenergetics.

CP, a major tranquilizer, was confirmed to inhibit ATPase *in vivo* (by Suzuki, Matsumoto and Yamabe), as well as *in vitro* experiments (by Akeru, Brody). The mode of this action was due to oxidation of the SH-groups of ATPase by cationic CP free radical, since the activity was restored by cysteine or Thiola.

RF, vitamin B₂, was shown to act as a transmitter of energy from electronic to chemical (by Szent-Györgyi) as well as a mediator in biological oxidation (by Singer and Kearney).

Nalidixic acid and piromidic acid were shown to mediate the electron transport, whose ability was parallel to their antibacterial activity (by Yamabe).

CF was found to be intercalated into DNA double-strands (by Yamabe), indicating a possibility of mutagenic effects on microbial and animal cells. Some experimental evidence supported this mutagenicity (according to a Book by Goldstein and others), though the effective dose was much higher than 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (a level of usual coffee drinker). These experimental findings could well be explained by an unique theory of Szent-Györgyi, that is, biological activities were driven by electronic triplet state energy.