

生命科学Ⅱ シケプリ第1回(12章)

・はじめに

平成28年度入学理二三4組シケ対です。どうぞよろしくお願いします。

シケプリの内容を始める前に、2点ほどお伝えしておきたいことがあります。

まず1点目、これは特に高校生物未履修者へ向けたお話です。生命科学Ⅰ・Ⅱという科目は内容的に連続しています。もちろん扱う分野は教科書の章立てごとに異なりますが、以前に扱った内容を忘れてしまうと理解しづらい部分があるかと思います(例えば、転写って何?ミトコンドリアって何?という状態だとマズイということです)。生命科学の学習にそれほど時間は割けないとは思いますが、もしSセメで扱ってわからない内容があったら、教科書やSセメのシケプリで復習するようにしてください。

次に2点目、生命科学の理解には図表が不可欠です。教科書に十分なものが載っているのでシケプリでは割愛しますが、必ずシケプリだけでなく教科書の方も目を通してください。

1. タンパク質の合成と細胞内輸送

・オルガネラ

organelle, 細胞小器官のこと。ex)葉緑体、ミトコンドリア、ペルオキシソーム、、、

・ポリソーム

ポリリボソーム、つまりリボソームの集合体のこと。リボソームは翻訳を担う細胞小器官(⇒第7章)。細胞質中を漂う**遊離型**と、小胞体の膜に結合した**膜結合型**の2種類が存在する。

・N末端

タンパク質はアミノ酸が多数つながったものなので、両端にカルボキシル基とアミノ基が存在する。それぞれの端をC末端、N末端と呼び、方向付けを行う。

2. 遊離ポリソームで合成されたタンパク質の輸送

・核膜孔

読んで字のごとく核膜上に開いている穴。分子量約30000以下の小さなタンパク質は自由に通り抜けられるが、もっと大きなタンパク質は**核局在化(核移行)シグナル(NLS, nuclear localization signal)**、もしくは**核外移行シグナル(NES, nuclear export signal)**を持つことで、**核膜孔複合体(NPC, nuclear pore complex)**を使って選択的に出入りする。

・質問 核内と核外の区別

Ran-GTPという物質が関わっている。GTP(guanosine triphosphate)はグアノシン三リン酸と呼ばれ、グアニン(塩基)+リボース(糖、五炭糖)+リン酸3つからなっている(グアニン+リボースでグアノシン)。GDP(guanosine diphosphate)は、GTPからリン酸がひとつ取れたもの。

ex)核内搬入

細胞質中(つまり、核外)に存在する積荷タンパクに、NPC中のインポーチンが結合して核内に移動する。積荷と別れたインポーチンは核内でRan-GTPと結合して核外へ移動し、細胞質中でRan-GDP(+リン酸)と解離する。(図参照)

・トランジット配列

教科書によれば葉緑体局在化シグナルのことで、講義ノートによればオルガネラ局在化シグナル一般のことらしい。ふつつ前者を指すが、広義には後者を指すのかも?記述ではオルガネラ局在化シグナルと書いたほうが無難。葉緑体・ミトコンドリアに入った際シグナル配列は切断除去される。

3. 膜結合ポリソームで合成されたタンパク質の輸送

・小胞体内部への通過

粗面小胞体の膜に結合したポリソームからは、ポリペプチド合成と同時に小胞体内部にポリペプチドが転送されていく。具体的には、

1. 翻訳され、伸長しているポリペプチドの先端(N末端)のシグナル配列にSRP(signal recognition particle)が結合し、

翻訳が中断される。

2.SRP が結合したリボソームが、小胞体膜上の SRP 受容体に結合する。

3.トランスロコンを通じたポリペプチドの転送が始まると、翻訳・伸長も再開し、SRP とその受容体は離れる(のち、再利用される)。また、小胞体膜上のシグナルペプチダーゼにより、ポリペプチドのシグナル配列が切断除去される。

4.分泌タンパクは小胞体内腔へ完全に移動する。膜上で働く膜タンパクは、膜を貫通したまま居残る。

という段階を踏む。

・シャペロン

タンパク質が正しく機能するためには、正しい立体構造を持つていなければならない。小胞体内ではシャペロン(介添え人)というタンパク質が、立体構造の構成を手助けしている。

タンパク質の立体構造に関わる分子間相互作用は、主に水素結合などの非共有結合だが、**ジスルフィド結合**という S-S 間の共有結合も形成される。

・糖鎖修飾

小胞体で合成されるタンパク質の多くには、ゴルジ体で糖鎖が付加される(翻訳されてできたタンパク質が加工を受けることを修飾という)。付加された糖鎖は、タンパク質の疎水性や安定性、また機能にも影響する。

4. 小胞輸送

・輸送小胞

小胞体で合成されたタンパク質のほとんどは(小胞体ではたらくもの以外)、小胞輸送によりゴルジ体送到さらなる修飾を受け、その後エンドソームを経てリソソーム(植物では液胞)に送られたり、細胞膜や細胞外に送られたりする。小胞ができる仕組み、標的に中身が送られる仕組みなどは、教科書の説明を参照(**コートタンパク質**や、**SNARE 仮説**の話など)。

・輸送経路

構成的分泌経路、調節的分泌経路⇒5.エキソサイトーシス

エンドソーム・ファゴソーム経路⇒8.細胞内消化

5. エキソサイトーシス(exocytosis)

・構成的分泌経路

細胞の構造や機能の維持に必須なタンパク質(ハウスキーピングタンパク質)を恒常的に分泌する経路のこと。

・調節的分泌経路

外部から刺激を受けたときにだけ分泌を行う経路。あらかじめ細胞内に貯蔵された分泌物を含んだ輸送小胞が刺激に応じて細胞膜と融合することにより分泌が起こる。

・質問 エキソソーム

エキソソーム(PM/ScI 複合体、エキソソーム複合体)とは、RNA(mRNA、rRNA など)を 3'末端から 5'へ向けて分解する働きを持った酵素複合体。特に核内の核小体に多く分布していて、未修飾、誤修飾された RNA がタンパク質合成に関わらないように分解してしまう役割を持っている。

6. エンドサイトーシス(endocytosis)

・エキソサイトーシスとエンドサイトーシスは逆の作用。混同しないよう。

7. 原核生物におけるタンパク質の輸送

・原核生物

核膜を持たない=核を持たない生物。小胞体も持たない。

- ・ 輸送の方法

2種類ある。1つは、真核生物の粗面小胞体のように、リボソームをトランスロコンに結合させてタンパク質を合成する方法で、リボソームをトランスロコンに誘導する役割を持つのは、真核生物のときと同じくSRPである。

もう1つは、すでに合成されたタンパク質が持つシグナル配列が受容体に認識されて、トランスロコンと結合する方法で、それによりタンパク質が分泌されたり、細胞膜に組み込まれたりする。

8. 細胞内消化

- ・ 細胞内での物質の分解

リソソームへの輸送による方法と、ユビキチン化による方法の2つがある。

- ・ リソソーム

飲作用(ピノサイトーシス、pinocytosis)や食作用(ファゴサイトーシス、phagocytosis)により取り込まれた小胞や、ゴルジ体から エンドソーム・ファゴソーム経路にのった小胞は互いに融合してエンドソームを形成する。融合の繰り返しによりエンドソームはリソソーム(植物の場合は液胞)に成熟する。リソソーム内部の酸性加水分解酵素により(リソソーム内部はpH=4.8程度)、取り込まれた養分や異物は消化される。

- ・ ユビキチン化

標的タンパク質に、ユビキチンリガーゼという酵素によりユビキチン(ubiquitin)が多数結合することをユビキチン化という。ユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームという巨大タンパク質複合体からなる分解酵素により分解される。ユビキチン化は選択的に起こる(つまり、不要なタンパク質に狙いを定めて起こる)ので、タンパク質の品質管理や細胞周期など、様々な細胞機能において重要な働きをしている。

9. オートファジー(autophagy)

- ・ オートファジー

自食作用とも呼ばれ、分解する物質(壊れたミトコンドリアや異常凝集したタンパク質などの、細胞内の異常な物質)を小胞で包み込み、その小胞がリソソームと融合することで内容物を分解する機能。不要なものの分解だけでなく、細胞が飢餓状態になったときの養分確保にも用いられる。

生命科学Ⅱ シケプリ第2回(13章)

1. 細胞骨格

・細胞骨格

真核細胞の細胞質に存在する繊維構造。原核細胞には発達した繊維構造は存在しない。

アクチン繊維(actin filament, microfilament, MF)、**微小管**(microtubule, MT)、**中間径繊維**(intermediate filament, IF)の3種類が存在する。植物細胞はアクチン繊維と微小管のみを持ち、中間系繊維を持たない。

・プラス端、マイナス端

比較的動的(伸び縮みしやすい)なアクチン繊維や微小管において、重合、脱重合(伸び縮み)が起きやすい方をプラス端、置きにくい側をマイナス端といい、繊維に方向付けがなされている。

・アクチン繊維

G-アクチンという球状の単位タンパク質がらせん状に多数重合したもの。G-アクチンは **ATP** や **ADP** と結合する性質があり、どちらと結合するかによって立体構造が変化し、重合や脱重合の際に重要な役割を果たしている。重合や脱重合は、アクチン結合タンパク質と総称されるタンパク質群により調節されている。

・微小管

αチューブリンと**βチューブリン**という2つの単位タンパク質からなっている。末端の**βチューブリン**に **GTP** が結合すると重合しやすくなり、そのGTPが加水分解されて **GDP** になると脱重合しやすくなる。末端にGDPのキャップが付くか否かによって重合と脱重合を繰り返すという**動的不安定性**を持っている。

細胞内に存在する微小管は、核膜付近に存在する**中心体**の**γチューブリン**を起点として放射状に伸びている(中心側がマイナス端)。細胞分裂の時には、2つの中心体から伸びた微小管(紡錘糸)が姉妹染色分体の両極への移動に重要な役割を果たしている(⇒17章)。

・トレッドミリング

微小管において、プラス端の重合速度とマイナス端の脱重合速度がつりあった場合、微小管が長さを変えずにプラス端方向へ動いて行く。このことを**トレッドミリング**という。

・中間径フィラメント

他の繊維と同じように多数の単位タンパク質が重合して出来上がった繊維で、様々なタイプがある。例としては、表皮細胞のケラチン、筋細胞のデスミン、繊維芽細胞のビメンチン、神経細胞のニューロフィラメントなどが挙げられる。重合する際は単位タンパク質が逆平行に重合するので、プラス端やマイナス端の極性はない。

また、重合脱重合を頻繁に繰り返すわけではなく比較的静的な状態で細胞内に存在しているので、細胞構造の強度の維持など、あまり動的な変化を必要としない運動に関与している。また、細胞質を横断することで、**デスモソーム**を形成して細胞接着装置として働く。

・間接蛍光抗体法

細胞骨格を可視化するための手法の一つ。まず検出したい細胞骨格に特異的に結合する抗体(一次抗体)を細胞骨格に結合させ、次に一次抗体に特異的に結合する二次抗体を結合させる。この二次抗体は蛍光色素と結合しており、結果的に細胞骨格を蛍光標識することができる。この方法は、一次抗体に二次抗体が多数結合するため蛍光シグナルが増幅され検出しやすくなるというメリットを持つ。

2. 細胞運動

・モータータンパク質

細胞骨格(特に微小管とアクチン)上で、輸送する物質と結合して運動するタンパク質。(細胞骨格＝レール、モータータンパク質＝列車、輸送される物質＝積荷、という感じ)

モータータンパク質が **ATP** と結合して立体構造が変化することが、運動の駆動力となる。

アクチンフィラメントには**ミオシン**(マイナス→プラスへ移動)が結合し、微小管には**ダイニン**(プラス→マイナス)、**キネシン**(マイナス→プラス)が結合する。

・微小管系

軸索輸送

神経細胞の軸索や樹状突起の内部には微小管が通っており、モータータンパク質により神経伝達物質の輸送がなされる(⇒16章)。微小管の極性は細胞体側がマイナス。

小胞輸送

小胞体から物質が各所に運ばれる際、その物質を包む小胞はモータータンパク質の積荷として微小管上を動く(⇒12章)。

鞭繊毛運動

鞭毛の運動は2本束になった微小管によって支配されている。1本の鞭毛は、中心に1対、その周りを9対の微小管が囲む構造をしている(9+2構造)。1つのペアの微小管の間にはモータータンパク質のダイニンが存在している。そのままでは2本の微小管の間ですべり運動が起こるだけだが、一定間隔で2本の微小管を固定する連結タンパクが存在することで、屈曲運動が可能になる。繊毛も鞭毛とほぼ同様の原理で運動する。

(なお原核生物の鞭毛についてはこの限りでなく、細胞膜上の回転分子モーターが細胞内外のプロトン濃度勾配に応じて回転することで運動が起こる)

染色体分離

前節で述べた通り、細胞分裂時に染色体が両極に分かれる際、染色体を引っ張る役割をしているのは微小管である。

・アクチン系

細胞質分裂

細胞分裂の後期になると、分裂面にアクチン繊維とミオシン繊維からなる収縮環が形成される。ミオシンがアクチンをたぐり寄せることで収縮環が収縮し、細胞表層からくびれが起こり、最終的に細胞質が分裂する。

筋収縮

骨格筋の収縮は以下のメカニズムにより起こる。

1. 興奮した運動神経から分泌された**アセチルコリン**が筋細胞膜上の受容体に結合する
2. Na^+ が筋細胞内に流れ込んで膜電位が上昇、**T細管**上の電位依存性 Ca^{2+} チャネルがそれを感じ
3. その情報が**筋小胞体**上の Ca^{2+} チャネルに伝わってチャネルが開き、筋小胞体内の Ca^{2+} が多量に流出、細胞質内の Ca^{2+} 濃度が上昇
4. Ca^{2+} 濃度の上昇により、ミオシンとアクチンの結合を妨げていた**トロポニン**や**トロポミオシン**がアクチンから離れる
5. アクチンとミオシンが相互作用できるようになり、筋収縮が起こる

サルコメアは収縮機構の基本単位で、**Z線**(Z膜、Z帯)で区切られた**筋原繊維**1つ分を指す。ミオシン繊維がアクチン繊維をたぐり寄せることで、サルコメアが短くなって筋収縮が起こる。(明帯、暗帯の位置関係は教科書を参照。筋収縮で暗帯が短くなる)

原形質流動

細胞質は常に流動的に動いている(顕微鏡で藻類を観察すると中身が動いて見える)。細胞質内に張り巡らされたアクチンフィラメントをミオシンフィラメントが手繰り寄せているため、当然ATPを必要とする。

ラッフル膜形成

細胞膜の辺縁部が幅広く薄くなり波状になったものをラッフル膜といい、その部分ではアクチン骨格の再合成が活発化しているために高い運動性を持つ。

生命科学Ⅱ シケプリ第3回(14章)

1. シグナル伝達とは

・シグナル分子(リガンド)

細胞膜上の受容体は、①細胞外からやってきた細胞外シグナル分子(1次メッセンジャー)を選択的に(つまり受容体が受け取る分子は決まっているということ)受容し、②細胞の内側へ向けて新しいシグナル分子(2次メッセンジャー)を発信する、という2つの機能を持つ。

受容体に結合することでシグナルを発動する分子をアゴニスト、何も起こらない(つまり受容体をふさいでしまってシグナル伝達を阻害する)分子をアンタゴニストという。

・質問：シグナル伝達の具体例

ホルモン、神経伝達物質、サイトカイン、細胞接着分子など(の物質を用いた情報伝達)

2. 細胞外シグナル分子

・脂溶性シグナル分子

例) 副腎皮質ホルモン(糖質コルチコイドなど)、甲状腺ホルモン

細胞膜はリン脂質でできているため、脂溶性シグナル分子は比較的容易に膜を通過して細胞内に入る。その後核内受容体と結合して複合体を形成し、DNAの特定の部位に結合して転写調節に関わる。遺伝子が発言してタンパク質が機能するのを待たなければならないため、脂溶性シグナル分子による細胞応答までの時間は比較的長い。

・水溶性シグナル分子

例) タンパク質ホルモン、アミノ酸、アミン類の神経伝達物質

細胞膜を通過することが難しいので、細胞膜上の受容体と結合する。受容体の多くは、細胞内のタンパク質に可逆的な機能変化(不活性型が活性型にするなど)をもたらす(主にリン酸化)。遺伝子発現の段階から介入するわけではないので、細胞応答までの時間が比較的短い。

(一部の受容体による刺激は核内まで到達し、脂溶性シグナル分子の場合と同様に遺伝子発現に関わる)

・細胞外のシグナル伝達様式

- | | |
|------------------|------------------------------------|
| 1. 内分泌型(エンドクリン) | シグナル分子が血管などを流れ遠くの細胞を活性化 |
| 2. 自己分泌型(オートクリン) | 自分で分泌したシグナル分子で自分を活性化 |
| 3. 傍分泌型(パラクリン) | 周りの細胞を活性化 |
| 4. 神経型(ニューロクリン) | 細胞の一部が長く伸びて形成されたシナプス部位にシグナル分子を放出 |
| 5. 細胞接触型 | 膜貫通型タンパク質シグナル分子が隣の細胞の受容体に直接結合して活性化 |

3. ホルモン

・ホルモン(エンドクリンの1種)

特定臓器の細胞内で合成され、そのオルガネラである分泌小胞に蓄えられている(例:インスリンは、膵臓のランゲルハンス島B細胞で合成される)。血液中に分泌され、比較的遠くの標的器官に届いて作用する。非常に低濃度で作用することと、種類と作用が多様であることが特徴である。

・質問：脂溶性ホルモン特有の制御系

前述したように、脂溶性ホルモンは効果を発揮するまでに時間がかかる。そのため、別のホルモンを利用した独特の制御系を持つ。

脂溶性ホルモンには、対応する水溶性の特異的な刺激ホルモン(放出ホルモン)が、脳下垂体と視床下部という場所に用意されており、「視床下部→脳下垂体→脂溶性ホルモンを産生する臓器」というヒエラルキーが存在する。

脂溶性ホルモンの血中濃度が低下すれば、より上位の刺激ホルモンの分泌が促進され、脂溶性ホルモンの血中濃度が上昇しすぎれば、上位のホルモンの分泌が抑制されるという、負のフィードバック調節が働いている(脂溶性ホルモンの血中濃度がサインカーブを描くイメージ)。こうして、脂溶性ホルモンの分泌量は適切に調整されている。

4. 増殖因子・サイトカイン

・増殖因子

細胞の成長や増殖を促進する作用を持つシグナル分子。オートクリンやパラクリンのものが多く、局所的な作用を示す。

・サイトカイン

感染・炎症・免疫反応時に、種々のリンパ球、繊維芽細胞、上皮細胞から分泌されるシグナル分子。増殖因子と同様、局所的な作用を示す。

(サイトカインは増殖因子の一種とされることもあるが、教科書には「増殖因子を含めて、細胞から放出される水溶性の糖タンパク質をまとめてサイトカインと呼ぶことがある」と書かれている。ほぼ同義として扱うこともある。)

5. 神経伝達物質

⇒16章

6. 細胞外基質 (ECM: extracellular matrix)

・細胞壁

内骨格や外骨格を持たない植物において、細胞と細胞の間を強固に結合して頑丈な組織を構築する役目を果たしているのが細胞壁である。毒物やウイルスの進入阻止などの役割も担う。主成分はセルロース、ヘミセルロース、ペクチン、リグニンなどの多糖類。透過性が高く、分子量 20000 以下の物質を容易に通す。原核生物も細胞壁を持っていることが多い(主成分はペプチドグリカン)。

・細胞接着分子(CAM: cell-adhesion molecule)

細胞は、細胞外基質に接着することで組織構築を行っている。接着分子の例として、コラーゲン繊維、コンドロイチン硫酸などのプロテオグリカン、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンなどが挙げられる。

7. 細胞接着

それぞれの結合の形状は図を見たほうがわかりやすい。

・密着結合(tight junction)

隣接する細胞の細胞膜を密着させる結合で、クローディンというタンパク質が使われる。

・粘着結合、接着結合(adherence junction)

細胞の形態を保持する結合で、カドヘリンというタンパク質が使われる。カドヘリンは、細胞が接着したというシグナルを細胞内部に伝える働きも持っている。また、カドヘリンは同じ種類の細胞しか接着しない。また、カドヘリンによる接着には Ca^{2+} が必要であるため、 Ca^{2+} を含まない培地では細胞同士が離れやすくなるのが観察される。

・デスモソーム(desmosome)

同じくカドヘリンによる結合で、細胞をボタン状につなぎ合わせる。

・ギャップ結合(junctional complex)

コネクソンというタンパク質による結合。コネクソンは同時にチャネルとしても機能し、イオンや小さい水溶性分子を隣接する細胞へ直接送ることができる。

・ヘミデスモソーム(hemidesmosome)

細胞同士ではなく、細胞と細胞外基質の結合。インテグリンという膜貫通型タンパク質による。インテグリンもカドヘリンと同様、細胞接着のシグナルを細胞内に伝える働きがある。

生命科学Ⅱ シケプリ第4回(15章)

1. 細胞内シグナル伝達の基本

・可逆的な反応

- A. 翻訳後修飾による共有結合の形成（リン酸化、糖鎖、脂質などの付加）
- B. 小分子リガンドの非共有結合（二次メッセンジャーの結合）
- C. タンパク質間の相互作用（サブユニットの解離・会合）

・不可逆的な反応

- D. 前駆体タンパク質の限定分解

・タンパク質の高次構造（コンホメーション）変化

シグナル分子はA. ~ D. のいずれかの様式（の組み合わせ）によって、上流のシグナルを受けてONになり、下流にシグナルを送った後OFFに戻ることを繰り返す。ON=活性型、OFF=不活性型に注目すると良い。

2. 翻訳後修飾

・リン酸化、脱リン酸化

タンパク質リン酸化酵素をキナーゼ、脱リン酸化酵素をフォスファターゼといいます。9割方のタンパク質はリン酸化されると活性型になり機能を発揮するが、まれに逆のものも存在する。

・質問：EGF 受容体が核内で特定の遺伝子を発現させるまでの流れ

（指定語句：チロシンリン酸化酵素型受容体、RAS、MAP キナーゼ・カスケード）

EGF 受容体にシグナル分子である EGF が結合すると、2つの EGF 受容体が近接して二量体化する。EGF 受容体はチロシンリン酸化酵素型受容体であるため、二量体のそれぞれが互いのチロシン残基をリン酸化しあう。EGF 受容体の細胞質側がリン酸化されると、アダプタータンパク質である GRB2 や、GEF の一種である SOS などを経して RAS が活性化される。RAS は MAP キナーゼ・カスケードを活性化させ、それにより活性化した MAP キナーゼが二量体となって核内に入り、特定の遺伝子の発現を促進する。

※チロシン残基のリン酸化

チロシンやセリンなどのアミノ酸は側鎖に水酸基を持つため、タンパク質中のチロシン残基やセリン残基はリン酸化されやすくなる。

※MAP キナーゼ・カスケード

活性型 RAS が MAP キナーゼキナーゼキナーゼ（RAF）をリン酸化

⇒活性型 RAF が MAP キナーゼキナーゼ（MEK）をリン酸化

⇒活性型 MEK が MAP キナーゼ（ERK）をリン酸化

という一連の流れ。1つのキナーゼはたくさんのタンパク質をリン酸化できるため、1つの RAS に対して膨大な数の MAP キナーゼを活性化できる。活性化した MAP キナーゼが種々のタンパク質をリン酸化することで、そのタンパク質が他のタンパク質の活性を変化させたり、遺伝子発現を変化させたりと、様々な働きをする。

3. タンパク質間の相互作用

・Gタンパク質

ヌクレオチドの一種 GTP を結合するタンパク質の総称。GTP が結合していると活性型、GDP が結合していると不活性型になる。Gタンパク質は分子内に GTP 分解活性（GTPase）を持っており、Gタンパク質に結合した GTP は徐々に GDP に分解されていき、Gタンパク質は活性を失っていく。

GEF という因子はGタンパク質の GDP を GTP に交換するのを促進し、Gタンパク質を活性化させる。

GAP という因子は GTPase を活性化させ、Gタンパク質を不活性化させる。

・サイクリック AMP(cAMP)

アデニル酸シクラーゼが細胞膜受容体の刺激を受けて活性化されると、細胞質中で ATP を cAMP に変化させる。cAMP の細胞内濃度は刺激から数秒のうちに数十倍以上になり、迅速な反応系を支えている。cAMP は主に A キナーゼに作用して活性化させる。cAMP は役目を終えると 5'-AMP に不活性化される。

・カルシウムイオン

Ca²⁺は通常、細胞質内ではきわめて低い濃度に保たれている。これは、Ca²⁺を細胞外に能動輸送で送り出す機構と、細胞内の小胞体に能動輸送で貯蔵する機構が存在するためである。

カルモジュリンというタンパク質はCa²⁺結合部位を4つ持ち、Ca²⁺が結合することで活性型となる。キナーゼの中にはカルモジュリン依存性のものもある。例えば、筋収縮の際、ミオシンはカルモジュリン依存性のキナーゼによってリン酸化され、アクチンの上を動く。（つまり、Ca²⁺は筋収縮において①トロポニンやトロポミオシンをアクチンから解離させる②ミオシンキナーゼを活性化させる、という2つの役割を持つ⇒13章）

・イノシトール3リン酸（IP₃）、ジアシルグリセロール（DAG）

以下のような機構に登場する。

アドレナリン受容体（7回膜貫通型）がアドレナリンを受容

⇒三量体Gタンパク質が活性化、そのαサブユニットがホスホリパーゼCという酵素を活性化

⇒ホスホリパーゼCが、細胞膜のリン脂質の一種であるPIP₂をIP₃とDAGに分解

⇒DAGは細胞膜に固定されて動かないが、IP₃は細胞質内に拡散

⇒IP₃は小胞体に結合してチャネルを開き、小胞内から細胞質中にカルシウムイオンを放出

⇒DAGはCキナーゼを活性化

4. タンパク質分解を介したシグナル伝達

・NFκBによる炎症応答シグナル

NFκB複合体は核内で働く転写因子だが、普段は阻害因子であるIκBと結合して不活性型になっている。

サイトカインの一種であるTNFαが受容体に結合すると、細胞内のキナーゼ複合体であるIKK複合体が活性化され、IκBをリン酸化する。リン酸化されたIκBはユビキチン化を受け、プロテアソームで分解されてしまう。（⇒12章）

活性型となったNFκB複合体は核内に移動し、転写因子として機能する。

・細胞死（アポトーシス）

アポトーシスはあらかじめプログラムされた細胞の死のこと（オタマジャクシの尾の消失など）。カスパーゼというタンパク質分解酵素が関わっている。

TNFα依存的に細胞死開始カスパーゼが凝集することでアポトーシスが開始する。細胞死実行カスパーゼは細胞死開始カスパーゼによって切断されて活性化する。こうしてカスパーゼが連鎖的に活性化していき、最終的にはカスパーゼがDNA分解酵素複合体CAD/ICADを切断し、遊離したCADがゲノムDNAを切断することで細胞死が実行される。

5. 転写因子型受容体、核内受容体

⇒14章

6. シグナル伝達のクロストーク

上に書いたようなシグナル伝達経路はあくまで一例であり、大枠である。異なる経路で共通のメッセンジャー（Ca²⁺やcAMP）が使われているが、共通のシグナル経路に入ってしまうことはない。実際の細胞では、様々なシグナルが様々なタイミングで伝達されており、またそれぞれのシグナル経路が相互作用して互いに調整しあっている。

生命科学 シケプリ第5回(16章)

1. 神経細胞

・神経細胞（ニューロン）の構造

細胞体	神経細胞の核が存在する部分。神経伝達ペプチド（タンパク質）を合成する。
軸索	細胞体から伸びている長い突起。ふつう1本だが、何本かに分かれることがある。 微小管が通っており、細胞体で作られたペプチドをキネシンが末端まで運ぶ（s□13章）。 また、低分子の 神経伝達物質 （アセチルコリンなど）は軸索末端で作られ、隣接した細胞への興奮の伝達に関わっている。
樹状突起	細胞体から多数伸びている短い突起。隣接する神経細胞の軸索からのシグナルを受け取る。神経細胞の接続部分は シナプス と呼ばれる。通常、1つの神経は他の数千の神経と接続している。

・グリア細胞

神経細胞を支える細胞。神経細胞に栄養を与えたり、シナプス伝達を促進したりする。神経細胞の10倍以上存在する。

例) アストログリア（栄養分の産生）
オリゴデンドログリア、シュワン細胞（**ミエリン鞘**の形成）
ミクログリア（マクロファージ様の大食細胞）
ラジカルグリア（神経細胞の移動の道案内）

2. 神経細胞の興奮とその伝達

・静止膜電位

興奮していない状態の神経細胞では、細胞膜を隔てて数十 mV の電位差が発生しており、これを**静止膜電位**という（**細胞内がマイナス、細胞外がプラス**）。

細胞内は細胞外液に比べて **Na⁺濃度が低く、K⁺濃度が高くなっている**。細胞膜には**漏洩 K⁺チャネル**（K⁺リークチャネル）が存在し、濃度勾配にしたがって K⁺が細胞内から外へ流出している。これにより細胞内がマイナスの電位差が生じ、同時にこの電位差により K⁺を細胞内に引き戻す力が働く。この2つの働きがつりあうことにより、膜電位が平衡に達する。なお、K⁺の平衡電位は**ネルンストの式**

$$V_k = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \right)$$

V_k : K⁺の平衡電位 (mV)、R: 気体定数、T: 絶対温度、F: ファラデー定数、z: 価数

なお、 $RT/zF \approx 58$ (20°C)

で導出できる。

・細胞の興奮

刺激により膜電位が閾値まで上昇すると、**電位依存性**の Na⁺チャネルと K⁺チャネル（漏洩チャネルとは別）が応答する。
まず Na⁺チャネルが開き、細胞内へ Na⁺が流入する（平衡時は $[Na^+]_{out} \gg [Na^+]_{in}$ だったので）。これにより電位は**細胞内がプラス、細胞外がマイナス**となり、平衡時と逆転する（**脱分極**）。

その後 Na⁺チャネルが不活性化するとともに、Na⁺チャネルから遅れて K⁺チャネルが活性化し、K⁺イオンが濃度勾配にしたがって細胞外へ流出する。静止膜電位のときは細胞内電位がマイナスであったため K⁺が細胞内に引き戻されたが、いまは細胞内電位がプラスであるため K⁺の流出はむしろ促進される。K⁺の流出により細胞内電位はいったん静止膜電位よりも低くなる（**過分極**）。その後 **Na⁺/K⁺-ATP アーゼ**（ATP のエネルギーを使って濃度勾配に逆らってイオンを交換する）によってイオンの濃度が元に戻され、静止膜電位にもどる（**再分極**）。この脱分極～過分極～再分極の一連の流れを**活動電位**の発生という。（教科書、プリントのグラフ参照）

・興奮の伝導

神経細胞上の電位依存性チャネルは、隣接するチャネルによる膜電位の上昇（上の.....部）を感知して開く。この繰り返しでドミノ倒しのよう興奮が伝わっていく。また、いったん開いたチャネルはしばらく**不応答期**（不応期）に入り電位変化に反応しなくなるため、興奮の伝導は1方向に伝わっていく（途中で引き返さない）。

神経細胞には**無髄線維**と**有髄線維**が存在し、有髄線維の軸索ではシュワン細胞などが一定の間隔をおいて巻きついて**ミエリン鞘**を形成している。ミエリン鞘間の軸索が露出した部分を**ランビエ絞輪**という。有髄線維ではランビエ絞輪上に電位依存性チャネルが分布しているので、興奮の伝導はランビエ絞輪ごとに不連続的になされる（**跳躍伝導**）。よって、無髄線維より有髄線維の方が興奮の伝導速度は速い。

・質問 多発性硬化症の症状と原因

多発性硬化症は、神経細胞の髄鞘（ミエリン鞘）が何らかの原因（自己免疫という説が有力）で破壊される病気である。症状は病変が起きた神経によって様々である。例えば視神経で起きると視力の低下や視野の欠損を招く。脳幹で起きると動眼神経が麻痺して複視や眼振を招いたり、顔の麻痺を招いたりする。大脳の病変では手足の感覚障害や運動障害などを招く。（参考：難病情報センター「多発性硬化症・視神経脊髄炎」<<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3806>>）

・興奮の伝達

感覚細胞→神経細胞、神経細胞→神経細胞、神経細胞→筋細胞への興奮の伝達はシナプスを介する（伝導と伝達の違いに注意！）。シナプスには**電気シナプス**と**化学シナプス**の2種類がある。

電気シナプスはギャップ結合（→14章）により細胞同士が結合されたシナプスである。細胞が直接つながって電氣的信号により興奮を伝達するので、後述する化学シナプスよりも伝達速度が圧倒的に速い。無脊椎動物の神経系で中心的な役割を担っている。

化学シナプスでは、興奮を伝える側の細胞から分泌された**神経伝達物質**が伝えられる側の細胞に作用し、相手の細胞膜上のイオンチャネルが開かれる。化学シナプスには興奮性と抑制性の2種類が存在する。

興奮性シナプスの神経伝達物質はアセチルコリンやグルタミン酸であり、相手の細胞膜のNa⁺チャネルを開いて脱分極を起こし、興奮を伝える。

抑制性シナプスの神経伝達物質はGABA(γアミノ酪酸)やグリシンであり、相手の細胞膜のCl⁻チャネルやK⁺チャネルを開いて過分極を起こす（濃度勾配に従えば、Cl⁻は流入、K⁺は流出する）。これにより膜電位の上昇が抑えられ興奮が抑制される。

3. 恒常性の維持と神経

・恒常性（ホメオスタシス）の仕組み

詳しくは→2章。自律神経系と内分泌系が協調して働いている。

・自律神経系

自律神経系は**不随意運動**を司っていて、脳の支配から比較的独立している。**交感神経**と**副交感神経**からなる。2つの神経系は作用が拮抗的であり、交感神経は緊張時、副交感神経は安静時に優性になる。

・内分泌系

ホルモンを介した情報伝達系。（→14章）

・血糖調節

血糖値が減少すると、**交換神経系**が活性化され、膵臓のα細胞から**グルカゴン**、副腎髄質から**アドレナリン**が分泌される。さらに脳下垂体から**成長ホルモン** (GH) と副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、ACTH の作用を受けた副腎皮質から**糖質コルチコイド**が分泌される。以上の血糖上昇ホルモンは筋肉や肝臓でのグリコーゲン分解を促進するとともに、血糖の消費器官（脳、筋肉）への取り込みを抑制する。

血糖値が上昇すると、副交感神経系が活性化され、膵臓のβ細胞から**インスリン**が分泌される。インスリンは唯一の血糖低下ホルモンである。細胞質にはグルコースの取り込みを行うグルコーストランスポーター (**GLUT4**) が存在しており、インスリンは GLUT4 を細胞膜上に移動させる働きを持っている。

・食欲調節

レプチンは脂肪細胞でつくられる食欲抑制ホルモンである。肥満とともに分泌量が増える。

グレリンは胃で作られ空腹時に分泌される食欲促進ホルモンである。

1. 細胞周期の概要

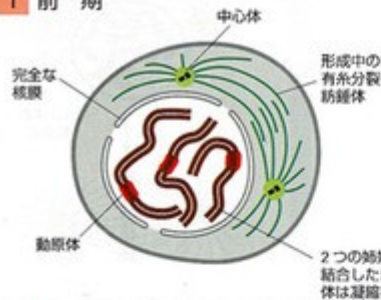
細胞周期＝体細胞分裂の過程。細胞質が分裂する時期をM期、DNAを複製する時期をS期、間期をG₁期、G₂期として、

$M \Rightarrow G_1 \Rightarrow S \Rightarrow G_2 \Rightarrow M \Rightarrow G_1 \dots$

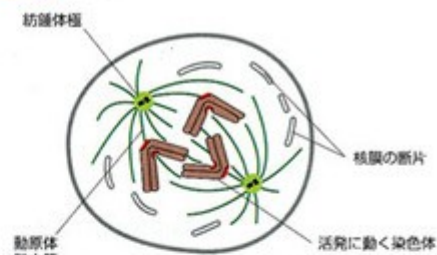
のように進んでいく。

・M期（有糸分裂期） ⇒授業プリント参照

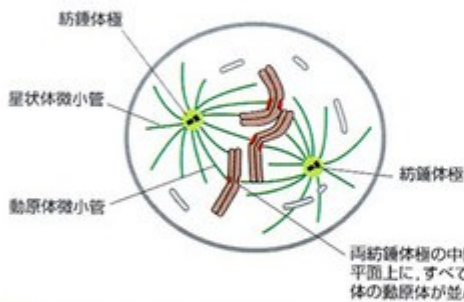
1 前期



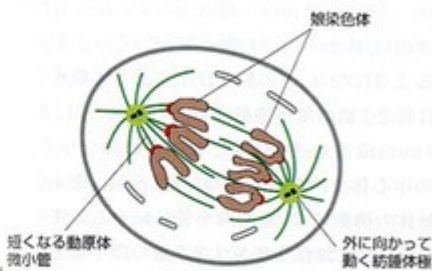
2 前中期



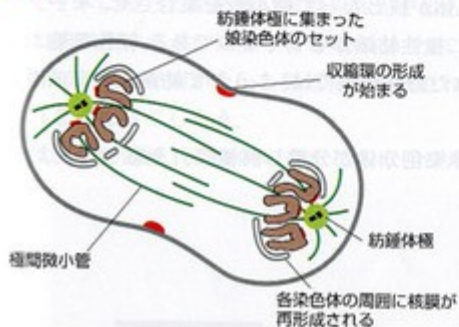
3 中期



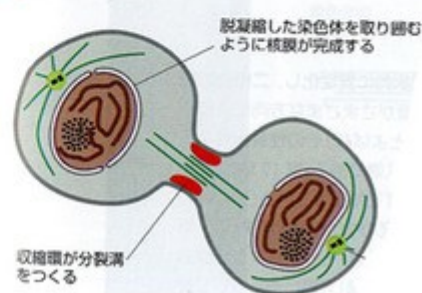
4 後期



5 終期



6 細胞質分裂



上の図は動物細胞の場合。植物細胞の場合、終期に収縮環が形成される代わりに、娘細胞の間に細胞壁が形成される。（動物細胞は外側からくびれ、植物細胞は内側から分かれる）

・G₁期

外見上に目立った変化はない。

M期終了後、外界からの特定のシグナル（増殖因子の増加など）を検知すると、増殖へ向けた細胞内反応が進行する。このシグナルが必要なのはR点と呼ばれる時点までであり、R点を通過した後は外部からのシグナルなしに反応が進行していく。

同時にG₁期では、G₀期（休止期）、減数分裂、分化、老化、アポトーシスに分岐して進むかどうか、外的要因により決定される。

・S期

DNAの複製が行われる。遺伝情報量の異なる複数の娘細胞が生まれることを防ぐため、複製はS期に1度のみしか行

われない。複製されたDNAとされていないDNAを区別する機構が存在する。

- ・ **G 2 期**

細胞分裂の準備期。DNA複製が正常に終了したかどうかなどがチェックされる。

2. 細胞周期制御因子

細胞周期の進行には、サイクリンとCDKの複合体が関わっている。この複合体は**細胞周期エンジン**と呼ばれる。

- ・ **サイクリン**

細胞周期の進行を通じて量変動するタンパク質。G 1 期とS期の間、S期、G 2 期からM期の間で発現するサイクリンは、G 1 /S期サイクリン、S期サイクリン、G 2 /M期サイクリンと呼ばれる。作用点で蓄積量が最大になり、役目を終えるとユビキチン・プロテアソーム系により急速に分解される。

- ・ **CDK**

プロテインキナーゼ（＝タンパク質リン酸化酵素）の一種。特定の時期に発現するサイクリンと複合体を形成することで活性化され、標的タンパク質のセリン残基、スレオニン残基をリン酸化する。リン酸化により活性化された標的タンパク質は、細胞周期のそれぞれの時期で起きる事象を実行する。

3. 細胞周期チェックポイント

DNAの損傷が修復されずにS期のDNA合成が開始されると、正しい複製ができずに突然変異や細胞死を起こす可能性がある。DNAの構造に損傷があると、**p 5 3 タンパク質**が活性化される。活性化されたp 5 3 タンパク質はCKIの一種である**p 2 1 タンパク質**を活性化し、サイクリンーCDK複合体の働きが抑制される。

DNA修復が完了すると、p 5 3 タンパク質は不活性化され、p 2 1 タンパク質は分解されるので、細胞は次のステップに進む。

4. 細胞増殖開始の制御

- ・ **CKI**

細胞が接着した状態や増殖因子がない状態など、細胞分裂に適さない状態のとき、増殖を抑制する様々なシグナルによってCKIが転写翻訳される。CKIはCDKに特異的に結合して活性を阻害する。

生命科学Ⅱ シケプリ第7回(18章)

1. 発生生物学の歴史

・前成説

はじめから卵や精子の中に小さな個体が形成されているという説。アリストテレス『動物誌』『動物発生論』

・後成説

幼生や胚の元になる構造が初めからあるのではなく、次第に作り上げられるものであるという説。ヴォルフ

2. 動物の発生の概要と形態学的な分類

・三胚葉

多くの動物では、発生の初期課程において3つの区域が形成され、それぞれ別の器官に分化する。

外胚葉 ⇒ 表皮、神経系

中胚葉 ⇒ 筋組織、結合組織、循環器・泌尿器系器官

内胚葉 ⇒ 消化器官

なお、有櫛動物（クシクラゲなど）、刺胞動物（クラゲ、サンゴなど）などは二胚葉性で、中胚葉を持たない。海綿動物（カイメン）は胚葉未分化である。

・原腸形成

胚葉や胚の方向が決定されると、胚の一部が内部に陥入して原腸（のちの消化管）の形成が始まる。

陥入が始まる部分を原口という。

原口が口になる生物を旧口生物という。 例）節足・線形・環形・軟体・扁形動物

原口が肛門になる生物を新口生物という。 例）脊椎・頭索・尾索・棘皮動物

（教科書や配布資料の系統樹を参照）

3. 初期発生

・卵割

発生初期、受精卵が細胞分裂する過程。1回の細胞分裂にかかる時間は非常に短い（カエル：通常の体細胞分裂は16時間、卵割は30分）。これは、細胞周期のG1期とG2期が飛ばされてS期とM期のみで進行するため（⇒17章）。またこのため細胞1つ1つが成長する期間がないので、卵全体のサイズはあまり変化しない。

また、初期の卵割は卵全体で同調的である（同じ段階の分裂が同時に起こり。1個⇒2個⇒4個⇒8個⇒・・・と細胞数が増える）。

・細胞の特殊化

卵割によって細胞数が増えた後、それぞれの細胞に異なる性質が付与されること。

・非対称分裂

発生の過程で細胞が分裂する際、細胞の特殊化の原因となる成分が不均等に分配されることがある。この分裂を非対称分裂という。特殊化の原因となる成分は、母親由来のタンパク質やRNAである。子の胚においては転写のシステムより先に翻訳のシステムが先に整うため、こうした母性因子が利用される。

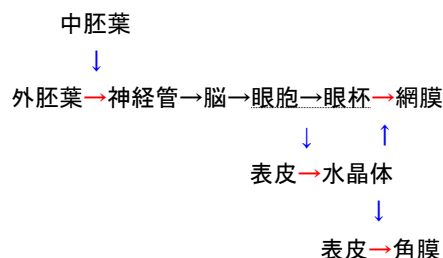
どのような分裂でどのような性質の細胞ができるかという運命はほとんど決まっているため、成体の細胞それぞれについてその由来をたどることができる。それをまとめた図を細胞系譜という。

・誘導

シグナルを出す細胞が隣接する細胞や組織に働きかけて特殊化を促すこと。

例）内胚葉から分泌される因子により外胚葉の細胞が中胚葉に誘導される

例) 目の形成 (青矢印は誘導作用)



・胚の方向性

左右相称な動物には前後(頭尾)軸、背腹軸、左右軸が存在する。卵内の母性因子の濃度勾配により決定される。

例) ショウジョウバエ: ビコイドタンパク質を多く含んだ細胞群が胚の前部に、ナノスタンパク質を多く含んだ細胞群が胚の後部になる。

・スーパーマンの二次胚形成実験

色の薄いイモリ胚の原口背唇部(将来は脊索に分化)を色の濃いイモリ胚の腹側に移植したところ、移植胚の腹部に神経管、耳の原基、体節などが形成された。それらの器官は色の濃いイモリ胚由来の細胞であった。また、色の薄いイモリ胚由来の移植片は脊索に分化していた。

⇒イモリ胚の原口背唇部は、周りの未分化な細胞に特定の分化を促し、自分自身は本来の運命をたどる、形成体である。

4. 形態形成

卵割・特殊化のみでは個体は形成されない。細胞が大規模に運動して分布が再編成されることが必要である。このステップを形態形成と呼ぶ。形態形成に関わる細胞の陥入・伸展・移入運動には、アクチンなどの細胞骨格が関わっている(⇒13章)。

5. 体の形態変化

・体節形成

脊椎動物では、中胚葉から体節が分化し、体の前後軸にそった周期的な分節構造を形成する。

・肢・翅の形成

昆虫では、将来肢になる円盤状の器官が幼虫の中に備わっており、中心が突出する形態変化により肢が形成される。脊椎動物では、胚の一部に肢の構造を作るための位置情報が形成され、これを元に肢が形成される。例えば、肢芽の後方基部ではソニックヘッジホッグ遺伝子が発現し、肢の前後の向きを決定する。

・ホメオティック遺伝子

各体節の特徴を決定する遺伝子。例えばショウジョウバエのHOM-C遺伝子、マウスのHOX遺伝子などが挙げられる。ホメオボックスという約180塩基の配列を持っており、対応する約60のアミノ酸配列をホメオドメインという。ホメオボックスはDNAと結合し、転写因子として働く。

ホメオティック遺伝子に異常が起きると、アンテナペディア変異(触角→肢)、ウルトラバイソラックス変異(翅が1対→2対)などの形態異常(ホメオシス)が起きる。

6. 細胞分化と幹細胞

・細胞分化

分化した細胞では、特定の機能を果たすために必要な遺伝子の発現が強化され、必要のない遺伝子の発現が抑制されている。ほとんどの細胞は発生の進行とともに分化し、特殊な場合を除いて未分化細胞に戻ることはない。

・体性幹細胞

成体においても複数種の細胞に分化しうる能力(多分化能)を保持したままの細胞を体性幹細胞という。

例) 造血幹細胞→白血球、赤血球、血小板など

間葉系幹細胞→骨細胞、心筋細胞、軟骨細胞など

- ・ **胚性幹細胞**

哺乳類発生初期の胞胚に存在する内部細胞塊は分化多能性を持つ。この細胞を用いて胚性幹細胞（E S細胞）を作成することができるが、受精卵を破壊するという倫理的な問題と、他人の細胞を用いることによる免疫拒絶の問題を持つ。

- ・ **人工多能性幹細胞**

マウスの皮膚などの細胞に特定の転写因子を発現させることにより、未分化性を取り戻すことに成功した。これを人工多能性幹細胞（i P S細胞）という。上記のE S細胞の欠点をクリアしているため、様々な研究が進められている。

1. 植物の基本体制

・器官構成

地上部における構造の単位は1本の茎とそれについている葉であり、**シュート**と呼ばれる。シュートの先端に**頂芽**、葉の付け根に**腋芽**がある。腋芽が成長すると新たなシュートが形成され、側枝となる。側枝の腋芽からもまたシュートが発達し、分枝が繰り返される。

地下部においては**主根**の内部から**側根**が生じ、その側根からも側根が生じるといった要領で根系が発達する。

地上部でも地下部でも、植物は同じユニット（シュート、根）の繰り返しによって器官を作り足していく。

・対称性

植物体は、基部から先端に至る上下軸を中心とした**放射対称性**を示し、向軸（軸中心に向かう）⇔背軸（軸中心から離れる）という極性を持つ。

2. 細胞の分裂と成長

・分裂組織

活発な細胞分裂がまとまって起きているのは、植物体のごく局所的な領域である。そういった分裂組織としては

頂芽や側芽に含まれる **シュート頂分裂組織**

根の先端の **根端分裂組織**

木部と師部の間に存在し、茎や根の肥大成長に関わる **形成層**

イネ科植物の節間や葉の基部に存在する **介在分裂組織**

などが挙げられる。分裂組織での細胞分裂は局所的であるため、植物体全体としては細胞がほとんどそのまま残る、増築型の成長様式となる。

・細胞の成長

植物の細胞は、**液胞**の発達により著しい体積増加を示す。

また、**エンドリデュプリケーション**と呼ばれる、細胞分裂を伴わないDNA複製によっても細胞の体積は増大する。通常の細胞の核相は $2n$ であるが、例えばトウモロコシの胚乳では数百 n に達する場合がある。細胞の体積はこの核相と正の相関を持つことが知られている。

3. 種子形成と休眠・発芽

・重複受精

花粉が柱頭に付くとそこから花粉管が伸長し、2つの**精細胞**を胚嚢に送り届ける。

一方の精細胞（核相は n ）は胚嚢の**卵細胞**（ n ）と融合して $2n$ の細胞となる。受精した卵細胞は**胚本体**になる部分と**胚柄**になる部分に分かれる。胚本体の部分では細胞分裂により**子葉**、**胚軸**、**幼根**が形成される（**胚発生**）。

もう一方の精細胞（ n ）は胚嚢の**中央細胞**（ $2n$ ）と融合して $3n$ の細胞となる。その後細胞分裂を繰り返し、**内胚乳**を形成する。

・パターン形成

胚発生の中で体軸に沿ったパターンと放射方向のパターンが生まれる過程には、植物ホルモンの**オーキシン**が重要な役割を果たしている。オーキシンの**極性輸送**による濃度勾配がパターンの確立に関与する。

・種子の休眠

胚発生の後期になると基本的な形態形成が終了し、種子成熟の準備が始まる。この時期には植物ホルモンの**アブシジン酸**の濃度が増大し、**貯蔵物質の蓄積**、**脱水**、**対乾燥性**を誘導する。その後アブシジン酸の濃度が低下し、種子は休眠状態に入る。ある程度の休眠期間を経ると、種子は発芽能を獲得する。

・種子の発芽

発芽に関わる主な環境条件は**水**、**光**、**温度**である。

発芽能のある種子が水を得たときに適当な環境下にあると、胚は不可逆的な成長を始めて種皮を突き破る。これを発芽という。

比較的多くの植物では、光も発芽の条件となる。**フィトクロム**という光受容体が光を感知する。赤色光は発芽を促進し、遠赤色光は発芽を抑制する。

また、温度が環境条件となる植物も多い。ある程度の暖かさが発芽に必要なことに加え、一定時間低温条件下にあることが休眠打破に必要な場合がある（種子の状態ですべてを越すため）。
種子の発芽には、植物ホルモンのジベレリンが中心的に働く。

4. 根の成長と分枝

・根端分裂組織

根端分裂組織は、**静止中心**（ほとんど分裂しない）とその周りの細胞群（分裂活性が高い）から構成される。静止中心は、隣接した**始原細胞**とともに分裂組織にとどまる。分裂組織のその他の細胞は、分裂しながらも、静止中心近傍で起きる細胞増殖の影響で押し出され、急速に伸長・分化する。
始原細胞には、①静止中心からの、未分化状態を保つようなシグナル②分化が進んだ細胞からの、分化を誘導するようなシグナルの双方が関わっており、これにより分裂組織は構造的に安定している。

・無限成長

根の成長にはプログラム上の限界はなく、長期間にわたって続く。

・根の分枝

根の分枝は**側根**の形成による。側根形成には、シュートから極性輸送で運ばれてくる植物ホルモンの**オーキシン**が必須である。また、同じく植物ホルモンの**サイトカイニン**は側根形成に抑制的に働く。2つのホルモンのバランスが根の分枝の制御の基礎となっている。

5. 茎の成長と分枝

・シュート頂分裂組織

形成中心と、隣接する始原細胞が、根端分裂組織と同様に細胞増殖を担っている。

・茎の伸長・肥大

植物ホルモンの**ジベレリン**が作用すると、細胞膜直下の**表層微小管**の配向を介して、細胞壁の**セルロース微繊維**の配向に影響する。これにより細胞の成長は縦方向に促進され、横方向に抑制されるので、茎の**伸長成長が促進**される。
植物ホルモンの**エチレン**が作用すると、同様にセルロース微繊維の配向に作用して、細胞の成長は横方向に促進され、縦方向に抑制されるので、茎の**肥大成長が促進**される。
なお、植物ホルモンの**オーキシン**は、細胞壁を緩めることで茎の伸長成長を促す。

・頂芽優勢

腋芽のシュート頂分裂組織により分枝が起こるが、頂芽がこれに阻害的影響を及ぼすことで、分枝が制御されている。この作用を頂芽優勢という。植物ホルモンの**サイトカイニン**は腋芽の成長を促すが、頂芽で生産され下方に極性輸送される**オーキシン**がサイトカイニンの作用を阻害するために、腋芽の成長が妨げられる。

6. 葉の形成

シュート頂分裂組織の周縁部に**オーキシン**が供給されることにより、葉のもととなる**葉原基**が形成される。葉原基の形成位置には、先行した葉がオーキシンの分布に与える影響が関与していると考えられている。
また、葉の形態形成においては、向軸側（表側）と背軸側（裏側）の差異化が重要である。シュート頂分裂組織の発する何らかの信号が、葉原基の向軸側の特徴づけに関与していると考えられている。

7. 花成

・光周性花成

日長と花成の関係から植物を大別すると、

長日植物…日長が長くなると花成が誘導される

短日植物…日長が短くなると花成が誘導される

中性植物…花成が日長と関係しない

のようになる。一般に光条件の周期的な変化に反応して起きる反応を**光周反応**という。長日植物や短日植物の花成はその典型的な例である。

しかし、花成に重要なのはむしろ夜の長さである。正確に言うと、連続した暗期の長さである（暗5h＋明1h＋暗5h → 有効な暗期は10hではなく5h）。

つまり、

長日植物…暗期がある決まった時間（**限界暗期**）より短くなると花成が誘導される

短日植物…暗期が限界暗期より長くなると花成が誘導される

といえる。

・生物時計

植物は、**概日リズム**を刻む生物時計に依存して、昼夜を感じ分け、限界暗期との照合を行っている。**フィトクロム**や**クリプトクロム**などの光受容体により光が感知され、生物時計の時刻調整、ならびに日長条件の判定を行っている。

・春化处理

花成には光だけでなく温度も関与する。越冬してから花芽を形成する植物には、一定期間の低温が花成の条件となっているものが多い。そこで、人工的に低温処理を施すことで、花成の時期を調節することが可能である。この処理を春化处理という。

8. 花器官の形成

・花器官

通常、被子植物の花では、外から内へ向かって、**がく片**、**花弁**、**雄しべ**、**雌しべ**（**心皮**が合着している）が並んでいる。これらの器官は葉が特殊化したものである。

・ABCモデル

花のどの部分にどの器官が形成されるかは、3種の遺伝子の働きによる。この仕組みはABCモデルにより説明される。

野生型 (外) 1 2 3 4 (内)

		B	B	
A	A	C	C	
がく片	花弁	雄しべ	雌しべ	

これより、**A**のみが発現→がく片、**A**と**B**が発現→花弁、**B**と**C**が発現→雄しべ、**C**のみが発現→雌しべとなることがわかる。

Aと**C**は拮抗しているので、一方が欠損するとその場所では他方が発現する。

A欠損型 1 2 3 4

		B	B	
C	C	C	C	
雌しべ	雄しべ	雄しべ	雌しべ	

他の欠損型がどうなるかは教科書参照。なお、**A****B****C**がどれも働かないと、特殊化が起こらずに葉が形成される。また、**A**と**C**が欠損し**B**のみが発現すると、がくと葉の間のような器官が形成されるらしい。

※植物ホルモンは同じ物質が全く異なる場面ではたらくことが多いので注意！

1. 遺伝子発現の制御の重要性

・ハウスキーピング遺伝子

生命維持のためにどの細胞でも発現している遺伝子。糖、脂質、アミノ酸などの代謝や、核酸やタンパク質の合成などに関わる酵素群など。

・ラクシャリー遺伝子

それぞれの分化細胞でのみ働く遺伝子。例えば、インスリン遺伝子は膵臓のβ細胞でのみ発現する。

ただし、リンパ球などの例外を除き、すべての体細胞は同じ遺伝子を持っている。それぞれの分化細胞で異なる遺伝子が働くのは、異なる発現調節機構が働いているからである。

・発現制御

遺伝子が常に発現していることを**構成的発現**、状況に応じて発現が変化することを**調節的発現**という。

2. 原核生物の遺伝子発現調節

・オペロン説

ジャコブとモノーが提唱。いくつかの遺伝子群が、上流の調節遺伝子によって発現を制御されているという説。

・大腸菌のβ-ガラクトシダーゼ(β-gal)遺伝子の転写調節(配布資料の図参照)

大腸菌は、ラクトースをβ-gal酵素でグルコースとガラクトースに分解して利用する。グルコースが枯渇し、ラクトースが存在する条件下でβ-gal遺伝子が転写される。

(リプレッサーによる**負の調節**)

β-gal遺伝子上流にあるi遺伝子からは**リプレッサー**タンパク質が構成的に作られている。リプレッサーがβ-gal遺伝子の**オペレーター**領域に結合することで、RNAポリメラーゼが**プロモーター**領域に入ることができなくなり、β-gal遺伝子の転写が抑制される。

ラクトースが存在する条件下では、ラクトースの代謝産物である**アロラクトース**がリプレッサーに結合する。するとリプレッサーの立体構造が変化してオペレーターに結合できなくなり、β-gal遺伝子の転写が抑制されなくなる。

また、グルコースが存在する条件下では、ラクトースを細胞内に輸送するトランスポーターが阻害され、アロラクトースがリプレッサーと結合できなくなるため、β-gal遺伝子は発現しない。

(cAMPによる**正の調節**)

一方で、細胞内では飢餓状況になると**cAMP**が合成される。cAMPは**CRP**というタンパク質と複合体を形成する。複合体がプロモーター領域に結合するとRNAポリメラーゼもプロモーター領域に結合しやすくなり、転写が促進される。

3. 真核生物の遺伝子発現調節

・転写調節

基本的な仕組みは原核生物と共通である。プロモーター領域を含め、転写調節に関わるDNA上の領域を**シスエレメント**、そこに結合して発現を調節するタンパク質を**トランスファクター**という。**基本転写因子**という複数種のタンパク質がトランスファクターを目印にプロモーター領域に結合することで、RNAポリメラーゼの結合が促進される。

・エンハンサー、サイレンサー

シスエレメントの一種である。エンハンサーに特定のタンパク質が結合すると、プロモーターへのRNAポリメラーゼの結合が高まり、遺伝子発現が著しく促進される。サイレンサーの場合、逆に抑制される。

エンハンサーやサイレンサーは、プロモーターと異なり、遺伝子のかなり上流にあっても、遺伝子内部にあっても、下流にあっても働く。また、塩基配列が逆向きになっても働く。

・転写後調節

転写直後から翻訳に至るまでの過程で起こる種々の調節。**スプライシング**(⇒7章)やRNA干渉(RNAi)、RNAの分解制御や品質保証系がある。

4. 染色体構造による遺伝子発現調節

・クロマチン構造

真核生物のDNAは、**ヒストン**という塩基性タンパク質と強固に結合した**ヌクレオソーム**構造をとる。ヌクレオソームはさらに他のタンパク質と結合し、クロマチン繊維を形成する。(⇒6章)

・クロマチンの構造変換

クロマチンが凝集していると、RNAポリメラーゼがプロモーターに結合しにくくなるため、転写が抑制される。特定のエンハンサーに転写促進タンパク質が結合すると、**ヒストンアセチル化酵素**によりヒストンがアセチル化される。するとヒストンの塩基性が低下し、クロマチンの凝集がゆるみ、転写が促進される。この現象を**クロマチンリモデリング**という。

また、**ヒストンシャペロン**によるヒストンの交換によっても、クロマチン繊維の構造は変化する。

・DNAのメチル化

クロマチン繊維には、**ヘテロクロマチン**と**ユークロマチン**がある。ヘテロクロマチンではクロマチンが強く凝集していて、発現しない遺伝子が集まっている。ユークロマチンではクロマチンが緩く集合していて、発現する遺伝子が集まっている。

ヘテロクロマチンには**構成的ヘテロクロマチン**と可逆的ヘテロクロマチンがある。例えば女性のもつ2つのX染色体のうち1つは構成的ヘテロクロマチンを形成して不活性化している。どちらのX染色体が不活性化するかは細胞によってランダムである。(そのため、三毛猫のほとんどはメスである)

構成的ヘテロクロマチンでは、DNAの5' - CG - 3' という塩基配列(**CpG配列**)のうちのCが高度にメチル化されている。このメチル化Cを認識するタンパク質複合体が結合し、さらにその複合体がヒストンをメチル化する。さらにこれに結合するタンパク質が結合することにより、クロマチンが強く凝集する。

・エピジェネティクス

DNAの配列変化によらない、遺伝子発現を制御・伝達するシステムのこと。

例えば、DNAの複製の際、新しく作られた娘鎖のCはメチル化されていない。しかし、鋳型となった親鎖のCがメチル化されていた場合、維持メチル化酵素によって、娘鎖の同じ位置のCがメチル化される。このように、塩基配列の変化なしに、遺伝子のメチル化状態が(あたかも子孫の細胞に伝わるように)伝達される。

・ヒストンコード

ヒストンの**N**末端に存在する領域を**ヒストンテール**という。この部分がリン酸化、アセチル化、メチル化、ユビキチン化など様々な修飾を受けることが、エピジェネティックな遺伝子発現調節に関わる暗号(ヒストンコード)になっている。

生命科学Ⅱ シケプリ第10回(21章)

1. ゲノムとは

・ゲノム

「1つの配偶子に含まれる塩基配列情報の1セット」のこと。遺伝情報といった場合、DNAの塩基配列の情報だけでなく、それらを取り巻くタンパク質やRNA、その修飾状態も含む情報の総体を指す。

・ヒトゲノム解読

1990年代にゲノム配列の完全解読が始まり、2003年に完了宣言が出された。現在は次世代シーケンサーの飛躍的な進歩により、個人の全ゲノムを数日で読むことが可能になった。

2. 進化と分子系統生物学

・系統学

以前は生物の形態や生活様式、生態環境により生物を分類していた。近年は、遺伝子やゲノムを用いた分子進化解析がなされている。

DNAやアミノ酸配列から系統樹を作成することができる。系統樹の作成には、必要な塩基置換の総数が最小になるような系統樹を選択する最節約法が一般的である。（p231参照）

・用不用説

ラマルクが提唱。後天的に身につけた獲得形質が子孫に遺伝することで、進化の原動力となるという説。

・自然選択説（自然淘汰説）

ダーウィンが提唱。遺伝子の突然変異が生存確率などに影響し、種がふるい分けられること（自然選択）が進化に寄与するという説。

・中立変異

1つの個体における1つの塩基が突然変異を起こしたとすると、その変異が集団内に広まる（遺伝的固定）可能性がある。しかし、その変異が淘汰されたり、有利に働く変異でなかった場合、中立変異と呼ばれる。中立変異は確率的に固定され、進化速度と比例するので、遺伝子変異の頻度から進化時間を推定できる。その対象にする遺伝子を分子時計と呼ぶ。

3. ゲノムの変化

・ゲノムの伝播

ゲノムが世代を経て親から子へ伝わることを垂直伝播という。これに対し、バクテリオファージ（ウイルスの一種）や、細胞内共生などにより異種生物間でDNA配列がやり取りされることを水平伝播という。

・垂直伝播におけるゲノムの変化

ゲノムが世代を経て伝播するごとに、減数分裂時の相同組み換え（⇒8章）によるゲノムレベルの変異のチャンスがある。例えば、

遺伝子の重複、交叉、逆位

ジーンコンバージョン（一方の染色体の塩基配列が他方のものに置き換わる）

エキソンシャッフリング（エキソン領域が異なる遺伝子間で交換される）

などの変化が挙げられる。

4. 生命の起源

・自然発生説

肉汁をフラスコに入れて煮沸した後、フラスコの首を熱して曲げ微生物の侵入を防ぐと、肉汁に微生物は発生しなかった（パスツールの実験）。これにより、生命が自然に発生するという自然発生説が否定された。

・パンスペルミア説

地球上の生命は宇宙からやってきたという説。

- ・地球の歴史と生命

原始地球から冷えていくにしたがって大気中の水蒸気が凝結し、二酸化炭素などが溶け込んで、約38～40億年前に原始海洋が形成された。最古の生物の登場は約38億年前といわれる。その後、**シアノバクテリア**などの光合成により酸素濃度が増大するとともに、紫外線との反応によりオゾン層が形成され、生物の陸上進出が可能になった。

- ・**コアセルベート仮説**

オパーリンが提唱。原始地球上の化学反応により生み出された有機物が集まって液滴（コアセルベート）として分離し、細胞の元になったという説。

- ・ミラーの実験

原始地球の大気と想定されたメタン、水蒸気、アンモニア、水素などを加熱するとともに、雷を模した放電を繰り返すと、アミノ酸などの有機物が生成した。

その後、原始大気は酸化的なものであったとされ、ミラーの実験が間違いとされたが、局所的な還元的環境（熱水噴出孔など）があったこともわかり、実験の価値が見直された。

- ・**RNAワールド仮説**

ギルバートが提唱。原始的な生命体はRNAを成分とすることで成り立っていたとする仮説。現在も**リボザイム**（触媒活性を持つRNA、例えばテロメラーゼなど）が存在することなどが根拠として挙げられる。

5. ゲノム解読とこれからの生物学

- ・個体間の遺伝的差異

血縁でない2人の塩基配列を比較すると、1000～2000塩基に1塩基の配列の違いが見られる。これを**一塩基多型（スニップ、SNP）**という。

ヒトは染色体を2本ずつもつため遺伝子は通常2コピーであるが、数千～数百万塩基の長さの大きな領域がゲノム上で重複し、見かけのコピー数に個人差がある。このような変異を**コピー数変異（CNV）**という。

- ・**トランスクリプトーム**

RNA配列の包括的情報のこと（DNA配列の包括的情報がゲノム、そのRNA版）。多細胞生物は、細胞種ごとに特徴的なトランスクリプトームを持つ。この解析からがん治療の標的遺伝子の同定などが行われている。

- ・**プロテオーム**

細胞に存在するタンパク質の包括的情報のこと。タンパク質の修飾に関する情報も含まれる。医学への応用として、健康状態や栄養状態を反映する**バイオマーカー**の探索が可能となる。

生命科学Ⅱ シケプリ第11回(22章)

1. 生物群集と多様な種の共存

・生物群集

同じ生息場所に生息している種の集まり。

・生物間の相互作用

負の相互作用 **捕食**…食う食われるの関係

競争…餌や生息場所などの資源をめぐる争う関係

正の相互作用 **共生**…ある生物が他の生物から利益を得る関係

生物群集は相互作用のネットワークと言うこともできる。

・多様な種の共存

種が共存するメカニズムには、**ニッチ分化説**と**非平衡共存説**という2つの学説が存在する。

・ニッチ分化説

餌や生息場所の利用の仕方（ニッチ）が種ごとに分化することで、競争による駆逐が避けられて共存が可能になるという考え方。

・非平衡共存説

自然界では気候変動や天敵の捕食作用によって、各種の個体群は競争が発生するよりずっと低い密度に抑えられているという考え方。餌や生息場所が余っているので、ニッチが分化する必要がなく、同じ餌や生息場所を要求する多種の共存が可能になる。

気候変動や波浪、火山の噴火などにより、中規模の攪乱（強すぎず弱すぎず）が起きると、競争による駆逐が生じるのが妨げられ多種共存が促進される（**中規模攪乱説**）。

・植生遷移

植物の集団のことを**植物群落**といい、そのうち優勢な（地表を広く覆っている、個体数が多いなど）種を**優占種**という。例えば火山噴火で植生がリセットされた場合、

地衣類⇒草本⇒**陽樹**（稚樹が明るい場所で育つ）⇒**陰樹**（稚樹が暗い場所でも育つ）

のように植生が遷移する。いったん陰樹の林が成立すると林床に光が届かず陽樹が育ちにくくなる。この状態を**極相**という。実際は倒木などにより部分的に**ギャップ**が生じてそこに陽樹などが育つ。

・バイオーム

平均気温や降水量に依存した植生を中心とした景観のまとまりは、そこに生息する動物なども含めて**バイオーム**（**生物群系**）と呼ばれる。（温帯、寒帯などの気候区分と混同しないよう。）日本は常緑広葉樹林、夏緑樹林、針葉樹林のバイオームに属する（後者ほど北）。

2. 生物多様性

・生物多様性

生物に見られるあらゆる変異性。下記のようなレベルがある。

種内多様性 対立遺伝子の多様さなど（遺伝的多様性）

種間多様性 種の豊富さや、個体数の種間での均等さなど

生態系多様性 ある地域における異なる生態系の組み合わせなど

・レッドリスト

野生生物に対して、絶滅の危険度の区分に該当する種・亜種・個体群を一覧にしたもの。レッドデータブックが数年おきに国際自然保護連合（IUCN）から発行されている。

・孤立化

例えば広大な森林を突っ切る道路が何本も建設されると、それぞれの森林は小さくなり、野生動物の行き来が妨げられる（**細分化**、**分断化**）。それぞれの個体群が隔離された状態になることを**孤立化**という。個体群が細分化・孤立化すると、下記のような要因によって絶滅リスクが上昇する。

○人口学的確率性

一腹の出生数や性比は、個体群が大きいほどその期待値に近づく。小さな局所個体群では、確率的に子が生まれなかったり、一方の性に偏る傾向が見られる。これが原因で絶滅リスクが高まる。

○近交弱勢

大きな個体群では、有害形質をもたらす劣勢対立遺伝子でも、正常な優勢対立遺伝子とヘテロ接合する場合はほとんどなので、表現型として現れてこない。しかし小さな個体群では近親交配が頻繁に起こるため、有害対立遺伝子がホモ接合となって表現型に現れてしまうリスクが高くなる。

○遺傳的浮動

集団の遺伝子頻度が偶発的に世代間で変動すること。個体群が小さいほどその影響が大きい。有害対立遺伝子が遺伝的浮動の影響で自然淘汰を受けずに生き残った場合、絶滅リスクが大きくなる。

- ・ 絶滅の渦

上記に挙げた他にも様々な要因が局所個体群の絶滅リスクを上昇させる。偶発的なきっかけにより絶滅促進要因が作用し始めると、それをきっかけに他の要因が連鎖的に作用する。これを絶滅の渦という。

3. 生態系の保全

- ・生態系のバランス

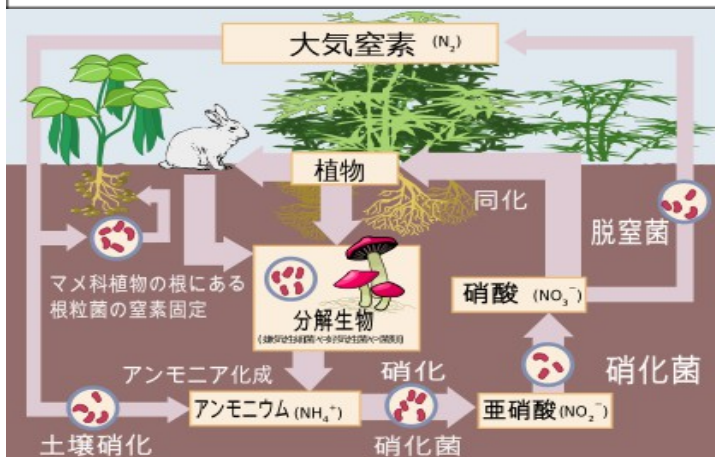
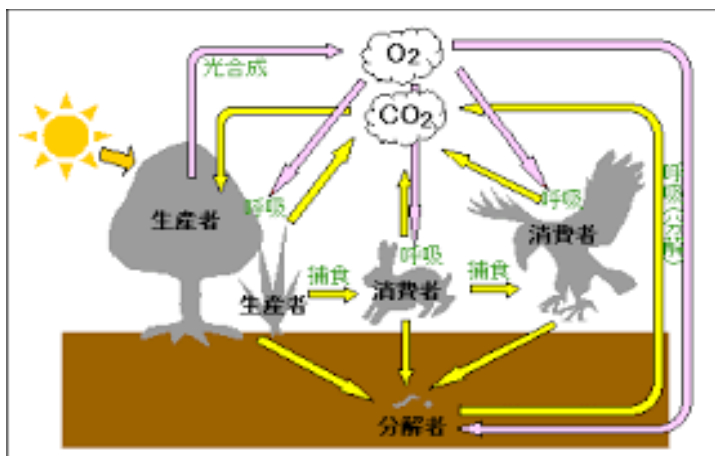
一般に、生態系における栄養段階の構成や各種の個体数は、多少変動しながらもある一定の範囲内に収まっている。これは生態系が少々攪乱を受けても元の状態に戻ろうとする**復元力**を持つからである。

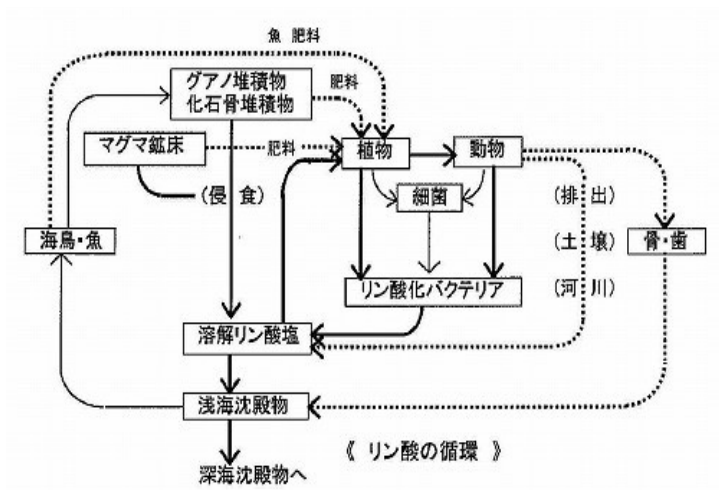
- ・物質循環

生食連鎖 光合成などの一次生産⇒摂食を経て高次の栄養段階へ

腐食連鎖 デトリタス（遺骸、排出物）⇒微生物による分解

・炭素・窒素・リン酸循環（教科書の図も参照）





・森林生態系の保全

里山は人間の手がある程度加わった二次生態系であるが、このような生態系にも特有の動植物が存在し、保全対策が急がれる。

・熱帯雨林の保全

無計画な焼畑耕作、燃料としての大量利用、商業伐採などにより、熱帯雨林が急速に消失している。熱帯林は樹木などのバイオマスが最も多い森林であり、その消失は地球規模の気候変動を招く可能性がある。

・水域生態系の保全

生活排水・工業排水・農業廃水などが海に大量に流れ込むと、有機物や窒素、リンの濃度が急激に高まって富栄養化を招く。これにより特定のプランクトンが大量発生して赤潮が生じる可能性がある。さらにこの大量のプランクトンは、死後デトリタスとして海底に沈み、微生物によって大量の酸素を消費して分解される。その結果、海底付近にデッドゾーンという低酸素水塊が生じ、生態系に大きな影響を及ぼす。