

Introduction to the New Life Science World

生命科学 シケプリ

書いた人達 → KさんとYくん（一応匿名希望）

書いた年 → 2008年

対象者 → 池内先生の授業を受けてる人達

※教科書のまとめなので理一なら使えます

一周の目安 → 6～12時間



図 0-1 生命科学の学習意義について語る石浦教授（東京大学）

※このシケプリは石浦教授の授業には対応していません。

いけうち一☆がガイダンス時に言ってたこと

- ・優3割強
- ・採点は少し甘め
- ・普通にやれば単位は来る
- ・各章から1問ずつ、12問出題
- ・教科書は理一には難しい
- ・コラムは出さない
- ・細かい遺伝子の名前等は基本的に出さない
- ・キーワードより概念の理解を重視
- ・用語の間違いはあまり厳しく減点しない
- ・持ち込み不可

シケプリの使い方

- ・優が欲しい人→教科書読んだ方が良いでしょう
- ・良が欲しい人→このシケプリを読むと良さそう？
- ・可が欲しい人→教科書のまとめ読めば多分平気？
- ・不可が欲しい人→数学とか力学も大事だよ…！

シケプリの注意

- ・流れは教科書に沿っています
- ・用語や細かい知識はだいぶ省略してます
- ・試験に出なさそうなところも簡単に流してます
- ・図は重要なものだけ載せています
- ・必要な場合には、教科書の図も適宜参照することをお勧めします
- ・一部著作権の問題がある画像を使用していますので、配布にはご注意ください。

1 章 生物の多様性と一様性

I 生物の多様性と一様性

生物は、その生物が持つ遺伝子組成とその発現様式によって決定されるという**多様性**を持つ一方で、地球上のすべての生物は細胞から成り立ち、遺伝子 DNA を持つといった**一様性**をみせます。

II 生物とは

① 細胞が生命の最小単位

細胞＝リン脂質二重層からなる生体膜で囲まれた区画

複雑な生命体・・・細胞の分化

細胞－細胞間相互作用

階層化（各機能をその働きごとに分割すること）

② 遺伝物質 DNA による自己複製

進化＝DNA 変異が子孫の形質に現れること

③ 環境からの刺激への応答

④ ATP（アデノシン三リン酸）がエネルギー源

代謝の過程で ATP を合成し、そのエネルギーによって熱を得ます。

III 生物の系統

① 系統樹・・・DNA の塩基の違いによる分類

原核生物（**真正細菌**、**古細菌**）と**真核生物**の3つのドメインに分けられます

② 細胞小器官（オルガネラ）による分類

<細胞内共生説>

ミトコンドリアは、進化の過程で酸素呼吸を行う好気性の細菌が原始真核生物に共生し、不要な遺伝子を捨て去って真核生物の細胞環境に適応し、細胞内小器官になったものだと考えられています。同様に、葉緑体は光合成能力を持つシアノバクテリアが共生したものが起源と考えられています。

※池内先生の専門はシアノバクテリアなので、細胞内共生説はちゃんと覚えておいた方がいいかもしれません。

IV 生体を構成する物質

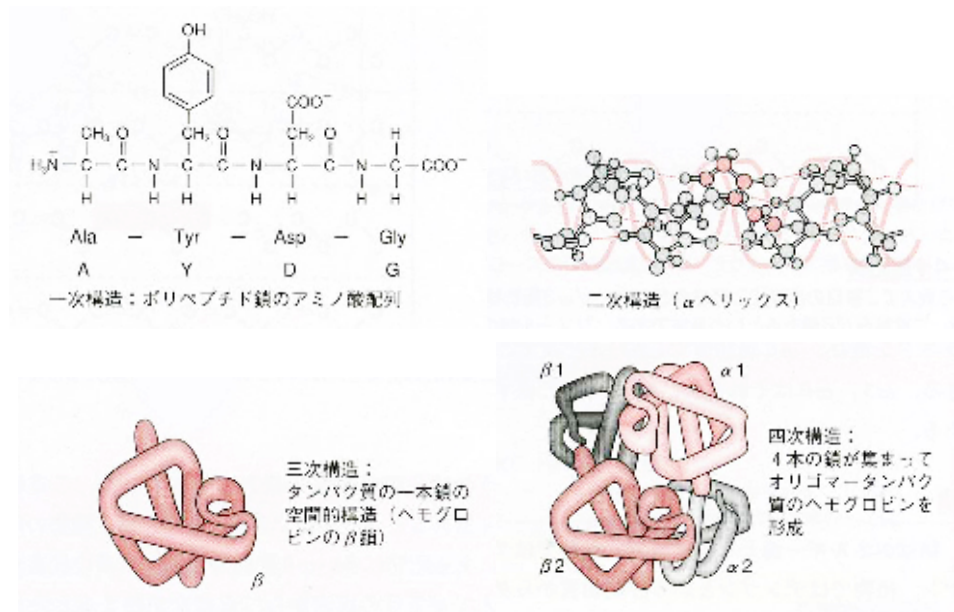
① タンパク質

- ・ 20 種類のアミノ酸がペプチド結合でつながった長い分子
- ・ L 型と D 型がありますが、ほとんどのタンパク質は L 型のアミノ酸からなり、

D型は細菌の細胞壁などのみです。

・ 構造

- 一次構造：DNAによって決まるアミノ酸配列
- 二次構造： α -ヘリックス、 β -シート、ランダムコイル構造など
- 三次構造：タンパク質の一本鎖の空間的構造
- 四次構造：タンパク質の鎖が集まって、機能のある形をとったもの



② 脂質

- ・ リン脂質二重層からなる生体膜の構成成分
- ・ リン脂質・・・疎水性の2本の脂肪酸の鎖と、親水性のリン酸基がグリセロール骨格に結合した分子のことで、疎水性の部分の内側、親水性の部分の外側にして二重層を構成しています。
- ・ 脂肪酸・・・炭素鎖が続いて、最後にカルボキシル基を持つ分子

③ 糖

- ・ グリコシド結合：アルデヒド/ケトンとアルコール基の結合
- ・ デンプン（アミロース）は α -D-グリコシド結合、セルロースは β -D-グリコシド結合によってグルコース単位が長く連なった分子

④ 無機塩類

§ 2 遺伝情報の複製

前半は理一ならよく知っている内容だと思うので流し読みしてもらって大丈夫です。エキソンとイントロンの知識は後の章で必要となるのでここで理解しておいて下さい。DNAの複製 (§ 2.4) は重要なのでよく読んでおきましょう。短いのでこの部分に関しては教科書を読んだ方が良いでしょう。試験に出すとしたら多分そこだと思います。

§ 2.1 細胞増殖と DNA 複製

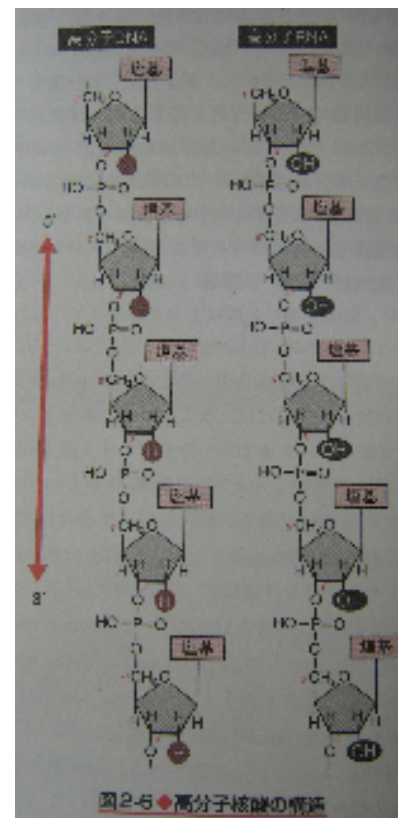
生物の特徴の 1 つに、自己複製が挙げられることは第 1 章で学びました。この自己複製を実現しているのが細胞分裂です。

1 つの細胞には、同一種類の DNA はたった 1 分子しかありません。従って細胞分裂の際には、親細胞の DNA を正確に複製して 2 分子にし、それらを娘細胞に均等に 1 分子ずつ分配する、という極めて厳しい条件が求められます。この章では、そのような精密な DNA の複製がどのような仕組みで行われているかを見ていきます。

§ 2.2 DNA とはどのような分子か

DNA は**核酸**の一種です。核酸は、五炭糖と**塩基**とリン酸からなる化合物です。五炭糖はリボースとデオキシリボースの 2 種類があります。塩基には**アデニン(A)**、**グアニン(G)**、**シトシン(C)**、**チミン(T)**、**ウラシル(U)**の 5 種類があります。リン酸は文字通りですが、1 つだけとは限らず 3 つのリン酸が付加したものも多いです。五炭糖 1 分子と塩基 1 分子、それにリン酸 1~3 分子が結合した化合物を**ヌクレオチド**と言います。このヌクレオチドを基本単位として重合させたものが、いわゆる DNA や RNA となります。DNA は五炭糖がデオキシリボースであり、塩基として A,C,G,T の 4 種類が結合しています。これに対して RNA は五炭糖がリボースであり、塩基として A,C,G,U の 4 種類が結合しています。

DNA や RNA はヌクレオチドの重合体ですが、ヌクレオチド同士の結合にはアミノ酸と同様に方向性があります。この時、五炭糖の 5'位の炭素がある方を 5'方向あるいは**5'端**、3'位の炭素がある方を 3'方向あるいは**3'端**と呼びます。さて、DNA の構造を簡単に表したい時、五炭糖とリン酸は各ヌクレオチドで共通なので、塩基の並び順だけが重要になります。この塩基の並び順は各々の DNA の構造を特徴付けているとも言えるので、これを**塩基配列**と呼びます。RNA についても同様ですが、このままでは DNA



か RNA かの区別ができないので、最初に DNA か RNA かを断る必要があります。

自然界ではほぼ全ての DNA は 2 本鎖の構造を取っています。これは 2 本の鎖の間で塩基の A と T、C と G が水素結合により塩基対を作り、右巻きらせん階段を形成するためです。このことから一方の鎖の塩基配列が分かれば、他方の鎖の塩基配列も自動的に決まることが分かります。このような 2 本鎖を、互いに**相補鎖**であると言います。2 本鎖はそれぞれ向き（5' と 3' の方向）が逆なので、これを**逆平行**と言います。

一方、自然界ではほぼ全ての RNA は 1 本鎖で存在していますが、自らの鎖の中で塩基対を形成して、部分的な分子内 2 本鎖の構造を取っています。

真核生物は全て直鎖状 2 本鎖 DNA を持っています。これに対して、原核生物は環状 2 本鎖 DNA を持っています。これは直鎖状 2 本鎖 DNA の 5' 端と 3' 端が結合して、環構造を形成したものと考えられます。

§ 2.3 遺伝子と DNA

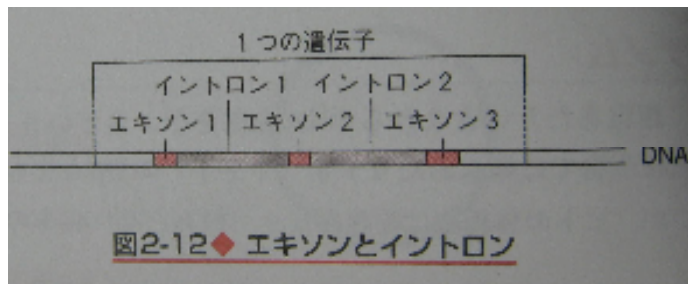
遺伝子とは「高分子 DNA の中でも、タンパク質のアミノ酸配列や、非翻訳 RNA の塩基配列を決定する情報を持った領域」です。従って、一般に考えられているような DNA=遺伝子 というのは厳密には間違いです。

また、細胞あたりに含まれる DNA 全部をゲノムと言います。原核生物は細胞あたり 1 本の DNA を持ち、このような細胞を 1 倍体と言います。これに対して真核生物は、ヒトの体細胞が $23 \times 2 = 46$ 本の DNA を持つように、両親に由来する 2 セットの DNA を持つものが多く、このような細胞を **2 倍体**と言います。

生物間の DNA 量には大きな幅があります。例えばヒトは大腸菌の 1000 倍の DNA を持ちますが、ヒトよりも更に多くの DNA を持つ高等植物も存在します。一般には高等と言われる生物の方が DNA 量は多いですが、DNA 量が多いほど高等な生物である、とは言えません。

一方遺伝子数で比較すると、ヒトは大腸菌の 6 倍の遺伝子しか持っていない。しかし 3 章で説明するように、真核生物には 1 つの遺伝子から複数のタンパク質を合成する仕組みがあるので、実質的にはその 4 倍程度の遺伝子が存在していると考えられます。

さて、ヒトが大腸菌の 1000 倍もの DNA を持つのにも関わらず 6 倍の遺伝子しか持っていないことから分かるように、真核生物の DNA には遺伝子以外の領域が非常に多いです。DNA の中で、アミノ酸配列情報を持つ部分を**エキソン**、そうでない部分を**イントロン**と言います。複数のエキソンとイントロンが集まって、1 つの遺伝子を形成しています。やはり 3 章で説明しますが、真核生物が 1 つの遺伝子から複数のタンパク質を合成する仕組みには、このイントロンが関わっています。

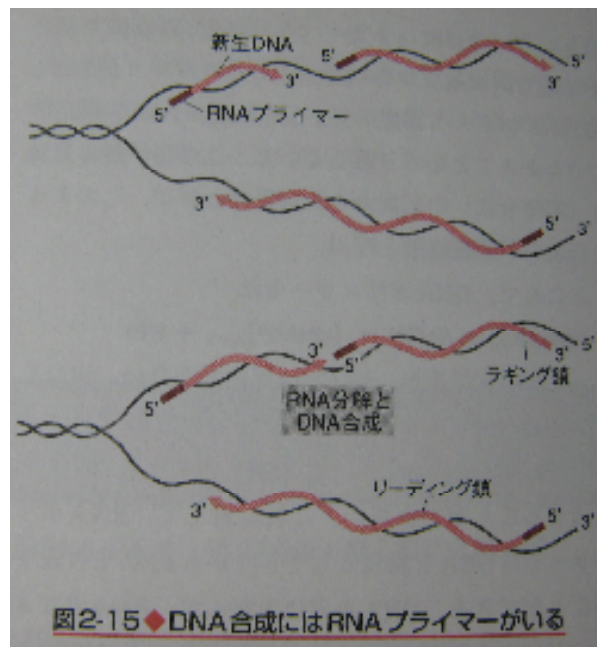


§ 2.4 DNA の複製

DNA 複製は、単位となるデオキシリボヌクレオチドを1つずつ重合させることによって行われます。この際、重合は常に 5'から 3'への方向に行われます。重合は **DNA ポリメラーゼ** という酵素が行っています。

複製の過程では、元の 2 本鎖をほどきながら、元の鎖の塩基に対を作るように新しいヌクレオチドをつないでいきます。つまり、元の鎖のそれぞれを鋳型のように使っていることになります。複製が完了すると 2 本の 2 本鎖 DNA ができますが、これらは共に 1 本の元の鎖（親鎖）と 1 本の新しくできた鎖（娘鎖）からなるので、このような複製方法を**半保存的複製**と言います。

上の過程を、DNA の鎖が逆平行であることと、DNA の複製が 5'から 3'の方向に行われることに注意して考えてみます。



元の 2 本鎖がほどけると、方向の違う 2 本の親鎖が現れます。この部分を**複製フォーク**と言います。一方の親鎖では、鎖の端から順番に娘鎖の合成が行われます。このような娘鎖を**リーディング鎖**と言います。しかし他方の親鎖は方向が反対なので、リーディング鎖とは逆方向に少しずつ分けて合成を行う必要があります。このような娘鎖を**ラギング鎖**と言います。断片化して合成（**不連続複製**）された DNA は、最後に DNA リガーゼによって 1 本の鎖となります。なおデオキシヌクレオチドは何も無い状態からは重合できないので、RNA プライマーが必要になります。

DNA は複製が開始する点と終了する点が決まっています。これらを複製開始点、複製終了点と言います。また複製の開始から終了に至る 1 つの単位を**レプリコン**と言います。原核生物の DNA は 1 つのレプリコンを持ちます。これに対して真核生物は DNA 量が多いので、複数のレプリコンを持つことによって複製時間を短くしています。これを**マルチレプリコン**と言います。

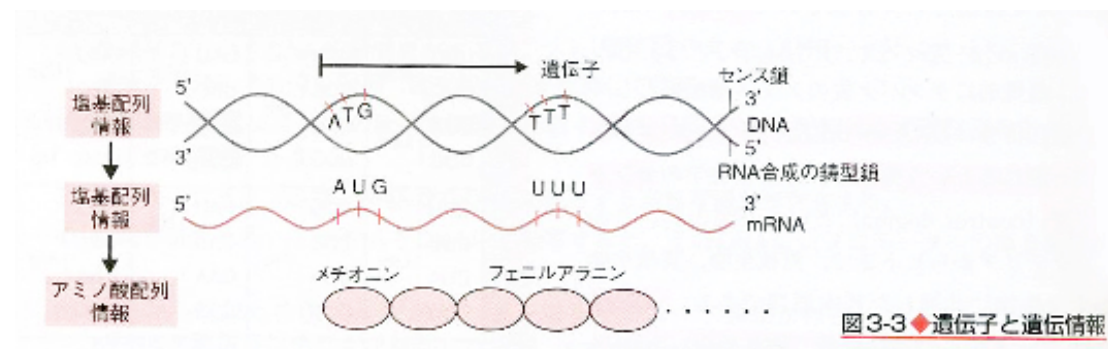
3 章 遺伝子の発現

I 遺伝子の転写と翻訳

遺伝子とは、一つのタンパク質のアミノ酸配列を決める DNA 領域のことです。遺伝情報は DNA→mRNA→タンパク質という方向へ流れるという概念を**セントラルドグマ**と呼びます。mRNA 合成とは、DNA の持つ遺伝情報（塩基配列）を RNA の塩基配列に**転写**することであり、タンパク質合成とは、mRNA の塩基配列という言語での情報をアミノ酸配列という別の言語での情報に**翻訳**することです。また、ある遺伝子の情報を元に RNA が合成され、それを用いてタンパク質が合成されることを**遺伝子の発現**と呼びます。（図 3-1）

遺伝暗号は、mRNA の塩基配列として定義されていて、特定の 3 つの塩基の配列（**コドン**）が一つのアミノ酸に対応します。タンパク質合成は、開始コドンであるメチオニンから、三種類の特定の終止コドンまで行われ、この間を**翻訳領域**（コード領域）と呼びます。

DNA 二本鎖のうち、RNA 合成の鋳型になる鎖に対する相補鎖を**センス鎖**と呼び、二本鎖のうちどちらがセンス鎖になるかは遺伝子ごとに決まっています。



II 遺伝子の転写

RNA は主に **mRNA**(messenger RNA)、**rRNA**(ribosomal RNA)、**tRNA**(transfer RNA) の三種類に大別されます。**mRNA** はタンパク質の一次構造の遺伝情報を転写して、タンパク質合成系へ運び、**rRNA** はタンパク質合成の行われる場であるリボソームという複合体を形成し、**tRNA** はアミノ酸を結合してリボソームへ運んできます。リボソームは、酵素活性を持った RNA からなるリボザイムと考えられています。また、タンパク質の一次構造に翻訳される情報を持つ mRNA 以外の RNA を**非翻訳 RNA** と呼びます。（図 3-4）

DNA 合成では、親の DNA 鎖の塩基配列を端から端まですべて複製するのにに対し、RNA の転写は遺伝子部分のみ行われます。細かく言うと、アミノ酸配列の情報を持つコード領域の前後を含めて、少し長い距離が RNA として転写されます。**プロモーター**とは RNA ポリメラーゼが結合するために必要な DNA 上の領域のことです。また、図にあるとおり遺伝子からみて RNA 合成の始まるより手前を**遺伝子上流**、合成が進んでいく方を**遺伝子下**

流と呼びます。 (図 3-5)

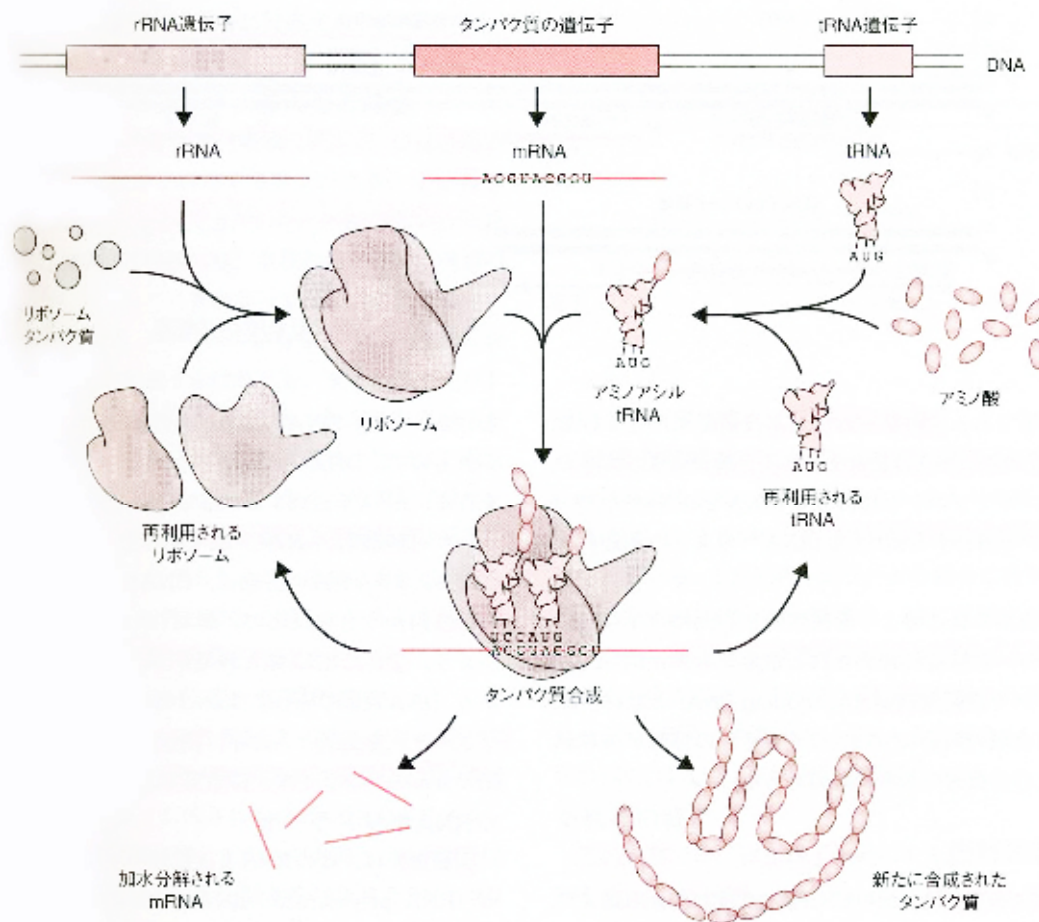


図3-4 ◆ 3種類のRNAの役割

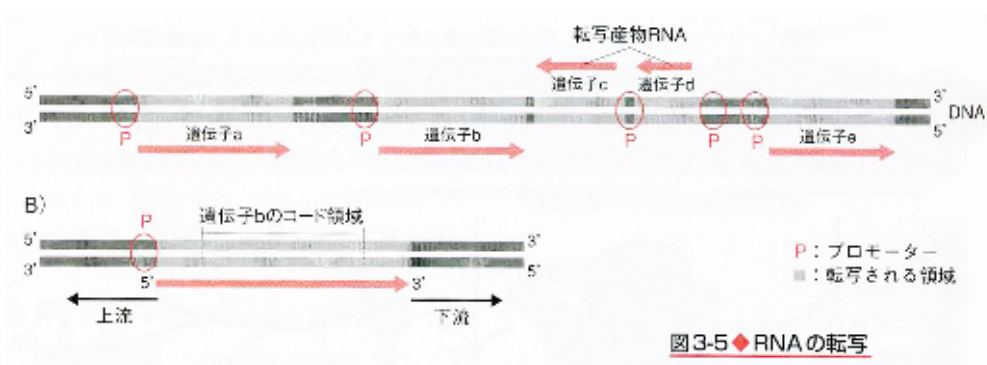
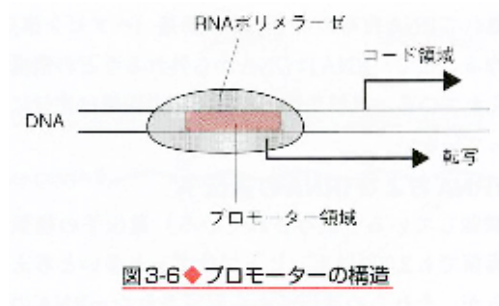


図3-5 ◆ RNAの転写

RNA の合成は、DNA 合成と同様 5'から 3'へ向かう方向で、鋳型となる DNA の方向とは逆、つまりできた RNA 鎖と鋳型 DNA は逆向きの関係にあります。また、DNA 合成では RNA プライマーが必要なのに対して、RNA 合成ではプライマーは不要です。(§ 2.4 参

照)

プロモーターの役割は、RNA ポリメラーゼを結合させて、転写の開始位置と鋳型として用いる DNA 鎖を決定することです。真核生物のプロモーター領域には、**基本転写因子**(RNA ポリメラーゼがプロモーターに結合するのに必要なタンパク質) が DNA に結合する際に必要な特定の塩基配列がみられ、原核生物では σ 因子というタンパク質が RNA ポリメラーゼのプロモーターへの結合を促します。 (図 3-6)



原核生物では、転写終了を指示する DNA の塩基配列を**ターミネーター**と呼ばれますが、真核生物の転写終了の機構はよくわかっていません。

遺伝子や RNA は非常に多くの種類が存在するため、多数の mRNA すべての翻訳に対応できるようタンパク質合成系は大量に存在しなくてはなりません。そのため、rRNA,tRNA も多く用意する必要があり、それらの転写が盛んに行われるだけでなく、それらの遺伝子もたくさんあり、このことを遺伝子が増幅されていると表現します。

III 転写後の修飾

トリミングとは、複数の種類の rRNA や tRNA がそれぞれ一本の前駆体 RNA に転写された後、切断されてそれぞれの RNA に分かれることです。

RNA 鎖ができた後、rRNA も tRNA も塩基の修飾を受けます。rRNA は主にメチル化を起こし、tRNA は量的には少ないけれど機能的には重要なマイナー塩基と呼ばれるものを生じます。また、tRNA では 3'が必ず CCA の塩基の並びになるのも重要な修飾の一つです。

mRNA は、まず DNA から転写されて前駆体である **pre mRNA** になってから、三種類のプロセッシングを受けて完済された mRNA へと変化します。一つめは**キャッピング**といって、5'と 5'の間にリン酸を介した特殊なキャップ構造と呼ばれる構造が付加されることです。このキャップは mRNA がタンパク質合成に使われる際に必須の構造なのですが、原核生物には存在しません。二つめは**ポリ A 付加**といい、ポリ A 付加酵素によって mRNA の 3'端側にたくさんの A (アデノシン) が付加することです。そして、三つ目は**スプライシング**です。遺伝子はアミノ酸の配列情報 (暗号) を持ったエキソン部分と、暗号を持たないイントロン部分から成り立っているのですが、pre mRNA からイントロン部分のみを切り取って除去し、非翻訳 RNA である sn RNA を含む複合体 (スプライセオソーム) でエキソン

部分のみをつなげていくことをスプライシングといいます。

選択的スプライシングといって、スプライシングの過程でいくつかのイントロンが除去されなかったり、逆にエキソンが除去される場合もあり、複数種類の mRNA が完成することもあります。この結果、DNA 上の遺伝子は一つでも、そこから複数種類のタンパク質が作られ、事実上複数遺伝子としての機能をもつことになります。 (図 3-8.10)

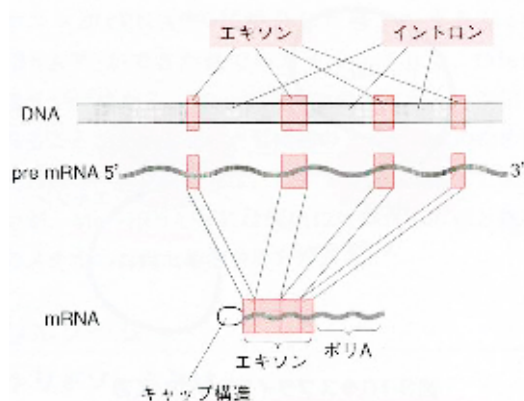


図3-8 ◆ 真核細胞mRNA完成までの修飾

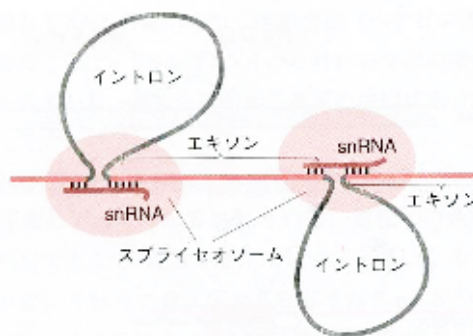


図3-10 ◆ スプライシングのしくみ

IV 遺伝子の翻訳

tRNA は模式的には図のように表され、mRNA 上のコドンと対をなす**アンチコドン**配列を持っています。アミノアシル tRNA 酵素によって、アミノ酸とそれに対応するアンチコドンを持つ tRNA を結合させてアミノアシル tRNA を合成します。 (図 3-11A)

mRNA は 5'非翻訳領域、翻訳領域（コード領域）、3'非翻訳領域で構成されています。タンパク質合成では、mRNA のコドンとアミノアシル tRNA のアンチコドンが対を作って mRNA の暗号の並びに従ってアミノ酸が tRNA を介して配列し、アミノ酸と tRNA の結合を切り、アミノ酸同士の結合を作る反応が進行しますが、これがリボソーム上で行われることを翻訳といいます。 (図 3-13)

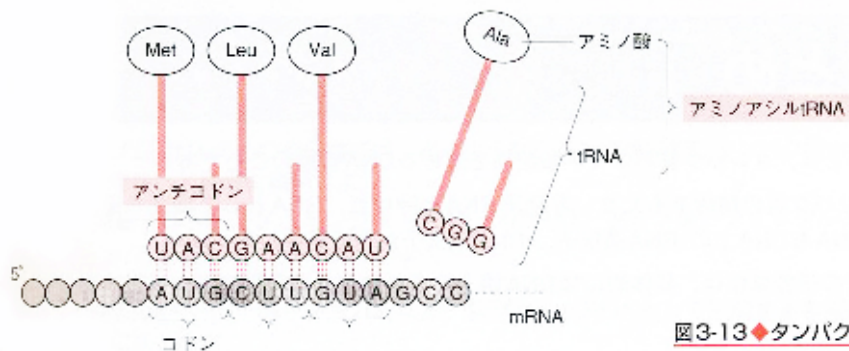


図3-13 ◆ タンパク質合成の模式図

原核生物では、一本の mRNA 分子が完成する前に、その mRNA を使ったタンパク質合成が進行していきます。一方、真核生物では、まず pre mRNA ができてプロセッシングを受け mRNA が完成した後に核から細胞質へと輸送され、さらに細胞質でもすぐにタンパク質合成に使われるとは限りません。つまり転写と翻訳は、原核生物では同時に行われるのに対し、真核生物では空間的にも時間的にも分かれています。（図 3-14）

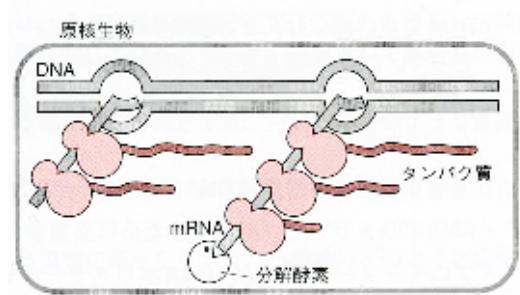


図 3-14 ◆原核生物における転写・翻訳の共役

§ 4 遺伝子発現の調節

例外を除いて、ヒトの全ての体細胞は全く同じ遺伝子を持っています。皮膚細胞でさえ、神経細胞の設計図を持っているのです。もし皮膚細胞で神経細胞の遺伝子が発現したら敏感肌とかそんな感じで多分大変です。そうならないように、細胞には適材適所で遺伝子が発現するように調節する機構があります。その仕組みが本章のテーマです。

この章から出題するならクロマチンリモデリングが怪しいと思います。教科書 p.57 のヘテロクロマチンとユークロマチンのコラムは知っておくと書きやすくなるので、見ておくとも良いかもしれません。

§ 4.1 発現からみた遺伝子の種類

エネルギー生産、物質の中間代謝、核酸やタンパク質の合成に関わる酵素のように、生命維持のために必要な酵素の発現に必要な遺伝子のことを**ハウスキーピング遺伝子**と言います。

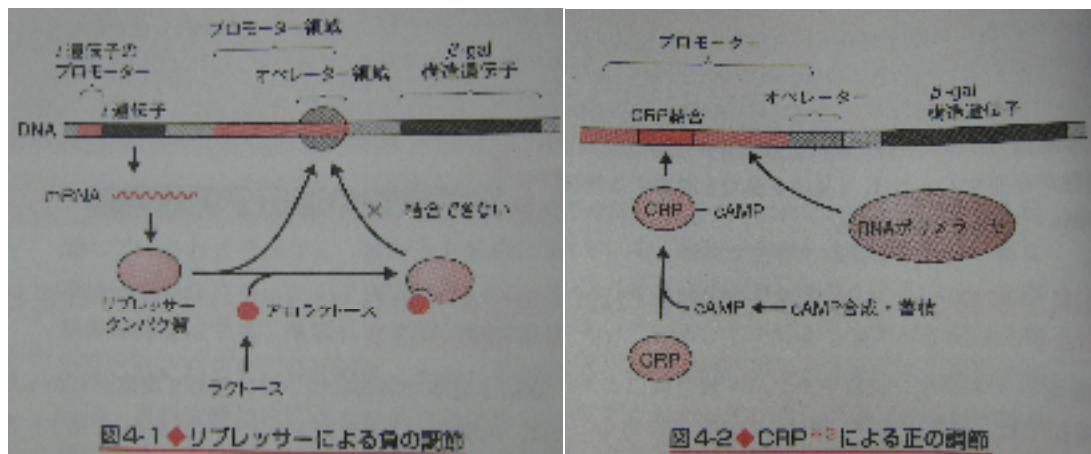
ヒトには皮膚細胞や神経細胞といった機能も形も違う約 200 種類の細胞が存在します。このように機能や形が特殊化した細胞を「**分化**している」と表現します。

ところで、ヒトの体細胞は全て同じ遺伝子を持っています。それにも関わらずどうして上のような分化が起きるのでしょうか？それは細胞に遺伝子発現を調節する機構が働いているためです。例えば神経細胞は肝臓や皮膚の細胞をつくる遺伝子も持っています。しかし神経細胞として分化した細胞内では、神経細胞を構成する遺伝子だけが発現し、その他の肝臓や皮膚の細胞を構成する遺伝子の発現は抑えられています。同様に、皮膚細胞では肝臓や神経の細胞の遺伝子の発現は抑えられています。

分化に関わる遺伝子には、大きく 2 つの発現調節システムがあります。1 つは膵臓の β 細胞のみがインスリン遺伝子を発現し、他の細胞では決して発現しないような仕組みで、もう 1 つは血糖値の大小に応じてインスリン遺伝子の発現を促進あるいは抑制する仕組みです。

§ 4.2 原核生物の遺伝子発現調節

遺伝子発現の調節についてはじめて機構が分かったのは、大腸菌の β -gal 遺伝子です。DNA の β -gal 遺伝子の上流にあるオペレーターという領域にリプレッサーというタンパク質が結合すると、RNA ポリメラーゼの働きが阻害され、 β -gal 遺伝子の発現が抑制されます。これを β -gal 遺伝子の**負の調節**と言います。逆に、プロモーターという領域に cAMP-CRP 複合体という物質が結合すると RNA ポリメラーゼの働きが促進されるという、 β -gal 遺伝子の**正の調節**もあります。

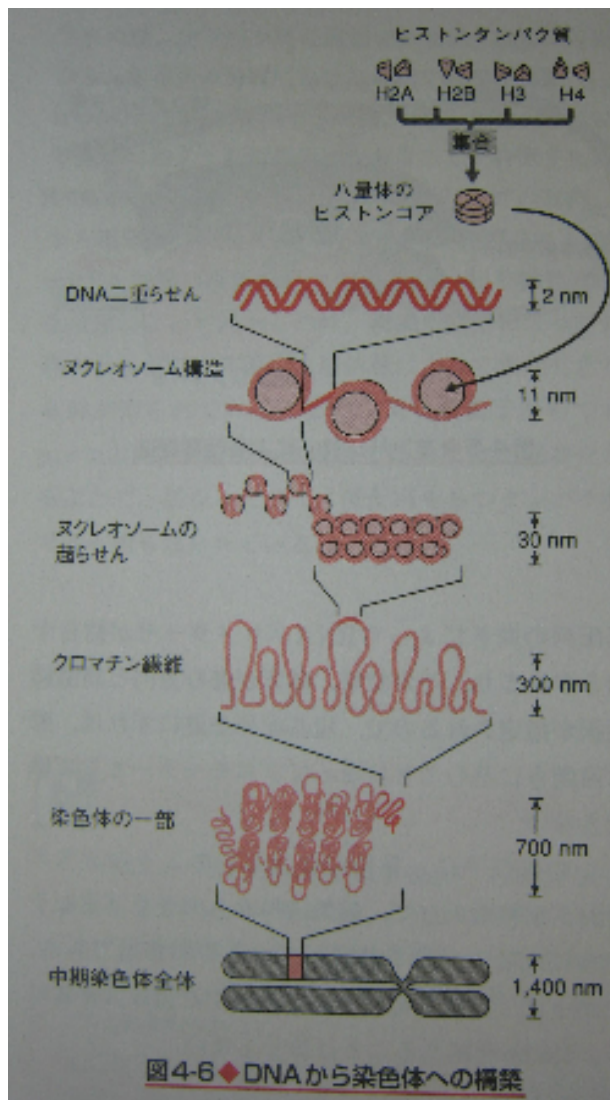


§ 4.3 真核生物細胞の遺伝子発現調節

原核生物では RNA ポリメラーゼによって転写された RNA は、そのまま翻訳に使える mRNA です。従って原核生物の遺伝子の発現調節は、mRNA が転写されるかどうかを調節する**転写調節**が中心となります。これに対して、真核生物では RNA に転写された状態ではまだ mRNA としての機能を持たない前駆体で、プロセッシングによって初めて翻訳に使える mRNA となります（これは第 3 章で学びました）。従って mRNA へのプロセッシング過程のような転写後の調節、即ち**転写後調節**も可能になります。

真核細胞には、特定の塩基配列を認識する**基本転写因子**と呼ばれる多くのタンパク質があります。これが DNA に結合すると、RNA ポリメラーゼの結合を促進します。このような転写調節に関わる DNA 上の特定の塩基配列を**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**トランスエレメント**と言います。シスエレメントには遺伝子の発現を促進する**エンハンサー**や抑制する**サイレンサー**等があります。

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**として存在します。ヌクレオソームは更に折りたたまれて**クロマチン繊維**を形成しています。このとき、ヒストンと強固に結合した DNA には RNA ポリメラーゼが結合できないので、その部分の遺伝子の発現は抑制されてしまいます。エンハンサーはこの結合を緩め、時にはヌクレオソーム構造を破壊し、RNA ポリメラーゼが結合しやすい状態にします。これを**クロマチンリモデリング**と言います。



神経細胞における皮膚細胞の遺伝子のように、他の種類の細胞の遺伝子には発現させたくないものがあります。このような遺伝子のDNAは多くのシトシンがメチル化され、クロマチンが強く凝縮した状態に保たれています。これによりRNAポリメラーゼが結合できなくなり、遺伝子の発現が抑えられます。逆によく発現する遺伝子の存在するクロマチンはほぐれており、RNAポリメラーゼが結合しやすくなっています。クロマチンの状態は細胞分裂の前後でも酵素の働きにより保存され、娘細胞に伝えられます。このような遺伝子発現調節をエピジェネティック制御と言います。

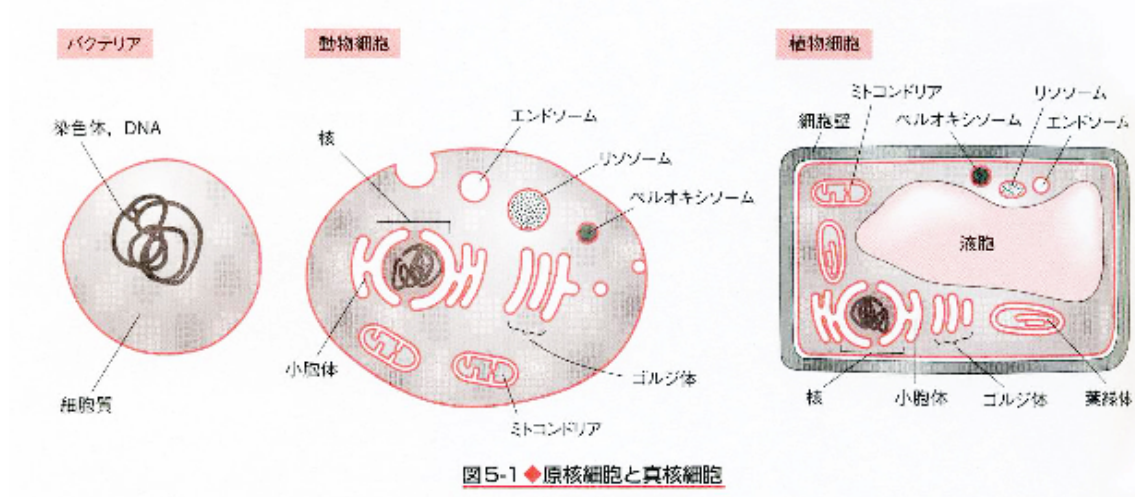
5 章 細胞の膜構造と細胞内小器官

I 細胞の膜構造

細胞を構成する膜を**生体膜**と呼び、生体膜は脂質二重層とそこに結合した膜タンパク質から作られています。細胞の内外を隔てる生体膜を特に**細胞膜**と呼び、細胞膜の外側に面する**膜タンパク質**の多くは糖鎖で修飾されています。生物は、細胞内に**細胞内小器官**（オルガネラ）を持つ真核生物と、細胞内小器官を持たない原核生物に分けられます。さらに、真核細胞には、単一の脂質二重層からなる細胞膜、小胞体、ゴルジ体、リソソームなどと、内膜と外膜の二つの脂質二重層からなる核膜、ミトコンドリア、葉緑体があります。（図 5-1）

以下、細胞内小器官についての簡単な説明です。

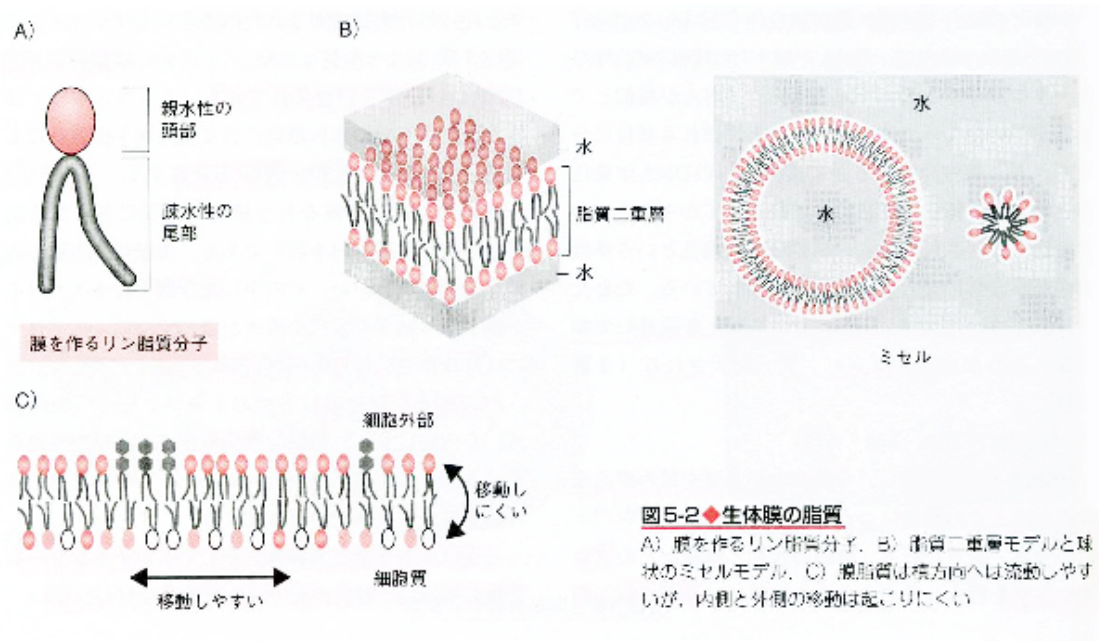
- **核**は遺伝情報を保持し、DNA の複製と RNA の転写を行います。
- **小胞体**と**ゴルジ体**は、脂質と膜タンパク質と分泌タンパク質の合成、プロセッシング、選別輸送を行います。また、リボソームの結合した小胞体を粗面小胞体、結合していないものを滑面小胞体と呼びます。
- **エンドソーム**は細胞外の物質の取り込み、**リソソーム**は分解にかかわっています。
- ミトコンドリアは ATP 合成に、葉緑体は植物で光合成にかかわっていて、これらは独自の DNA をもち原始生物が取り込まれた可能性が推察されています。また、**ペルオキシソーム**は脂質の酸化や様々な物質代謝を行っています。



II 生体膜の脂質と膜タンパク質

生体膜を作っている脂質の多くはリン脂質で、親水性の頭部と疎水性の炭化水素の鎖からなる尾部で構成されています。水の中で、リン脂質は図のように**二重層**やミセル構造をとっています。また、二重層の中で脂質分子は水平方向には常に動きますが、内側と外側

での移動は特殊な条件がないと起こりません。（図 5-2）



細胞の場合は、脂質二重層を基本構造とする細胞膜が球形となって細胞を形作っているのですが、ここにはたくさんの膜タンパク質がついていてその形もさまざまです。特に、膜貫通型のタンパク質には代表的な2つの構造が知られています。一つ目はらせん状の α -ヘリックス構造で（図 5-3A,B）、二つ目は β -シート構造（図 5-3C）です。これはその形状から β バレル（バレルは樽の意味）と呼ばれることもあります。

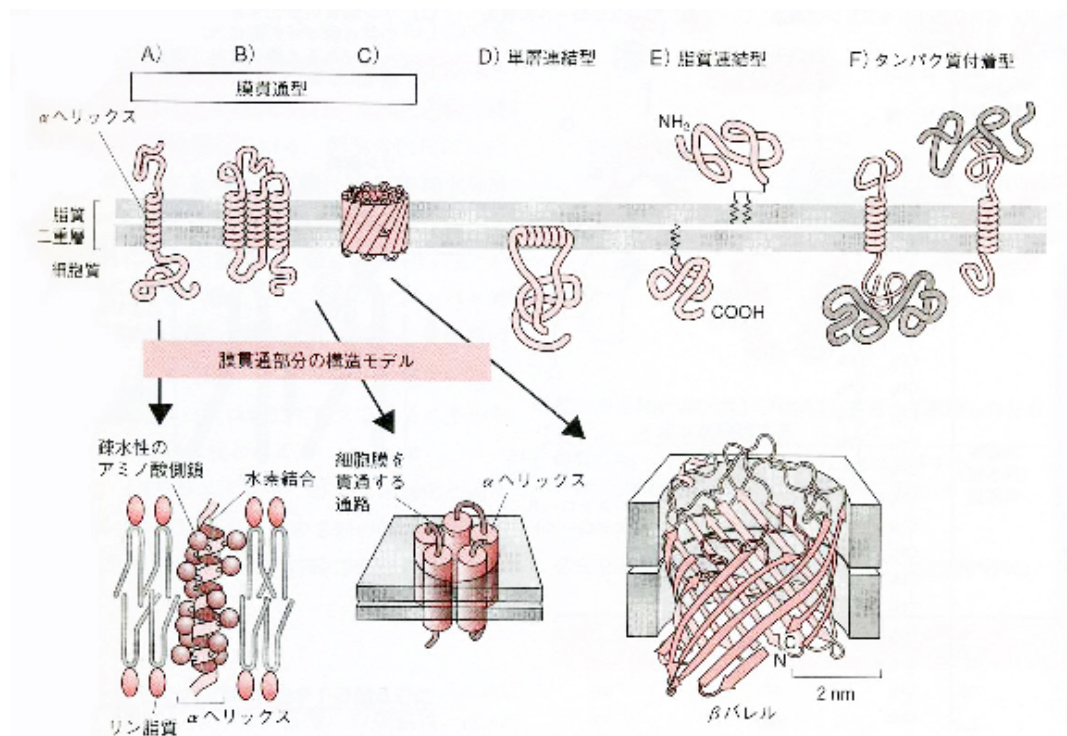


図5-3 ◆膜タンパク質はどのように膜に結合しているか

細胞膜の外側にある膜タンパク質には、オリゴ糖の鎖がついていることが多くあります。これは、細胞外液にあるタンパク質分解酵素による細胞外のタンパク質の分解を防ぐためのものですが、細胞の標識としても使われたりします。

Ⅲ 生体膜の機能

生体膜は選択的な透過性をもつバリアーとして働き、代謝物質と情報分子を選択的に輸送します。電荷をもたず分子量の小さな溶質は拡散で通過できますが、イオンや分子量の大きな溶質は通過できません。トランスポーターやチャネルと呼ばれる膜タンパク質で通過物質を制御し、濃度勾配に従う場合は自然に受動輸送されますが、逆らう場合はATPなどを使って能動輸送を行います。(図5-4)

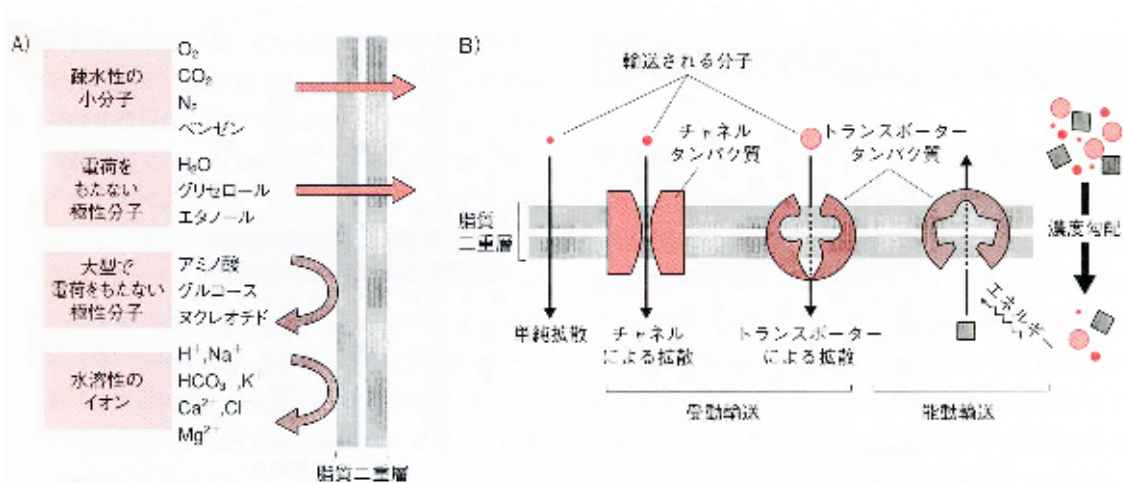


図5-4 ◆脂質二重層の細胞膜は溶質の通過にバリアーを作り、トランスポーターやチャネルで物質通過を制御する

例えば、動物細胞の内部では、 K^+ 濃度が高く Na^+ 濃度が低く保たれているのですが、 Na^+/K^+ ポンプが ATP を ADP に加水分解するエネルギーを使って、 Na^+ を細胞外に、 K^+ を細胞内に、濃度勾配に逆らって輸送しています。

細胞膜の K^+ チャネルが開いて細胞内の K^+ が外側に出るとき、電荷の分布の差異から細胞質側にマイナスの電位差（静止膜電位）が生まれますが、 K^+ の濃度勾配による駆動力と、電位勾配による駆動力がつり合うと K^+ の移動は止まります。

また、膜には受容タンパク質があり、細胞外の情報を感知し細胞内領域の構造を変化させ情報を伝達したりもします。

IV 細胞内小器官の形成と物質輸送

タンパク質のアミノ酸配列には、**選別シグナル配列**と呼ばれる部分が含まれており、これによってどの細胞内小器官に輸送されるかが決定します。この選別輸送の形式には三種類あり、一つ目が核膜孔を通しての輸送、二つ目が膜の通過装置を通っての輸送、三つ目が**輸送小胞**による輸送、と分かれています。（図 5-7）

輸送小胞を用いた輸送を小胞輸送といって、これは、輸送小胞が細胞内小器官から出芽して分離し、標的となる細胞内小器官の膜構造に融合して、小胞内に取り込んだタンパク質を輸送するというものです。

また、細胞外の物質の取り込み経路には以下の三種類があげられます。一つ目はトランスポーターやチャネルを介した直接輸送、二つ目は**エンドサイトーシス**といい、細胞膜の一部が輸送小胞として取り込まれることで、これによってエンドソームが形成されます。最後の三つ目が**ファゴサイトーシス**で、細胞膜が取り込もうとするものを包み込むようにして伸びていくというものです。（図 5-12）

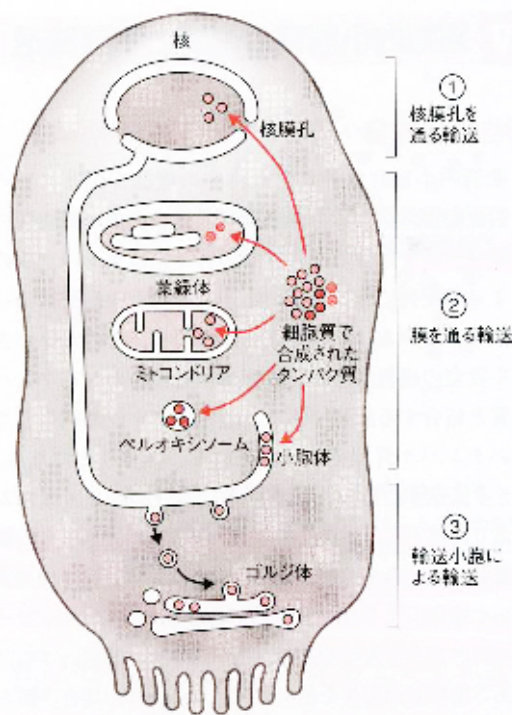


図5-7 ◆細胞内小器官へのタンパク質輸送

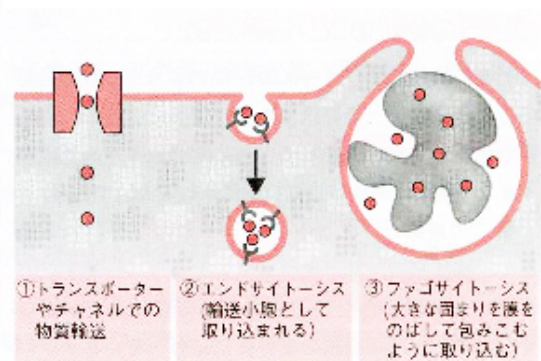


図5-12 ◆細胞外の物質取り込みの3つの経路

§ 6 細胞骨格

細胞骨格は細胞内に網目のように張り巡らされた構造物で、細胞の構造を保持する役割を持ちます。その一方で、輸送ルートともなります。物質の輸送を担当するモータータンパク質は、この細胞骨格上しか動けないからです。細胞の話というと細胞内小器官ばかりが目立ちますが、細胞骨格は非常に重要な役割を担っているのです。そんな細胞骨格とモータータンパク質が本章のテーマです。例えるなら水道管とガス管と電線で家を建てちゃった、多分そんな感じです。

とか何とか言ってますが、この章は覚えることが多い上に内容も難しいです。他の章との関連も少ないので、正直捨ててしまっても良いと思います。なお、本当は細胞骨格が動的な存在であることや、モータータンパク質の実際の移動の仕組みもポイントです。ここは DVD の方が分かりやすくまとまっているので、まとめでは省略しました。「6 章も拾いたい！」という方には + α で DVD を見ておくことをお勧めします。

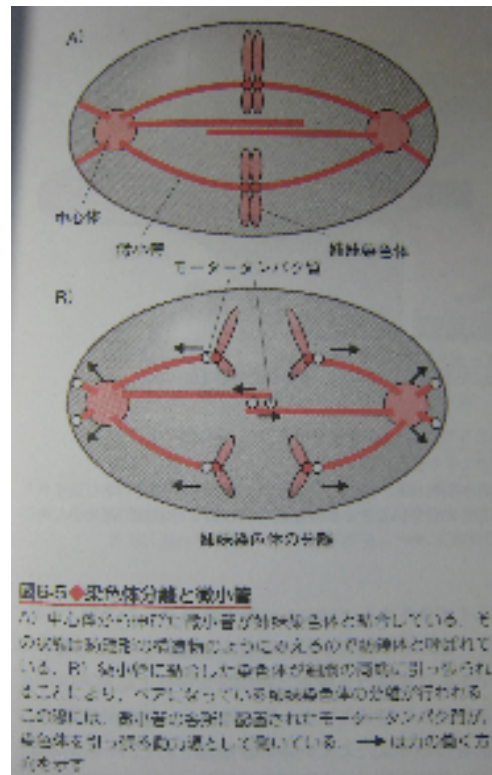
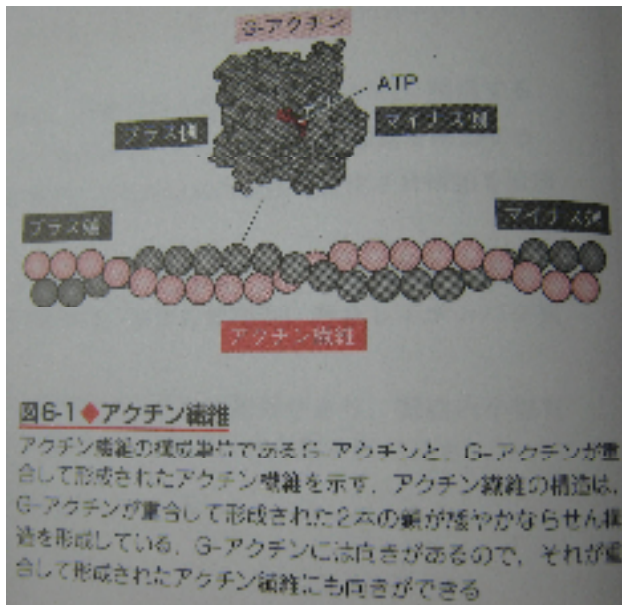
§ 6.1 細胞骨格の種類とその分子構造

細胞骨格には**アクチン繊維**、**微小管**、**中間径繊維**の 3 種類が存在します。細胞骨格には、細胞の形態や細胞内小器官の配置を保持する構造的な役割と、他のタンパク質との相互作用により行われる機能的な役割があります。

アクチン繊維は **G-アクチン** というタンパク質が基本単位となって構成されています。G-アクチンはプラス側とマイナス側があるので、この重合体であるアクチン繊維にもプラス端とマイナス端があります。アクチン繊維は網の目構造を形成することによって、筋細胞の収縮装置、細胞膜の安定化や膜タンパク質の保持といった役割を果たしています。

微小管は **α -チューブリン** と **β -チューブリン** がペアになった二量体が基本単位となって構成されています。微小管は、この二量体が重合して形成される細長い繊維状の構造物です。アクチン繊維と同様にプラス端とマイナス端があります。細胞内には微小管の重合の起点となる構造が 1 つあり、これを中心体と言います。微小管の役割の 1 つは、細胞分裂の際の染色体の分離です。細胞分裂の前に中心体は 2 つに分かれ、それらから伸びる微小管が染色体と結合して紡錘体を形成します。そして微小管が染色体を両側に引っ張ることによって、染色体の分離が行われます。このとき、モータータンパク質（第 3 節で解説）が力を発揮します。

中間径繊維はアクチン繊維と微小管の中間の直径であることから、そう呼ばれています。やはり基本単位となるタンパク質が重合したものですが、プラス端やマイナス端のような向きはありません。中間径繊維は複雑な網目構造を形成し安定に存在するので、表皮細胞や筋肉細胞のような物理的に力のかかる細胞に多く分布しています。



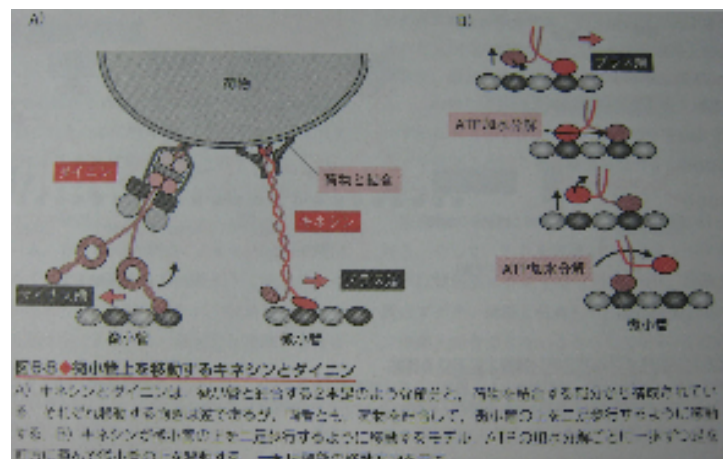
§ 6.2 細胞骨格の動的な変化

例えば移動中の細胞は、その先端部でアクチン繊維の再構築が活発に行われています。逆に後端部では分解が行われているので、分解されたアクチン繊維は先端部に輸送され再構築の材料として利用されます。

§ 6.3 モータータンパク質

細胞内では頻繁に物質の輸送が行われていますが、その運び屋を**モータータンパク質**と言います。モータータンパク質には、微小管の上を移動する**キネシン**と**ダイニン**、そしてアクチン繊維の上を移動する**ミオシン**の3つのグループがあります。

キネシンには頭部と呼ばれる構造と尾部と呼ばれる構造から構成されています。頭部はATP分解酵素でもあり、ATPを分解して得たエネルギーをもとに、微小管上をプラス端に向かって二足歩行するように移動します。尾部には小胞体やミトコンドリアといった荷物を結合して運搬します。



ダイニンはキネシンよりも複雑で大きな分子ですが、その移動と運搬の方法はキネシンとほぼ同じです。ただし、移動は微小管上をマイナス端に向かって進むという違いがあります。ダイニンは繊毛や鞭毛の運動にも関わっています。

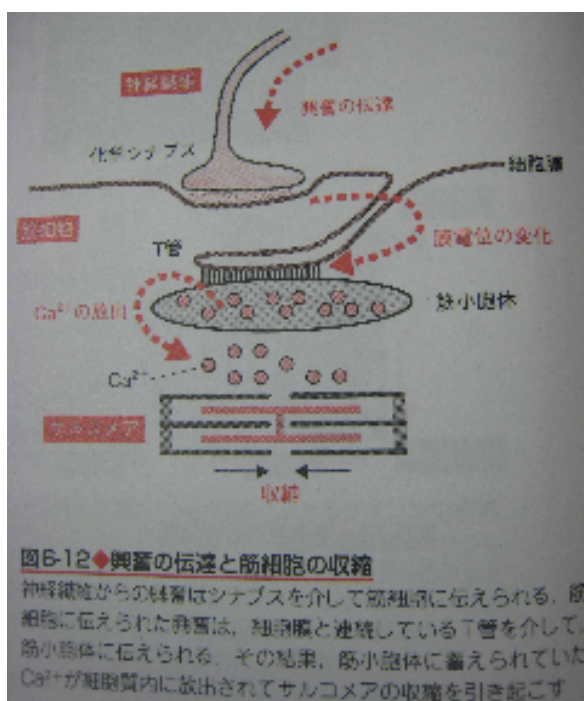
ミオシンには多くの種類があり、物質の運搬だけでなく、筋細胞の収縮装置となるものもあります。やはり移動と運搬の方法はキネシンとほぼ同じです。

§ 6.4 筋細胞の収縮

筋細胞には収縮を専門に行うために特殊化した構造の収縮装置が存在しており、これは**サルコメア**と呼ばれる基本単位から構成されています。サルコメアはミオシンの重合体である太いミオシン繊維と細いアクチン繊維から成っており、これらの相互作用により強い収縮力を発揮できるようになっています。

筋細胞のアクチン繊維には調節タンパク質が結合しています。この状態では筋細胞は収縮することができませんが、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇して調節タンパク質にカルシウムイオンが結合すると、調節タンパク質の構造が変化して筋細胞は収縮できるようになります。従って、カルシウムイオンが筋肉の収縮という神経細胞からの指令を伝達していることになります。

この過程を詳しく見てみます。神経からの興奮はまず神経細胞と筋細胞との化学シナプスを介して筋細胞に伝えられます。すると神経細胞から化学伝達物質が放出され、筋細胞のイオンチャネルが開かれます。これにより筋細胞の膜電位が変化し、その変化は筋細胞内の筋小胞体に伝えられます。その結果、筋小胞体に蓄えられていたカルシウムイオンが細胞内に放出され、筋細胞の収縮が始まるのです。



§ 6.5 細胞内の物質輸送

モータータンパク質は基本的に微小管のような細胞骨格の上しか移動できません。そのため物質輸送が頻繁に行われる経路には、よく発達した微小管の束が存在しています。この上をキネシンやダイニンが荷物を結合して往来するのです。このような発達した経路には、神経細胞の軸索内の輸送ルート、小胞体からゴルジ体を経て細胞膜に至る分泌経路、エンドサイトーシス（物質の取り込み）の経路等があります。

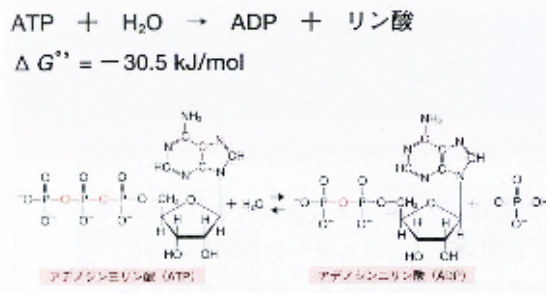
7 章 代謝

I 細胞活動と熱力学：代謝の意義

生物の活動を支える生化学的過程を**代謝**と呼び、代謝は非平衡的なエネルギーの流れによって細胞活動のエネルギーを獲得するエネルギー代謝と、生体物質の合成と分解・相互変換を行う物質代謝の二つに分けられます。代謝は生体触媒である酵素によって担われています。

II 自由エネルギー変化と生体エネルギー通過としての ATP

エネルギーは**ATP**の形でやりとりされます。ATPは、アデニンという核酸塩基とリボースと三個のリン酸からなる物質で、エネルギー通貨とも呼ばれ、エネルギーが必要な時には加水分解により ATP から ADP へと変化します。

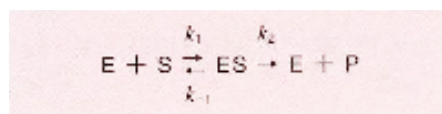


III 酵素

通常、酵素はタンパク質でできていますが、そのほかに補欠分子族を含む場合もあり、代表的な補欠分子族にはヘムや NAD⁺などの**補酵素**があります。

酵素は**基質特異性**と**反応特異性**を持ち、結合する基質と触媒する反応は特異的に決まっています。この酵素の高い特異性は、酵素の高次構造によるもので、酵素の**活性中心**が特定の基質と特によく結合するような形になっているからです。また、酵素には活性に最適な pH や最適温度が存在します。

基質 S の濃度を [S] とすると、[S] に関して反応速度は飽和します。これは、基質分子がいくらたくさんあっても、触媒の基質結合部位には限りがあるので飽和現象が起こるからです。また、酵素反応速度論では次のような簡単な酵素反応に対して、一般に Michaelis-Menten の式が当てはまります。ただし、 k_m は $k_m = (k_{-1} + k_2)/k_1$ で定義されます。



$$V = \frac{V_{max}}{1 + K_m/[S]}$$

K_m は酵素と基質の親和性を示す指標 (K_m が小さいほど親和性大) として利用されます。また、この式は酵素反応の阻害剤の分類にも利用されます。例えば、**拮抗阻害剤**についてみると、これは基質とよく似た構造を持ち、酵素の基質結合部位に結合するけれど酵素反応を受けない物質のことですが、阻害剤の添加によって、みかけの K_m は大きくなるけれど V_{max} は変わりません。

IV 基本的な代謝の流れ (図 7-3)

細胞内の基本的な代謝の流れは以下の三段階からなります。

- ① タンパク質、多糖類、複合脂質などの複合的な物質は、それぞれ構成単位であるアミノ酸、単糖、脂肪酸に分解されます。また、この過程ではそれぞれの代謝系は独立です。
- ② 糖や脂質は、中間代謝物質を介してさらに単純な基本代謝物質との間で変換が行われます。
- ③ 基本代謝物質は、相互に変換されます。

この図をエネルギー面からみると、①の過程では自由エネルギー変化 (ΔG°) が負なので、単に加水分解によって反応が進行しますが、逆に複合的な物質を合成するには、エネルギーを加えて活性化物質を作る必要があります。一般に、代謝の物質変換は双方向で行われますが、一つの反応の ΔG° が負の場合、もう一方の反応は、ATP の加水分解などの ΔG° が大きな負値である反応と共役させて、反応全体の ΔG° を負にする必要があります。(図の \longrightarrow)

ΔG° が負の場合は、加水分解で反応を進める場合と (図の \longrightarrow)、ATP の合成などと共役させてエネルギーを取り出す場合 (図の \longrightarrow) があり、このような ATP 合成を「**基質レベルのリン酸化**」といいます。

また、糖と脂肪酸では、全体としてエネルギーが不足しないように、一部分については分解だけを行ってエネルギーを獲得しているので、解糖系や β 酸化はエネルギー獲得系として説明されることがよくあります。

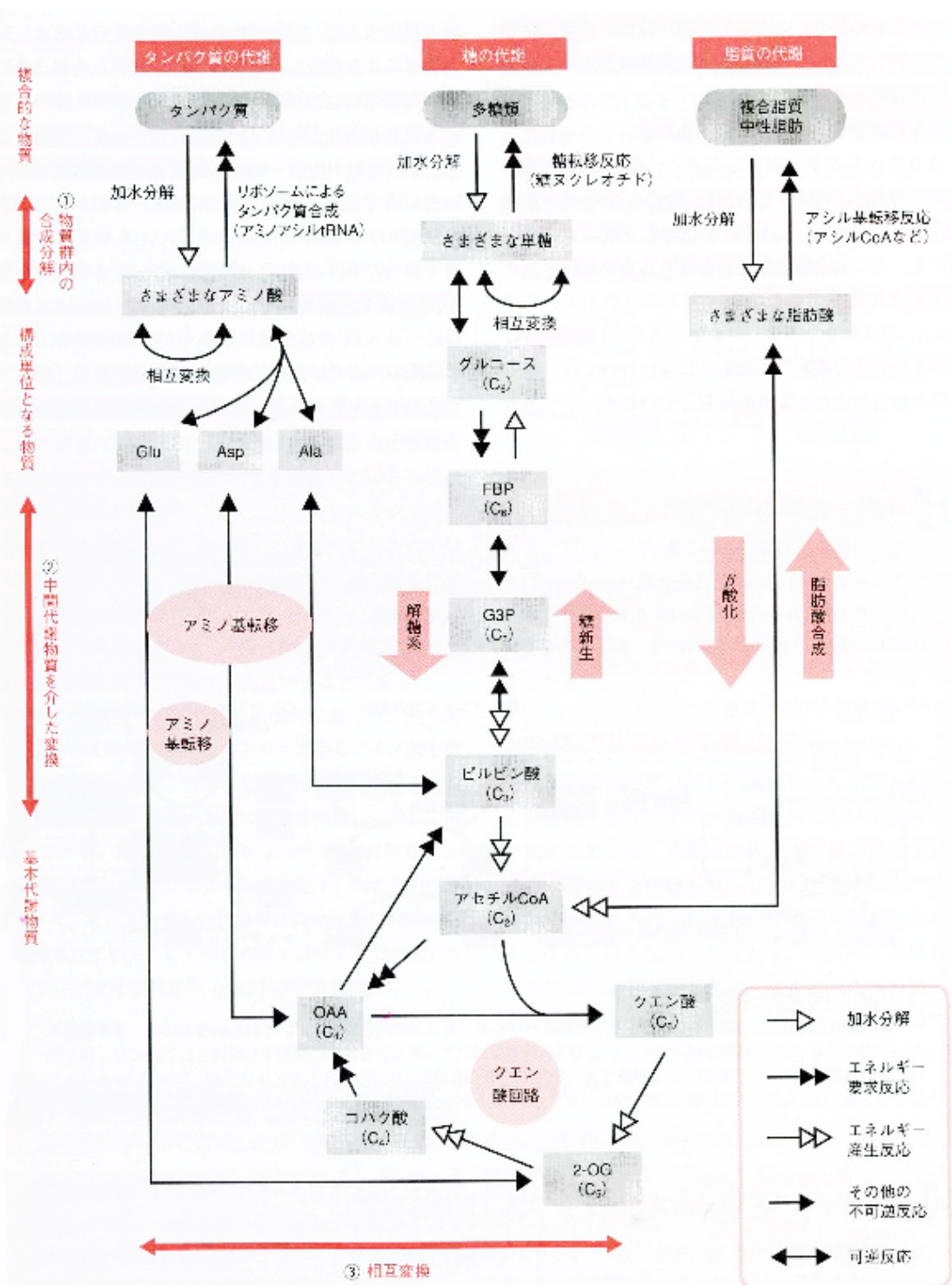


図 7-3 ◆ 基本代謝経路の概略図

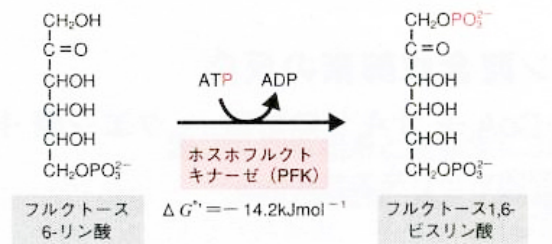
Glu: グルタミン酸, Asp: アスパラギン酸, Ala: アラニン, FBP: フルクトース 1,6-ビスリン酸, G3P: グリセルアルデヒド 3-リン酸, QAA: オキサロ酢酸, 2-OG: 2-オキソグルタル酸

V 代謝の基本反応

ここでは、代表的な基本的酵素反応のパターンを説明します。

○ リン酸化反応（キナーゼ）

- ・リン酸エステル結合の生成反応で、ホスホフルクトキナーゼの反応



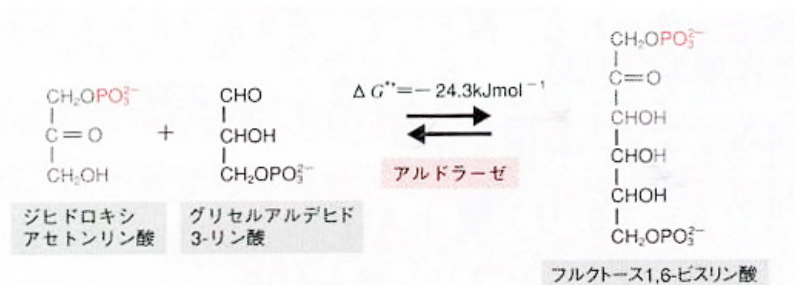
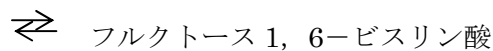
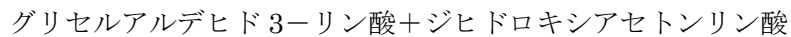
○ 脱リン酸化反応（ホスファターゼ）

- ・フルクトース 1, 6 ビスホスファターゼの反応

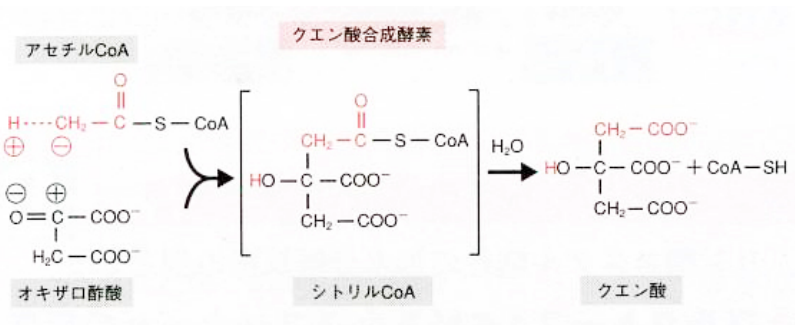
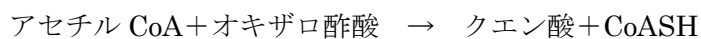


○ C-C 結合の生成・切断反応

- ・アルドラーゼの反応



- ・クエン酸合成酵素の反応



○ 脱水素反応

NAD⁺や NADP⁺が有機化合物から二個の水素原子を受け取って還元される反応で、有機化合物が酸化により自由エネルギーを失っていく過程で、還元力を NADH や NADPH の形で保存します。例として、以下のようなものがあります。

- ・ ピルビン酸脱水素酵素の反応



VI エネルギー生産系

代謝経路の中でも、**解糖系**と**クエン酸回路**（トリカルボン酸サイクル）は重要なので、図 7-3 の中央と下のあたりは目を通しておいってください。詳しい説明は P94 にあります。

VII 酵素活性の調節

酵素の活性は、酵素量のレベルだけでなく、代謝物質や ATP・ADP などの低分子物質（エフェクター）によって、個々の酵素分子のレベルでも調節されています。酵素の活性中心とは異なる部位にエフェクターが結合するとき、これと**アロステリック部位**といって、これによる活性の調節を受ける酵素のことを**アロステリック酵素**と呼びます。

一般に、アロステリック酵素の活性は、基質濃度に対しても、エフェクター濃度に対しても S 字曲線を描きます。なぜエフェクター濃度のわずかな変化で活性が大きく変化するかというと、アロステリック酵素が多数のサブユニットからなる多量体なので、全サブユニットが協調的に構造変化を起こすからです。（図 7-5）

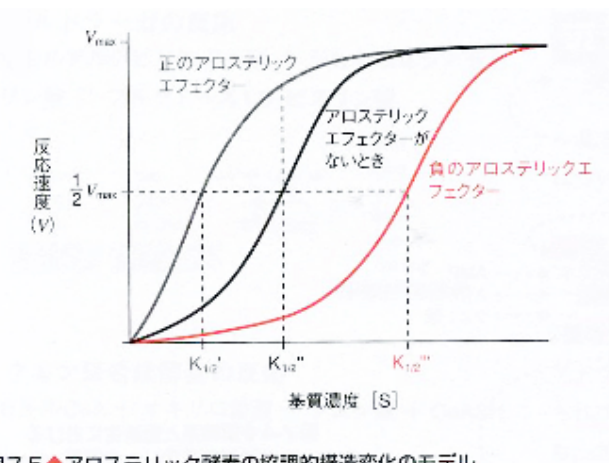


図 7-5 ◆アロステリック酵素の協調的構造変化のモデル

リン酸化のように、酵素分子自体が修飾を受けて活性が調節されることもあります。リン酸化酵素は、それ自体がリン酸化による制御を受けることにより、多段階のリン酸化**カスケード**（滝という意味で一挙に反応が進むこと）ができる場合があります。また、カスケードはわずかな入力を多段階で増幅していく効果ももっています。

代謝は、一般に、最終産物を作りすぎたらその代謝経路を止めるという**フィードバック**によって制御されています。

§ 8 エネルギー

細胞は動的平衡状態にあります。細胞が新たに行動を起こすには動的平衡を崩さなければいけません。その原動力となるのがエネルギーです。生物はエネルギーを ATP や H^+ の濃度勾配という共通の形態で蓄えています。本章では、第 7 章の基質レベルのリン酸化に続き、酸化的リン酸化と光リン酸化という 2 つのエネルギー生産経路を詳しく見ていきます。

この章は難しい物質名と反応のオンパレードで、特に光合成のところは出題しにくいように思われます。捨てるとしても、第 1 節と第 8 節、第 9 節は概念的なことが中心なので読んでおくといいたいかなと思います。

§ 8.1 生体エネルギー

生体エネルギーは有機物の発酵や呼吸による分解、無機物を利用した呼吸、光エネルギーを利用した光合成などにより取り出され、**ATP** などの高エネルギーリン酸結合や **H^+ の濃度勾配** という形態に規格化されます。うどんであれ太陽光であれ、細胞は ATP や H^+ の濃度勾配という限られた一定の方法でエネルギーを保存するのです。

ところで、細胞は内部を常に一定の状態に保っています (**動的平衡**)。しかし、もし全てが動的平衡状態に達してしまっているのであれば、外部からの刺激が無い限り細胞は何もできないことになってしまいます。従って、新たな反応を起こす、つまり動的平衡を崩すためには、細胞が自分でエネルギーを投入する必要があります。これは、細胞は平衡から外れた高エネルギー状態を常に保持する必要があるということです。この高エネルギー状態こそが、ATP や H^+ の濃度勾配として蓄えられた生体エネルギーなのです。

§ 8.2 呼吸鎖と酸化的リン酸化の概略

第 7 章で学んだように、グルコースは解糖系とクエン酸回路によって二酸化炭素と水素 ($NADH$, $FADH_2$) に完全に分解されます。その過程では ATP はグルコース 1 分子あたりわずか 4 分子しか生成しません。しかし、その過程で生じた $NADH$ と $FADH_2$ は酸素により完全に酸化され、水分子になる一連の反応に共役して合計 38 分子もの ATP が生成します。この $NADH$ や $FADH_2$ を起点とする一連の酸化還元反応を**呼吸鎖**と言い、これに共役して ATP を合成する仕組みを**酸化的リン酸化**と言います。

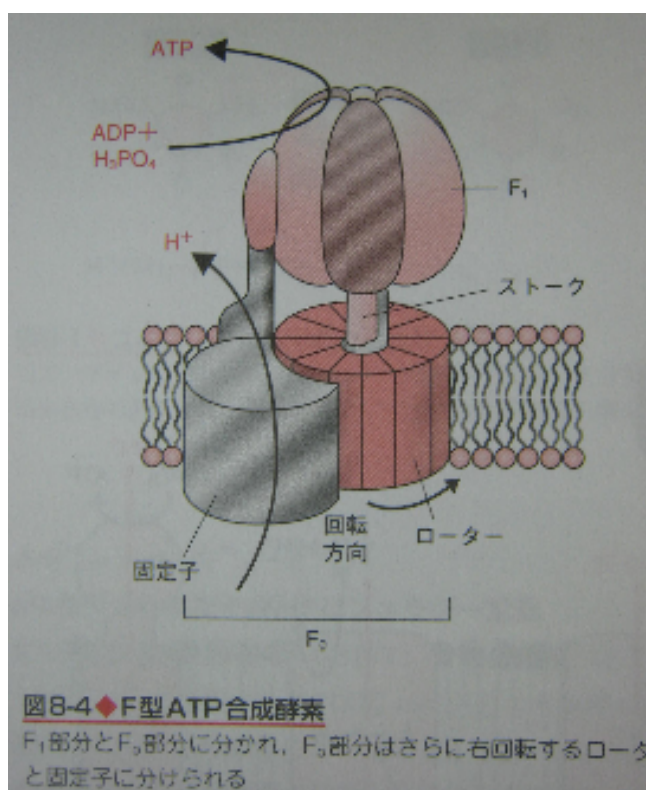
§ 8.3 酸化還元反応と呼吸鎖

酸化還元反応とは 2 つの物質間の電子の授受で、補酵素によって仲介されています。細胞内では異なる反応であっても共通の補酵素が使われていることが多いので、共通の補酵素を介して酸化還元の酵素反応を呼吸鎖に集約することで、共通の仕組みで効率良くエネルギーを取り出すことができます。

ミトコンドリアはグルコースだけでなく NADH や FADH_2 もエネルギー生産に利用できるため、ミトコンドリアの呼吸鎖はエネルギー生産の中心となっています。

§ 8.4 ATP 合成酵素

酸化還元反応によりエネルギーは H^+ の濃度勾配に変換されますが、このエネルギーを利用して ATP を合成するのが **F 型 ATP 合成酵素** です。この酵素は H^+ 輸送に共役して図のローターとストークが回転し、そのエネルギーを用いて F_1 部分で ATP を合成しています。



§ 8.5 光合成の概要

光合成の反応は、光エネルギーを吸収し化学エネルギーに変換して ATP と還元力を生産する**明反応**と、これらを用いて二酸化炭素を有機物として固定する**暗反応**に分かれています。

§ 8.6 光エネルギーの吸収

光エネルギーは**アンテナ色素**によって吸収・伝達され、最終的に**光化学反応中心**において電子が飛び出し、電子伝達を駆動します。アンテナ色素は高効率で光化学反応中心にエネルギーを引き渡す必要があるため、アンテナ色素は近接しており、タンパク質に組み込まれた状態で集積しています。

§ 8.7 光化学反応と電子伝達

アンテナ色素によって光化学反応中心にエネルギーが引き渡されると、電子が飛び出します。これが電子伝達を駆動し、 H^+ の濃度勾配をつくり、これをもとに ATP と NADPH を合成します。この電子伝達の仕組みはミトコンドリアによる呼吸とよく似ており、共通のエネルギー代謝の仕組みから進化してきたと考えられています。

§ 8.8 暗反応：炭酸固定反応

光合成の炭酸固定反応は**カルビン回路**と呼ばれ、3つの反応群に分かれています。特に1つ目の反応では**ルビスコ**という酵素が触媒して、二酸化炭素から2分子のホスホグリセリン酸を合成します。光合成の炭酸固定反応の大きな特徴は、ルビスコの特異な性質にあります。ルビスコはカルボキシラーゼとオキシゲナーゼの両方の活性を持っています。そのため本来の目的である CO_2 の代わりに O_2 を取り込んでしまい、物質を無駄に消費してしまうことがあります。また触媒としての効率も非常に悪く、前後の別の反応の触媒と比べて数百倍もの量のルビスコが必要です。そのため、ルビスコは地球上で最も多いタンパク質となっています。このような非効率なルビスコの特性は、光合成生物が出現した当時の原始地球では酸素が存在せず、二酸化炭素濃度が非常に高かったことを反映していると考えられています。

§ 8.9 C4 光合成

前節で見たように、カルビン回路では二酸化炭素はまず炭素数3のホスホグリセリン酸に固定されます。一方、炭素数4のリンゴ酸やアスパラギン酸に固定する植物も知られています。前者を**C3植物**と言いイネや樹木が、後者を**C4植物**と言いトウモロコシが含まれます。

C4植物は少し回りくどい経路で ATP を余分に消費して光合成をしています。しかし細胞外の二酸化炭素濃度が低くても、ルビスコによる非効率なオキシゲナーゼ活性を示さず、効率的に光合成ができるというメリットがあります。現在のような非常に低い二酸化炭素濃度は、C4植物が大繁栄した結果によるものだと考えられています。また、C4光合成の応用は作物の生産性向上を目指して詳しく研究されています。

§ 8.10 ミトコンドリアと葉緑体のトポロジー

ミトコンドリアと葉緑体の起源は、ある種の真正細菌が真核生物に細胞内共生したことだと考えられています。実際、ミトコンドリアと葉緑体は二重膜で囲まれています。ミトコンドリアと葉緑体の電子伝達経路を比較すると、トポロジー的に等しいらしいです。

9 章 シグナル伝達と細胞の増殖

I シグナル伝達

生物は外界の物理的、科学的刺激に対応してさまざまな適応行動をとります。特に多細胞生物では細胞間のシグナル伝達が非常に発達しています。細胞は膜表面にたくさんの**受容体タンパク質**をもっていて、ここに**シグナル分子**が特異的に結合すると、受容体は構造を変化させて、細胞内のシグナル伝達経路を介して、細胞の構造や機能を変化させます。

また、細胞間のシグナル伝達にかかわる分子を**一次メッセンジャー**、細胞内の伝達にかかわる Ca^{2+} 、cAMP などの拡散性分子を**二次メッセンジャー**と呼びます。

II 細胞内シグナル伝達

細胞内シグナル伝達には、主に三種類の代表的なメカニズムがあります。まず一つ目は、タンパク質のリン酸化と脱リン酸化です。リン酸化と脱リン酸化を行う酵素をそれぞれ**キナーゼ**、**ホスファターゼ**といいます。リン酸化によるシグナル伝達を行うにはキナーゼが活性化する必要があり、そのパターンは図のように分けられます。つまり、(a) 一次メッセンジャーによる活性化、(b) 二次メッセンジャーによる細胞内での活性化、(c) キナーゼの連鎖反応（キナーゼカスケード）の三つに分かれます。（図 9-2）

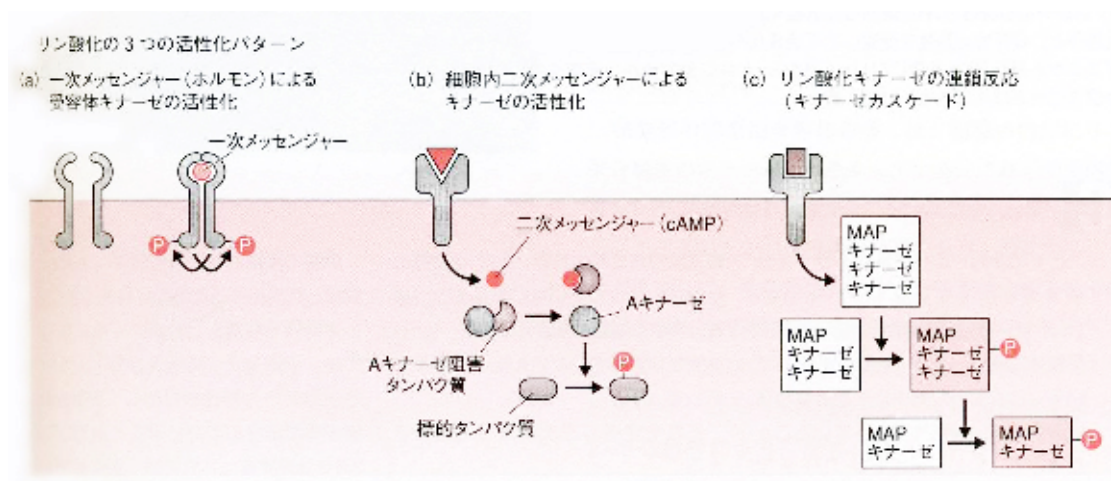


図9-2 ◆タンパク質のリン酸化によるシグナル伝達

二つ目は**Gタンパク質**による伝達です。Gタンパク質は、タンパク質にGDPまたはGTPが結合したもので、GDPが結合している不活性化とGTPが結合している活性化の間を繰り返すことで機能しています。さらに、Gタンパク質は、単量体の低分子量Gタンパク質と、 $G\alpha$ 、 $G\beta$ 、 $G\gamma$ の三つのサブユニットからなる三量体Gタンパク質に分けられ、そのサイクルは図のようになっています。（図 9-3）

そして三つ目が低分子の二次メッセンジャーによるもので、cAMP やイノシトール三リン酸や Ca^{2+} などの低分子やイオンが、細胞内を拡散して広がりシグナルを伝達します。

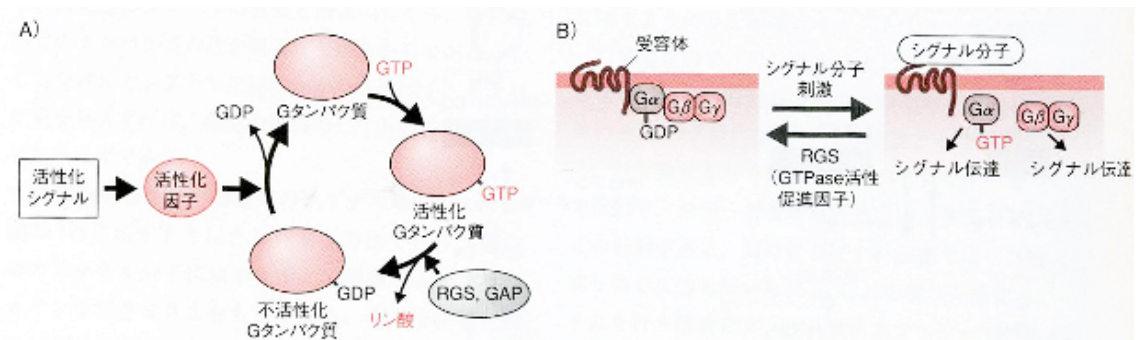


図9-3 ◆ Gタンパク質が働くサイクル

A) Gタンパク質はGTPを結合した活性化とGDPを結合した不活性化を循環する。GDPを解離して細胞質中のGTPと置き換える活性化因子と、GTPase活性を促進して不活性化へ移行させるRGSおよびGAPが存在する。B) シグナル分子が受容体に結合するとGαサブユニットがGTP結合型になり、GβやGγと共に受容体から解離する。GαサブユニットのGTPが加水分解されてGDPになると、各サブユニットは再びもとの状態に戻る

III 受容体を介した細胞内シグナル伝達経路

細胞内のシグナル伝達には、主に四つの代表的な受容体を介した経路があげられます。まず一つ目は、**酵素型受容体**です。酵素型受容体の多くは、細胞の内部にキナーゼ領域を持っていて、受容体にシグナル分子が結合すると二量体を形成してお互いをリン酸化し、その情報が細胞内部に伝わっていきます。二つ目は、**Gタンパク質共役型受容体**です。これは、ヒトの受容体の中でもっとも数が多く、ヒトゲノムには様々な情報の受容にかかわる数千種類のGタンパク質型共役受容体があります。三つ目は、**チャネル型受容体**で、シグナル分子の結合によりチャネルが開き、細胞内のイオン濃度変化がシグナルを伝達します。そして最後が**転写因子型受容体**です。脂溶性のシグナル分子は細胞膜を通過して細胞内に入り、細胞内や核内にある転写因子型受容体と結合します。また、これは核内受容体ともいいます。(図9-5)

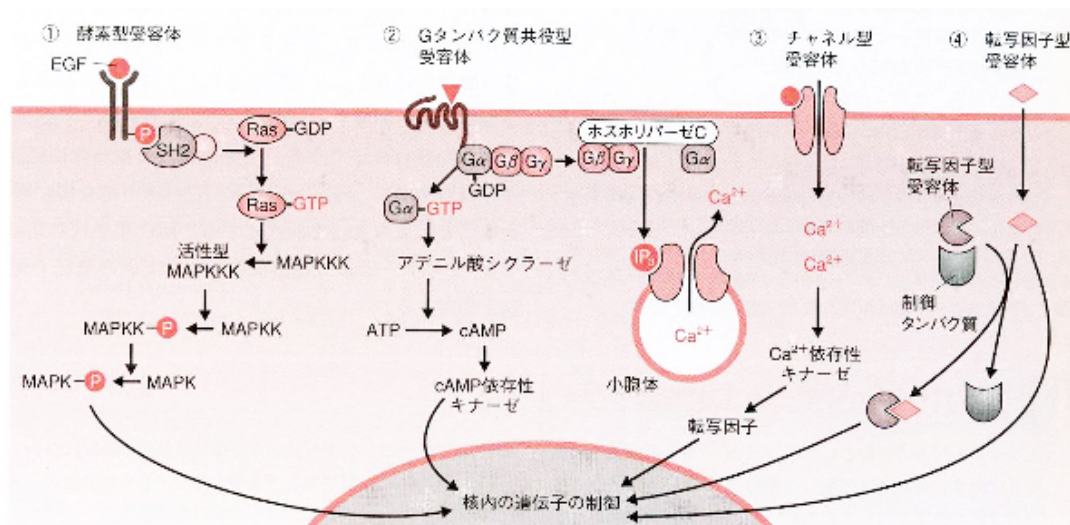
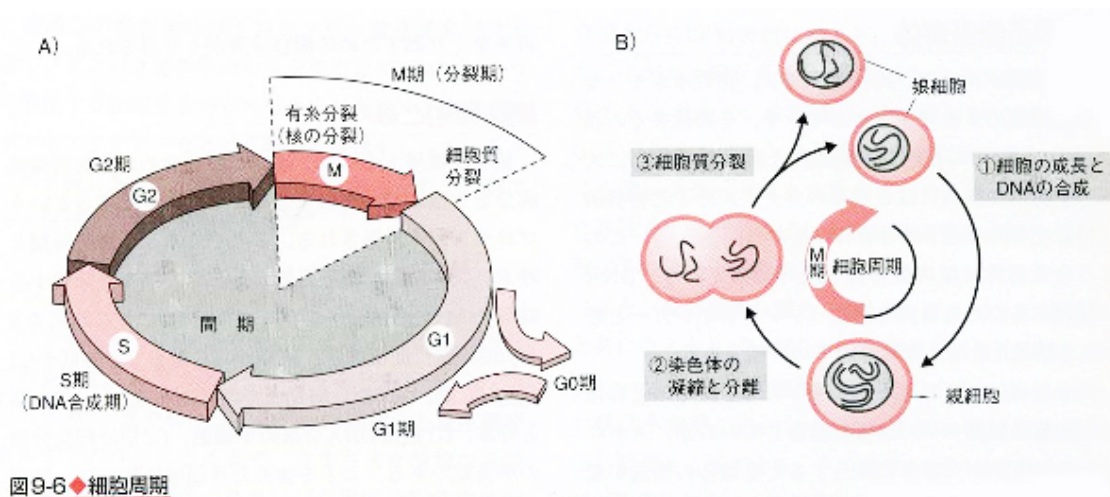


図9-5 ◆ 4つの代表的な受容体によるシグナル伝達経路

IV 細胞周期

細胞周期とは、細胞が増殖する時に遺伝情報を含めた細胞内構成成分を 2 倍にし、それを 2 個の細胞に分配するというプロセスの繰り返しのことです。細胞周期は、細胞が分裂する **M 期**、DNA を合成する **S 期**、M 期から S 期までの **G1 期**、S 期から M 期までの **G2 期**の四期に分けられます。また、多くの細胞は G1 期途中で細胞周期を停止していて、この間を **G0 期**と呼びます。（図 9-6）

多くの場合、娘細胞への分裂は対称分裂ですが、非対称分裂を行う場合もあり、この結果、二つの娘細胞は同じ遺伝子を持つけれど、発現する遺伝子の種類に違いが生じ、性質の異なる細胞として維持されます。



V 細胞増殖の制御

単細胞生物は環境が許す限り最大限に増殖するのに対し、真核多細胞生物は、正の増殖シグナルと負の増殖シグナルのバランスによって細胞増殖が厳密に制御され、必要に応じて増殖するようになっています。

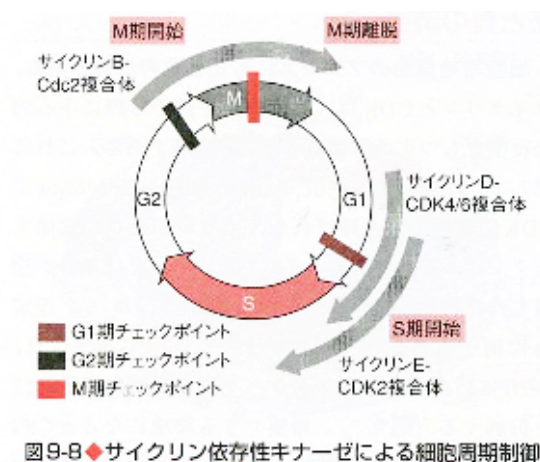
VI 細胞増殖開始のシグナル伝達

細胞増殖が開始されるためには、**CDK**（サイクリン依存性キナーゼ）と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素群と、その活性に必要な**サイクリン**と呼ばれるタンパク質群が発現して、サイクリン-CDK 複合体を作ることが必要です。

サイクリンと **CDK** は、細胞周期を進める際に重要な正の調節因子で、これに対し負の調節因子としては、**CKI**（CDK 阻害因子）やがん抑制遺伝子があります。**CKI** は **CDK** に結合して、そのリン酸化酵素活性を抑制します。また、がん抑制遺伝子としては **p53** タンパク質や **Rb** タンパク質が例に挙げられます。

サイクリンと **CDK** は、図にあるように細胞周期の各ステップで働いています。役目を終

えた後は、サイクリンは、ユビキチン化されプロテアソームという酵素で分解され、CDKは分解されたり、されなかったりします。（図 9-8）



VII 細胞周期のチェックポイント機構

細胞増殖で重要なのは、遺伝情報を正確に複製・分配することであり、これを保証するために細胞周期の各所には**チェックポイント**があります。（図 9-8）

G1 期チェックポイントでは、DNA の塩基や構造が正しいかをチェックして、損傷があるときはその修復をし、修復不能のときにはアポトーシスを誘導し、細胞死に導きます。G2 期チェックポイントでは、DNA を正確に分配するために、DNA 合成が完全に終了しているかを確認します。そして M 期チェックポイントでは、ゲノムが正確に娘細胞に分配されるように、すべての染色体に微少管が正しく結合するのを確認します。（cf. 図 6-5）

VIII がんとがん遺伝子

正常な組織では G0 期にある細胞の割合が多いのに対して、がん細胞は G0 期に停止することができず、多くの細胞が細胞周期内にあるため、がん細胞の増殖はとても盛んです。

がん遺伝子の多くは細胞増殖のシグナル伝達経路を暴走させてしまうような変異を起こした遺伝子で、細胞増殖を抑制する遺伝子のことをがん抑制遺伝子と呼びます。ヒトの多くのがん細胞では、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の両方が変異し、増殖調節が異常になることがわかっており、細胞数の恒常性維持という重要な調節を受けることなく勝手に増殖する点で、がんの自立的増殖とも呼ばれます。

IX 細胞死のシグナル

細胞の中には、遺伝的に必ず死ぬようになっている細胞もあり、これらの細胞は、核膜が消失し、核が凝集し、細胞質に水泡が形成され、細胞体が縮小し死んでいく、というパターンを取ります。この死に方のことを**アポトーシス**とよび、アポトーシスの反応がうまく進まず死ぬべき細胞が死なないのがんの一因といわれています。

§ 10 発生と分化

多細胞生物と言えども、発生の最初期ではたった 1 つの受精卵にすぎません。ここから細胞分裂をし、胚の将来の運命を決定し、遺伝子を適切に調節して細胞を分化させる必要があります。本章では、このような複雑な仕組みがどのように実現されているかを見ていきます。

この章も難しいです。相変わらずどこが出るか推測しにくいような内容なので、広く浅く紹介しておきます。誘導作用は論述では必ず必要になる語句だと思うので、これはしっかり理解しておきましょう。

§ 10.1 卵形成

哺乳類以外の多くの動物では、一定の段階まで発生を維持するのに必要な物質を、卵細胞内にあらかじめ蓄えておく必要があります。その中には発生の初期過程において重要な役割を果たす物質も多く含まれており、これを**母性因子**と言います。母性因子は mRNA や特殊なタンパク質が主体で、発生初期の多くの重要な出来事に関与しています。

母性因子の多くは卵形成の過程で卵母細胞内に偏った分布で蓄えられます。この偏った分布は胚の向きの決定や胚細胞の運命の決定などと密接に関わっています。

§ 10.2 受精と卵割

受精は父親由来と母親由来の半分ずつの遺伝子を合わせて 1 つにするという重要な役割だけでなく、他にもいくつかの重要な役割を果たしています。例えば精子の侵入位置が将来の体の向きを決定したり、精子の侵入により卵割が開始されることなどがあります。

発生初期の細胞分裂の卵割は、G1 期と G2 期がほとんど無いために細胞周期が非常に短いです。これによって一定の細胞数まですばやく増殖することができます。

卵割の仕方には様々な様式がありますが、これには母性因子の不均等な配分が重要な役割を果たしています。受精後の割球がたどる運命は**細胞系譜**として知られています。

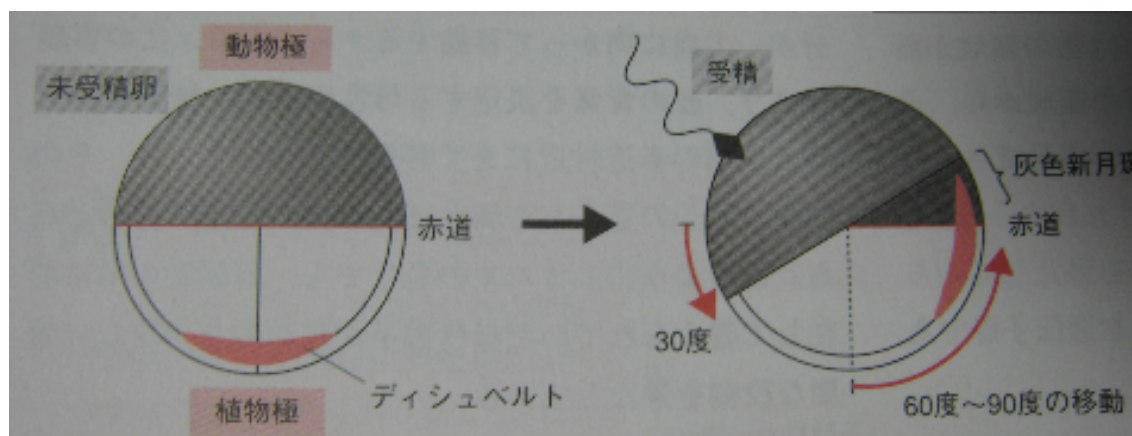
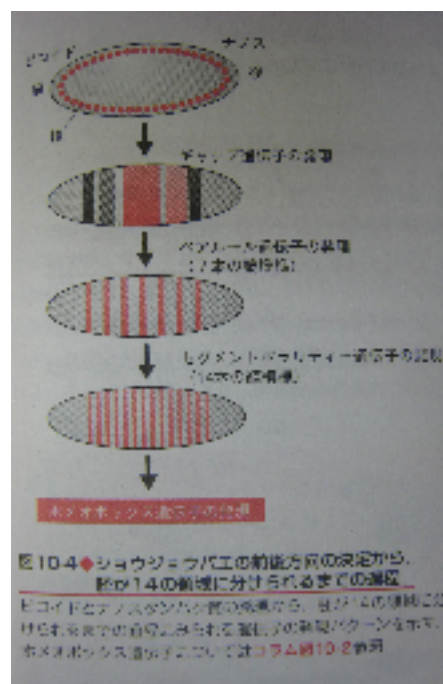
§ 10.3 胚の方向性の決定

受精後、体の向きは直ちに決定されます。これには母性因子が重要な役割を果たしています。以下ではショウジョウバエとカエルの発生過程の例を紹介します。

ショウジョウバエでは、母性因子中のビコイドとナノスと呼ばれる 2 種類のタンパク質の mRNA が卵細胞の両端に偏って蓄えられます。受精後にこれらの mRNA が翻訳されると、ビコイドとナノスの濃度勾配が形成されます。ビコイドとナノスは遺伝子発現やタンパク質合成を調節する調節因子なので、それらの濃度勾配に応じて新たな遺伝子の発現やタンパク質合成が引き起こされます。そしてギャップ遺伝子、ペアルール遺伝子、セグメントポラリティー遺伝子という遺伝子群の発現を経て、胚に 14 本の領域が形成されます。

これがショウジョウバエの 14 個の節のもとになるのです。次にこの 14 個の領域は、それぞれショウジョウバエのどの器官になるのかが決定されなければなりません、これには**ホメオボックス遺伝子**と呼ばれる遺伝子群が重要な役割を果たしています。

カエルでは、受精前の卵には**動物極**と**植物極**と呼ばれる部分の向きしか決まっています。しかし、受精すると卵細胞の細胞質の表層部分が一方向に向かって移動し、胚の背側を決定する母性因子が植物極から胚の片側の赤道付近に移動します。これにより、精子の侵入した側と反対側が将来の背側となるのです。このように、カエルでも母性因子の偏った分布が胚の向きの決定に大きな役割を果たしています。



§ 10.4 細胞分化と幹細胞

発生の過程では、1つの受精卵から分裂して分かれた胚細胞が、筋細胞、神経細胞、上皮細胞のように異なった機能を持つ細胞になります。このような現象を細胞分化と言います（第7章）。逆に、発生初期の胚細胞は、様々な種類の細胞になりうる潜在的な能力を持っています。このような細胞を**未分化細胞**と言います。私たちの体を構成する組織の中には、分化する能力を保持したままの細胞も存在します。これを**幹細胞**といい、医学的な応用が期待されています。

§ 10.5 誘導作用と形態形成運動

胚の発生過程では、隣接した他の細胞や組織に働きかけて、その将来の運命を決めるような影響を及ぼす現象がいたるところで見られます。これを**誘導作用**と言います。誘導作

用は主に分泌物質、細胞膜表面の分子、ギャップ結合などを介して相手の細胞に作用を及ぼすことによって実現されます。

体の構造が基本的な三層構造（内、中、外胚葉）から形成されている**三胚葉性**の動物では、発生の初期過程において、胚が 3 つの大まかな区域に分けられて将来の運命が決定されます。例えば内胚葉からは呼吸器官や消化器官、中胚葉からは筋組織や結合組織、外胚葉からは中枢神経系や皮膚が形成されます。ここでも、細胞間の誘導作用がはたらいています。

カエルではまず、中胚葉の誘導が起こります。胚の大まかな位置が決定されると、次に大規模な**形態形成運動**が引き起こされます。これにより**三胚葉形成**、**原腸形成**、**神経管の形成**などが行われます。特に神経管の形成は脳や脊髄を形成する重要な出来事で、**神経誘導**と言います。

§ 10.6 器官形成

三胚葉形成と並行して、それぞれの胚葉間で相互作用が起こり、器官形成が開始されます。心臓は特に早くから形成が開始され機能を発現する器官ですが、これにはいくつかの誘導物質やホメオボックス遺伝子などが関わっています。これらはヒトとショウジョウバエでよく似ており、生命発生の基本的な仕組みが進化の過程で保存されてきたことを示しています。

11章 細胞間のコミュニケーションと組織構築

I 細胞同士の接着

細胞同士を接着する分子はたくさんあり、まずはその代表例のひとつである**カドヘリン**についてみていきます。カドヘリンには、それぞれの組織特有の種類があって、同じ種類同士でしか接着しないという性質があります。また、カドヘリンは細胞接着だけでなく、遺伝子発現や細胞骨格のネットワークの構築にも影響を及ぼしています。そのため、カドヘリンの細胞内領域には、シグナル伝達のためのタンパク質のカテニンや、細胞骨格のアクチン繊維などが結合しています。この他にもカドヘリンは、**細胞選別**や**コンタクトインベンション**（接着阻害）といった現象も起こします。（図 11-2、3）

また、カドヘリン以外の細胞接着分子としては、免疫グロブリンスーパーファミリーやセレクチンなどが知られており、だいたいは膜貫通タンパク質として存在しています。（図 11-1）

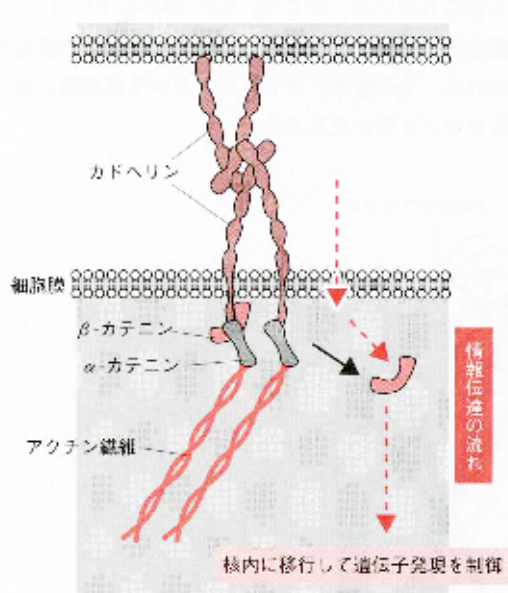


図 11-2 ◆カドヘリンの接着モデル

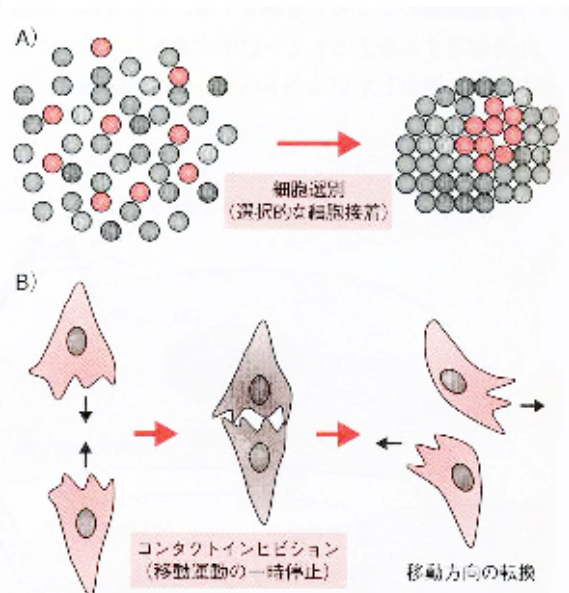


図 11-3 ◆細胞選別とコンタクトインベンション

II 細胞外基質

細胞外基質は、体の構造や細胞膜を補強する役割や、細胞に対する粘着物質やシグナル分子としての役割を果たしています。細胞外基質の代表的な存在が**コラーゲン**繊維であり、これは 3 つのアミノ酸のくり返し配列が重合して形成されたものです。また、コラーゲン繊維には、主に長い繊維状の構造を形成するタイプと、シート状の構造を形成するタイプがあります。（図 11-4）

グリコサミノグリカンは、2 糖のくり返し構造からなる分子で、長い分子構造のため粘性

を示し、ムコ多糖とも呼ばれます。グリコサミノグリカンはタンパク質と複合して、**プロテオグリカン**を形成しています。プロテオグリカンは親水性のため、この集合体は多量の水分子を保持し、細胞間隔の拡大や、外圧に対するショックアブソーバーとしての役割を果たしています。(図 11-5)

タンパク質の特定の部位のアミノ酸にオリゴ糖が付加されたものを、**糖タンパク質**といい、その多くが細胞接着分子として働いています。

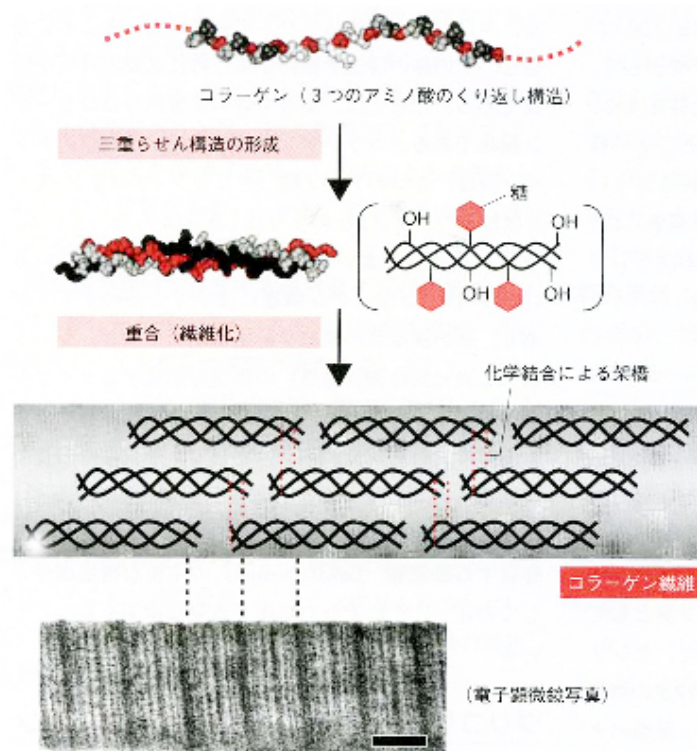
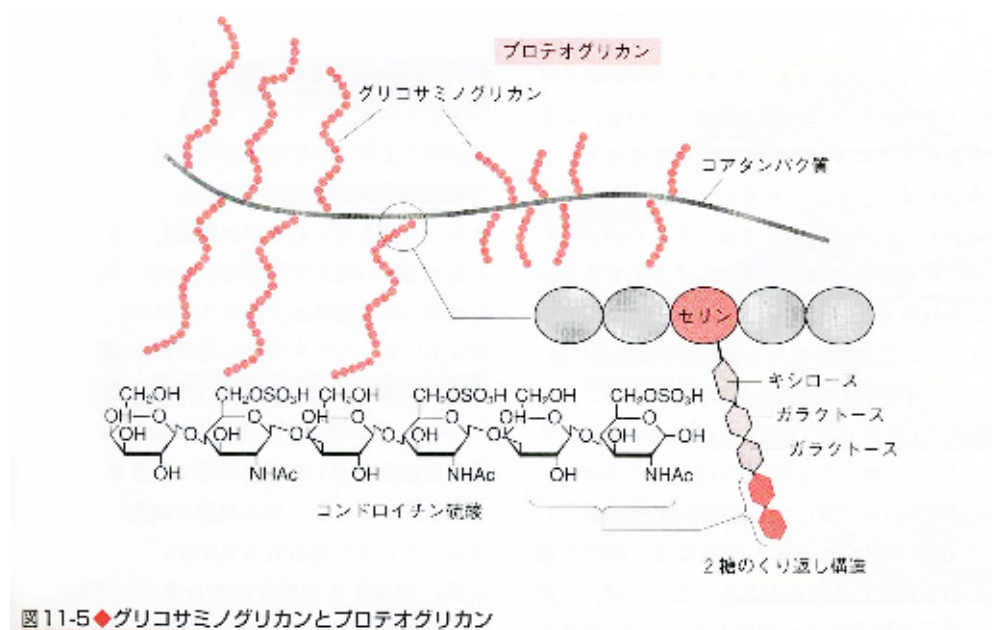


図11-4◆コラーゲン繊維

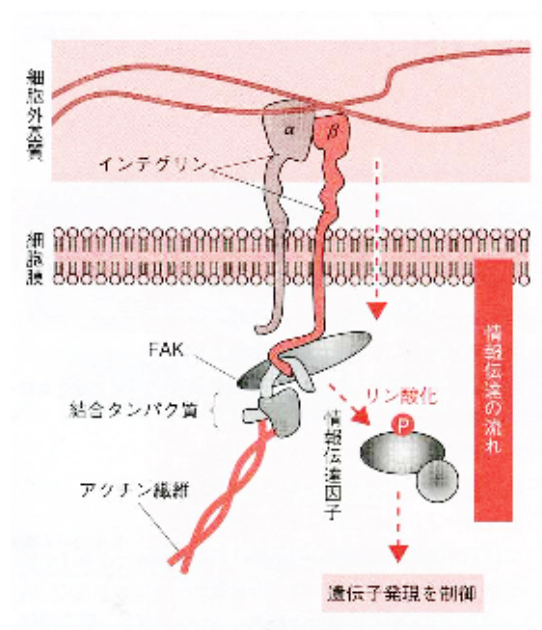
コラーゲン繊維は、基本単位となるコラーゲントランパク質が繊維状に重合して形成されたものである。コラーゲントランパク質は、アミノ酸に糖が付加された後、その3本がジスルフィド結合により連結されて、三重らせん構造が形成される。さらに、プロリンに水酸基が付加されてヒドロキシプロリンになる。その結果、ヒドロキシプロリンの水酸基と他のアミノ酸との間に水素結合が形成され、コラーゲン繊維がより強固で安定した繊維となる。この三重らせん構造が化学的に結合されることにより、太いコラーゲン繊維ができあがる。写真のバーは50nmを示す



III 細胞と細胞外基質との接着

細胞と細胞外基質との接着に関与する重要な分子の中に、**インテグリン**というタンパク質があります。これは膜貫通タンパク質であり、接着分子として働くだけでなく、外部からのシグナルを細胞内部に伝える役割も果たしています。また、内部にはカドヘリンと同様に、アクチン繊維が結合しています。(図 11-6)

インテグリンは、異なる二つのタイプ (α と β) がペアを形成した二量体で、その組み合わせのパターンも多種多様です。また、インテグリンは、細胞外基質にある特定の三つのアミノ酸配列を認識して、選択的に接着を行っています。



IV 細胞間のコミュニケーション

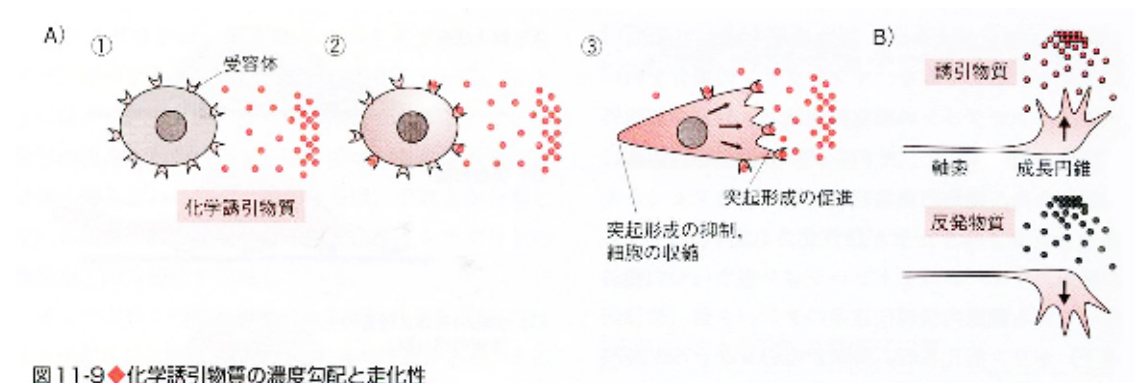
細胞膜に多数存在する細胞接着分子は、他の細胞や細胞外基質と接着することで得られる外部からのシグナルを細胞内部に伝達しています。そのため、細胞接着分子の細胞内領域には、シグナル伝達のためのタンパク質が結合しています。例えば、カドヘリンの場合はカテニンが、インテグリンの場合はフォーカルアドヒージョンキナーゼが結合しています。

細胞は、他の細胞と接着することで、相手の細胞の種類や性質を認識しています。例えば、カドヘリンなら、相手が同じ種類の細胞であることがわかります。他にも、細胞表面の糖鎖の構造変化により相手の細胞を認識することもあります。

細胞には移動運動をする性質が本来備わっていますが、細胞接着をして組織や器官を構成する細胞は自由に動き回ることができません。しかし、細胞接着が解除されて、一定の刺激が加わると移動運動を開始することがあります。

このとき、移動運動を調節する重要な物質が、拡散性の化学誘引物質や、細胞外基質にある粘着性の分子などです。例えば、細胞が方向性をもった移動運動を行うのは、細胞が目標から拡散してくる化学誘引物質の濃度を感知して、その濃度の高い側に細胞突起を形成して目標へ向かっていくからです。このような現象を一般に走化性といい、化学誘引物質を走化性因子と呼びます。(図 11-9A) また、方向性をもった移動運動はこれだけではなく、神経繊維の先端（成長円錐）が誘引物質や反発物質の作用を受けて、目標の細胞に向かって伸長し、**シナプス**を形成するといった運動もあります。(図 11-9B)

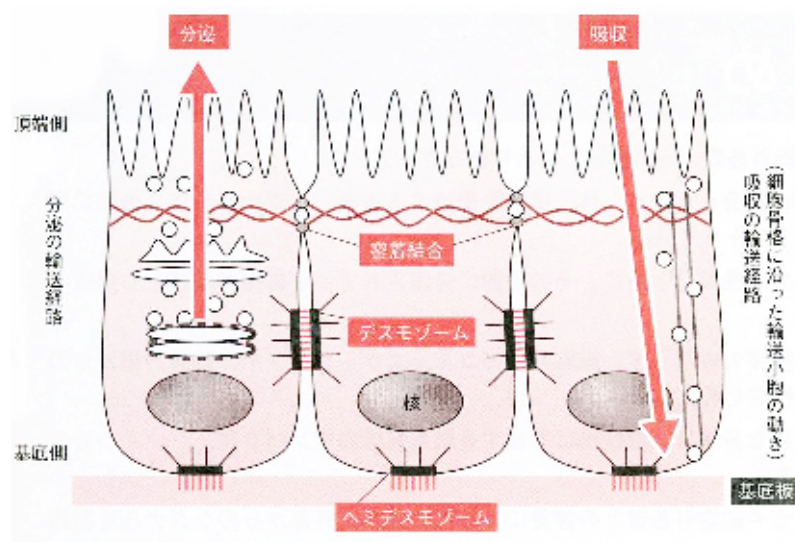
植物細胞の場合は、細胞壁があるので動物細胞のような接着をすることができないので、細胞膜同士が連続して管状の通路のような**原形質連絡**という構造をつくり、互いに連絡しています。



V 細胞構築

上皮組織は、組織構造の基本であり、細胞の向き（**細胞極性**）を持っているのが特徴です。結合部複合体と呼ばれる独特な細胞接着によりできた細胞が、シート状や管状の構造

を形成した組織で、上皮細胞には、**頂端側**、**側面側**、**基底側**の向きがあります。また、上皮組織は、2つの環境（外部環境と体内環境）を閉鎖的に隔てる不透過性の壁としての役割と、2つの環境間の物質輸送を行うという役割を持っています。そして、こうした2つの環境の仲介役としての役目を果たすために、細胞極性が形成されていて、頂端側と基底側の構造と機能が大きく異なっています。（図 11-11）



§ 12 生殖と減数分裂

体細胞分裂では基本的に遺伝子は変化しません。従って体細胞分裂だけでは多様な個体を生み出し、多様な環境に適応することはできません。そこで遺伝子を変化させ、多様性を獲得するために、生物は性や有性生殖という仕組みを生み出しました。本章では、この有性生殖の具体的な仕組みを見ていきます。

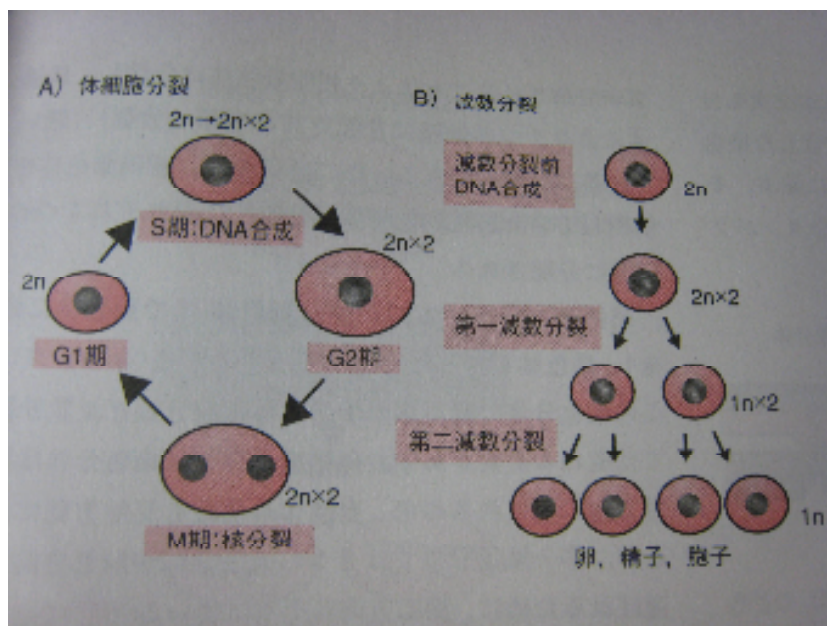
この章は他と比べると簡単なのでなるべく読んで覚えておきましょう。特に減数分裂と体細胞分裂の違いは図も含めて理解しておくと思いいます。まとめてイメージしにくければ、教科書にたくさん図があるのでそれも参照して下さい。

§ 12.1 有性生殖と無性生殖

生殖の仕組みは大きく**無性生殖**と**有性生殖**に分けられます。無性生殖は個体が分裂などによって等価な複数の個体を生み出すもので、遺伝子レベルの変化はありません。有性生殖は父親由来の一倍体の**配偶子**（精子）と母親由来の一倍体の配偶子（卵）が融合して二倍体の**接合子**（受精卵）を形成するものです。その後接合子は細胞分裂を繰り返し、新たな個体を作り出します。真核生物のゲノムは一般に二倍体なので、一倍体の配偶子を作り出すには特別な方法が必要になります。これを**減数分裂**と言います。

§ 12.2 体細胞分裂と減数分裂

体細胞分裂とは、単に二倍体の親細胞が DNA を倍に複製し、それを 2 個の娘細胞に分配するものです。一方減数分裂では、DNA を倍化するところまでは同じですが、これを 2 回の連続的な分裂により 4 個の細胞に分配します。従って、減数分裂では 4 つの一倍体の細胞が作られます。



また体細胞分裂では相同染色体は独立に行動しますが、減数分裂では相同染色体はペア（**対合**）を作ります。これにより父親と母親由来の相同染色体間で**交叉**が起き、遺伝子の組み合わせが変わります。これを**遺伝的組換え**と言います。遺伝的組換えはランダムに起こるので、多様な染色体が作られることになります。

§ 12.3 減数分裂の意義

減数分裂では、相同染色体の組み合わせと、交叉による遺伝的組換えにより膨大な組み合わせの染色体が作られます。例えばヒトの相同染色体数は 23 個なので、父親と母親由来のどちらかを選択すれば、 2^{23} 通りの相同染色体の組み合わせができます。交叉は更に多くの組み合わせを生むと考えられます。また交叉は 4 つの染色分体で独立に起こるので、それぞれ異なる染色体が作られることになります。この多様性は、多様な環境や急激な環境変化に適応する個体を生み出すのに非常に有利に働くと考えられています。このことこそが、減数分裂を選択するメリットと言えます。

§ 12.4 遺伝的組換え

遺伝的組換えは**一般的組換え**と**部位特異的組換え**が含まれ、上で挙げた減数分裂過程以外にも起きることがあります。一般的組換えは相同な DNA 配列の間で起こる組換えで、減数分裂過程での組換えはその一例です。部位特異的組換えは、短い特定の塩基配列による組換えで、同一染色体だけでなく異なる染色体上とも組換えを起こします。ある種のウイルスはこれを利用して宿主の染色体に自身の DNA を導入します。

§ 12.5 配偶子の形成

減数分裂により一倍体の細胞ができますが、次にこの細胞から配偶子を作る必要があります。例えば被子植物では、雌の一倍体細胞は更に 3 回の分裂を経て 8 個の細胞を作りだし、その内の 1 個が卵細胞となります。雄の一倍体細胞は 1 回の分裂により生殖細胞と栄養細胞に分かれ、生殖細胞はさらにもう 1 回分裂します。分裂してできた精細胞は雌の卵細胞と中央細胞にそれぞれ受精（重複受精）します。コケのような下等植物は一倍体の世代が非常に長いですが、哺乳類では一倍体世代が非常に短い期間しか存在しません。

§ 12.6 配偶子の特殊化

雄の配偶子は、雄の核を卵の細胞内に導入するという目的のために特殊化されます。例えば核以外の細胞内小器官や細胞質はできる限り排除されており、これは胚発生過程で核以外の異物が有害になるためだと考えられます。精子は核の他に、運動装置となるミトコンドリアと鞭毛、卵の膜を通過するための加水分解酵素を含む**先体胞**を持っています。

卵もまた特殊化しています。まず卵は大きく、受精後の胚発生に必要な養分や細胞内小器官、タンパク質合成装置などを溜め込んでいます。次に外側に**透明帯**を持ち、卵を保護

したり同生物種の精子しか通さない特異的な障壁として働いています。

§ 12.7 受精

雌性配偶子と雄性配偶子の融合を**受精**と言います。受精が種特異的に多受精せず正しく行われるためには、雄と雌の細胞間の緊密な相互作用が必要となります。

活性化した精子は卵表面に近づくと、先体胞中の加水分解酵素を卵の透明体に放出して透明体を分解します。次に卵と精子の細胞膜が融合し、精子の核が卵に入ります。これにより卵が活性化され、透明体の性質が変わり、他の精子が侵入できないようになります。ある種の生物では精子によらずとも卵が活性化されることがありますが、このような発生は**単為発生**と呼ばれます。最後に雄性核と雌性核が融合すると二倍体の細胞に戻り、卵割を繰り返して個体発生を進めることになります。

§ 12.8 種と性

多様な環境に適応する多様な生物が生まれるには、遺伝子を改変しながら進化する必要があります。有性生殖は、それを実現する 1 つの仕組みです。有性生殖により種内の多様な個体との間で遺伝子の混合が可能となり、遺伝子組換えが可能となったのです。

これでシケプリは終了です。お疲れ様でした。

…えっ、もしかして多様性という言葉聞いて第 1 章が気になりましたか？

そういう方はまた 2 周目、3 周目ぐらい巡ってきて下さい。

時間が無い人も、教科書のまとめをおさらい的に読んでみるのも良いと思います。

それでは、よい秋休みを！

2008 年 8 月 22 日 シケたい