

4/10 (金)

質問etc → amasaki@mail.ecc.u-tokyo

1章 生物の多様性と一様性

・生物の分類

・細胞説 ... 細胞が単位?

多様性は無視

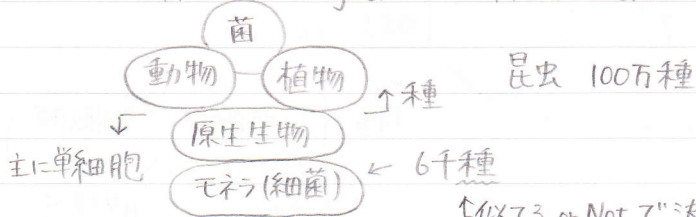
生物の多様性 3つの視点

- ① 種の多様性 → 一般イメージ
- ② 遺伝子の多様性
- ③ 生態系(環境)の多様性

種の多様性 とは? → 有性生殖が前提 ⇨ 多細胞生物

⇨ 単細胞生物は種とみなされない!

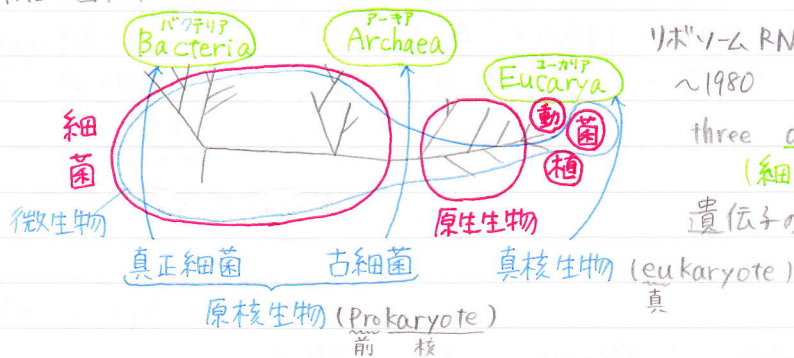
五界説 five kingdoms (ホイットakerが説いた)



↑似てる or Not で決まる!

人間にとって意味のあるものだけ定義された 人間中心の世界

P.13 図1-1



リボソーム RNA の配列の類似性を図式化

~1980 C. Woese

three domain 説

(細胞の多様性)

遺伝子の多様性を意味

微生物とは... 動物と植物の補集合

Prokaryote = bacteria → 狭義 bacteria → Bacteria

↳ この中に少し異なる archae bacteria が存在する (1977. C. Woese)

古い 細菌

eukaryote → Eucarya

Archaea

1/10 (金)

バクテリア \downarrow 0.5 μm 20倍
真核細胞 10 μm
体積にして約10000倍

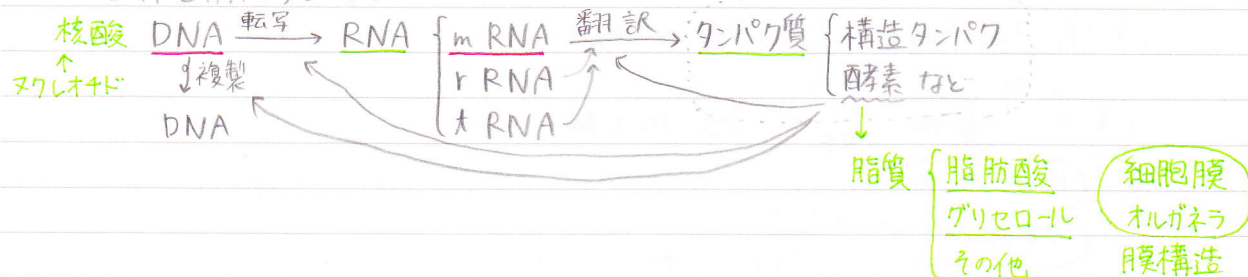
「真核生物の補集合 補集合の多様性は無視される」

細胞 { 原核細胞 (核がない、オルガネラがない)
真核 "

多様性 ... グループ分け (=種) が必要
グループの数 が必要
各グループの構成の個体数 が必要

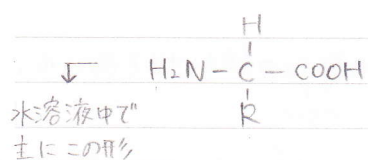
生体を構成する分子

細胞機能



1/11 (金)

アミノ酸



R=H グリシン

R≠H 19種のアミノ酸 (天然主要)

D型と L型 天然タンパク質

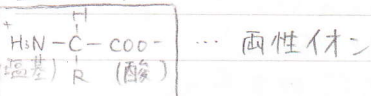
*タンパク質を書く時

左にアミ基 (N末端)

右にカルボキシル基 (C末端)

をもってくる!!

(生合成の方向 \rightarrow
化学合成の方向 \leftarrow)



脂質

脂族长酸

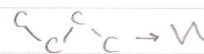


ステアリン酸 C18



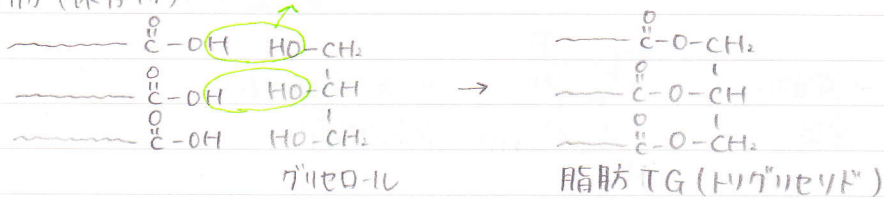
オレイン酸

\uparrow 二重結合が入ると分子が かさばる

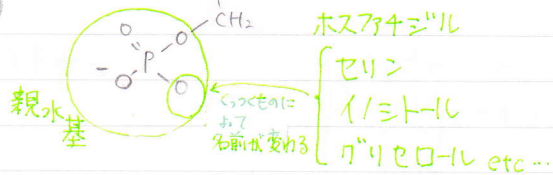
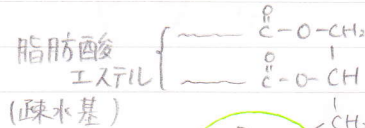


4/17(金)

脂肪 (保存用)



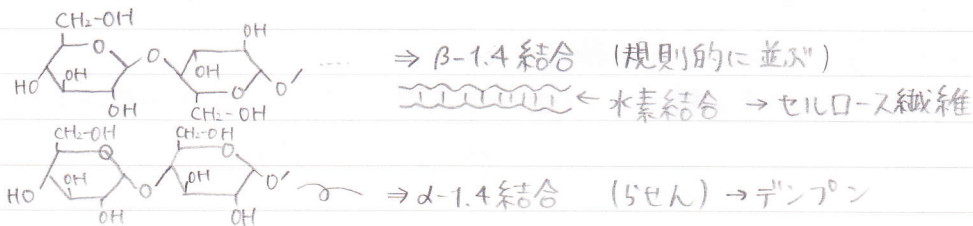
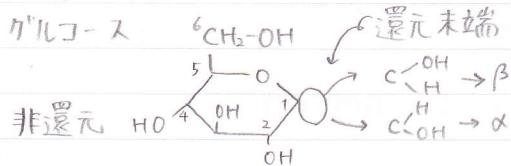
リン脂質 (細胞膜構成)



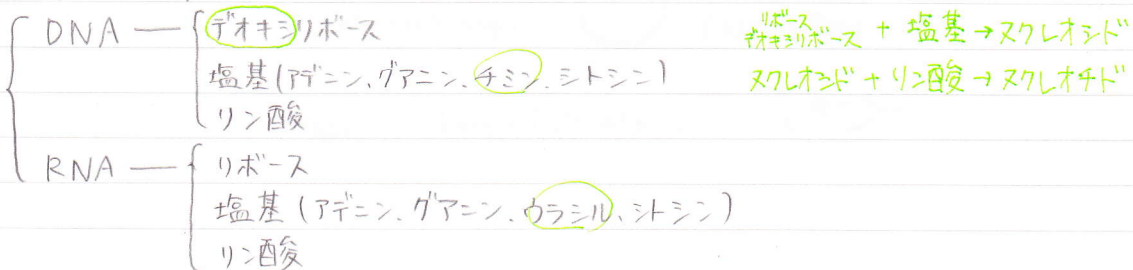
脂肪酸に

{ 二重結合少ない → 強い結合 → 硬い膜
 " 多い → 弱い結合 → 柔らかい膜

糖



DNA と RNA

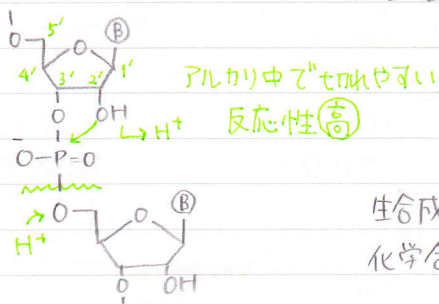
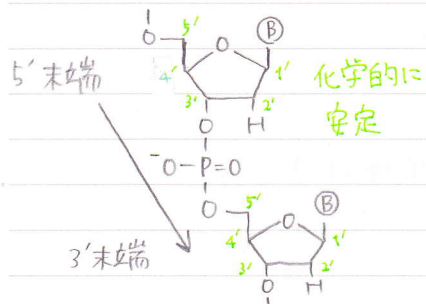


4/17 (金)

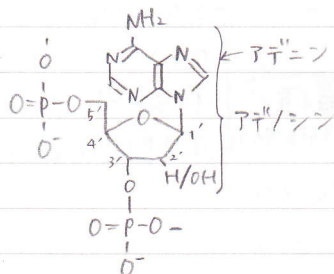
DNA

RNA

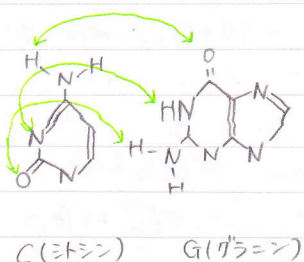
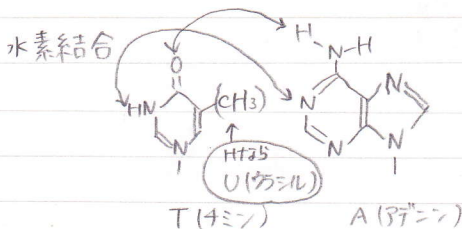
⑧ 塩基



4/24 (金)



水素結合... Hを共有
(共有結合とイオン結合の間)



← これらが図2-7の6'は
= 重らせんを形成
(P.25)

DNAの形... 2重らせん

タンパク質と結合して高次構造をとる

真核: クロマチン構造 → 200塩基対で1つのビーズ玉の形をしている。
base pair(s) (BP)

DNA形 → 線状

環状

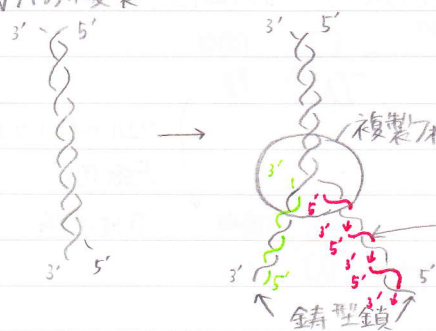
(99%の細菌のDNA)

open circular



(covalently) closed circular

DNAの複製



DNA } 5' → 3' 合成可
RNA }

しかし一方の鋳型は $\frac{1}{2}$ と $\frac{1}{3}$ へとほどけていくため
不連続断片のな複製が行われる

岡崎断片

DNA複製の特長

1. 半保存的複製 ... 2重鎖が鎖型となり、それぞれ新生鎖を合成
2. 複製フォークの進行に伴い、DNA構成酵素(ポリメラーゼ)の特質から、
5'→3'合成を行う。... 連続合成の鎖 & 断続合成の鎖 がある
リーディング鎖 ラグging鎖

3. 線状DNA特有の問題... 末端の合成をどうする?

DNAの合成開始には、RNAの種(プライマー)が必要

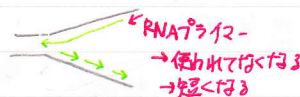
(DNAポリメラーゼ : 種が必要 (3'-OH))
(RNAポリメラーゼ : プライマーなしで開始)

↳ RNAプライマー-を併せて使用する

しかしこれによって複製されたDNAが短くなってしまふ

これを防ぐため、どうしても良い配列を端につけておく → テロメア

↑これがなくなる... DNA複製の寿命
→細胞分裂の寿命

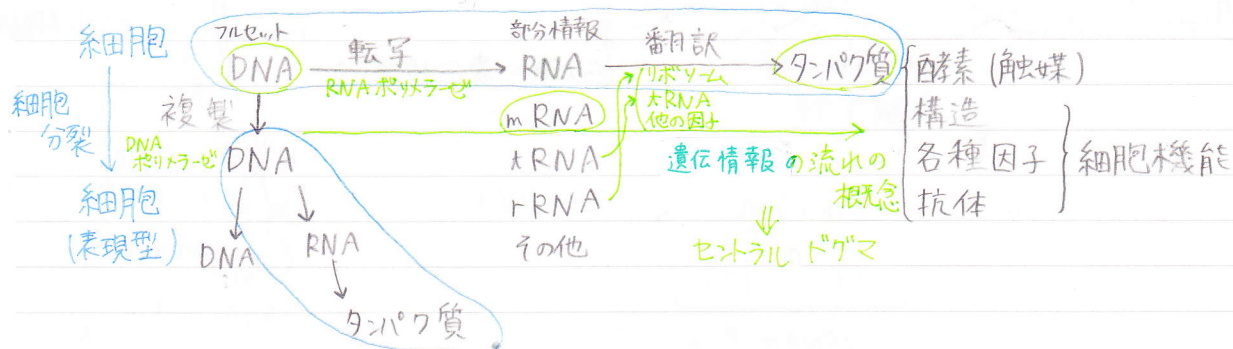


5/8(金) 遺伝子とは

遺伝とは？

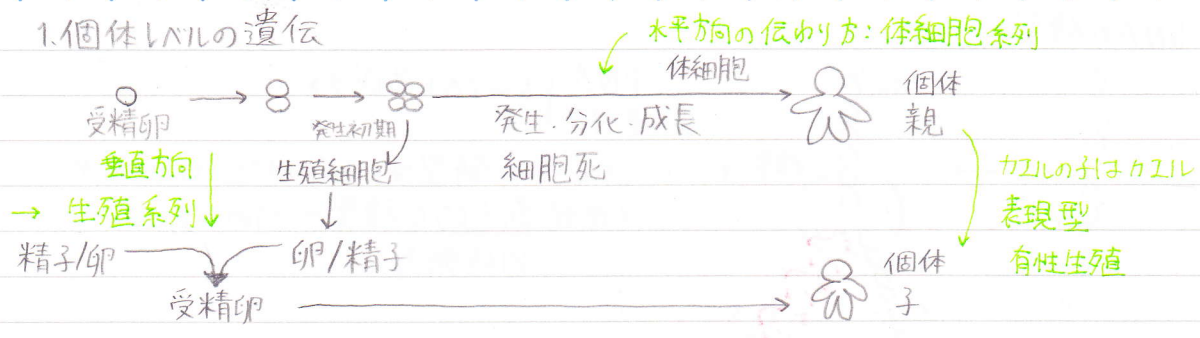
1. 個体レベルの遺伝 (有性生殖) → この法則性を発見 → メンデルの法則
2. 細胞レベルの遺伝 (有性・無性)

遺伝の法則を見つけたが、DNAに関係のない話。



5/8(金)

1. 個体レベルの遺伝



※この図式が細胞レベルの遺伝とそっくり
上の仕組みの法則を見つけたのがメンデル...DNAが伝わるのではない!

病気の多くは
ある遺伝子構造の異常 [突然変異 mutation]
それ以外

遺伝子病 (ほとんどガン)
遺伝子発現の異常
系列の異常

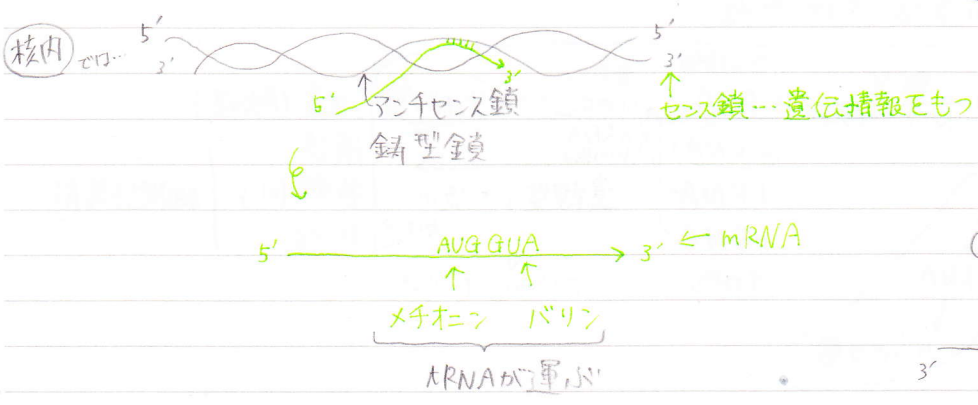
遺伝子が原因 ほとんどは体細胞に突然変異
× 遺伝病 = 生殖系列を通じて伝わる異常

有性生殖

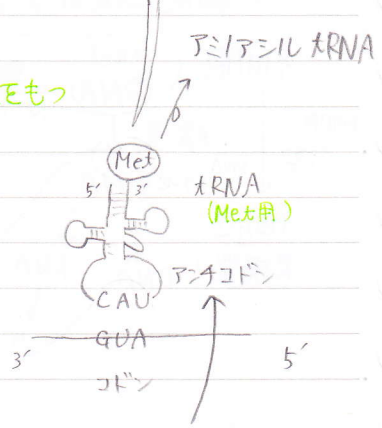
	(野生型)	(変異型)
酵素分子	活性アリ	アリ ナシ ナシ
	↳ 優性	↳ 劣性
酵素分子	活性アリ	ナシ アリ ナシ
細胞機能	○	○ ○ ×

遺伝暗号

A, U, G, C からなる 3文字が 1つのアミノ酸を指定
コドン (三組トリプレット)



mRNAは ふだんから
20種のアミノ酸とARN合成酵素
により、アミノ酸を結合した状態で
細胞内に存在している。



mRNAの目印として使われることも
あるが、これだけ見ている訳ではない。

5/22(金)

遺伝記号(コドン)

$4 \times 4 \times 4 = 64$ 通り \rightarrow うち61種が 20種のアミノ酸に対応 \rightarrow その中で $\overset{\text{Met}}{\uparrow}$ AUGが開始コドン
残り3種は終止コドン (P.47)

UAA, UAG, UGA... 対応する tRNA なし

開始 tRNA

原核生物, ミトコンドリア \rightarrow $\text{fMet-tRNA}^{\text{fMet}}$ \leftarrow ペプチド伸長用 Met-tRNA は 別に いる。
真核生物 \rightarrow Met-tRNA

\rightarrow メチオニンを結合する tRNA $\left\{ \begin{array}{l} \text{tRNA}^{\text{fMet}} \\ \text{tRNA}^{\text{Met}} \end{array} \right. \xrightarrow[\text{結合}]{\text{メチオニン}} \left\{ \begin{array}{l} \text{fMet-tRNA}^{\text{fMet}} \dots \text{開始用} \\ \text{Met-tRNA}^{\text{Met}} \dots \text{伸長用} \end{array} \right.$
 $\text{H}-\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$: ホルミル基 \rightarrow メチオニンが $\text{tRNA}^{\text{fMet}}$ に結合した後これが結合し $\text{fMet-tRNA}^{\text{fMet}}$ となる
 \rightarrow タンパク質合成 開始用 となる

原核: mRNA の転写 \rightarrow タンパク質への翻訳 が続いて起こる

mRNA 合成 \rightarrow 利用 \rightarrow mRNA 分解 \dots mRNA は 長くて 10 分しか 持たない。

真核: 核内で DNA の複製 転写 \rightarrow pre-mRNA $\xrightarrow[\text{(hnRNA)}]{\text{細胞質へ成熟化}} \text{mRNA} \xrightarrow{\text{翻訳}} \text{タンパク質}$

成熟化

1. キャッピング \rightarrow pre-RNA の核中 5' 端に CAP 構造を とりつける

\rightarrow 核内酸を 端から 分解していく

エキソヌクラーゼに 強い

(AAUAA など)

2. ポリ A 付加 \rightarrow pre mRNA の 3' 端 近傍の ポリ A シグナル配列の 20 塩基程 後で 切断し、沢山の A (アデニン) を とりつける。(ポリ A ポリメラーゼによる)

3. スプライシング \rightarrow DNA 中には タンパク質の アミノ酸 配列 情報を含む 部分 (エキソン) と、タンパク質合成に 直接 関与しない 部分 (イントロン) がある。
 この両方を含む pre mRNA から イントロン 部分を 除去し、エキソン 部分を つなげて mRNA とする。

5/22 (金)

リボザンム... 酵素 (enzyme) ^{エンザイム} 活性をもつ RNA。リボソームもこの一つ
原生生物の pre-rRNA → rRNA への成熟化 (スプライシングのこと)
酵素がなくても、pre-rRNA だけでスプライシングが起きる (自己スプライシング)。
このとき、pre-rRNA のイントロン部分が酵素として働く (1981年 T. チェック)

大腸菌の pre-tRNA → tRNA の成熟化 (S. アルトマン)
5' 末端の余分の RNA を切り落とす (RNase P による)
↳ RNA 成分 - 切断反応の主役
タンパク成分 - なくても切断おこる

4章

遺伝子発現調節

来るとスイッチ ON
糖の消化... グルコース、ラクトースなどの取り込みと分解と利用
アミノ酸の生合成... エネルギーを使い、素材からアミノ酸を合成
↳ 外から来るとスイッチ OFF

↓ エネルギーを作出す

5/5 (金) 原核生物: 一般に mRNA はポリストロニク (一つの RNA 上にタンパク質コードが複数)

← オペロン構造をとる場合が多い

広義
転写制御単位
オペレーターで制御される遺伝子セット
リプレッサー結合部位
(遺伝子発現の制御にかけられるタンパク質)

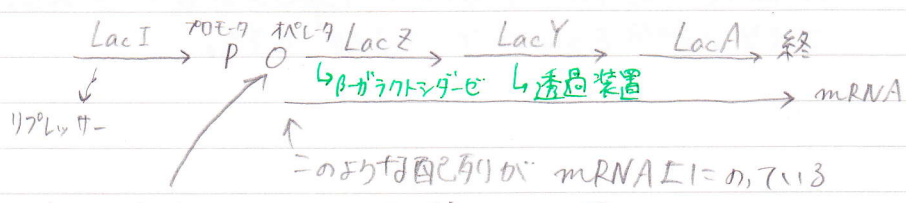
ラクトースオペロン

ガラクトース グルコース

Lac = Gal - Glc → Gal + Glc
ラクトース ↑
β-ガラクトシド結合 ← 加水分解... β-ガラクトシダーゼ (俗称: ラクターゼ)
↑ 牛乳が旨いと牛乳の人でお腹こわす

大腸菌

Lac がある時だけ { β-ガラクトシダーゼを合成
Lac をとり込む (Lac 透過装置を発現)



LacI 結合... このとき P が認識さず、開始できない
Lac がくるとスイッチ ON → 転写が P から開始

6/5(金)

プロモーター: 転写開始領域

一般的に ... TTGACA ... TATAAT ... mRNA →

↑
17~19塩基
-10塩基対領域
-35領域

ポリメラーゼが認識

この領域をプロモーターという。(バリエーションあり)

真核

{ エキソン: express される部分

{ インロン: 介在配列 除かれる部分

alternative

選択的スプライシング — 組織物異的、時期特異的 etc...

1つの遺伝子から99様なタンパク質が生成する

真核の転写調節

転写装置

基本転写因子のごと一部

基本転写因子 ... プロモーターのコアは TATA-box

↓

(これを TATA-box 結合タンパク質 (TBP) が認識)

そこに RNA ポリメラーゼを引っ掛けてきて転写する

シスエレメント

プロモーター

上流配列

エンハンサー ⊕

サイレンサー ⊖

タンパク質間相互作用によりプロモーターに活性化などの命令

離れた部位にある

6/8(金) DNA 2重鎖 → スクロソーム構造 (30nm ファイバー) → ふたつの染色体の基本

染色体 → (真核生物) 塩基性色素で染まる構造 DNA + RNA + タンパク

(原核生物) ゲノム DNA を指すことが多い。

中期染色体



~200塩基対

ヒストン 8量体
+++

塩基性

リジン -NH₂⁺ アミノ基アセチル化 -NH₂COCH₃ アセチル基

6/12 (金)

ヒストン N末端テール

リジンのアミノ基

アセチル化 → 結合ゆるむ → DNA解放され、発現しやすくなる

ユークロマチン

ヘテロクロマチン — X染色体 ♀の一方不活性化

→ 発現不活性

DNAの CpG のものをメチル基が多いとどう?

(p.4-5)

→ ヒストンもメチル化 → クロマチンを縮小

エピジェネティクス

遺伝暗号にコードされていない遺伝

細胞レベルの話 個体間で伝わりやすい

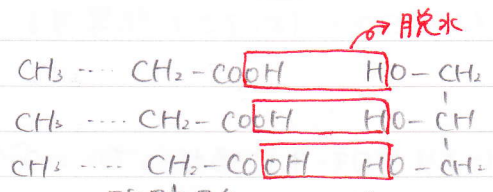
第5章

脂質... 細胞膜

リン脂質 = 重膜

細胞内膜構造

(層)



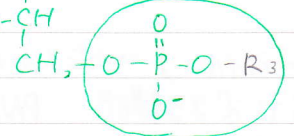
脂肪酸

グリセロール

→ トリグリセリド (中性脂肪)

疎水性 R₁ - CO - O - CH₂ 親水性

性 R₂ - CO - O - CH



リン脂質

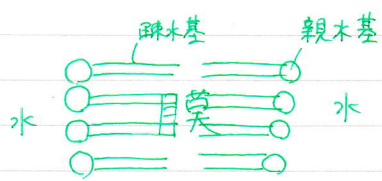
ホスファチジン酸

ホスファチジル "R₃"

ex) R₃: -O-CH₂-CH₂-NH₃⁺ イタールアミン

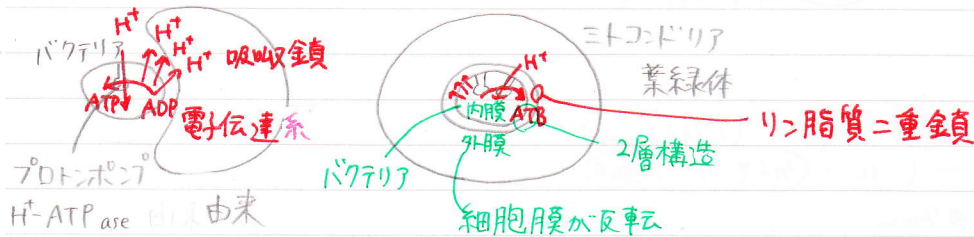
R₃: -O-CH₂-CH₂-N⁺(CH₃) コリン

R₃: -O-CH₂-CH(NH₃⁺)COO⁻ セリン

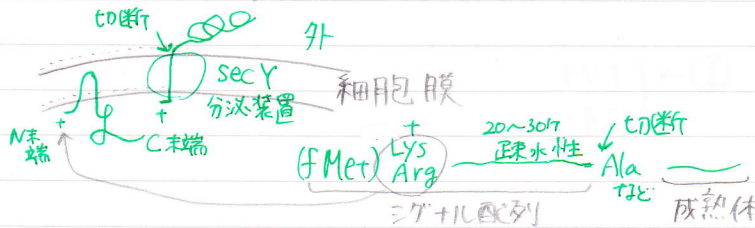


6/12 (金)

{ 受動輸送 passive transport 濃度勾配に従う
 { 能動輸送 active " ATPなどのエネルギーを使う (濃度勾配に逆らって)
 選択的輸送

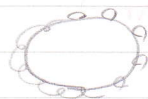
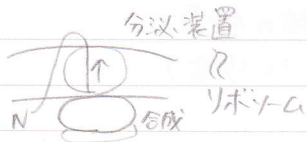


細菌でのタンパク質分泌



真核ではN末端 ⊕ 電荷が多いことも多い

リボソームでの合成と共役



小胞体

表面にリボソーム

→ 粗面小胞体

リボソームが小胞体の中にタンパク質

を合成させ、ゴルジ体 → 細胞外

6/9 (金) 細胞内小器官 オルガネラ

核膜 (2層) → P.73 コラム

細胞膜の陥入 → { 核膜

{ ER (endoplasmic reticulum) (小胞体)

小胞体 { 滑面小胞体

{ 粗面小胞体 → 表面を見ても... リボソームがある。

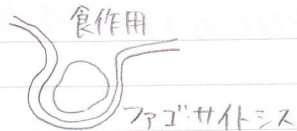
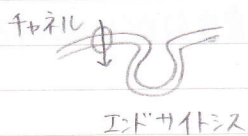
このリボソームには、合成したたんぱく質をERの中に
 押し出すものがある。(このたんぱく質は後に分泌される)

筋肉 → 細胞運動の延長として出現

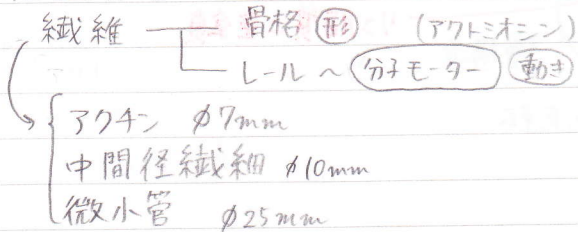
No. Date

6/19 (金)

取り込み



6章 細胞骨格

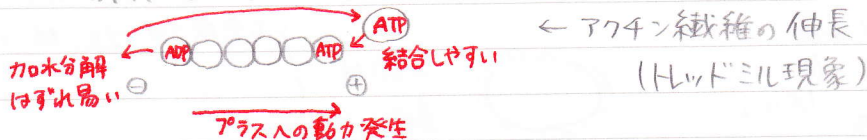


筋繊維 (図6-5B) ① → (アクチン
ミオシン)

アクチン (図6-5)

昔の言い方 → G-アクチン (球状) F-アクチン (繊維状)

→ 方向に重合していく。



筋ミオシン (図6-5A)

上で述べた現象が筋細胞を収縮させるのではない。

ミオシンの首の部位での回転により収縮が起こる。

p.83 コラム 筋小胞と Ca^{2+}

微小管 (microtubule)

チューブリン → microtubule を作るタンパク質の二つ

α 分子 β 分子が存在 ペアになってチューブを作るように結合していく (図6-6)

→ GTPの分解と連動している。

微小管は細胞分裂時の染色体の移動に使われる (図6-7)

6/19(金)

アクチン重合...細胞の動き

レールとして... ミオシン と筋の運動を説明する

微小管重合...染色体、中心体、細胞分裂、神経軸索

レールとして... (キネシン) → オルガネラなどを動かす (図6-8)
(ダイニン) 鞭毛、荷物

○...モータータンパク質

7章 代謝

酵素...あらゆる生体反応の触媒

↳ タンパク質
RNA

↳ 反応全体として不変

代謝回転(ターンオーバー)で何度も使われている。

反応の方向は決まらない(熱力学的な原則で決まる)

↳ 一般的には発エルゴニック

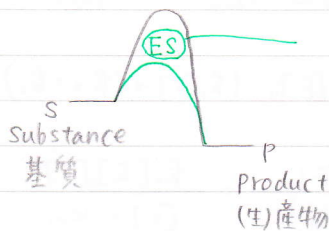
エネルギー放出方向

6/26(金) 7章 代謝

主な...酵素の基礎

内容...代謝生化学 → 8章 生体エネルギー

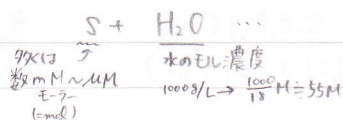
酵素(Enzyme)は 活性化(自由)エネルギーを低くする → 触媒



ES複合体を経る



加水分解した5...



理屈上水も反応体であるか

誤差が小さく定数とみなせる

→ 反応解析でムシすることが多い

6/26 (金)

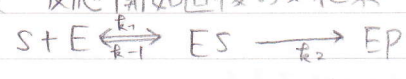
酵素

- タンパク質である ... 最適 pH で最も活性が高い
- 特異性が強い (基質特異性: S は何か? 反応特異性: どんな反応か?)
- 触媒としての特徴付け ... 酵素反応速度論

酵素反応速度論 (俗に K_m, V_{max} を知る)

反応速度 $= \frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt}$

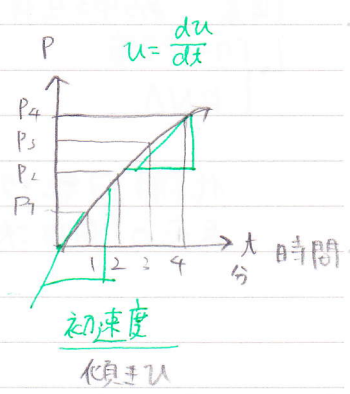
初速度 反応開始直後の変化率



反応が進むと

- 基質が減ってくる
- 酵素がへたっていく (失活)
- 産物が増える: 逆反応が無視できなくなる

ある S の時 →



$[E]_0 = [E] + [ES] \dots ①$
初濃度 酵素 結合している

初速度は一定, $[ES]$ の変化 0 ... $k_1[S][E] - (k_{-1} + k_2)[ES] = 0 \dots ②$
(生じる速度 = なくなる速度)

(本当は $[S]_0 = [S] + [ES] \dots ③$ 小つ $[S] = [S]_0$ という近似的が"隠れている")

①を変形して②に代入

$$k_1[S]([E]_0 - [ES]) = (k_{-1} + k_2)[ES] \Leftrightarrow k_1[S][E]_0 = (k_{-1}[S] + (k_{-1} + k_2))[ES]$$

反応速度 $u = k_2[ES]$

$$= \frac{k_1 k_2 [S] [E]_0}{k_1 [S] + (k_{-1} + k_2)} = \frac{k_2 [S] [E]_0}{[S] + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}} = \frac{k_2 [E]_0 [S]}{[S] + K_m}$$

$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$

$$= \frac{k_2 [E]_0 V_{max}}{1 + K_m/[S]} \quad (\text{ミカエリス-メンテンの式})$$

★ $u = \frac{k_2 [E]_0}{1 + K_m/[S]}$

6/26 (金)

生体触媒としての特徴付け

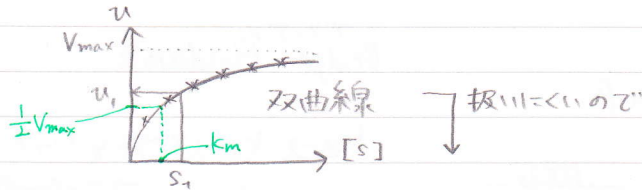
$$u = \frac{V_{\max}}{1 + K_m/[S]}$$

 $K_{cat}[E]_0$ ← その時に使った酵素濃度

$$1 + K_m/[S]$$

 K_{cat} : 触媒定数 V_{\max} : 最高速度

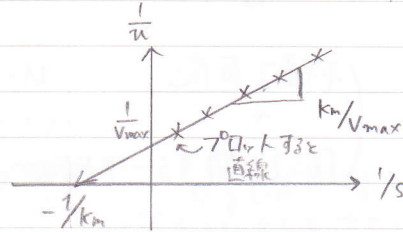
変数

Sを変えた時にuがどう変わるか? → 定数 V_{\max} , K_m を求める

ミカエリス・メンテンの式の逆数を見る。

$$1/u = 1/V_{\max} + K_m/V_{\max} \cdot 1/[S]$$

二つで二つの変数とみる



ミカエリス定数

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \text{ とは? } \rightarrow \text{ 90\% の酵素では } k_2 \text{ に比べて } k_{-1} \text{ が大きいので}$$

 $\approx \frac{k_{-1}}{k_1}$ は解離平衡定数 $\Rightarrow K_m \uparrow \rightarrow$ 左に片寄る \rightarrow 反応ににくい
 K_m は V_{\max} が求まったらその半の値を与える $[S]$ である。(上図参照)

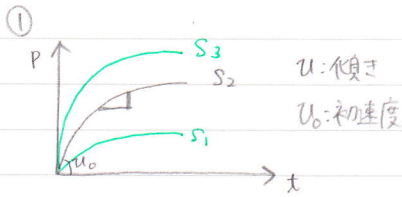
双曲線の { 上下の高さを決める ... V_{\max} 大きい程効率良い
 横への伸びを決める ... K_m 小さい程効率良い

7/10 (金)

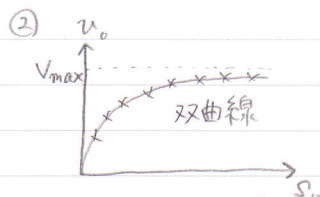
酵素



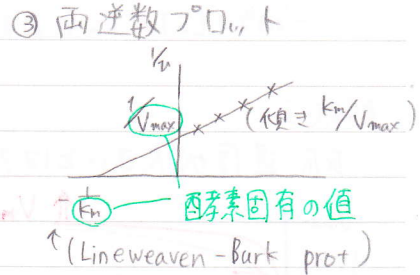
$$v = \frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt}$$



基質(初期)濃度を変えた時
→ 初速度も変わる



初期濃度と初速度のグラフ



初濃度
 $[E]_0 = [E] + [ES]$

定常状態 $k_1[E][S] = (k_{-1} + k_2)[ES] \rightarrow v = k_2[ES]$ (全体)

両逆数

$$v = \frac{k_2[E]_0}{1 + k_m/[S]} = \frac{V_{max}}{1 + k_m/[S]}$$

$[S] \rightarrow \infty$ のとき $v = k_2[E]_0 = V_{max}$

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{k_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$

($k_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$)

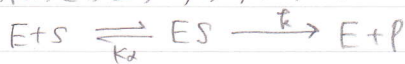
解釈1

k_m とは?
ミカエリス定数 $k_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ 解離

cf
 $[E]_0$ が "10"
 うち 7 が $[ES]$ 3 が $[E]$
 反応は $[ES]$ のうち一定比率が $E + P$ に

$k_d = \frac{k_{-1}}{k_1}$ 平衡定数 k_2 が小さければ近似

本来のミカエリス・メンテンの式



平衡反応 $v = \frac{k_c[E]_0}{1 + k_d/[S]}$
 +
 $[ES]$ に関する一次反応

cf
 Bridge-Holdane は
 $k_d \rightarrow k_m$ として OK と言った
 ... こっちの方が正確

7/10 (金)

解釈 2

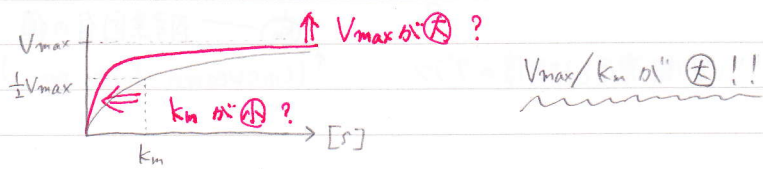
k_m とは何か?

$u = \frac{1}{2} V_{max}$ のときは? $\rightarrow u = \frac{1}{2} V_{max} = \frac{V_{max}}{1 + k_m/[S]}$ $\therefore k_m = [S]$

この時の $[S]$ が k_m である

解釈 3

反応速度が大きいとは?



解釈 4

V_{max} とは?

$k_2 [E]$ ← 使っている酵素濃度

$[E]$ で割る (標準化)

catalyst 触媒

k_2 の問題は $\rightarrow k_{cat}$ 1モル当りの反応速度

[秒間に何回 反応するか? ~ 1分子当りの反応速度]

何モル

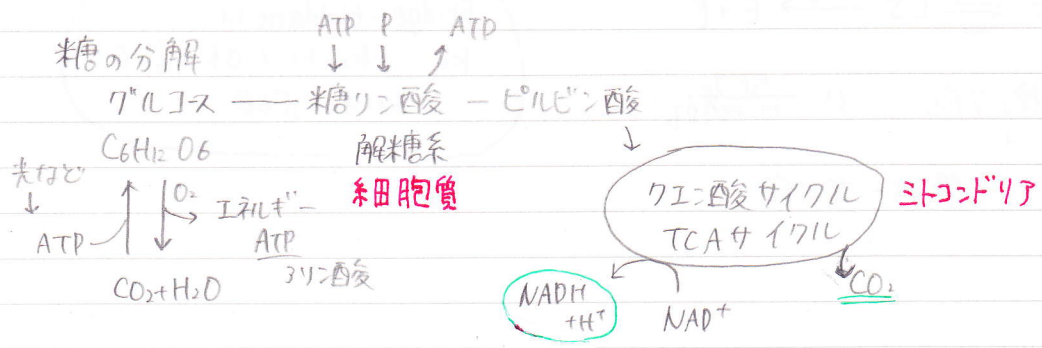
代謝

糖 \longleftrightarrow アミノ酸

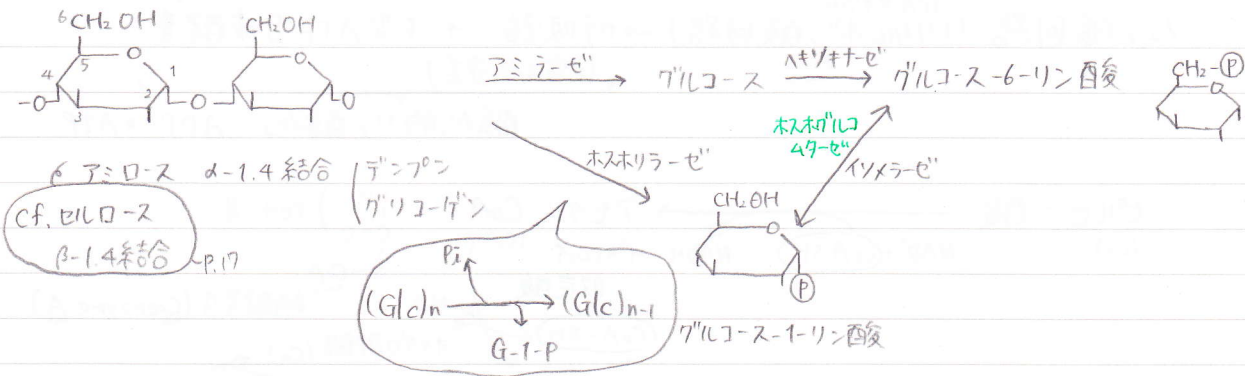
脂肪 \longrightarrow 脂肪酸

(トリグリセリド

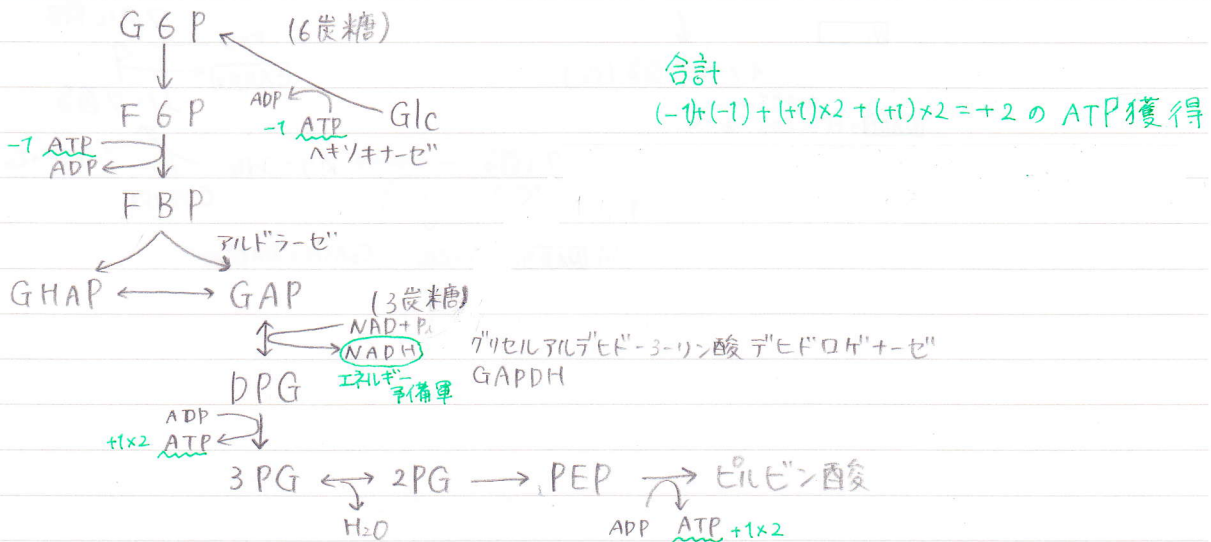
リン脂質)



7/15 (水)



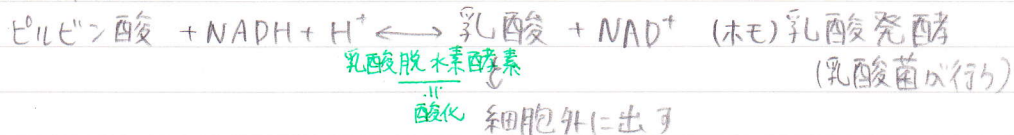
P.93 図7-3 解糖系



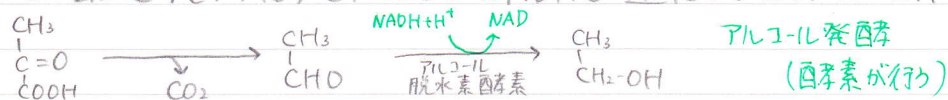
NADHはATP合成に利用できるが 還元的 \rightarrow どのようにして解消するか?

1. NADHを直接O₂で酸化 (一部の細菌) NADHオキシターゼ

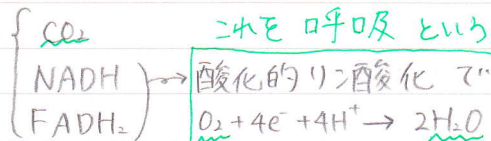
2. NADHでピルビン酸に還元



3. 一旦ピルビン酸をアセチルデヒドにしてNADHで還元してエタノールを作る

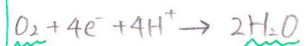


4. ピルビン酸 \rightarrow クエン酸回路 \rightarrow



これを呼吸という

酸化的リン酸化で



\rightarrow ここでATPを生成する!

7/15 (水)

TCA サイクル
クエン酸回路 (トリカルボン酸回路) → 呼吸鎖 + F型ATP合成酵素
(=電子伝達系)

酸化化的リン酸化 $ADP \rightarrow ATP$

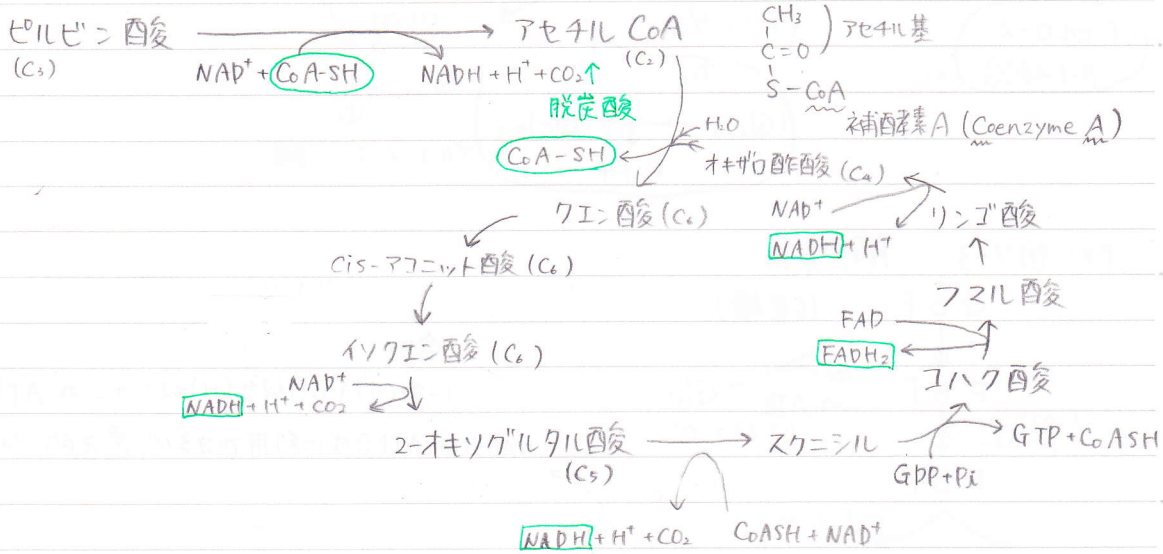


図9-3~図9-6 確認

7/17 (金)

細胞分裂

有糸分裂

mitosis

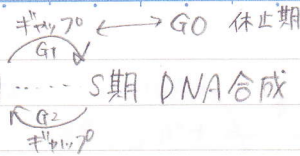
M期

...

S期

DNA合成

synthesis



減数分裂

meiosis

P.176

トランスジェニックマウス ← 組換え

バックアウスマウス

相同組換え

↓

ある遺伝子をどうしても良いものに置き換える

→ その遺伝子のもとの働きを調べる