

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

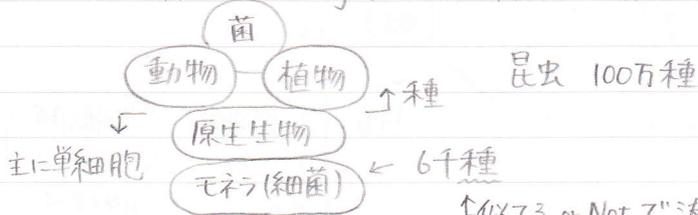
② 遺伝子の多様性

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!

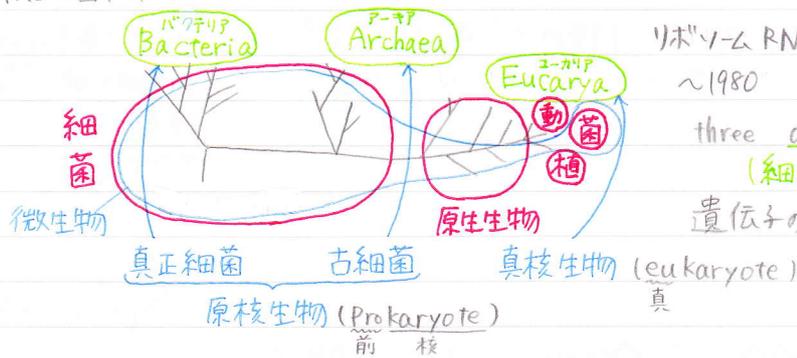
五界説 five kingdoms (ホイットakerが説いた)



↑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

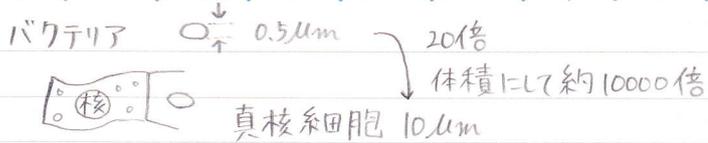
Prokaryote = bacteria → 狭義bacteria → Bacteria

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

eukaryote → Eucarya

Archaea

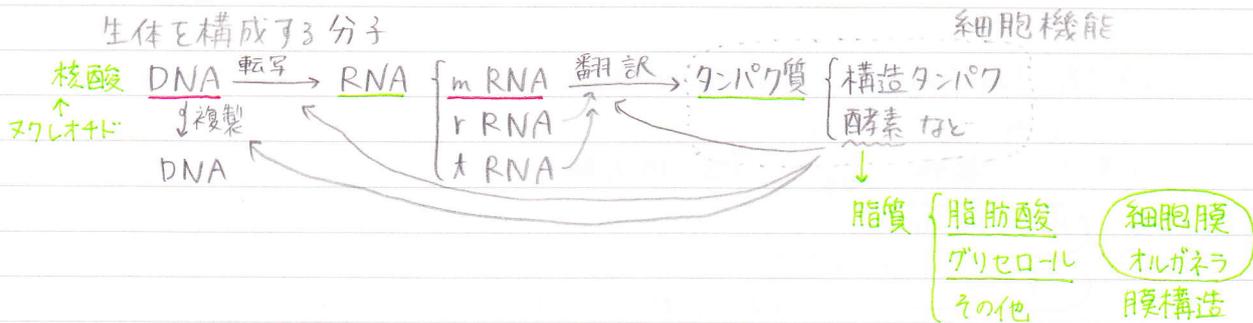
1/10 (金)



「真核生物の補集合 補集合の多様性は無視される」

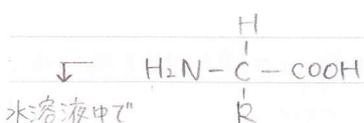
細胞 { 原核細胞 (核がない、オルガネラがない)
 真核 "

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



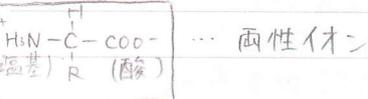
1/11 (金)

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
 左にアミノ基 (N末端)
 右にカルボキシル基 (C末端)
 をもってくる!!
 (合成の方向 \rightarrow)
 (分解の方向 \leftarrow)



脂質



\uparrow 二重結合が入ると分子が かさばる

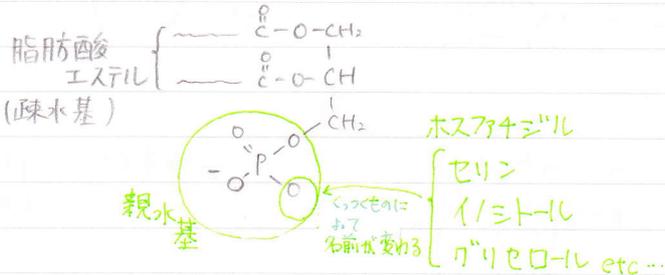
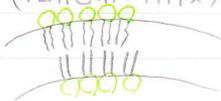


4/17(金)

脂肪 (保存用)



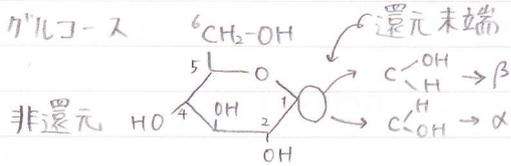
リン脂質 (細胞膜構成)



脂肪酸に

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

糖



DNA と RNA

DNA — {

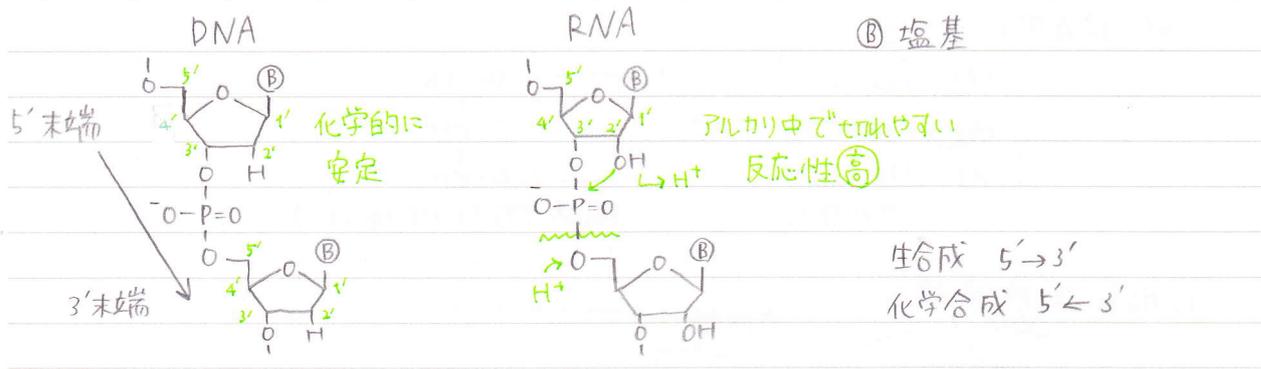
- デオキシリボース
- 塩基 (アデニン, グアニン, チミン, シトシン)
- リン酸

RNA — {

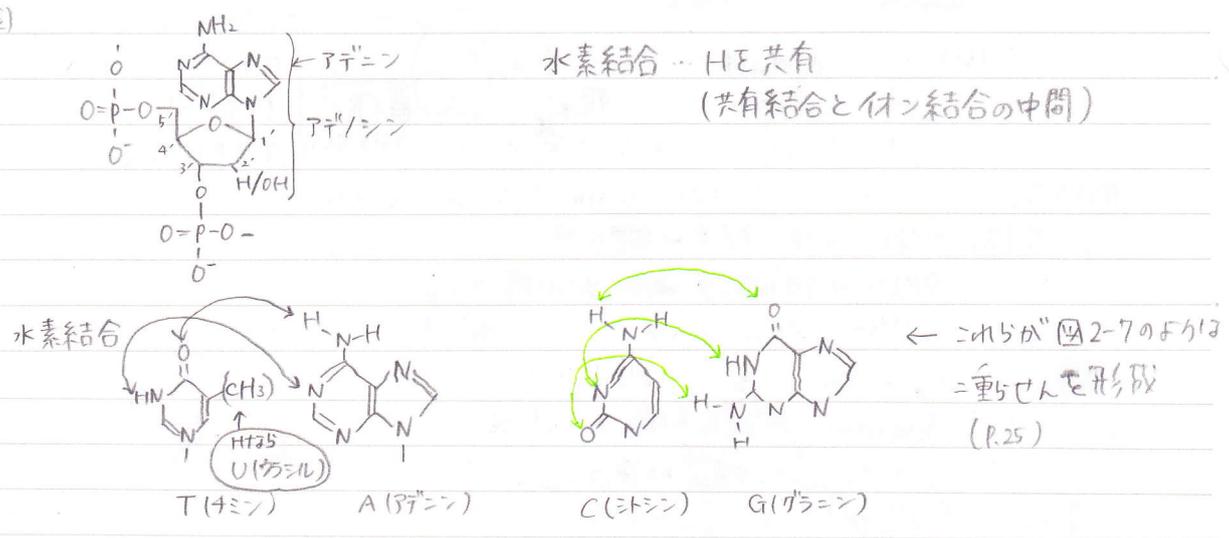
- リボース
- 塩基 (アデニン, グアニン, ウラシル, シトシン)
- リン酸

リボース + 塩基 \rightarrow "ヌクレオチド"
 デオキシリボース + 塩基 \rightarrow "ヌクレオチド"
 "ヌクレオチド" + リン酸 \rightarrow "ヌクレオチド"

4/17 (金)



4/24 (金)



DNAの形 - 2重らせん

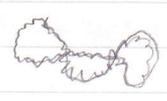
タンパク質と結合して高次構造をとる

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)

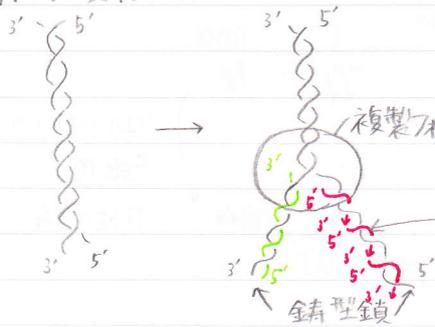


(covalently) closed circular

open circular

4/24 (金)

DNAの複製



DNA } 5' → 3' と生成する
RNA }

しかし一方の鋳型は 5' → 3' とはどけていくため
不連続断片的な複製が行われる
岡崎断片

DNA複製の特長

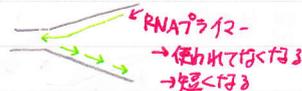
1. 半保存的複製 ... 2重鎖が鋳型となり、それぞれ新生鎖を合成
2. 複製フォークの進行に伴い、DNA構成酵素(ポリマーゼ)の特質から、5' → 3' 合成を行う。... 連続合成の鎖 & 断続合成の鎖がでる
リーディング鎖 ラグging鎖

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

↳ RNAプライマーを作らせて使用する



しかしこれによって複製されたDNAが短くなってしま

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

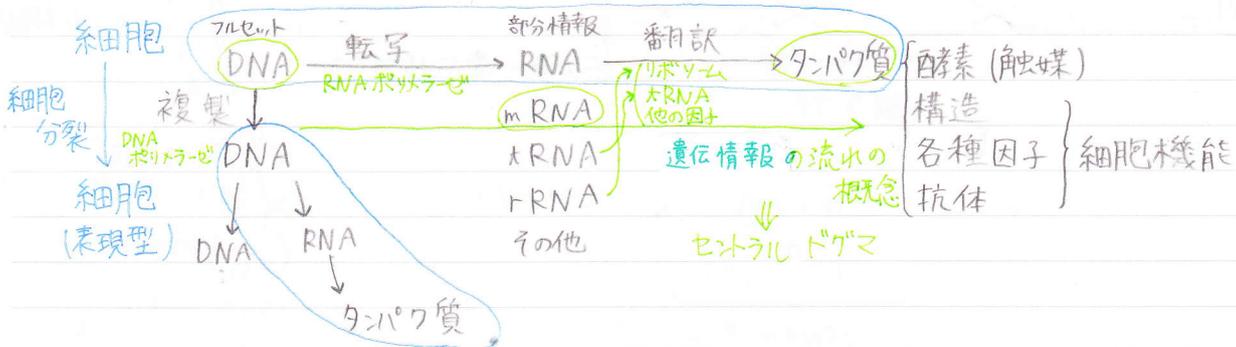
↑これがなくなる... DNA複製の寿命
→ 細胞分裂の寿命

4/24 (金) 遺伝子とは

遺伝とは?

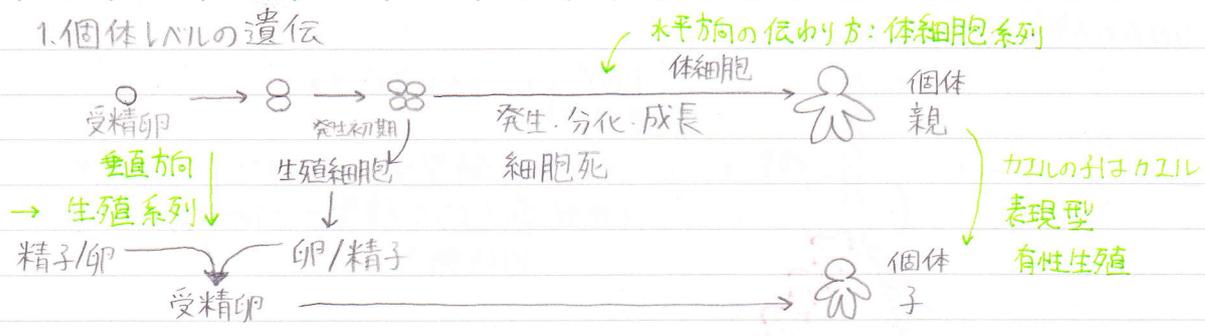
1. 個体レベルの遺伝 (有性生殖) → この法則性を発見 → メンデルの法則
2. 細胞レベルの遺伝 (有性・無性)

遺伝の法則を見つけたがDNAに関係のない話



5/P(金)

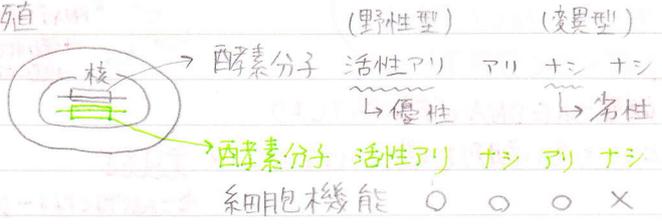
1. 個体レベルの遺伝



※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!

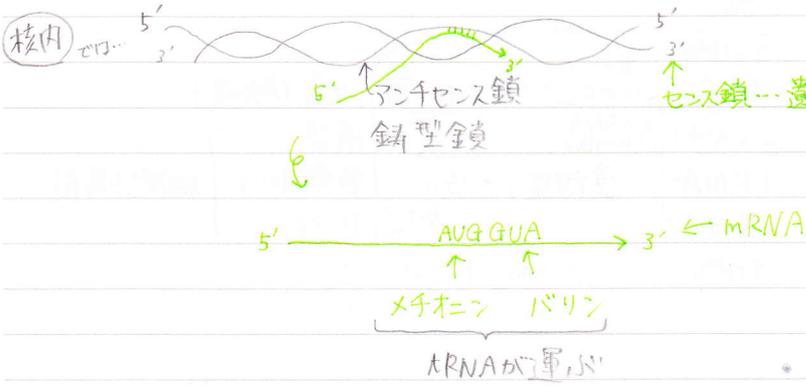
病気の多くは 遺伝子病 (ほとんどのガン)
 ある遺伝子構造の異常 [(突然)変異 mutation] → 遺伝子発現の異常
 それ以外 → 系列の異常
 遺伝子が原因 ほとんどは体細胞に突然変異
 × 遺伝病 = 生殖系列を通じて伝わる異常

有性生殖

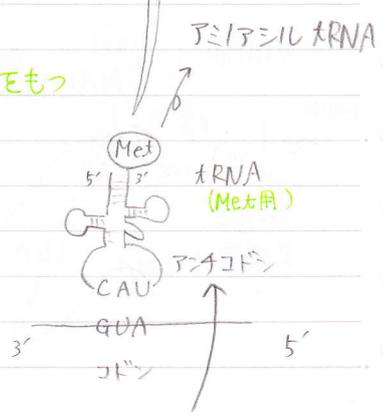


遺伝暗号

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 (三つ組トリプレット)



mRNAは ぶだんから
 20種のアミノ酸を合成酵素
 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ヶのアミノ酸に対応 \rightarrow その中で 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 ^{formyl ホルミル} Met-tRNA \leftarrow "プロチド"伸長用 Met-tRNAは別にある。
 真核生物 \rightarrow Met-tRNA

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

原核: mRNAへの転写 \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... mRNAは長くて10分しかもたない。

真核: 核内で DNAの複製 転写 \rightarrow pre-mRNA $\xrightarrow[\text{(hnRNA)}]{\text{細胞質へ成熟化}}$ mRNA $\xrightarrow{\text{翻訳}}$ 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 核内を端から分解していく

エキソヌクレアーゼに強い

(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3'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係しない部分(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... 酵素 (enzyme) 活性をもつ RNA。リボソームもこの1つ

原生動物の 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.チエック)

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 - なくても切断おこす

4章

遺伝子発現調節

↓ エネルギー作り出す

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

5/5 (金) 原核生物: 一般に mRNA はポリストロニウフ (1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

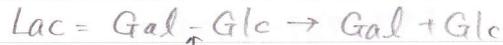
広義 転写制御単位

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Pにかかわるタンパク質)

ラクトースオペロン

ガラクトース グルコース



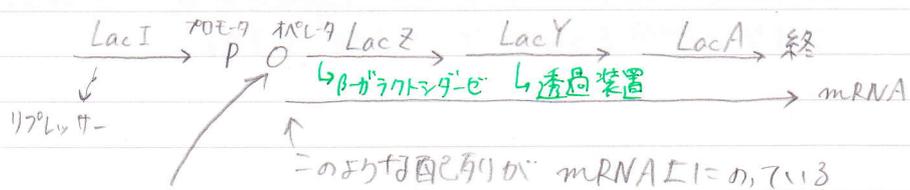
β-ガラクトシ結合 ← 加水分解... β-ガラクトシダーゼ (俗称: ラクターゼ)

↑ 牛乳が旨いと牛乳の人でお腹こわす

大腸菌

Lac 有る時だけ { 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)



このおろす自己列が mRNA 上にある

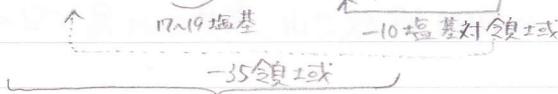
LacI 結合... このとき P が認識さくす。開始できんない

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: 転写開始領域

一般的に ... TTGACA ... TATAAT ... mRNA →



ポリメラーゼが認識

この領域をプロモータという。(バリエーションあり)

真核

- {エキソン: express される部分
- {イントロン: 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

基本転写因子のこの一部

基本転写因子 ... プロモータのコアは TATA-box

(これを TATA-box 結合タンパク質 (TBP) が認識)

そこには RNA ポリメラーゼを引っかけてきて転写する

シグナル ←

プロモータ
上流配列

タンパク質間相互作用によりプロモータに活性化などの命令

エンハンサー ⊕ } 離れた部位にある
サイレンサー ⊖ }

6/5(金) DNA 2重鎖 → スクロソーム構造 (30nmファイバー) → 糸状の染色体の基本
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) ゲムDNAを指すことわりない。

中期染色体



ヒストン 8量体
+++

塩基性

リジン -NH₃⁺ アミノ基

アセチル化 -NHCOCH₃ アセチル基

6/2 (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...

(P.4-5)

→ ヒストンもメチル化 → クロマチンを縮凝

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

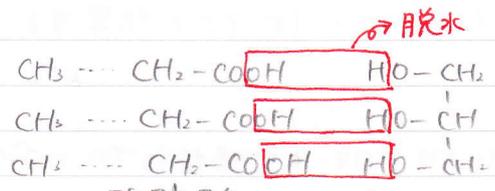
第5章

脂質... 細胞膜

リン脂質 = 重膜

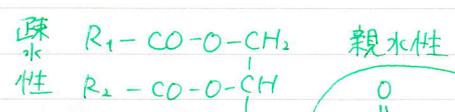
細胞内膜構造

(層)



→ 脱水

→ トリグリセリド (中性脂肪)



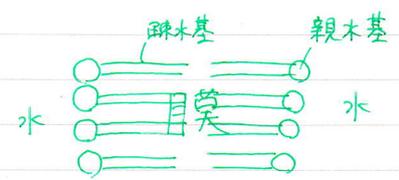
ホスファチジン酸

ホスファチジル "R₃"

ex) R₃: -O-CH₂-CH₂-NH₃⁺ イタリルアミン

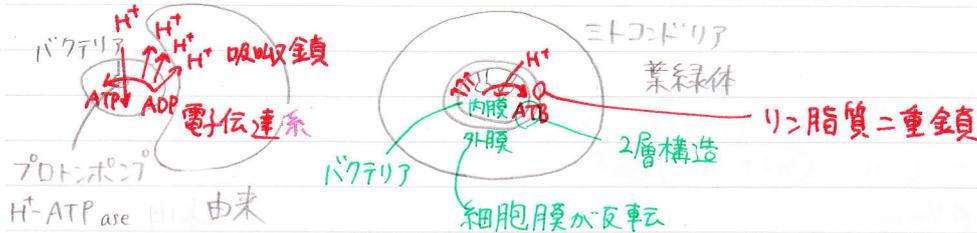
R₃: -O-CH₂-CH₂-N⁺(CH₃) コリン

R₃: -O-CH₂-CH(NH₃⁺)COO⁻ セリン

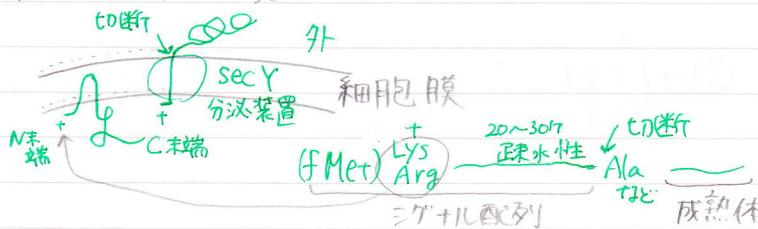


6/12 (金)

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

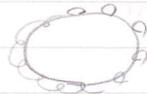
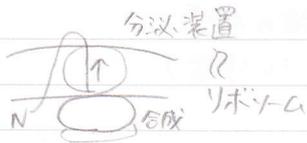


細菌でのタンパク質分泌



真核では N末端 ⊕ 電荷が高いことも多い

リボソームでの合成と共役



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
 小胞体 表面にリボソーム → 粗面小胞体

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)

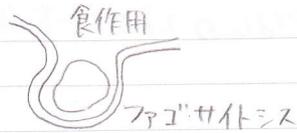
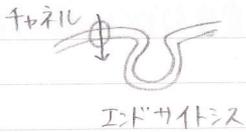
小胞体 { 滑面小胞体

粗面小胞体 → 表面を見ても... リボソームがある。

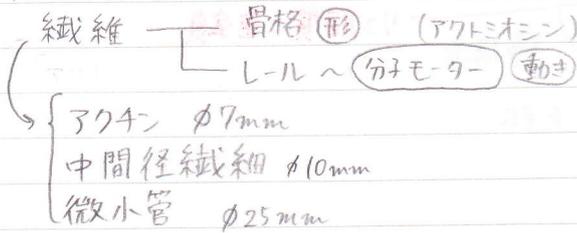
このリボソームには、合成したたんぱく質を ERの中に押し出すものがある。(このたんぱく質は後に分泌される)

6/19 (金)

取り込み



6章 細胞骨格

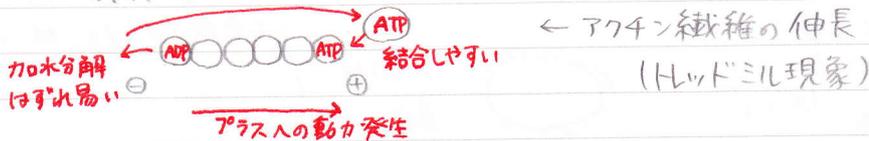


筋繊維 (図6-5B) (主) → (アクチン / ミオシン)

アクチン (図6-3)

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 パ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

〜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

〜として... **キネシン**、**ダイニン** → オルガネラ など E 動かす (図6-8)
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)

↳ 一般的には発エロジンの

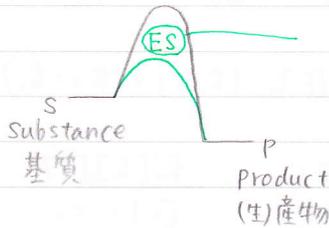
エネルギー放出方向

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

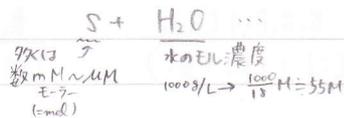
酵素(Enzyme)は 活性化(自由)エネルギーを低くする → 触媒



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られる

→ 反応解析で△にするのが99%

6/26 (金)

酵素

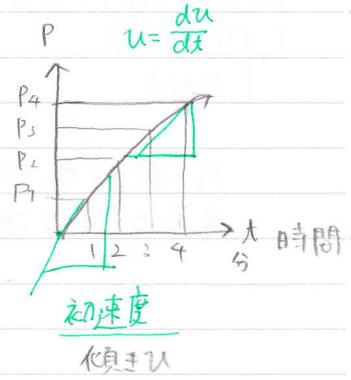
- タンパク質である ... 最適PHで最も活性が高い
- 特異性が強い (基質特異性: Sは何か? 反応特異性: どんな反応か?)
- 触媒としての特徴付け ... 酵素反応速度論

酵素反応速度論 (俗に k_m, V_{max} を知る)
とは?

反応速度 $= \frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt}$
 初速度 反応開始直後の変化系
 $S + E \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} EP$

反応が進むと
 { 基質が減っていく
 酵素が入らなくなって (失活)
 産物が増えていく: 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 (投入した) 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 $[S] = [S]_0$ といふ近似が"隠れている")

①を変形して②に代入
 $k_1[S] \cdot ([E]_0 - [ES]) = (k_{-1} + k_2) [ES] \Leftrightarrow k_1[S][E]_0 = (k_1[S] + (k_{-1} + k_2)) [ES]$

反応速度 $u = k_2[ES]$

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

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

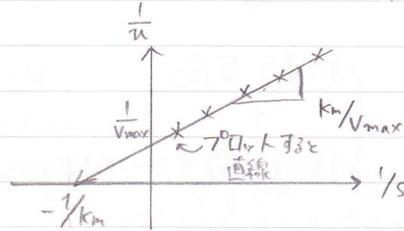
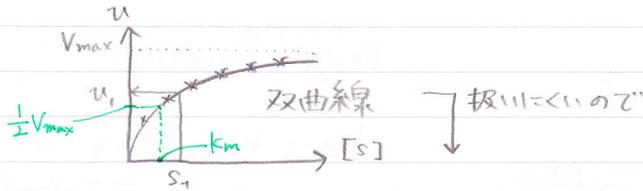
$$u = \frac{k_2 [E]_0}{1 + k_m/[E]}$$

6/26 (金)

生体触媒としての特徴付け

$$v = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$
 定数 V_{max} ← その時に使った酵素濃度 $k_{cat} [E]_0$
 変数 K_m ← 触媒定数 V_{max} : 最高速度

Sを変えた時にv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。

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$
 ← 2つの変数とみる

ミカエリス定数

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$
 とは? → 99%の酵素では $k_{-1} \gg k_2$ であるので $K_m \approx \frac{k_{-1}}{k_1}$ は解離平衡定数 ⇒ $K_m \downarrow$ → 左に片寄る → 反応しにくい

K_m は V_{max} が求まれば、その時の値を与える $[S]$ である。(上図参照)

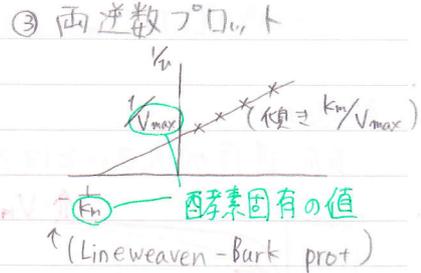
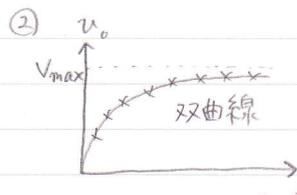
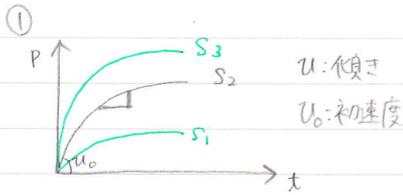
双曲線の { 上下の高さを決める ... V_{max} 大きい程効率良い
 横への伸びを決める ... K_m 小さい程効率良い

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

$$[E]_0 = [E] + [ES]$$

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

$$v = \frac{k_2[E]_0}{1 + k_m/[S]} \quad \text{おこ} \rightarrow \frac{V_{max}}{1 + k_m/[S]} \quad [S] \rightarrow \infty \text{ のとき } v = k_2[E]_0 = V_{max}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{k_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} \quad \left(k_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \right)$$

解釈1

k_mとは?

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

cf

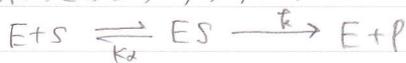
[E]₀ が "10"

うち70%が [ES] 30%が [E]

反応は [ES] のうち一定比率が E+P に

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

本来のミカエリス-メンテンの式



$$\left(\begin{array}{l} \text{平衡反応} \\ + \\ \text{[ES]に関する一次反応} \end{array} \right) \quad v = \frac{k_c[E]_0}{1 + k_d/[S]_0}$$

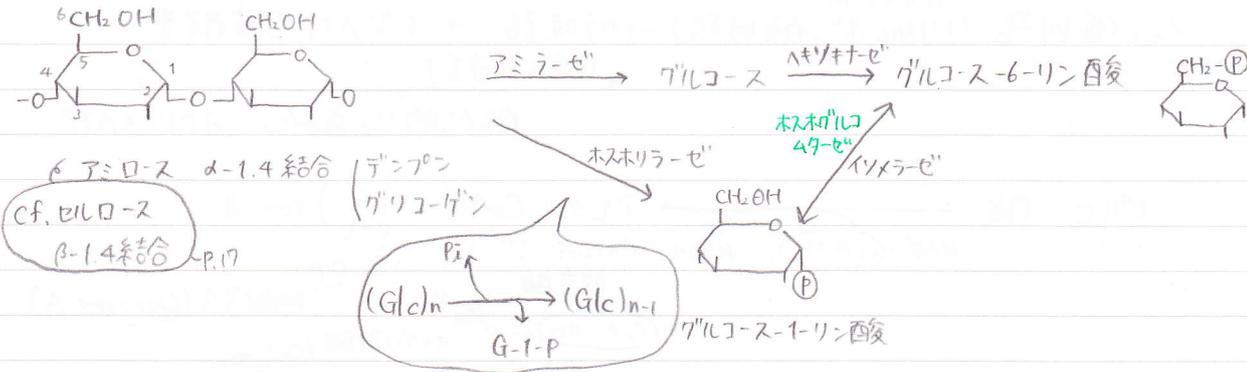
cf

Bridge-Holdaneは

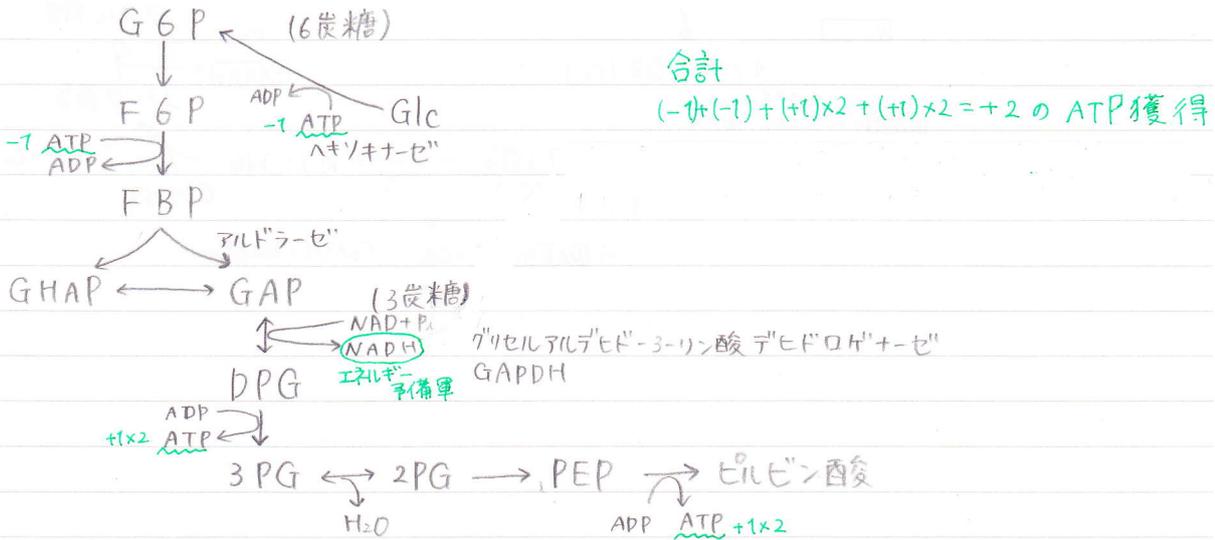
k_a → k_m として OK とした

→ この方が正確

7/15 (水)

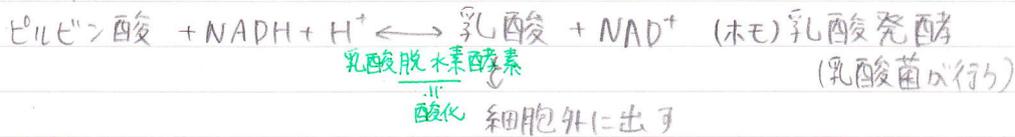


P.93 図7-3 解糖系

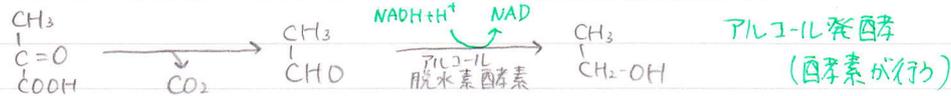


NADHはATP合成に利用できるが、還元的 → どのようにして解消するか?

1. NADHを直接O₂で酸化 (一部の細菌) NADHオキシターゼ
2. NADHをピルビン酸に還元



3. 一旦ピルビン酸をアセチルCoAにしてNADHを還元してエタノールを作る



4. ピルビン酸 → クエン酸回路 →

CO₂, NADH, FADH₂

水を呼吸という

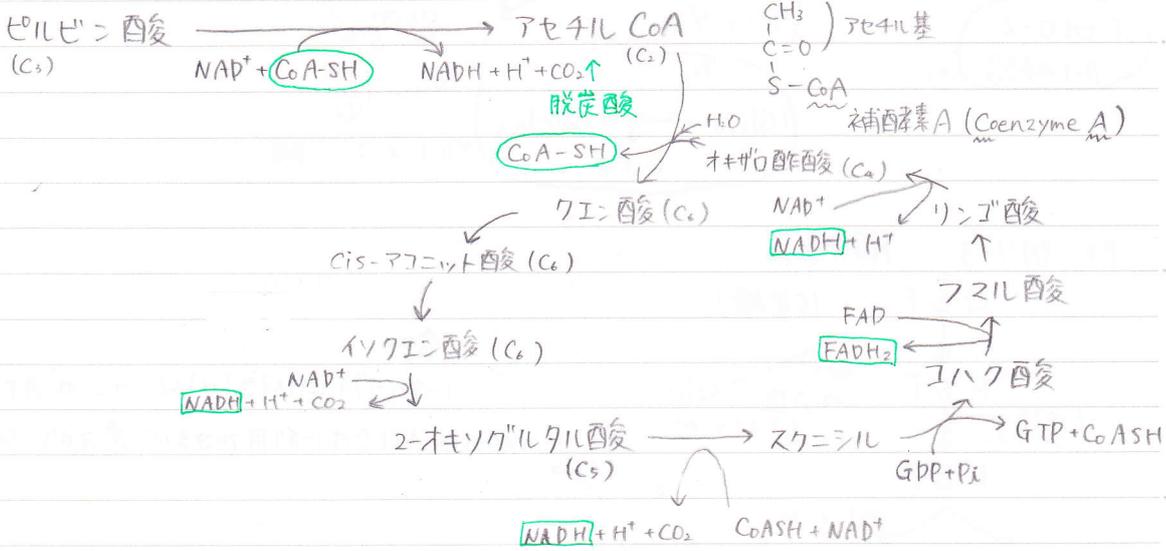
酸化的リン酸化で $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O$

→ 二でATPを生成する!

2/15 (水)

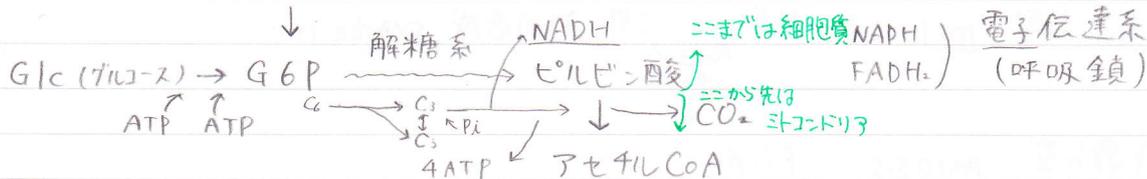
TCA サイクル
クエン酸回路 (トリカルボクエン酸回路) → 呼吸鎖 + F型ATP合成酵素
(=電子伝達系)

酸化了的リン酸化 ADP → ATP



7/17 (金)

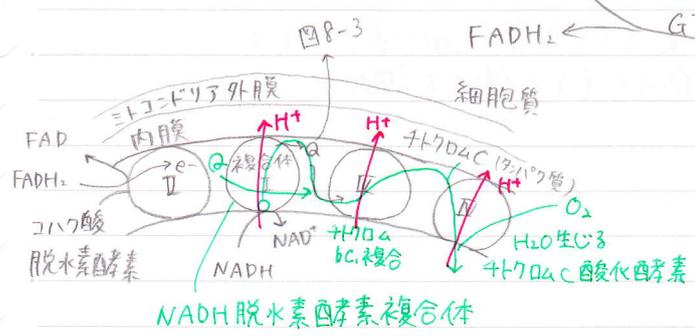
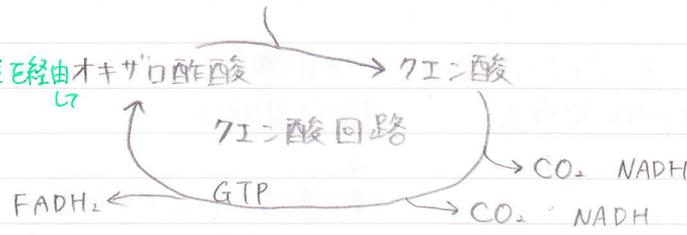
グリコーゲン → G1P



ピルビン酸から

(TCA回路と別) オキサロ酢酸を経由オキサロ酢酸 → クエン酸

PEPに行くこと → 図 7-4

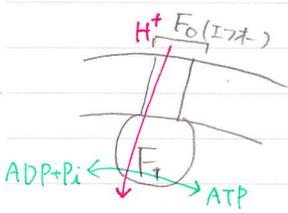


膜を介して
プロトンの一種のエネルギー形態
電気化学的ポテンシャル
"プロトン駆動力" pmf

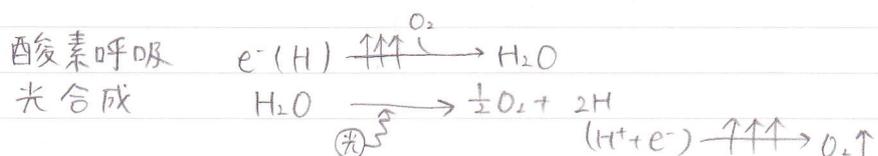
- ① pH差
- ② 電位差

ミトコンドリア
マトリクス or 原核細胞質

上の4つ → 電子伝達型 (呼吸鎖)



F型ATP合成酵素 (図8-4) → 酸化リン酸化



共に pmf を発生 → ATP 合成

O₂ を使用した呼吸 → 好気呼吸 (酸素呼吸)

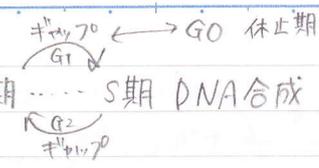
O₂ ではなく SO₄²⁻, NO₃⁻, Fe³⁺ を使用 → 嫌気呼吸

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
 1.1 クラウドマウス 相同組換え

↓
 ある遺伝子をどつ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