目で見る 生化学入門 第2版

vol.1 生命の単位 細胞

シナリオ集

原案監修 岡野 栄之 慶応義塾大学 医学部 生理学教室 教授
企画協力 中田 福市 琉球大学 医学部 名誉教授

INDEX

目で見る生化学入門 第2版

vol.1　生命の単位 細胞

●細胞の基本構造 4

細胞内小器官 - 構造と機能 - 6

●細胞と組織・器官 １０

●細胞の結合

●細胞の物質輸送 １３

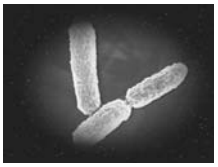
●細胞の情報伝達 １６

平成 15 年 7 月　印刷

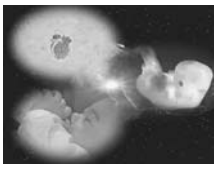
水と大気に恵まれた地球には、莫大な数の生物が存在しています。

細菌のように肉眼には見えない生物から、数メートル以上の生物まで、その大きさや形態など、実にさまざまです。

しかし、あらゆる生物は細胞で構成されていて、生命反応も全て細胞に存在しています。



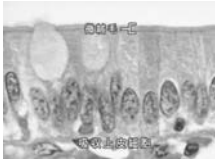
それは小さな単細胞生物から、ヒトのように器官系の発達した多細胞生物まで変わることはありません。



細胞は一つの生命体であり、また、身体をつくる生命の基本単位なのです。

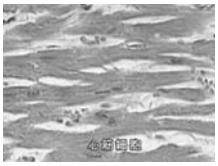
ヒトの身体を構成する細胞は60兆個にも及びます。

例えば、様々な情報の伝達・統合を行う脳の神経細胞。
細長い突起を沢山だしてシナプスを形成し、細胞同士複雑な回路を張り巡らせています。

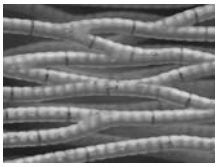


栄養素の消化・吸収を行う小腸の上皮細胞は、微絨毛と呼ばれる小さな突起をたくさん持っています。

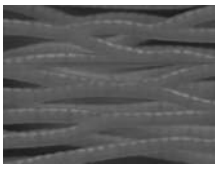
微絨毛によって細胞の表面積が広がるため、より効率の良い消化吸収を行うことができます。



心臓の心筋細胞は、枝分かれ状の構造をした細胞で、その先では隣接する細胞と強く結合しています。



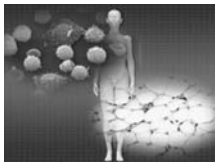
心筋には一カ所を興奮させるとそれが次々と伝わる性質があります。



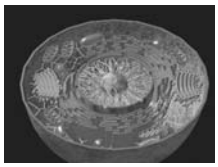
規則正しく動く心臓にとって、このような細胞の同調は必要不可欠であり、
枝分かれ構造によって、より多くの細胞に興奮を伝えていると考えられます。

このように、細胞は組織や器官によって、発現する形態や機能に違いが見られます。

しかし、全ての細胞は基本的に同じ構造であり、共通の仕組みをもっています。

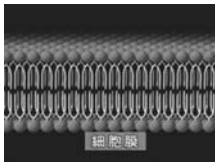


では、細胞の基本的な構造と機能について見ていくことにしましょう。

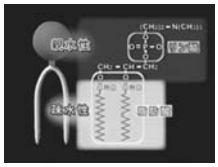


[細胞の基本構造]

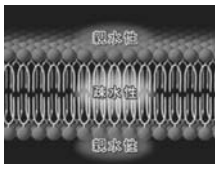
細胞の構造は、細胞膜、細胞質、細胞内小器官、そして細胞骨格に大きく分けられます。



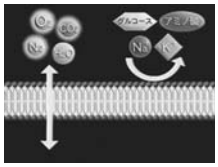
細胞の内と外を区別して内部環境を保ち、細胞としての機能を維持させているのが細胞膜です。



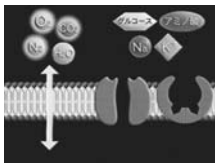
その主成分は、疎水性の脂質部分と親水性のリン酸基部分からなるリン脂質です。



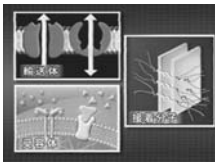
疎水性部分が向かい合い、膜の表面には親水性部分が並んだリン脂質二重層を形成して、細胞内外の親水性の環境になじむようになっています。



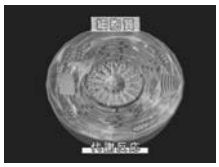
この二重層の膜には、O_2やCO_2などの気体、水などの小型の分子は通過させ、グルコースなどの大型の分子や、電荷をもつイオンなどは通過させない性質があります。



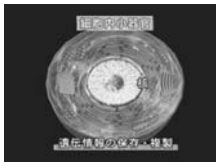
これら膜を通過できない分子は、チャネルやポンプなど、膜に存在するタンパク質によって細胞内外へ輸送されています。



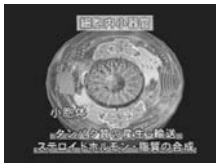
この他にも、膜には、情報伝達を担う受容体や細胞を結合させる接着分子など、さまざまな機能をもつタンパク質が存在しています。



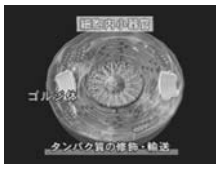
細胞膜内部をみたす細胞質は、タンパク質やイオンなどを含む水溶性のゲルで、主に代謝などの化学反応が行われます。



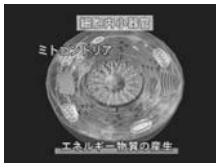
細胞質中に存在する細胞内小器官は、 遺伝情報であるDNAを内包する核、



タンパク質の産生や輸送、あるいはステロイドホルモンや脂質の合成を行う小胞体、



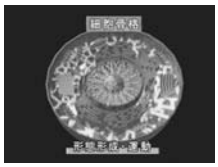
産生タンパク質の修飾や輸送に関与するゴルジ体、



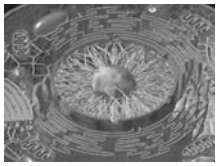
エネルギー産生器官のミトコンドリア、

そして不要物質の処理を行うリソソームなどです。

これらは、細胞膜と同様の膜に覆われた構造で、細胞内膜系ともいわれます。



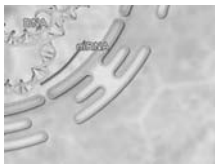
そして細胞内に網目状に張り巡らされた細胞骨格は、細胞の形態形成や運動などに関わります。



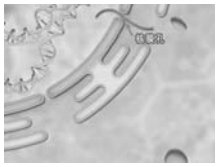
［細胞内小器官 -構造と機能-］

細胞内小器官の構造と機能を、タンパク質の合成を追いながら見ていくことにしましょう。

生命現象の主役をつかさどるタンパク質の設計図は、核内のDNA中に遺伝情報として保存されています。

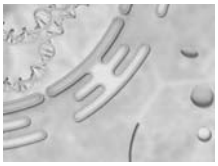


合成は、DNA中の情報がmRNAにコピーされることで始まります。



mRNAは核膜孔という穴から細胞質へと出ていきます。

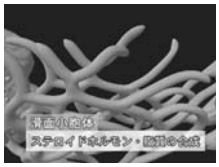
細胞質中でmRNAは、タンパク質合成装置のリボソームと結合し、リボソームは、mRNAの情報を読みとってアミノ酸を結合させ、タンパク質を合成します。



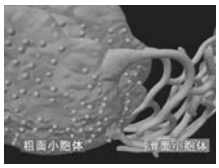
このタンパク質は、細胞内で酵素などとして機能します。

一方、mRNAに粗面小胞体の膜に結合する情報が含まれていると、リボソームは小胞体側へ移動、そこでタンパク質を合成します。

このように、粗面小胞体には、沢山のリボソームが結合しています。



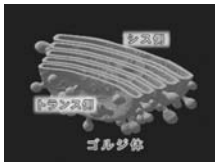
ところで小胞体には、リボソームの結合していない滑面小胞体と呼ばれる部分があり、主にステロイドホルモンや脂質の合成が行われています。



管状の膜が複雑に枝分かれしている滑面小胞体に対し、粗面小胞体では、平らな袋状の膜が層を作っています。

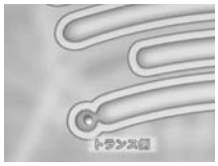
さて、粗面小胞体で産生されたタンパク質は、折り畳まれながら小胞体中を移動します。

そして、出芽という、膜の一部がちぎれる形で放出され、次にゴルジ体へ向かいます。

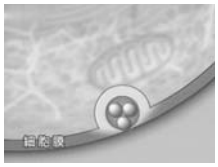


ゴルジ体は、彎曲した薄い袋状の膜が5枚～10枚重なった構造で、彎曲の凸部をシス側、その反対部分をトランス側と呼んでいます。

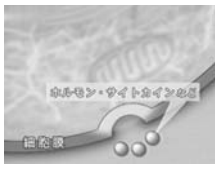
出芽小胞は、シス側のゴルジ体膜と融合し、タンパク質はゴルジ体中を移動します。



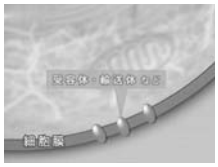
この移動の過程で、タンパク質は酵素によって糖鎖付加などの修飾を受けたり、濃縮されたりしながら、トランス側へと移動し、最終的にゴルジ体から再び出芽します。



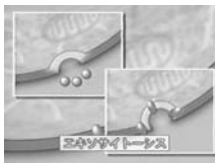
これはやがて細胞膜と融合します。



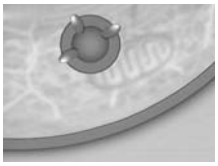
細胞外へ放出されたタンパク質は、ホルモンやサイトカインなど、細胞間に情報を伝達する物質として機能します。



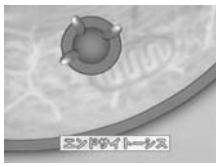
一方、タンパク質が膜貫通型であるときは膜タンパクとなり、受容体や輸送体などとして機能します。



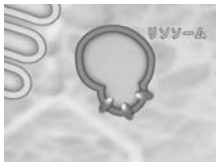
このような、細胞内小胞と膜の融合による物質の移動はエキソサイトーシスといいます。



役目を終えたり、古くなって不要になった受容体などのタンパク質は、膜によって包み込まれ、再び細胞内に取り込まれます。

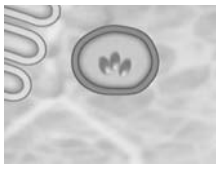


このような細胞内への移動は、エンドサイトーシスといわれます。

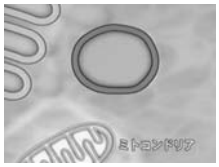


エンドサイトーシスによって取り込まれた小胞は、リソソームと融合します。

リソソームの内部は、細胞内のH^+を取込んで酸性に傾き、また加水分解酵素が多く含まれています。



このため、多くのタンパク質はリソソーム内部で分解されてしまいます。



そして、細胞の活動に欠かせないエネルギーを供給するのがミトコンドリアです。

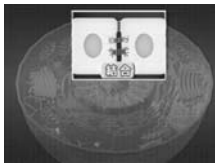
ミトコンドリアは、細胞質の至るところで見られます。
その構造は、外膜と内膜の２層の膜からなる特徴をもっています。

内膜にはクリステといわれる突起があり、表面積を広くしています。

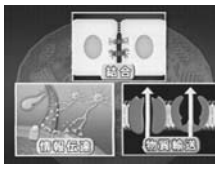
その内膜や内側のマトリックス部分がエネルギー物質 ATP の産生に関わっています。

[細胞と組織・器官]

細胞は1つの独立系を築くとともに、集まって組織や器官を形成します。

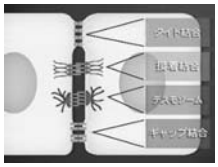


細胞の集合には、細胞同士が結合することが必要です。



また、細胞相互で物質を輸送したり、情報を伝達することが、組織や器官の機能にとって重要な働きをしています。

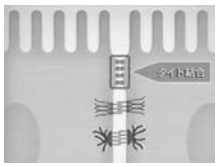
では、それぞれついて詳しく見てゆくことにしましょう。



[細胞の結合]

細胞の主な結合様式には、タイト結合や接着結合、デスモソーム、ギャップ結合などがあります。

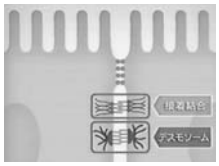
では、それぞれの結合様式の特徴について、具体的な細胞を例に見てゆきましょう。



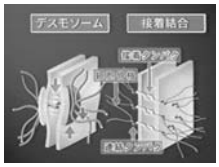
小腸上皮細胞の微絨毛近くは、タイト結合で結ばれています。

この結合では、膜内のタンパク質がヒモ状にならんで、細胞同士を密着させるように結合させています。

このため、管腔内の水や栄養物質は細胞の間を抜けずに、必ず上皮細胞を経由して体内に吸収されるようになっています。

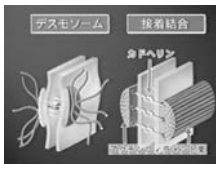


タイト結合のすぐ下には、接着結合やデスモソームが見られます。

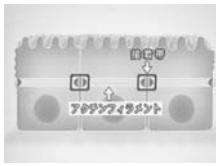


このタイプの結合では、接着性の膜タンパクが細胞同士を結合させています。

さらに、これらは連結タンパクを介して細胞骨格と結合しています。

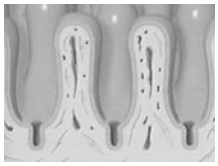


上皮細胞の接着結合では、接着分子のカドヘリンはアクチンフィラメントの束と結合しています。

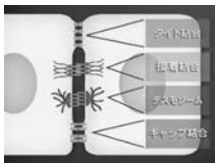


このため、上皮細胞層にはアクチンフィラントとつながる一連の接着帯が形成されます。

アクチンフィラメントの伸縮性によって、上皮細胞層では、上部がおちこむ陥入などの形態が可能となります。



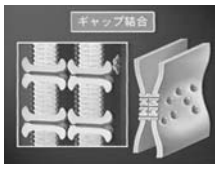
小腸の絨毛構造は、このような機構で形成され、より効率的な消化吸収を可能にしているのです。



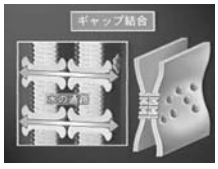
物理的な結合であるタイト結合や接着結合に対し、ギャップ結合は機能的な結合です。

心筋細胞などに見られるギャップ結合は、コネクソンと呼ばれる膜タンパクによって形成される結合です。

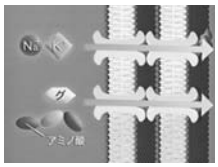
コネクソンは、膜を貫通する6個の同一タンパク分子が集まってできたもので、中心部にチャネルを形成しています。



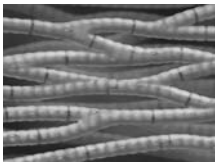
膜の流動性によって、膜上のタンパクはある程度自由に移動できるので、隣接細胞のコネクソンは連なり合うことができます。



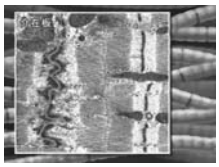
このとき形成される水の通路によって、細胞同士が結合されるのです。



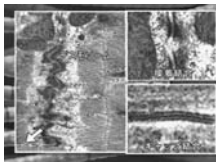
また、イオンやグルコースなどの分子量およそ1000位までの物質は、この通路を介して隣の細胞へ移動できるため、細胞間では電気的、代謝的な共役が可能となります。



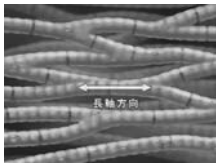
心筋の合胞体的機能は、ギャップ結合によって細胞同士が電気的共役をしているために起こります。



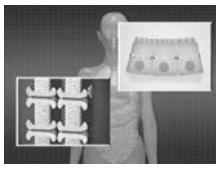
これは心筋細胞の介在板付近の像です。



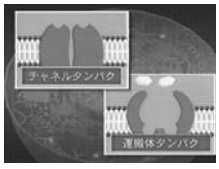
左下に見られるのがギャップ結合です。
この他にも、心筋には接着結合やデスモソームが見られます。



筋原線維と結びつくこれらの結合によって細胞同士は長軸方向につながり、全体として長い線維構造をつくっているのです。

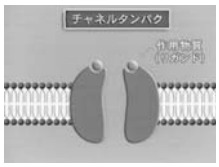


このように、組織や器官では、その機能に適した結合様式が見られることが分かります。

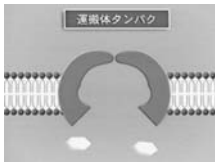


[細胞の物質輸送]

細胞内外への物質輸送は、膜の輸送タンパクによって行われます。
輸送タンパクは、運搬体タンパクとチャネルタンパクの2つのタイプに分けられます。

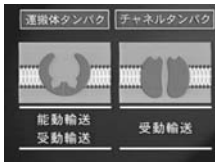


チャネルタンパクは、タンパクに作用する物質、リガンドや、膜電位の変化によって細胞膜に孔を形成して、主にイオンなどを輸送します。



運搬体タンパクは、輸送分子との結合によって自身の立体構造を変化させ、分子を運びます。

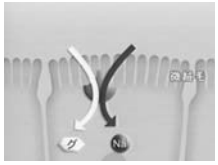
運搬体の輸送には、エネルギーが必要な能動輸送と、必要としない受動輸送があります。



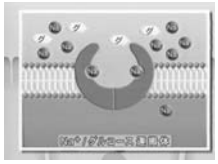
一方チャネルは、常に物質の濃度や電気的な勾配によって輸送が行われる、受動的な輸送です。

では、小腸グルコース吸収を例に、細胞の物質輸送の機構を見てみましょう。

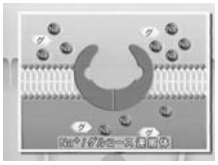
グルコースは、上皮細胞の運搬体タンパクによって輸送されます。



まず最初に、微絨毛側の運搬体によって、グルコースはNa^+と一緒に細胞内に取り込まれます。

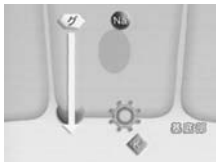


Na^+の結合によってグルコースの結合が容易になります。

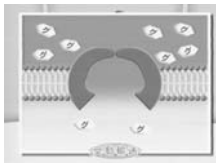


グルコースが結合すると、運搬体の構造は変化し、Na^+とグルコースが細胞内へ輸送されるのです。

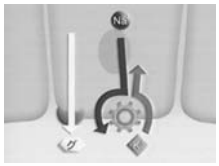
この輸送は、細胞外に多く存在しているNa^+のイオン勾配による駆動力を利用した能動的な輸送です。



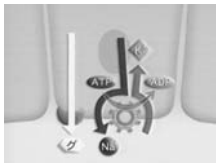
細胞内へ取込まれたグルコースは、次に基底部側の運搬体によって細胞外へ輸送されます。



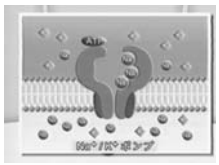
これは、胞内で高濃度になったグルコースの濃度勾配に従う受動輸送です。



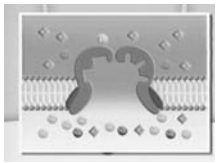
一方、グルコースと一緒に細胞内へ取込まれたNa^+は、Na^+ / K^+運搬体によって再び細胞外へ出され、同時にK^+が細胞内へ運ばれます。



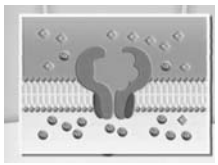
この輸送にはエネルギー物質ATPが使用されます。
このため、Na^+ / K^+運搬体は、Na^+ / K^+ポンプといわれます。



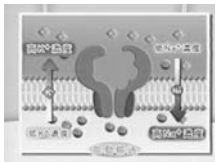
Na^+が結合すると、ポンプはATPを分解、それによってリン酸基が結合します。



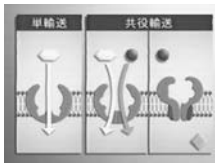
するとポンプの構造変化がおこり、Na^+が細胞外へ放出、同時にK^+が結合します。



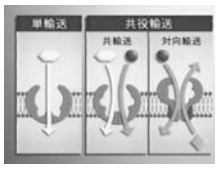
K^+の結合によってリン酸基が外れ、再びもとの構造に戻るため、K^+は細胞内へ取込まれます。



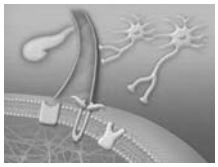
細胞内外の濃度勾配に逆らったこの輸送は、ATPのエネルギーを使用した能動輸送です。



なお、1つの物質を運ぶ輸送を単輸送、2つの物質を運ぶ輸送を共役輸送といいます。

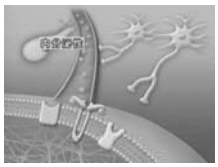


共役輸送のうち、同じ方向へ運ぶものは共輸送、逆方向に運ぶ輸送は対向輸送といいます。

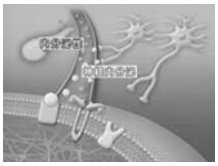


[細胞の情報伝達]

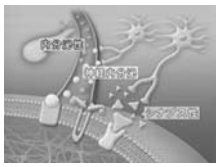
細胞同士が情報を伝達する手段として、いくつか方法が知られています。



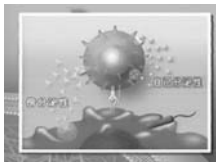
組織や器官から分泌されたホルモンが血液を介して運ばれ、標的とする細胞に作用するのが、内分泌性の情報伝達です。



血液を介しての作用には、神経細胞からの伝達物質もあり、これは神経内分泌といわれます。



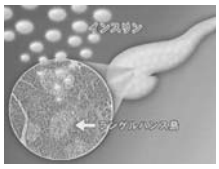
神経細胞は、一般には標的細胞に直接作用するシナプス性の伝達です。



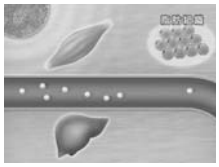
この他にも、マクロファージやリンパ球などから分泌されるサイトカインには、分泌細胞の周辺の細胞に作用する傍分泌性や、分泌した細胞自身に作用する自己分泌性という伝達もあります。

このような方法で細胞間を伝えられた情報は、次に細胞内へと伝えられます。

細胞間及び細胞内への情報伝達が行われてはじめて、標的細胞で生理的な効果が発揮されます。

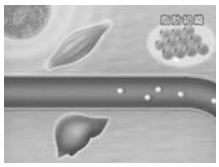


例えば、血糖値の上昇時、膵臓のランゲルハンス島からはインスリンが分泌されます。



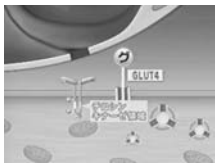
インスリンは、筋肉や脂肪組織に作用して、グルコースの取込みを促進させます。

この結果、血糖値の上昇が抑えられるのです。

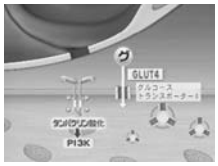


インスリンからの情報は、どのように細胞内へ伝達され、効果を発揮するのでしょうか。

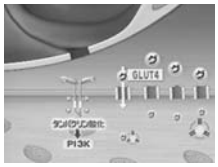
筋や脂肪細胞の表面にはインスリン受容体が存在し、ここにインスリンが結合して情報が伝わります。



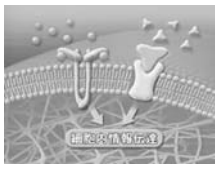
インスリンが結合すると、受容体内部のチロシンキナーゼが活性化され、チロシン部分がそれぞれリン酸化されます。



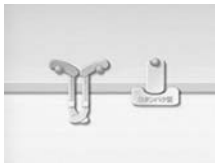
それによって、タンパク質のリン酸化、続いてPI3Kの活性化が起こり、最終的に細胞内のGLUT（グルコーストランスポーター）4が膜表面に移動します。



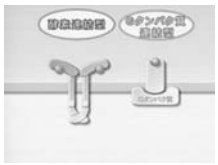
結果、膜上にグルコースを取り込むGLUT4が増加するため、多くのグルコースが細胞内に取り込まれるようになるのです。



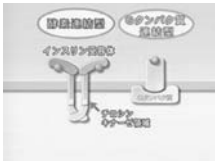
ここで、細胞内情報伝達について簡単にまとめてみましょう。



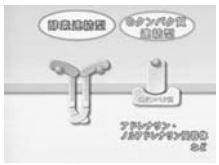
伝達は、まず最初に細胞膜上の受容体に伝達物質が結合することから始まります。



このような受容体には、酵素連結型や、Gタンパク質連結型などがあります。



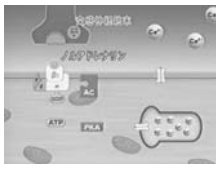
チロシンキナーゼ酵素を内在するインスリン受容体などは、酵素連結型の受容体です。



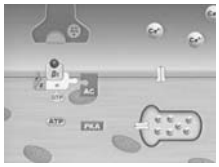
Gタンパク質連結型には、例えば、アドレナリンやノルアドレナリンの受容体などがあります。

自律神経によって調節を受けている心臓は、ノルアドレナリンの作用によって心筋細胞の収縮が促されます。

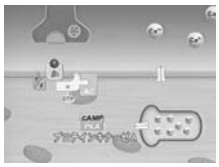
では、この時細胞内で行われる情報伝達について見てみることにしましょう。



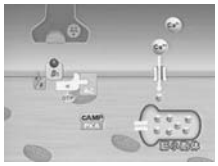
まず、交感神経終末からノルアドレナリンが分泌され、細胞膜のβ1受容体に結合します。



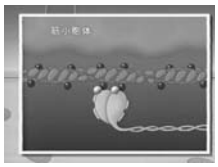
すると、Gタンパク質のαサブユニットで、GDPがGTPに交換されます。



その後αサブユニットが離れ、AC（アデニル酸シクラーゼ）に結合し、活性化します。
ATPからcAMPが生成され、cAMPはPKA（プロテインキナーゼA）を活性化します。



活性化PKAによって、様々なタンパク質のリン酸化がおこり、結果、心筋では細胞膜上のCa^{2+}チャネルが開き、また筋小胞体からCa^{2+}が放出します。

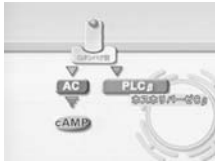


Ca^{2+}は、筋原線維に結合すると、線維を移動させ、心筋を収縮させるのです。

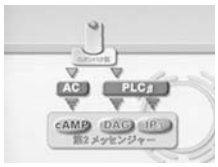
このような情報伝達システムにおいて、ノルアドレナリンは第１メッセンジャー、cAMPは第２メッセンジャーといわれます。

cAMPは、ACが活性化されている間次々と生成されるため、この段階で、情報は大幅に増幅されることになります。

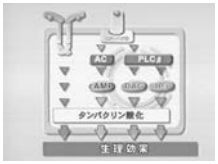
神経伝達物質やホルモンなど、少量の物質でも十分な機能調節ができるのはこのためです。



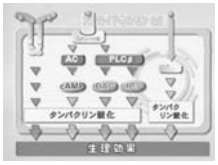
Ｇタンパク質を介した情報伝達には、ACからcAMPが生成して伝達を行う経路以外に、PLC（ホスホリパーゼＣ）βを介した経路もあります。



この場合は、DAG（ジアシルグリセロール）やIP3（イノシトール３リン酸）が第２メッセンジャーとして機能します。



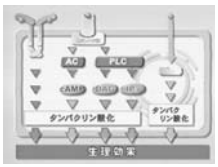
どのようなタイプであれ、細胞内情報伝達においては、タンパク質のリン酸化が生理的効果を生み出す重要な鍵となります。



細胞膜を比較的通過しやすい物質である、ステロイドホルモンなどは細胞質内あるいは核内に受容体があります。

例えば、グルココルチコイドなどは、細胞膜を通過すると、細胞質内の受容体と結合します。

そして受容体との複合体が核内へと移動して、DNAに結合します。
これが転写因子となってmRNAへの転写活性を高め、細胞機能を調節するのです。



このように、細胞の生理的機能は、細胞内の様々な物質によって調節されています。

それは、大きく２つの経路にまとめられます。１つは、細胞内に存在するタンパク質を変化させる経路、そしてもう１つが核内の遺伝子に働いて、新たなタンパク質を発現させるという経路です。

遺伝子の介在は、より多くの過程を経て行われるため、比較的ゆっくりとした応答になります。
細胞は、これらのタイムラグをうまく使って様々な機能を巧妙に調節しているのです。

〈制作著作〉

株式会社 **医学映像教育センター**

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp

目で見る 生化学入門 第2版

vol.2 生命を支える物質

シナリオ集

原案監修 岡野 栄之 慶応義塾大学 医学部 生理学教室 教授
企画協力 中田 福市 琉球大学 医学部 名誉教授

目で見る生化学入門 第2版

vol.2　生命を支える物質

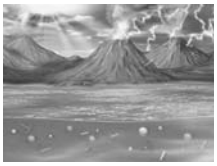
●水（H_2O）..... 2

●ミネラル..... 5

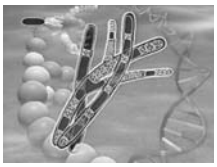
●有機物 8
　タンパク質 9
　脂　質 １１
　糖　質 １３
　核　酸 １７
　ビタミン １９

●酸素（O_2）..... ２０
　活性酸素 ２１
　一酸化窒素（NO）..... ２２

平成15年7月　印刷



今から約35億年前、原始地球の海に、アミノ酸や核酸塩基、糖などが登場したのが生命の始まりとされています。

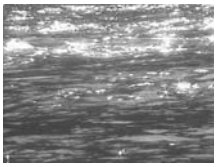


これらの小分子からは、タンパク質や核酸などの高分子ができて自己複製系が構築され、
やがて生命体として細胞が誕生、

細胞は集まって、より複雑な機能をもつ様々な生物へと進化してきました。

水の中で生まれ、その機能を育んできた生命体にとって、水は必要不可欠な要素です。

タンパク質やミネラルなどの成分から構成されるヒトの身体も、およそ60%は水で占められています。
では、身体の構成成分について、生命に欠かすことのできない水から見てゆくことにしましょう。

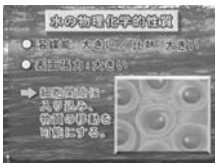


［水（H_2O）］

水は、生命活動にとって最適な物理化学的性質を有しています。

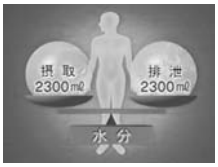
その一つは、溶媒能が大きく、多くの物質を溶かすことができること、
また、比熱が大きいため、体温が一定に保たれやすいということです。

これによって、安定した化学反応の場が提供され、生体内では一定状態で反応が進行できます。

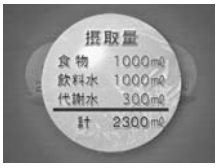


もう一つは、水は表面張力が大きく、細胞間隙にまで入り込めることです。
そのため、栄養素や老廃物などの物質が、全ての細胞間を移動することができます。

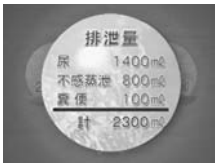
この他にも、水は生体にとって都合の良い様々な性質を持っています。



体内の水分量は、通常、一定に保たれるよう調節されています。
成人の場合、一日当たり約2300㎖の水分を摂取・排泄して、体内のバランスを保っています。



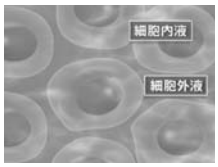
摂取の内訳は、食物及び飲料水からそれぞれ約1000㎖、体内の代謝によって生成する代謝水からおよそ300㎖です。



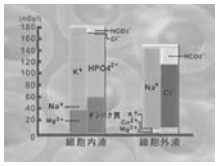
排泄は、尿からが約1400㎖、皮膚や肺などからの不感蒸泄が約800㎖、糞便約100㎖という内訳になっています。

何らかの原因で摂取と排泄のバランスがくずれ、体内の水分が不足すると脱水症が起こります。
ヒトでは、約15%以上の水分が失われると、危険な状態になります。

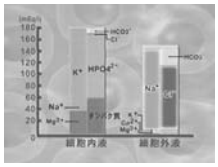
これは、体内の水分すなわち体液中に含まれる電解質の組成や濃度が変化するためです。



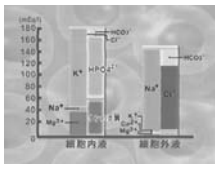
体液は、細胞内液と細胞外液に分けられます。



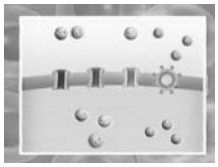
内液と外液では、その電解質組成に違いが見られます。



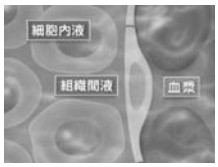
細胞外液は、Na^+ と Cl^- が大部分を占め、ちょうど海水のような成分になっています。
これは、細胞が誕生した時の周囲の環境を保持しているためと考えられています。



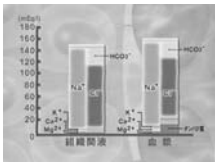
細胞内液は、タンパク質や、核酸などの原料となる HPO_4^{2-} を多く含んでいます。
また、細胞外液と違い、Na^+ が少なく K^+ が多いのが特徴です。



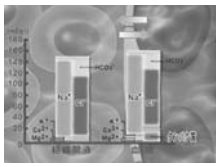
細胞内外のこのような組成の違いは、イオンなどの物質を選択的に通過させる、細胞膜の性質によって維持されています。



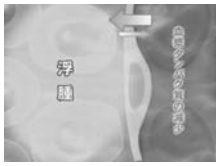
細胞外液は、組織間液と血漿とに分けられます。



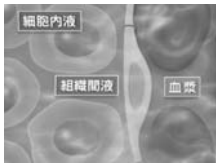
その組成は良く似ていて、どちらもNa^+とCl^-が大部分を占めています。



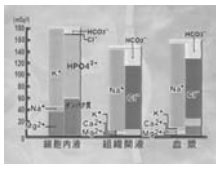
これは、組織間液と血漿の間では、毛細血管内皮細胞の間隙を通して水分移動が行われるためです。
尚、血漿にはタンパク質が多く含まれ、膠質浸透圧を維持しています。



このため、肝機能の低下などで血漿タンパク質が減少すると、血漿からの水分移動が増加して、浮腫が起こります。



体液中の電解質は、生体機能の維持に欠かせない重要な物質です。
生体内では、水分移動や膜による物質の選択を行って、細胞内外のこれらの濃度を一定に保っているのです。



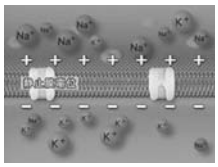
電解質のうち、Na^+ や K^+、Ca^{2+} や Mg^{2+}などはミネラルともいわれます。
ミネラルは、生体内の様々な生理的機能に関わる重要な物質です。

[ミネラル]

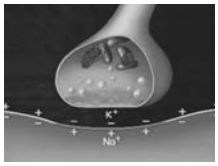
身体を構成する成分のうち、ミネラルは約4%程度の含有量にすぎません。

このうち、CaやPなどの７種の元素は身体にとって比較的多量に必要とされるため、主要元素といわれ、FeやZnなどは微量元素といわれています。

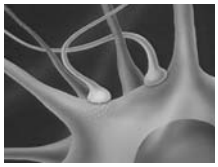
NaやKは、体液の電解質組成の中心を占める物質であり、細胞の浸透圧や酸塩基平衡の調節に大きく関わっています。



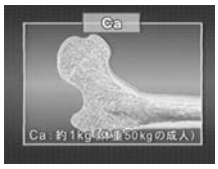
また、Na^+とK^+の細胞内外での濃度差によって、静止膜電位が形成されています。



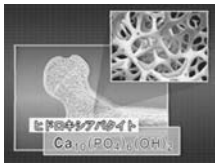
神経のシナプス部においては、神経終末からの伝達物質の作用によって、シナプス後膜ではNa^+の流入が起こり、脱分極が生じます。



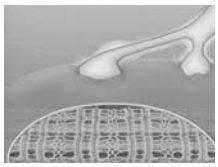
これが次々と伝わることで、神経細胞では、興奮性のシグナルが伝えられています。



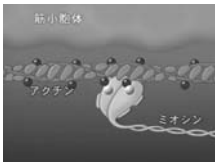
主要元素中もっとも量が多いのがCaで、体重50kgの成人では約1kgを占めています。



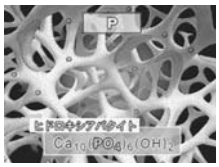
そのほとんどが骨や歯などの構成成分で、主にヒドロキシアパタイトの結晶として存在しています。



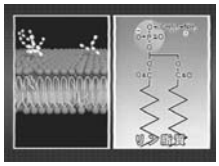
また、Ca^{2+}は、筋の収縮を促す因子としての機能もあります。



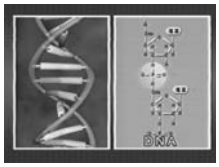
筋小胞体から放出されたCa^{2+}がトロポニンに作用すると、筋原線維のミオシンとアクチンのすべりを引き起こして、筋を収縮させるのです。



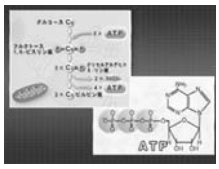
リンは、例えば骨のヒドロキシアパタイトのように、有機リン酸化合物の形で存在して様々な機能を果たしています。



細胞膜を形成するリン脂質、



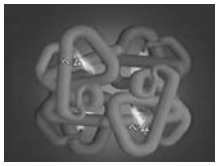
DNAやRNAなどの核酸を構成する分子、



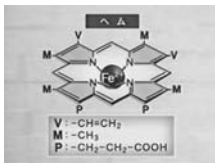
また、ATPのような高エネルギーリン酸化合物として代謝反応などに関わっています。

生体内のFeのほとんどは赤血球内のヘモグロビンに存在しています。

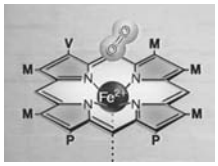
およそ66%がヘモグロビンに、残りはフェリチンとして腸粘膜や肝臓などで貯蔵されたり、筋肉中のミオグロビンに存在しています。



ヘモグロビンは、ヘムとグロビンタンパクから構成されています。



４個のピロール環で形成されるプロトポルフィリン環の中心に、Fe^{2+}が配位したのがヘム分子です。



グロビン中でヘム分子のFe^{2+}は、酸素と弱く結合できます。

このためヘモグロビンは、PO_2の高い肺でO_2と結合し、PO_2の低い末梢組織でO_2を放出することができるのです。

ミネラルは、微量な成分であっても、身体の構成や生理的作用をつかさどり、生体機能にとって欠かせない重要な物質です。

このため、欠乏すると様々な弊害や疾病を引き起こすようになります。
ミネラルの欠乏症としては、Caでは骨粗鬆症や痙攣、Kでは、筋肉の脱力感や麻痺、Feでは貧血などが現れます。

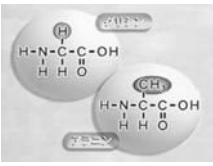
［有機物］

身体を構成する成分は、水やミネラルなどの無機物と、構成元素に炭素を含む有機物から成っています。

有機物成分の内訳は、およそ15%がタンパク質、13%が脂質、残りが糖質や核酸などに成っています。
有機物系の成分について、タンパク質から見てゆくことにしましょう。

［タンパク質］

タンパク質を構成している分子はアミノ酸です。
カルボキシル基とアミノ基を基本骨格とし、側鎖部分Ｒに色々な分子が結合しています。

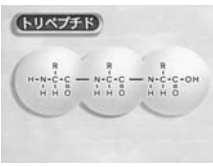


例えばグリシンは、側鎖が一番単純な水素、アラニンの側鎖はメチル基です。

アミノ酸は、全部で20種類あり、このうち9種類のアミノ酸は体内で合成できない必須アミノ酸です。

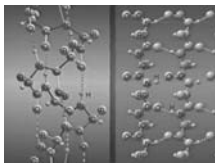
アミノ基とカルボキシル基の反応によって脱水が起こり、その結果生じるペプチド結合によって、アミノ酸同士は結合します。

二個つながったものがジペプチド、

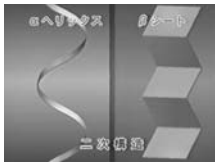


三個つながったものがトリペプチドです。

アミノ酸が沢山結合したポリペプチドが、大きなタンパク分子を形成しています。
このようなアミノ酸の配列を、タンパク質の一次構造といいます。

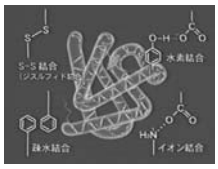


一次構造を形成したポリペプチド鎖では、アミノ酸を構成する原子間で水素結合などの相互作用が起こります。

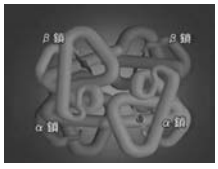


そのため、αヘリックスやβシート構造という、特徴的な空間配置を形成します。
このポリペプチド鎖の部分的な立体構造が、二次構造です。

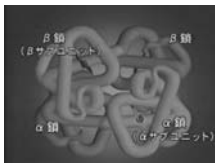
そして、ポリペプチド鎖全体では、折り畳まれた三次構造を形成します。



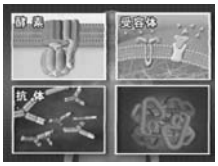
これには、アミノ酸の側鎖の原子団によるS-S結合や水素結合、イオン結合や疎水結合などが関わっています。



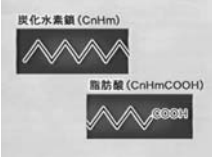
ヘモグロビンタンパクの場合、三次構造のα鎖とβ鎖が2つずつ集まった4量体を形成してはじめてその機能を発揮します。



このようなユニット、すなわちポリペプチド鎖の会合によってできる構造が四次構造です。
構成する各ポリペプチド鎖はサブユニットといいます。

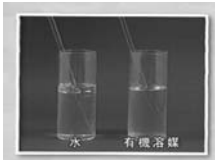


生体内では多くのタンパク質がユニットを形成し、酵素や受容体、抗体などとして、生体機能をつかさどっています。

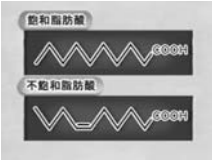


[脂質]

脂質は、炭素がいくつも連なった炭化水素鎖、あるいは、炭化水素鎖とカルボキシル基から構成される脂肪酸を持つ物質です。



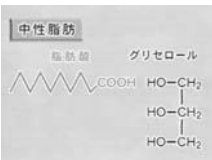
炭化水素鎖の長い構造のため、脂質は、一般に水に溶けにくく、クロロホルムなどの有機溶媒には溶けるという性質があります。



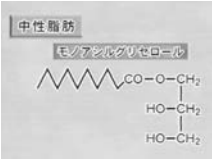
脂肪酸は、炭化水素鎖部分に二重結合、すなわち不飽和結合がある不飽和脂肪酸と、二重結合のない飽和脂肪酸に分類されます。

脂肪酸には、炭素や不飽和結合の数によって様々な種類が存在します。
リノール酸やアラキドン酸などの不飽和脂肪酸は、体内で合成できない必須脂肪酸です。

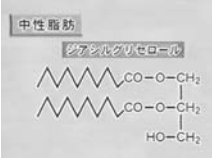
生体を構成する代表的な脂質には、中性脂肪やリン脂質、コレステロールなどがあります。



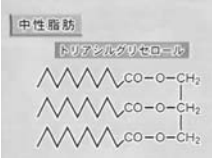
中性脂肪は、グリセロールに脂肪酸が１～３個結合した構造で、



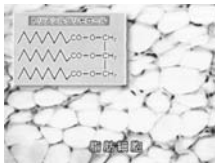
それぞれ
　モノアシルグリセロール、



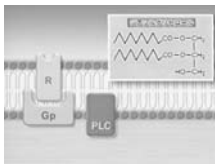
　ジアシルグリセロール、



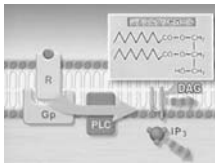
　トリアシルグリセロール
と呼ばれています。



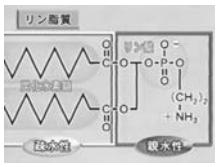
　主に脂肪細胞中のエネルギー貯蔵体として存在しているのが、トリアシルグリセロールです。



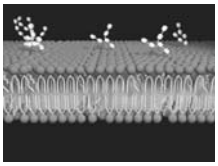
　ジアシルグリセロールは、細胞内の情報伝達に関わっています。



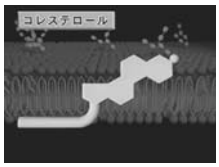
　ホルモンなどが受容体に作用した際、膜成分のホスファチジルイノシトール2リン酸が分解してできるジアシルグリセロール(DAG)は、第2メッセンジャーとして重要な機能を果たします。



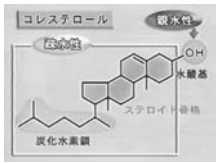
　リン脂質は、炭化水素鎖を含む疎水性部分とリン酸基を含む親水性部分から構成される、両親媒性の脂質です。



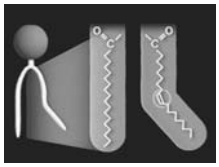
　主に細胞膜の構成成分として存在するリン脂質は、疎水性部分を向かい合わせた二重層を形成し、細胞内外の水性の環境に馴染んでいます。



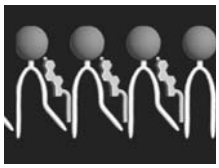
　コレステロールも細胞膜を構成する成分の一つです。



　コレステロールは、ステロイド骨格部分に、炭化水素鎖及び水酸基が結合した構造で、炭化水素鎖とステロイド骨格部分が疎水性、水酸基部分が親水性を示します。

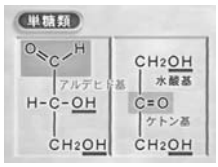


　細胞膜のリン脂質は、炭化水素鎖部分に不飽和結合があるとねじれを生じ、分子の並びが不揃いになります。



　コレステロールは、このすき間を埋めるように存在し、膜の流動性や透過性を低下させます。

　このような膜の性質を調節する機能以外に、コレステロールは、ステロイドホルモンや胆汁酸、ビタミンDなどの原料として重要です。



[糖質]

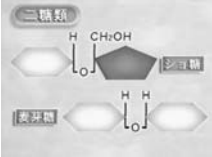
　糖質を構成する基本単位は、単糖類です。
　単糖類は、アルデヒド基、あるいはケトン基と、二個以上の水酸基をもつ化合物です。

分子中に含まれる炭素の数によって、三炭糖、四炭糖、五炭糖などに分けられます。

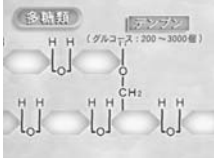
主に五炭糖以上では、通常、環状の構造を形成します。
五炭糖のリボースは、核酸のRNA・DNAや、エネルギー物質ATPなどを構成する分子です。

六炭糖のグルコースは、体内で主要なエネルギー源となる物質です。

食物から得られる主な六炭糖には、ガラクトースやフルクトースなどもあります。

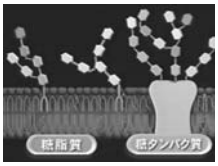


グルコースとフルクトースが結合したショ糖や、グルコースが２つ結合した麦芽糖などは二糖類、

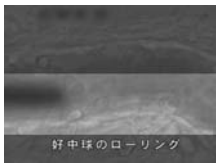


多数結合したデンプンなどは多糖類です。

デンプンより多くの枝分かれ状の結合をもつ多糖類がグリコーゲンです。
生体内では、肝臓や筋肉などの組織にエネルギー源として貯蔵されています。



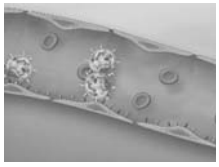
生体内では、糖はタンパク質や脂質と結びついた形でも多く存在しています。
これら糖タンパク質や糖脂質は、生体内で重要な機能を果たします。



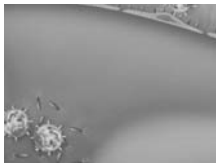
例えば、好中球などの白血球が血管の内皮細胞上を転がりながら移動するローリング現象には、糖タンパク質で構成される接着分子が関わっています。

細菌感染部位から放出されたサイトカインのTNF-αなどが内皮細胞に働くと、細胞表面には各種の接着分子が発現します。

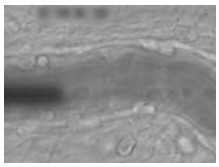
例えばその中の一つ、Pセレクチンは、好中球の膜の糖タンパク質の糖鎖部分を認識して結合します。



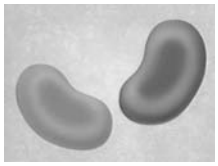
このため、好中球は内皮上をローリングしながら移動するようになります。



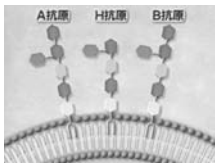
さらに、インターロイキンなどの刺激によって内皮細胞に強く結合すると、好中球は細胞間を通り抜けて感染部位へと遊走し、細菌を貪食するのです。



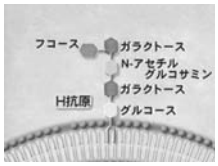
白血球などの免疫細胞が感染部位へ素早く導かれるこのような機構には、糖タンパク質が関わっているのです。



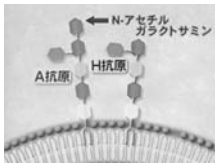
赤血球の膜上の糖脂質は、血液型を決定している因子の一つです。



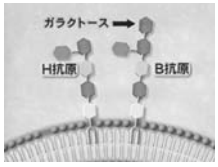
糖鎖部分の違いによって、3種類の糖脂質が存在し、それぞれH抗原、A抗原、B抗原と呼ばれています。



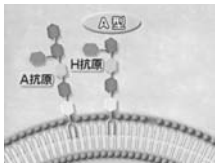
フコースやガラクトースなどからなるH抗原は、全ての人が持っているものです。



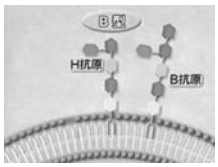
H抗原にN-アセチルガラクトサミンが付加したものがA抗原、



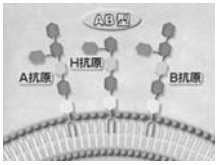
ガラクトースが付加したのがB抗原です。



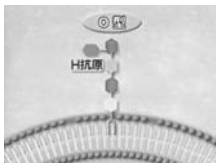
A抗原だけを持つとA型、



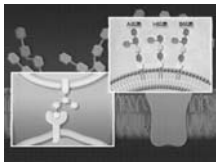
B抗原だけではB型、



両方持つとAB型となり、



いずれも持たない、すなわちH抗原のみを持つとO型となります。

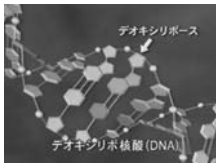


糖タンパク質や糖脂質は、このような細胞の接着や認識以外にも様々な生理機能を持ち、生体にとって重要な役割を果たします。

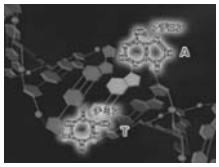
[核酸]

五炭糖と塩基から形成されるヌクレオシドに、リン酸が結合したのがヌクレオチドです。

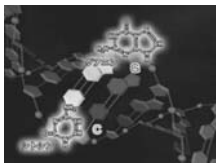
核酸は、このヌクレオチドを構成単位とする高分子化合物です。



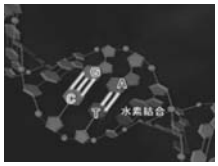
糖部分がデオキシリボースであるデオキシリボ核酸(DNA)は、



構成塩基のアデニン(A)とチミン(T)、

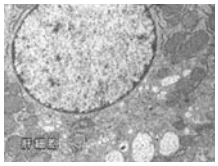


グアニン(G)とシトシン(C)が、

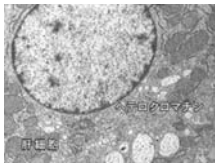


水素結合によって対をなした相補的な二重らせん構造を形成しています。

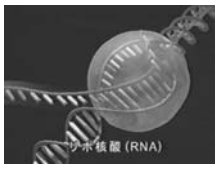
DNAは、ヒストンタンパクに巻きついたヌクレオソーム構造を形成し、
さらにヌクレオソームが集まって形成されるクロマチン染色糸の状態で、細胞の核内に納められています。



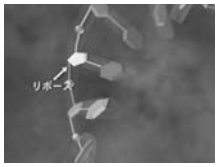
これは、肝細胞の核付近の電顕像です。



濃く見える箇所は、クロマチンの構造が密に凝集しているヘテロクロマチンです。
一般に、このような部分ではDNAの転写活性は低く、逆にクロマチンの凝集が低い部分では転写活性は高いとされています。

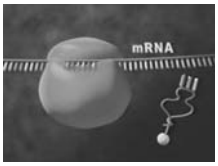


DNA の情報が RNA ポリメラーゼによって転写されてできるのが、リボ核酸(RNA)です。

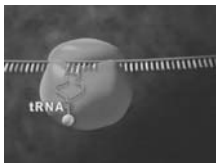


RNA は DNA と違い、糖部分がリボースであり、

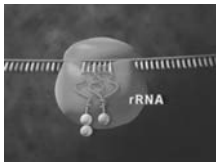
塩基部分ではウラシル(U)が、DNA のチミン(T)の代わりを果たしています。



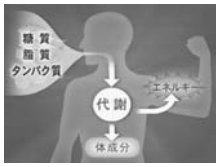
主なRNAには、タンパク質のアミノ酸配列の情報をもつ mRNA、



アミノ酸を結合して運ぶ tRNA、

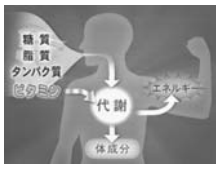


タンパク質合成酵素のリボソームを形成する rRNA などがあります。

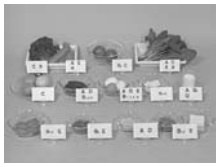


[ビタミン]

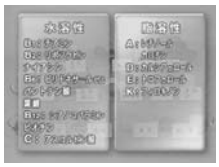
食物から摂取される糖質・脂質・タンパク質などの栄養素は、体内で代謝されて、エネルギー源となったり、必要な体成分に合成されています。



ビタミンは、この代謝を調節するのに必要不可欠な有機化合物です。



一般には、13種類の化合物がビタミンと呼ばれ、水溶性と脂溶性とに分けられています。



ビタミン B_1 や B_2、ナイアシンなどのB群と、ビタミンCが水溶性であり、
ビタミンAやD、Eなどは脂溶性です。

ビタミンは、微量でその効果を発揮しますが、体内で合成できないか、あるいは合成されても必要量に満たないため、栄養素として摂取しなければなりません。

ここで、糖質・脂質・タンパク質、ビタミンやミネラルは五大栄養素といわれます。

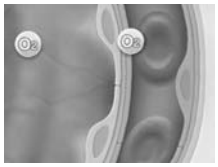
それぞれ、エネルギーを作ったり、身体の構成成分となったり、あるいは生理作用の調節などを行っています。

特に、エネルギーを作る糖質・脂質・タンパク質は、熱量素、あるいは三大栄養素といわれ、ビタミン・ミネラルは保全素といわれます。

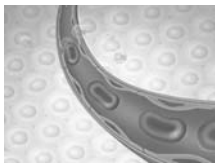
[酸素（O_2）]

ヒトは、呼吸なしでは生きることはできません。

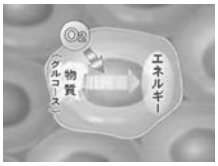
呼吸によって体内に取り込まれるO_2は、生命活動を支える非常に重要な物質です。



O_2は、肺胞から血液中の赤血球に取り込まれ、

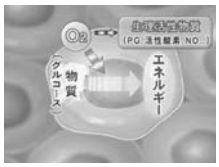


ヘモグロビンに結合して、全身に運ばれ、末梢組織の細胞に渡されます。

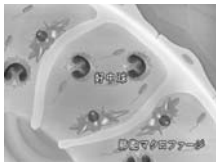


細胞内では、O_2はグルコースなどの物質から、生体エネルギーであるATPを合成するために使われます。

体内で使用されるO_2の約97%がミトコンドリアで使われ、エネルギー産生に利用されます。

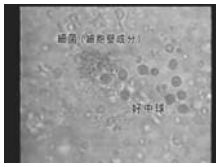


残りは、プロスタグランジンや活性酸素、一酸化窒素など、生体内で微量でも強力な生理活性をもつ物質の生成に利用されています。



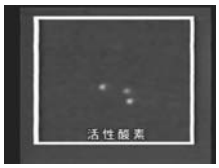
[活性酸素]

好中球では、捕食した細菌などを殺菌・処理するために、活性酸素を利用しています。

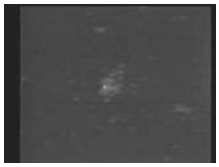


これは、好中球を培養したプレートに、細菌の細胞壁成分をばらまいたものです。

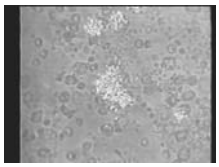
培養液中には、活性酸素と反応すると光を出す物質を同時に加えておきます。



時折見える点滅した光が、活性酸素です。

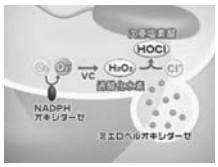


時間経過と共に活性酸素の量が増加しているのが分かります。

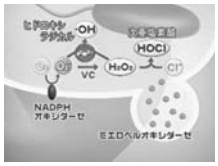


先ほどの透過光線像と合わせてみると、細菌に反応した好中球が、活性酸素を出している様子が分かります。

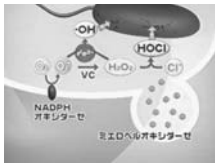
好中球では、膜上にあるNADPHオキシダーゼという酵素から、活性酸素の一つ、スーパーオキシドが産生されます。



スーパーオキシドは、ビタミンCの作用で、過酸化水素になります。
過酸化水素は、好中球の顆粒中にあるミエロペルオキシダーゼの働きによってCl^-と反応、次亜塩素酸になります。

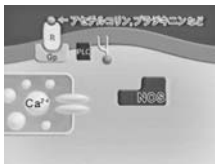


また一方、Fe^{2+}などと反応したスーパーオキシドは、ヒドロキシラジカルになります。

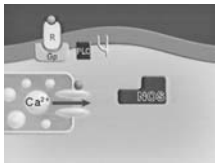


次亜塩素酸とヒドロキシラジカルは強力な酸化剤であり、これが細菌の膜を攻撃して破壊するため、細菌は死んでしまうのです。

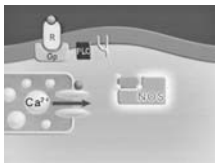
［一酸化窒素（NO）］



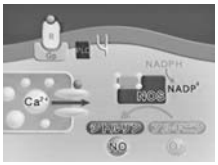
血管拡張作用をもつ分子、一酸化窒素、NOの産生にもO_2が関わっています。
血管の内皮細胞の膜の受容体に、アセチルコリン、あるいはブラジキニンなどが作用すると、



Gタンパク系の情報伝達を介して、膜成分からイノシトール3リン酸(IP_3)が生成、これによって小胞体からCa^{2+}が放出されます。



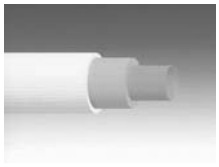
細胞内で増加したCa^{2+}はカルモジュリンと結合し、これによってNO合成酵素(NOS)が活性化されます。



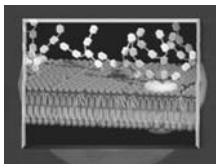
活性化NOSによって、アミノ酸のアルギニンとO_2から、シトルリンとNOが産生されます。

NOは、内皮細胞の膜を拡散によって通過し、近接する血管平滑筋細胞の中に入り込みます。
そして、細胞質内のグアニル酸シクラーゼに結合し、活性化します。

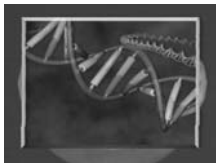
これによって、GTPからcGMPが生成されます。
cGMPは、最終的に平滑筋のミオシンを脱リン酸化し、アクチンからミオシンを解離させます。



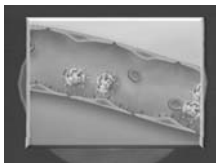
このため平滑筋は弛緩し、結果として、血管が拡張することになります。



身体の成分であると同時に、栄養素としての機能をもつ、糖質や脂質、タンパク質、ミネラル、エネルギー産生や、生体内機能に関与するO_2、



微量ながらも様々な機能の調節に必要なビタミンやミネラル、遺伝情報を担い、生命体の本質ともいえる核酸、



そしてそれらの生命活動の場を作り出す水、生体内外のさまざまな物質によって、生命活動は支えられ、維持されているのです。

〈制作著作〉
株式会社 医学映像教育センター
〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp

目で見る 生化学入門 第2版

vol.3 生体エネルギー（Ⅰ）

シナリオ集

原案監修　末松　誠　慶応義塾大学 医学部 医化学教室 教授
企画協力　中田 福市　琉球大学 医学部 名誉教授

INDEX

目で見る生化学入門 第2版

vol.3　生体エネルギー（I）

●エネルギー代謝 4

ATP の生成

●クエン酸回路 6

●電子(水素)伝達系

●糖質の代謝 8

●解糖系 １０

●糖新生 １３

血糖値の調節 １４

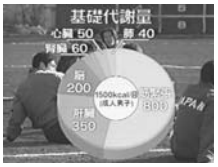
●血糖値の調節機構

平成 15 年 7 月　印刷

私たちが日常さまざまな活動を行えるのは、エネルギーを獲得し、それを消費しているからです。

運動や仕事をしているときはもちろん、身体を休めているときでもエネルギーは消費されています。

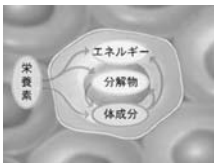
生命の維持に必要な最小限のエネルギー量が基礎代謝量です。



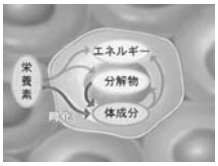
成人男子では、1日当たりおよそ1500kcal といわれています。
その内訳は、筋の緊張が800kcalを占め、残りは肝臓の350kcal、脳での200kcalなど、内臓での代謝や活動に消費されています。

ヒトは、生命活動を維持するために、毎日食物を摂取してエネルギーを得ています。
しかし、食物の構成成分そのものが身体の中で直接エネルギーになるわけではありません。

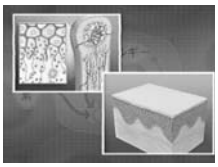
体内では、食物として取り入れた栄養素を様々な物質に変える代謝が行われることが必要です。



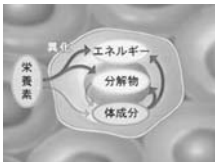
代謝とは、生体内で起こる全ての化学反応のことであり、それは異化反応と同化反応とに分けられます。



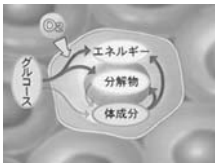
同化反応は、栄養素から組織や細胞内で必要な物質を再合成することです。



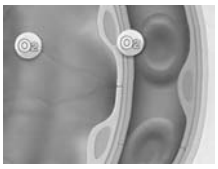
例えば、身体を構成している骨や皮膚などの組織が常に新しい組織に作り変えられているのは、この同化反応によるものです。



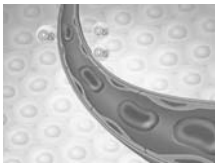
異化反応は、物質を分解して、その中に含まれるエネルギーを取り出すことです。
その主要な燃料分子がグルコースです。



グルコースからエネルギーを取り出すためには、常にO_2が供給されていなければなりません。



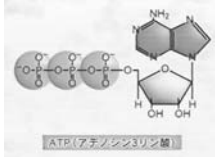
O_2は、肺で行われるガス交換、外呼吸により、血液中の赤血球のヘモグロビンと結合し、



血流にのって全身に運ばれ、末梢組織の細胞に供給されます。
私達は、O_2を使用して行われる異化反応から得た化学エネルギーを利用して、生理活動を行い、身体を動かしているのです。

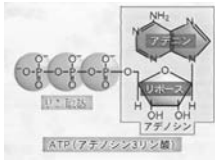
生命活動は代謝によって維持されているといえましょう。

では、生体のエネルギー獲得のための代謝について、グルコースと O_2 からどのようにエネルギーが生成されるのか、見てゆくことにしましょう。

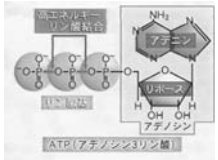


［エネルギー代謝］

生体内でエネルギー源として働く物質が、ATP(アデノシン -3 リン酸)です。



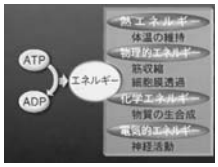
ATP は、塩基のアデニン、五炭糖のリボースからなるアデノシンにリン酸基が３つ結合した構造をしています。



リン酸基の結合部分は、高エネルギーリン酸結合といわれ、ここにエネルギーが蓄えられています。

加水分解によって、ATPのリン酸基が1つ外れ、ADP(アデノシン -2 リン酸)とリン酸になるとき、エネルギーが放出されます。

そのエネルギー量は１モル当たり約 7.3kcal です 。



生体は、この ATP のエネルギーを様々なエネルギーに変え、体温の維持や筋肉の収縮、物質の生合成などを行って、生命活動を維持しています。

［ATPの生成］

食物中の三大栄養素である、糖質・脂質・タンパク質は熱量素とも呼ばれ、身体にとってエネルギーを作りだす源となる物質です。

体内ではまず消化によって、これらの栄養素を構成単位に分解します。

糖質はグルコース、主な脂質である脂肪はグリセロールと脂肪酸、タンパク質はアミノ酸になります。

主要なエネルギー供給源はグルコースです。

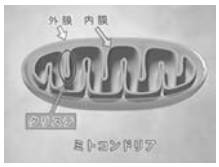
グルコースは解糖系によってピルビン酸に代謝され、さらにアセチルCoAに変換されてクエン酸回路へ送られ、電子伝達系によってATPが産生されます。

脂肪酸やアミノ酸からもエネルギーが供給されます。

脂肪酸はβ酸化によってアセチル CoA に、グリセロールは解糖系によってピルビン酸に代謝され、ATP 産生経路に入ります。

アミノ酸は脱アミノ反応によってケト原性と糖原性に分かれ、ケト原性アミノ酸はアセチルCoA、糖原性アミノ酸は、クエン酸回路の中間体に代謝されて、ATP産生経路に入ります。

このようなエネルギー代謝経路において、ピルビン酸から先はミトコンドリア内で行われる反応です。



ミトコンドリアは、外膜とクリステと呼ばれる折り畳み構造をもつ内膜からなる、二重膜構造の細胞内小器官です。

内膜と外膜の間は膜間腔と呼ばれ、内膜の内側はマトリックスと呼ばれています。

クエン酸回路は、このマトリックス部分で行われ、電子伝達系は内膜部分で行われます。
では、クエン酸回路から見てゆくことにしましょう。

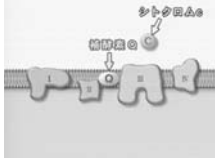
［クエン酸回路］

クエン酸回路は、出発物質のアセチル CoA がオキサロ酢酸と結合してクエン酸を生じ、再びオキサロ酢酸に戻る一連の経路です。

クエン酸回路が一回りする間に、NAD^+はH^+と結合、即ち還元されて、計3分子のNADHが生成し、FAD 1分子が還元されて$FADH_2$が生成します。

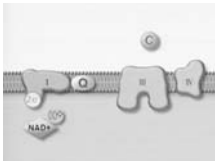
また1分子の GTP と CO_2 2分子も生成されます。
CO_2 は排出され、ATP とエネルギー的に等価であるGTPは、細胞内で使用されます。

NADHと$FADH_2$は、電子伝達系で行われる反応の基質となります。



［電子(水素)伝達系］

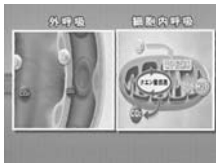
電子伝達系を担うのは、内膜に存在する、Ⅰ～Ⅳの酵素複合体と補酵素Q、そしてシトクロムcです。
これら一連の酸化還元の反応系が電子伝達系です。



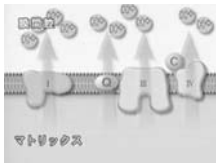
基質の一つ、NADH の場合、まず複合体Ⅰで酸化され、即ちH^+を離してNAD^+になり、同時にⅠに電子を渡します。

この電子が、補酵素Q、複合体Ⅲ、シトクロムc、複合体Ⅳへと伝わり、ⅣではO_2がこの電子を受け取って還元されH_2Oが生成されます。

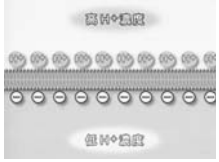
ミトコンドリアは、クエン酸回路でCO_2を生成し、電子伝達系でO_2を消費しているのです。



これは、肺胞でのガス交換、外呼吸に対し、細胞内呼吸と呼ばれています。
電子伝達系では、体内で使用される O_2 の約97%を使用しています。

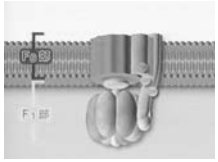


Ⅰ～Ⅳへの電子の移動により、それぞれの複合体にはエネルギーが発生し、
マトリックス側から膜間腔側へH^+がくみ出されます。



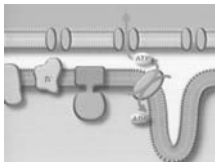
これによって、内膜には電気的・化学的な勾配が生じます。

ATPはこのエネルギーを利用して合成されます。



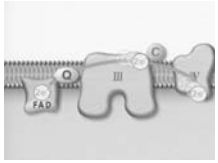
ATP 合成酵素の膜貫通部分 F_0 部で、膜間腔からマトリックス側へH^+が輸送され、

これによって発生するエネルギーを利用して、F_0およびF_1部のγサブユニットが回転し、ADPからATPが合成されるのです。



生成されたATPは、内膜に存在する輸送タンパクによって、ADPと対向輸送され、ミトコンドリア外へ放出されます。

もう一つの基質である$FADH_2$は、クエン酸回路を構成する酵素の一つに結合して生成され、これが複合体Ⅱを形成しています。

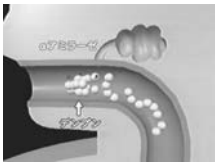


$FADH_2$が酸化されてFADになると同時に、補酵素Qに電子が渡され、そこから先は、NADHと同じ経路でATPが合成されます。

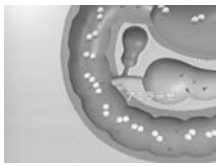
電子伝達系において、1分子のNADHからは３分子のATP、$FADH_2$からは２分子のATPが生成されます。

［糖質の代謝］

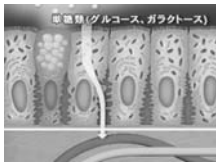
食物から摂取する全カロリーの40％～60％をまかない、エネルギーの主要供給源となっているのが糖質です。



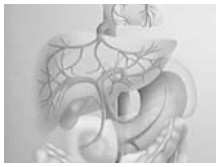
食物中の主な糖質であるデンプンは、唾液中のαアミラーゼによって分解され、



食道や胃を通過した後、
膵液中のアミラーゼの作用を受けて二糖類の麦芽糖になります。



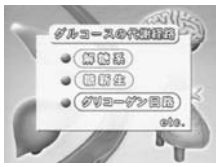
麦芽糖をはじめ、食物から摂取された二糖類は、小腸上皮細胞の膜の酵素によって、グルコースやガラクトースなどの単糖類に分解されて吸収されます。



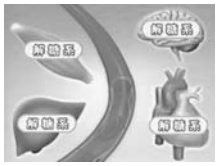
これらは、絨毛の毛細血管から腸間膜の静脈を通って門脈に入り、肝臓へと送られます。

肝静脈を経て全身へ送られたグルコースは、筋肉や脳など、それぞれの組織で代謝されます。

ガラクトースやフルクトースは、肝臓で代謝され、グルコース代謝の中間物質として経路に入ります。



グルコースの代謝経路には、解糖系や糖新生、グリコーゲン回路などがあります。



解糖系は、全ての組織で行われている代謝です。

[解糖系]

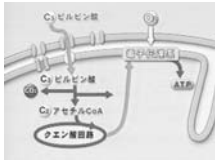
解糖系は、六炭糖であるグルコースが、フルクトース1,6-ビスリン酸などをへて、三炭糖のグリセルアルデヒド3-リン酸に分解し、最終的に２個のピルビン酸に代謝される反応です。

このとき、グルコースからフルクトース1,6-ビスリン酸の過程で２分子のATPが使われ、

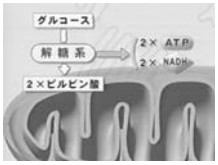
グリセルアルデヒド3-リン酸からピルビン酸の過程で、2分子のNADHと４分子のATPが生成します。
都合、解糖系では２分子のATPと、２分子のNADHが生じることになります。

O_2が十分に供給されているとき、すなわち好気的条件下では、ピルビン酸はミトコンドリア内へ移動し、アセチルCoAへ変換されます。

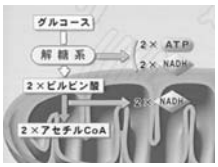
このとき、CO_2とNADHが生成されます。



アセチルCoAからは、クエン酸回路・電子伝達系をへてATPが合成されます。

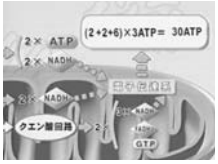


グルコース１分子から生成されるATPの量を考えてみましょう。
解糖系からは、２分子のピルビン酸ができると共に、２分子のATPとNADHが生成されます。



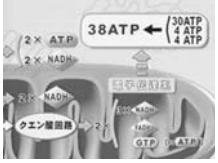
ピルビン酸は、ミトコンドリア内で2分子のNADH生成と共にアセチルCoAに変換され、

アセチルCoA２分子からは、クエン酸回路によって、計６分子のNADHと２分子のFADH2、２分子のGTPが生成されます。

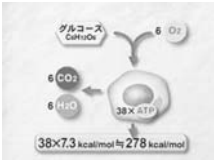


電子伝達系で１分子当たり３個のATPを生成するNADHからは、合計30個のATPができ、

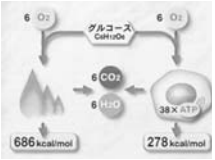
１分子当たり２個のATPを生成するFADH2から合計４個のATPができます。



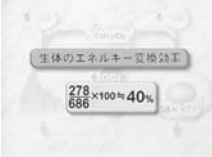
さらにGTPをATP１分子として計算すると、グルコース１分子からできるATPは合計38分子になります。



ATPは１モル当たり約7.3kcalのエネルギーを放出することから、グルコース１モルからは、約278kcalのエネルギーが得られます。



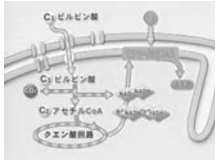
グルコースを完全燃焼したときのエネルギーは約686kcalであり、



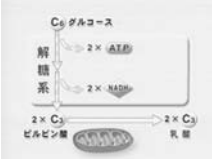
生体内のエネルギー変換効率は、計算上約40%となります。

自動車などの人工熱機関のエネルギー効率は高々10%であり、生体は優れたエネルギーシステムを持つことが分かります。

激しい運動を行ったり、血流障害のためO_2供給が低下した場合は、解糖系では嫌気的な代謝が加速されます。



この時、筋細胞などでは、必要なATPの量に対してO_2の供給が追いつかず、NADHが増加するためクエン酸回路に阻害がかかります。

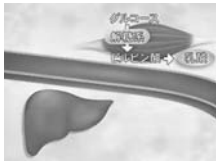


一方、細胞質内の解糖系では、ATPの低下により反応速度が高くなり、結果としてグルコースはピルビン酸から乳酸に変換されるようになります。

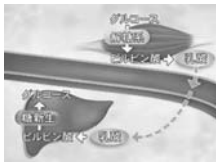
またこの時、解糖系で生じたNADHはNAD^+に再生されるため反応はさらに維持され、結果、解糖系の代謝流量が急増します。

C_6 グルコース	好気的代謝	嫌気的代謝
O_2消費	有り	無し
代謝の場所	ミトコンドリア	細胞質
ATP生成量 (1グルコース当り)	大 (38)	小 (2)
ATP生成速度	遅い	速い

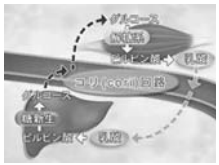
嫌気的代謝では、グルコース１分子当たりのATP生成量は2分子と少ないものの、生成速度は好気的代謝の約100倍も速く、グルコースが供給される限りATPが生成されます。



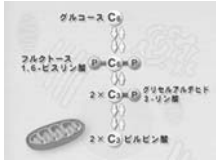
嫌気的な代謝で生じた乳酸は、血液によって肝臓へ送られます。



肝臓で乳酸はピルビン酸になり、ピルビン酸から糖新生によって再びグルコースに変えられます。



これは、発見者の名からコリ回路といわれています。
コリ回路は、乳酸の再利用のほか、乳酸によるアシドーシスを防ぐ役割もあります。

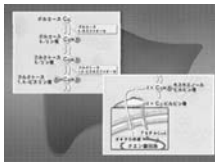


[糖新生]

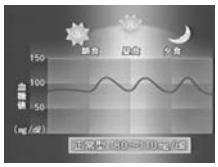
糖新生は、基本的に解糖系と逆の反応をたどりグルコースを生成する経路です。

解糖系で逆行できない反応部分は、グルコース6-ホスファターゼなどの酵素や、

バイパス経路によって補われています。



肝臓には、このような酵素が豊富に存在し、この糖新生作用のため、血糖値を調節する重要な臓器となっています。



[血糖値の調節]

私たちの身体は、一日を通して血糖値がおよそ 80 ～ 110 mg/dℓ に保たれています。

血糖値を一定に保つ理由は何でしょうか。

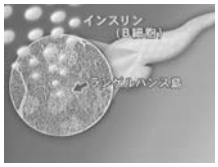
それは、主に脳のエネルギー代謝に関係しています。

身体の統括的な調節を行う脳は、通常グルコースのみをエネルギー源とし、また貯蔵能力もほとんどありません。

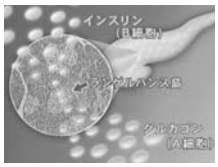
さらに脳は、血糖値依存的にグルコースを取込むため、そのエネルギー供給をたやさないよう、身体は血糖値を一定に保っているのです。

[血糖値の調節機構]

血糖値の調節には多くのホルモンが関与し、これらの作用によって一定のバランスが保たれています。

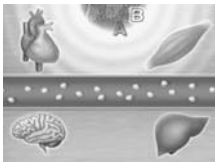


血糖値を下げる働きをもつ唯一のホルモン、インスリンは膵臓のランゲルハンス島 B 細胞から分泌されます。

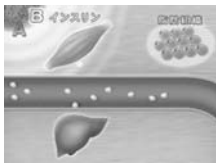


A細胞からは血糖値を上昇させるグルカゴンが分泌されます。

ここでは、血糖値調節の主体となるインスリンとグルカゴンの作用を中心にその機構について見ることにしましょう。



食事などで血糖値が上昇し、およそ 90 mg/dℓ 以上になると、膵臓からのインスリン分泌は血糖値依存的に増え、最大で基礎分泌の20倍にも増加します。



インスリンは、筋肉や脂肪細胞に作用し、これにより、それぞれの組織ではグルコースの取込みが促進されることになります。

筋肉では、インスリン刺激によってグリコーゲンの合成系経路が活性化され、

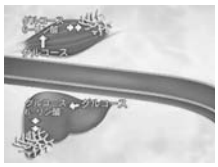
取込まれたグルコースは、グルコース 6- リン酸を経てグリコーゲンとなり、細胞内に貯蔵されます。

脂肪細胞では、グルコースをグルコース6-リン酸からグリセロール3-リン酸に変換し、これを脂肪酸と結合させてトリアシルグリセロール、いわゆる脂肪を合成して、細胞内に貯蔵します。

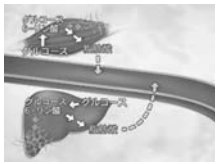
肝臓では、筋肉や脂肪細胞と異なり、血糖値依存的にグルコースを取込みます。

そのため、血糖値の増加と共に細胞内のグルコース量は増加し、グルコキナーゼの働きが増大して、グルコース 6- リン酸が生成されます。

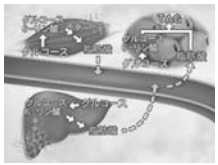
さらに筋肉同様、インスリンによってグリコーゲン合成系経路が活性化されるため、グルコースはグリコーゲンに変換されて細胞内に貯蔵されます。



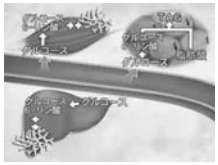
しかしながら、これらの組織が細胞内に貯蔵できるグリコーゲンの量には限界があります。



そこで肝臓や筋肉では、余分に取り込んだグルコースを今度は脂肪酸に変えて放出します。



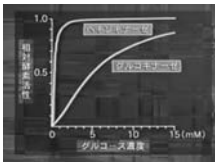
脂肪酸は、脂肪組織で蓄えられます。
脂肪細胞は、エネルギー貯蔵に特化した細胞といえます。



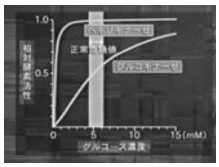
このように、インスリンは組織のグルコース取込みやグリコーゲン合成を促進することによって、血糖値を減少させるように働きます。

ここで、グルコースからグルコース6-リン酸の反応を進める酵素に注目してみましょう。

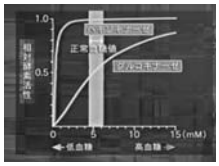
解糖系の第１段階でもあるこの反応は、肝臓ではグルコキナーゼ、それ以外の組織ではヘキソキナーゼによって行われます。この違いが、血糖値の調節において、肝臓が重要な意味をもつことを示しています。



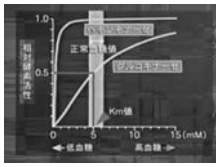
これは、グルコキナーゼとヘキソキナーゼのグルコース濃度に対する酵素活性の違いを示したグラフです。



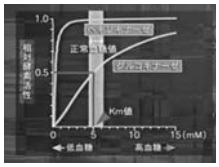
80～110 mg/dℓ という正常血糖値は、約4mM～6mMのグルコース濃度に相当します。



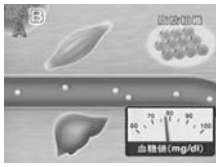
ヘキソキナーゼは、低いグルコース濃度でも効率良く反応を進めるのに対し、



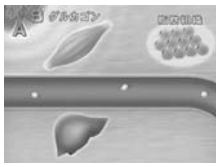
同じ反応を進めるグルコキナーゼはKm値が正常血糖値付近にあるため、低血糖状態で活性は低く、高血糖では高くなることが分かります。



つまりグルコキナーゼは、肝臓でグルコースセンサーとして働いているのです。
では次に、血糖値が低くなった場合を見てゆきましょう。



インスリンの作用によって、血糖値が80 mg/dℓ 付近まで低下すると、インスリンの分泌は抑制されます。

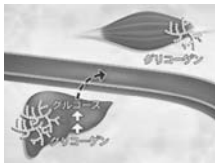


さらに70 mg/dℓ 以下になると、今度はグルカゴンが分泌されるようになります。

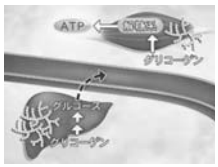
グルカゴンは肝臓に作用して、グリコーゲンの分解系経路を促進すると共に、合成系経路を抑制するように働きます。
これによりグリコーゲンからグルコース6-リン酸が生成します。

血糖値の低下と共にグルコキナーゼの活性は低下するので、相対的に糖新生系の酵素であるグルコース6-ホスファターゼの働きが強まります。

こうしてグルコース6-リン酸はグルコースとなって、血中へ放出されます。

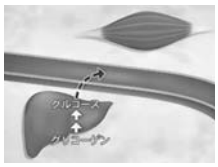


つまり肝臓は、血糖値低下の際には、貯蔵グリコーゲンからグルコースを生成して、血糖値を上昇させるように働きます。

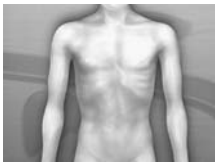


糖新生を行う酵素をもたない筋肉では、蓄えたグリコーゲンを自身のエネルギー源として使用します。

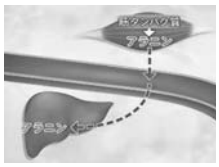
肝臓がその貯蔵グリコーゲンで血糖値を保持できる時間は、せいぜい数時間～12時間程度といわれています。



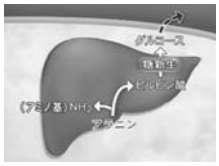
もし、食事を摂取できない状態が続き、肝臓のグリコーゲンが枯渇した場合、血糖値はどのように維持されるのでしょうか。



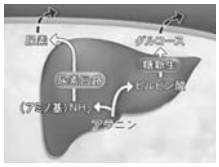
このように、絶食状態にある場合、主に筋肉のタンパク質がグルコースの原料になります。



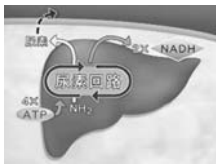
まず、筋肉のタンパク質が分解されてアラニンを生成、肝臓に送られます。



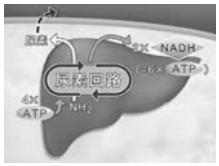
肝臓でアラニンはピルビン酸とアミノ基に分解され、ピルビン酸は糖新生によってグルコースに変えられて血中に放出されます。



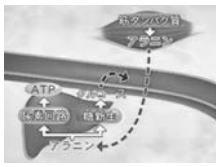
一方アミノ基は、肝細胞の尿素回路に入り、尿素として血中に送られ、最終的には腎によって排泄されます。



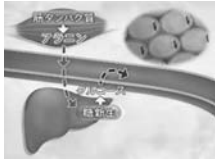
1分子のアミノ基が尿素回路で代謝される過程において、4分子のATPが消費されると同時に2分子のNADHが生成されます。



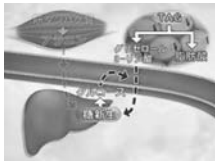
1分子のNADHから3分子のATPが合成されるので、差し引き2分子のATPが肝細胞でできることになります。



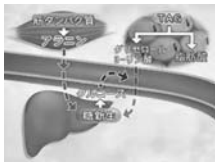
つまり、筋肉からのアミノ酸供給は、糖新生による血糖値の維持と同時に、肝臓自身のエネルギー供給という2つの意味をもっているのです。



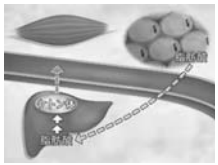
絶食時においては、筋肉以外にも、脂肪組織からも一部グルコースが生成されます。



脂肪細胞のトリアシルグリセロールが分解され、生じたグリセロール3-リン酸が肝臓の糖新生系路に送られて生成されます。
また脂肪酸は、筋肉のエネルギー源として利用されます。

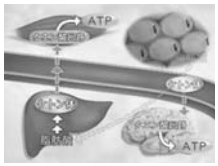


糖の補給がない状態が続き、筋肉の分解が一定以上進むと、生命にとっては危険性が高くなります。



そこで、長期的な絶食、いわゆる飢餓状態に陥った場合、筋肉の分解は次第に減少し、代わりに肝臓は脂肪酸を代謝してケトン体を生成、血液中に放出するようになります。

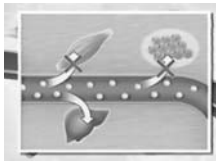
脳は必要な酵素を合成し、ケトン体をエネルギー源として利用するようになります。



筋肉もケトン体をエネルギー源として利用します。

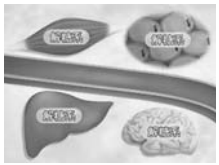
糖尿病で起こるケトアシドーシスは、このような代謝機構が原因で起こります。

健常な人のインスリン分泌に比べ、Ⅰ型の糖尿病では、基礎分泌・追加分泌がともに少なくなっています。

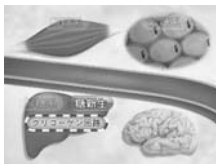


そのため、筋や脂肪組織では、血中のグルコースを取込めず飢餓状況に陥ります。

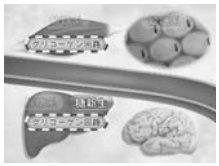
その結果、脂肪酸が代謝されて過剰なケトン体ができ、血液が酸性に傾いてアシドーシスが引き起こされるのです。



各臓器で行われるグルコースの代謝をまとめてみましょう。
全ての組織で行われるのが、解糖系であり、これはエネルギー生成の主要経路となっています。



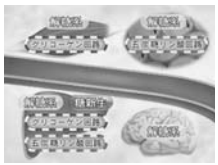
肝臓には糖新生系路やグリコーゲン回路が存在し、これによって血糖値の調節が行われます。



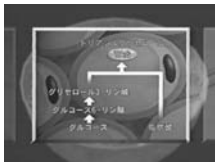
筋肉のグリコーゲン回路は、自身のエネルギー利用のために使われます。

この他にも、肝臓と脂肪組織には五炭糖リン酸回路があります。

五炭糖リン酸回路では、核酸の原料となるリボースやコレステロールの合成に必要なNADPHが生成されます。



このように、各組織ではそれぞれの機能に応じた特徴的な糖の代謝が行われていることが分かります。



さまざまな物質が関与し、複雑な経路を張り巡らせている代謝では、巧妙かつ合理的なシステムが構築されているのです。

〈制作著作〉
株式会社 医学映像教育センター
〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp

目で見る 生化学入門 第2版

vol.4 生体エネルギー(Ⅱ)

シナリオ集

原案監修　末松　誠　慶応義塾大学 医学部 医化学教室 教授
企画協力　中田 福市　琉球大学 医学部 名誉教授

INDEX

目で見る生化学入門 第2版

vol.4　生体エネルギー(Ⅱ)

●脂質の代謝 3
　●脂肪酸のβ酸化 3
　●脂肪酸の生合成 5
　●アラキドン酸の代謝 6
　●脂質の消化吸収 7
　●リポタンパク質の代謝 9
　●コレステロールの代謝 １２

●タンパク質の代謝 １３
　●アミノ基転移反応..... １６
　●酸化的脱アミノ反応 １７
　●尿素回路 １８
　●アミノ酸の生合成..... ２１
　●脱炭酸反応 ２１

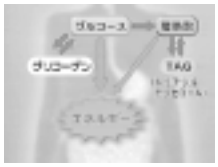
●核酸の代謝 ２２
　●ヌクレオチドの生合成 ２３
　●ヌクレオチドの分解 ２４

平成15年10月　印刷

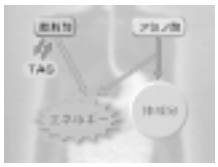
私たちは、生命活動を維持するために必要なエネルギーを食物中の三大栄養素、糖質・脂質・タンパク質から得ています。

主要なエネルギー供給源は、糖質からのグルコースであり、生体内ではグリコーゲンとして蓄えられます。

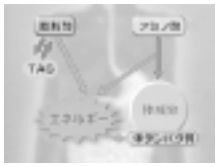
しかし、グリコーゲンの量には限界があり、余分なグルコースは脂肪酸に変えられ、中性脂肪のトリアシルグリセロールとして貯蔵されます。



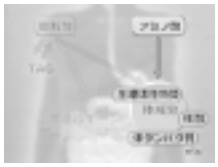
グルコースよりも大きなエネルギーが得られる脂肪酸は、 生体にとって都合の良いエネルギー源です。



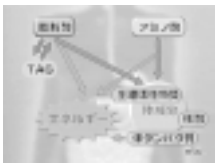
タンパク質からのアミノ酸は、体成分の構成に利用され、余剰なアミノ酸がエネルギー源に変えられます。



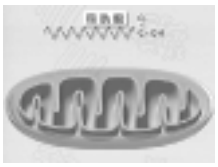
しかし、飢餓などの非常事態には、体タンパク質のアミノ酸も積極的にエネルギー源として利用されます。



また、エネルギー源以外にも、脂肪酸やアミノ酸は、様々な物質に代謝されて生体内で重要な機能を果たします。

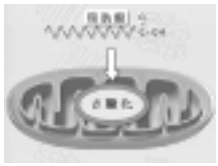


では、それぞれのエネルギー獲得経路を理解し、脂質やタンパク質の代謝についてみていくことにしましょう。

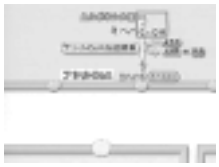


［脂質の代謝］

体内でエネルギー源として利用されるのは、脂質を構成する脂肪酸です。



細胞内のミトコンドリアで行われる脂肪酸のβ酸化によってエネルギー物質が生成されています。



［脂肪酸のβ酸化］

脂肪酸は、まず細胞質内で、合成酵素の働きによりカルボキシル基側にCoAが結合し、アシルCoAとなります。

アシルCoAは、ミトコンドリアの膜間腔内で、アミノ酸から合成される分子であるカルニチンと反応、

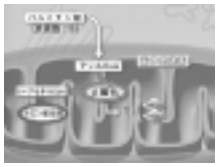
アシルカルニチンとなって、マトリックス側へと送られ、再びアシルCoAになります。

脂肪酸の炭素は、カルボキシル基側から順にα、β、γと呼ばれます。

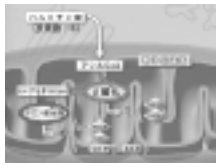
このβ位の酸化によって、最終的にアセチルCoAと炭素数が2個減少したアシル CoA 、そして FADH2 、NADH が生じます。

アシルCoAは、再びβ酸化の基質となります。

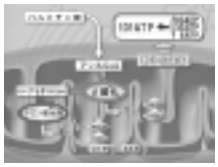
脂肪酸が炭素数 16 のパルミチン酸ならば、この反応が繰り返されて計 7 回のβ酸化がおこり、



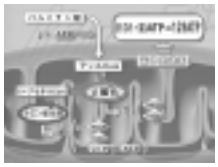
結果7分子のNADHおよびFADH2と、8 分子のアセチルCoA が作られます。



アセチル CoA はさらにクエン酸回路に入り、NADH、FADH2、GTP が生成されます。



これらが電子伝達系を経て生成されるATPは、最終的に131分子となります。

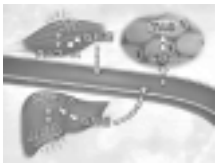


脂肪酸からアシル CoA への変換過程では、2 分子の ATP が消費されるので、結果、パルミチン酸 1 分子からは、129 分子の ATP が得られることになります。

グルコースと比べ、脂肪酸から得られる単位重量あたりのエネルギーはずっと大きいことが分かります。

［脂肪酸の生合成］

肝や筋肉などの組織では、余剰となったグルコースから脂肪酸を合成し、血中へ放出します。



これは脂肪細胞中でトリアシルグリセロールとして蓄えられます。

脂肪酸の合成は、細胞質に存在するアシルキャリアープロテイン（ACP）と呼ばれる酵素によって行われます。

グルコース代謝によって生成したアセチルCoAからは、クエン酸を経て細胞質側へアセチル CoA およびマロニル CoA が生成されます。

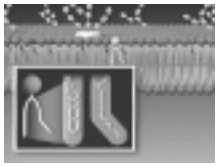
これらは ACP に結合し、

縮合や、NADPH による還元・脱水などの反応によって、炭素が 2 個ずつ増加しながら、脂肪酸が合成されます。

ACPによる合成では、主にパルミチン酸がつくられます。
パルミチン酸からは、長鎖化や不飽和化などによって他の脂肪酸が生成されます。

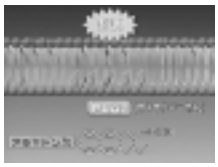
ただし、リノール酸やアラキドン酸は生成できません。
これらは、体内で重要な生理機能をもち、食物から摂取しなければならない必須脂肪酸です。

例えばアラキドン酸は、炎症をはじめ生体機能の制御に関わる重要な不飽和脂肪酸の一つです。

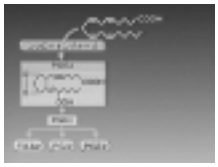


［アラキドン酸の代謝］

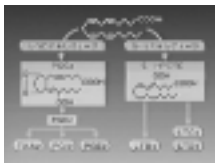
アラキドン酸は、膜成分のリン脂質を構成し、 刺激によるホスホリパーゼ A_2 の活性化により細胞内へ遊離します。



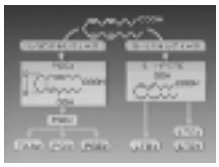
アラキドン酸からは、代謝によって生理活性をもつ様々な物質が生成します。



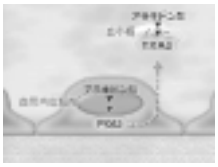
シクロオキシゲナーゼによる酸素添加反応では、PGG_2、PGH_2を経て、TXA_2 や PGI_2 などが生成されます。



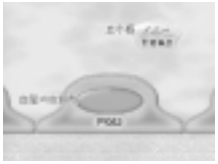
別の酸素添加酵素である 5- リポキシゲナーゼが作用すると、5- ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸（5-HPETE）に変わり、LTB_4やLTC_4などが生成されます。



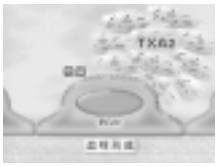
これらの物質は、組織や細胞によって異なり、それぞれに特徴的な役割を果たします。



例えば血液中の血小板は、アラキドン酸からTXA_2を生成することで活性化しますが、血管の内皮細胞で生成される PGI_2 がその活性化を抑制しています。



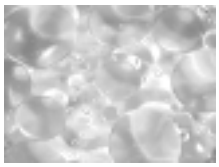
正常では両者のバランスが保たれています。



ところが、内皮細胞の損傷などでPGI_2の生成が抑制されると、血小板は活性化されて内皮細胞に接着、さらにTXA_2が増大して血栓を作るようになります。

また、白血球は LTB_4 によって遊走や接着が促進され、また LTC_4、LTD_4 が血管透過性を亢進させて炎症反応を生じさせます。

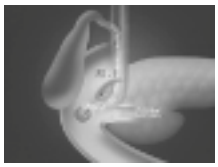
脂質は、エネルギー源だけでなく、様々な生体機能に重要な役割を担っているのです。



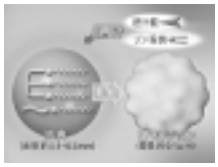
［脂質の消化吸収］

疎水性の物質である脂質は、水性の環境である体内で、どのように取り込まれ、利用されているのでしょうか。

食物中に含まれる脂質は、主に中性脂肪のトリアシルグリセロールや、コレステロールと脂肪酸の結合したコレステロールエステルなどです。



摂取された脂質は、口腔や胃ではほとんど分解されず十二指腸へ送られます。



油滴はここで、胆のうから排出される胆汁によって乳化され、およそ0.1μｍほどのエマルジョンになります。

さらに膵液中のリパーゼが作用すると、脂肪酸やモノアシルグリセロール、コレステロールなどに分解されます。

こうしてエマルジョンは、脂肪酸やコレステロールを中心部に含む直径約0.03～0.1μｍのミセルになります。

ミセルは、 小腸粘膜表面で開裂し、その成分は上皮細胞の膜を拡散によって通過して吸収されます。

上皮細胞内で、脂肪酸やコレステロールは、トリアシルグリセロール、コレステロールエステルなどに再合成され、

さらに小胞体で合成されたアポリポタンパクに囲まれて、0.1μｍ以上のミセル、いわゆるキロミクロンとなって、エクソサイトーシスにより細胞外へ放出されます。

疎水性の脂質を、アポリポタンパクやリン脂質でつつみ込み、血液中や細胞間質を移動できるようにしているのです。

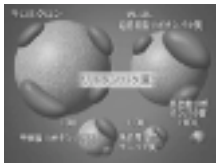
細胞間質に放出されたキロミクロンは、その大きさのため毛細血管内へ入り込めず、リンパ管で輸送されます。

リンパ系を移動したキロミクロンは、 胸管を介して血液循環系に入り、各組織へと送られます。

［リポタンパク質の代謝］

血液中のキロミクロンに HDL が作用し、アポリポタンパクE、通称アポ E、及びアポ C をもつようになったのが、 成熟キロミクロンです。

これらは、リポタンパク質といいます。

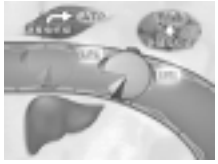


リポタンパク質にはキロミクロンや高密度リポタンパク(HDL)の他に、低密度リポタンパク(LDL) 、超低密度リポタンパク(VLDL) などがあります。

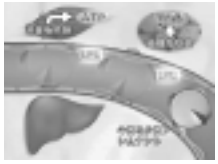
これらは、成分の割合によって比重が異なり、またその大きさも様々です。

キロミクロンのアポCは、毛細血管の内皮細胞に局在する酵素、リポタンパクリパーゼ（LPL）を活性化します。

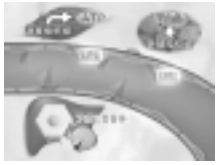
活性化LPLによって、キロミクロン中のトリアシルグリセロール（TAG）の分解がおこり、脂肪酸が放出され、近接する組織に取り込まれます。



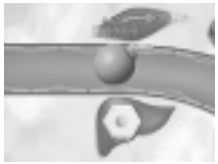
脂肪酸は、 筋肉では主にエネルギー源となり、脂肪組織ではTAGとして貯蔵されます。



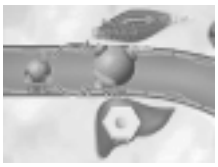
一方、TAGを消失したキロミクロンは、キロミクロン残査、すなわちキロミクロンレムナントとなり、



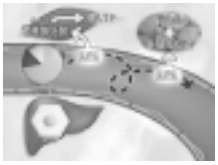
肝細胞に存在するアポE受容体によって肝臓に取り込まれます。



肝臓では、アポ B-100 を有するVLDL に再構成され、血中へと放出されます。



VLDLは、キロミクロン同様、HDLの作用で成熟VLDL となり、



さらにLPLによって各組織へ脂肪酸を供給します。

VLDL は、こうして TAG を失い、中密度リポタンパクIDLを経てLDLになります。

コレステロールエステルが大部分を占めるLDLは、末梢組織の細胞や肝臓などに存在するアポB-100受容体によって取り込まれます。

こうしてLDLから、それぞれの組織にコレステロールが供給されます。

HDLには、アポE、C以外に、アポAおよびレシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）が存在しています。

LCATは、アポAによって活性化され、末梢組織の細胞に存在するコレステロールをコレステロールエステルに変えて HDL 中に取り込みます。

　コレステロールを多く含む食事などによってLDLが増加すると、肝臓や血管壁にコレステロールが蓄積してしまいます。

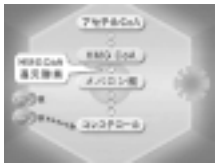
　このため、 LDL は悪玉コレステロールといわれ、組織からコレステロールを回収する HDL は善玉コレステロールといわれます。

［コレステロールの代謝］

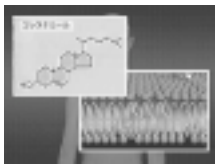
　コレステロールは、エネルギー源ではないものの、生体内で非常に重要な役割を果たしています。

　食事によって摂取されるコレステロールは１日約 0.3ｇ です。

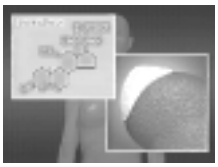
　一方、体内でも１日当たり約1.5ｇ～２ｇ のコレステロールが合成され、そのうち約 0.8ｇ は肝臓で生合成されています。



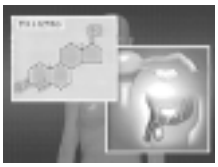
　肝細胞では、アセチルCoAを原料として細胞質内で合成されます。
　アセチルCoAから、HMG-CoA、メバロン酸を経てコレステロールが合成されています。



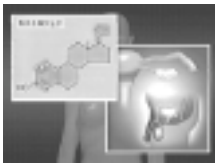
　食事や体内での合成によって得られたコレステロールは、細胞膜の構成成分となったり、



　副腎皮質ではアルドステロンやコルチコステロン及びコルチゾール、



　精巣ではテストステロン、



　卵巣や胎盤では、エストロジェンやプロジェステロン、 また、脳のニューロステロイドなど、いわゆるステロイドホルモンの原料となります。

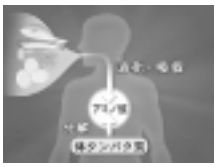
　肝臓では胆汁酸などといった物質に変換されています。

　なお、 肝臓で合成された胆汁酸は、空腸で脂質の消化吸収に利用された後、主に回腸で吸収され、約95％が再び肝臓へもどることにより、腸肝循環されています。

　また、残りの 5％は大腸へ送られて排泄されます。
　これは、体内のコレステロール排泄の主要経路になっています。

［タンパク質の代謝］

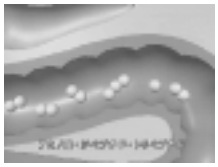
　タンパク質は、体内で構成単位のアミノ酸に分解されて利用されます。



体内のアミノ酸には、摂取したタンパク質の消化・ 吸収によるものと、体を構成するタンパク質の分解によって生じたものとがあります。

食物中のタンパク質は、胃液中の塩酸によって変性し、 ペプシンによって切断されて、ポリペプチドになります。

ポリペプチドは、膵液中のタンパク分解酵素によってオリゴペプチドとなり、

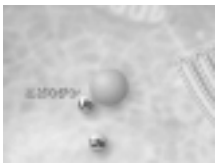


さらに、小腸上皮細胞の膜の酵素によって、 アミノ酸やジペプチド、トリペプチドに分解されます。

これらは、膜上の運搬体によって細胞内へ輸送され、細胞内でアミノ酸となって基底側へ送られて、毛細血管内へと移動します。

アミノ酸は、腸間膜の静脈から門脈を経て肝臓へ送られ、やがて肝静脈から全身に運ばれます。
次に体タンパク質の分解を見てみましょう。

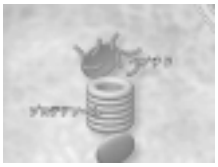
細胞質内のタンパク質の分解には、プロテアソームという大型の酵素複合体が働きます。



まず、 標的となるタンパク質に、ユビキチンという 76 個のアミノ酸で構成される小型の分子が次々と結合します。

これが標識因子となって筒状のタンパク複合体であるプロテアソームへ、タンパク質が送りこまれます。

プロテアソーム内で、ユビキチン同士の結合は解かれ、ユビキチンは再び利用されます。



標的となったタンパク質は、ペプチドに分解され、最終的には加水分解によってアミノ酸にまで分解されます。

また、細胞膜上の不要となったタンパク質は、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれます。

これはリソソームと融合し、リソソーム内の加水分解酵素によって分解されます。

組織では、分解して生じたアミノ酸は、約 70%が再利用されます。
残りの30%は血液中へ送られ、合成に必要なアミノ酸が新たに血液中から取り込まれています。

生体内では、常にこのような体タンパク質の代謝回転が行われています。
組織から血中へ送られたアミノ酸は、肝臓へ送られます。

食物、それに体タンパク質からのアミノ酸は、 肝臓や血液を中心にプールされているのです。

肝臓はアミノ酸を代謝し、組織の取り込みなどで減少した血漿中のアミノ酸を一定に保つように調節します。

余剰となったアミノ酸は分解され、エネルギー源として利用されたり、グルコースや脂肪酸などに変換されます。

アミノ酸の分解は、
１．アミノ基転移反応
２．酸化的脱アミノ反応
３．尿素回路
の３ステップで行われています。

それぞれのステップについて見てゆくことにしましょう。

［アミノ基転移反応］
アミノ基転移反応は、アミノトランスフェラーゼ、及びビタミンB_6の補酵素型であるピリドキサルリン酸（PLP）によって進められます。

アミノトランスフェラーゼに結合したアミノ酸のアミノ基が、ピリドキサルリン酸に移動し、アミノ酸はα-ケト酸となって離れます。

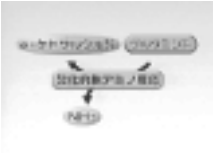
ここに別のα-ケト酸が結合してアミノ基を受け取り、別のアミノ酸が生成されます。

アミノ基転移反応では、アミノ基を受け取るα-ケト酸のほとんどがα-ケトグルタル酸です。

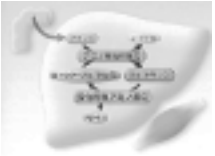
その結果、 多くのアミノ酸から、グルタミン酸が生成することになります。

グルタミン酸は、アミノ酸代謝の中心となる物質で、細胞内で最も多く存在するアミノ酸です。

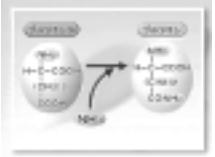
［酸化的脱アミノ反応］
グルタミン酸は、NAD^+あるいは$NADP^+$が補酵素となるグルタミン酸脱水素酵素によって、アミノ基を遊離し、結果、α-ケトグルタル酸とNH_3が生成されます。



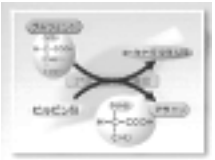
これが酸化的脱アミノ反応です。



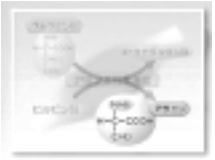
生じたNH_3は、生体にとっては毒性を示す物質です。



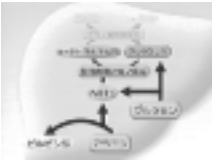
組織では、代謝回転によって生じるNH_3をグルタミン酸に結合させ、グルタミンとして血中に排泄します。



筋肉では他に、グルタミン酸へ集めたアミノ基を、さらにアミノ基転移反応によって、ピルビン酸へと移動してアラニンを生成、血中に放出しています。



他のアミノ酸に比べ、血漿中のグルタミンやアラニンの濃度の割合が高いのはこのためです。



このようにグルタミンやアラニンに一時保存されたアミノ基は、最終的に肝臓に集められ、脱アミノ化されてNH_3を生成します。

肝臓は、NH_3を処理する尿素回路をもち、これによってNH_3は水溶性の尿素に変換されて排泄されます。

[尿素回路]

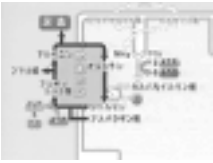
アミノ基転移反応及び酸化的脱アミノ反応によって生じた　NH_3は、CO_2と反応し、カルバモイルリン酸となって尿素回路に入ります。

尿素回路は、細胞質とミトコンドリアのマトリックス部分にまたがって進行します。

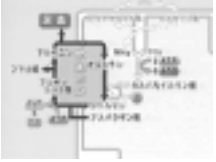
まずカルバモイルリン酸とオルニチンからシトルリンが生成、シトルリンは細胞質側でアスパラギン酸と縮合、アルギノコハク酸となります。

アルギノコハク酸は、フマル酸とアルギニンに分解し、アルギニンから再びオルニチンに還る過程で、尿素が生成されます。
尿素は、最終的に腎によって体外へ排泄されます。

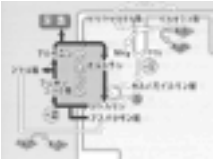
1分子のアミノ酸のアミノ基が尿素に代謝された場合のエネルギー収支を計算してみましょう。



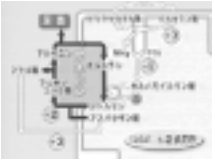
カルバモイルリン酸の生成過程、及びシトルリンからアルギノコハク酸の生成過程では、



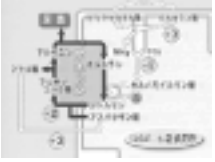
それぞれ2分子のATPが消費されます。



グルタミン酸脱水素酵素による反応、及びフマル酸がアスパラギン酸へ変換される過程では、それぞれ1分子のNADHが生成します。



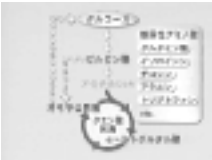
これは、最終的に6分子の ATP を生成するので、 差し引き 2 分子の ATP が出来ることになります。



このように、アミノ酸の分解経路は、NH_3の解毒と同時に、肝臓へのエネルギー供給系としての役割を果しているのです。

一方、グルタミン酸の酸化的脱アミノ反応によって生じたα-ケトグルタル酸は、 アミノ基転移反応や、クエン酸回路で再利用されます。

このように、脱アミノ反応によって、クエン酸回路の中間体やピルビン酸に代謝されたアミノ酸の炭素骨格部分は、グルコースの生成に利用されます。



このようなアミノ酸を、糖原性アミノ酸といいます。

アセチル CoA やアセトアセチル CoAに代謝されるアミノ酸は、ケトン体生成に利用されるケト原性アミノ酸です。

イソロイシンやチロシンなどは、糖原性でもケト原性でもあるアミノ酸です。

尚、アセチルCoAからは、脂肪酸も生成されます。

このように、アミノ酸の分解による代謝からは、グルコースや脂肪酸、ケトン体なども生成されます。
次にアミノ酸の生合成についてみてみましょう。

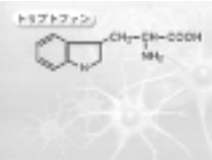
[アミノ酸の生合成]

20種類のアミノ酸のうち、9種の必須アミノ酸以外は、十分な量を体内で合成することができます。

その経路は多様ですが、ほとんどは糖質代謝の中間体からつくられます。

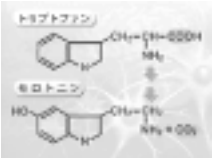
例えば、3-ホスホグリセロリン酸からのセリンや、ピルビン酸からのアラニン、オキサロ酢酸からのアスパラギン酸など、主として4通りの生合成経路があります。

アミノ酸はまた、生理的な機能に関わる多くの物質を生成します。
その中の一つ、脱炭酸反応についてみてみましょう。



[脱炭酸反応]

アミノ酸の脱炭酸反応では、多くの生理活性アミンが生成されます。



例えば脳の神経細胞では、トリプトファンのカルボキシル基からCO_2が遊離し、神経伝達物質のセロトニンが生成されます。

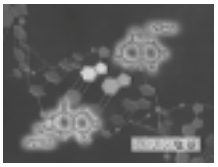
この他、ヒスチジンからは、炎症反応を引き起こすヒスタミンなど、脱炭酸反応によって、さまざまな生理活性アミンが生成されています。

アミノ酸からは、筋肉でエネルギーの担体として機能するクレアチンリン酸や、核酸なども生成されます。

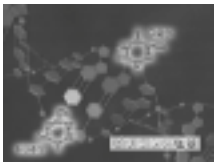
アミノ酸は、体内で実にさまざまな機能を担っていることが分かります。

[核酸の代謝]

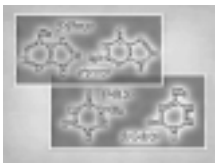
核酸は、遺伝情報を担う DNA や RNA を形成し、また代謝によって ATP や GTP などのエネルギー物質を生成する、生体にとって欠かせない重要な物質です。



核酸の構成単位ヌクレオチドを形成する塩基には、アデニンやグアニンなどのプリン塩基と、

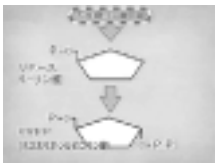


チミンやシトシンなどのピリミジン塩基があります。

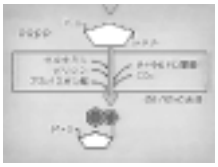


[ヌクレオチドの生合成]

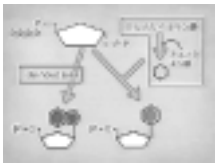
ヌクレオチドの生合成経路は、プリン塩基とピリミジン塩基で異なります。



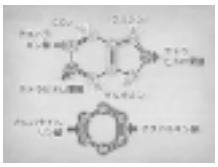
プリンヌクレオチドは、五炭糖リン酸回路から生成するリボース -5 リン酸を出発物質に、ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP) が生成され、



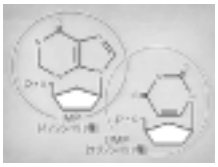
この上にグルタミンやグリシンなどからプリン塩基が新規に合成、すなわち *de novo* 合成されて生成されます。



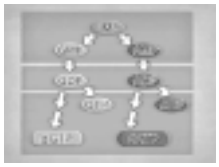
ピリミジンヌクレオチドは、別経路で*de novo* 合成された塩基がPRPPと結合して生成されます。



このため、それぞれの塩基を構成する炭素や窒素は、各アミノ酸に由来しています。



de novo 合成によって生成されるヌクレオチドは、IMP (イノシン-1リン酸) 及びUMP (ウリジン-1 リン酸) です。



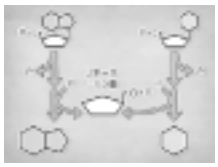
IMPからはAMPとGMPが生成し、それぞれからATPやdATP、GTPやdGTPなどが生成されます。

UMP からは UDP をへて、UTP や CTP、dTTP などが生成します。

ATP や GTP、UTP などは RNA を、dATP や dTTP などは DNA を構成する前駆体となります。

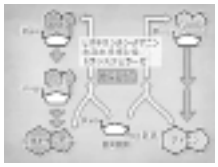
多くの段階を経るヌクレオチドの合成は、多量のエネルギーを消費する経路です。

このため、食物や体成分の分解により得られる核酸成分も利用されています。

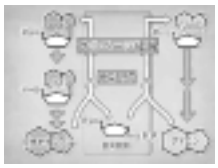


［ヌクレオチドの分解］

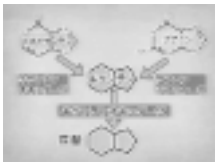
ヌクレオチドは、構成単位である糖および塩基に分解されます。



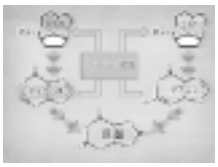
プリンヌクレオチドでは、分解で生じた塩基は、ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によって、ヌクレオチドに再合成されます。



塩基を再利用するこのような経路は、サルベージ経路といいます。



サルベージ経路で利用されなかった塩基は、最終的にキサンチンオキシダーゼによって尿酸となり、排泄されます。

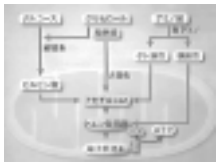


何らかの障害、あるいは過剰な摂取などで、サルベージ経路が正常に機能しきれない場合、血中の尿酸濃度は過剰になります。

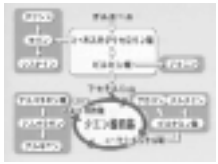
ひいては尿酸ナトリウム結晶が形成され、関節などの組織に沈着して痛風の原因になります。

ピリミジン塩基は、サルベージ経路で再利用されることはなく、

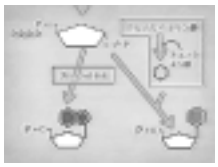
最終的に CO_2 や H_2O、NH_3 に分解されて排泄されます。



三大栄養素からのグルコース、脂肪酸、アミノ酸の代謝において、それぞれ解糖系やβ酸化、分解などによってエネルギーが産生されるとともに、



グルコースの代謝系からは、アミノ酸が合成されたり、



　アミノ酸と五炭糖リン酸回路からは、ヌクレオチドが合成されるといったように、各々の代謝経路は密接に関わり合っています。

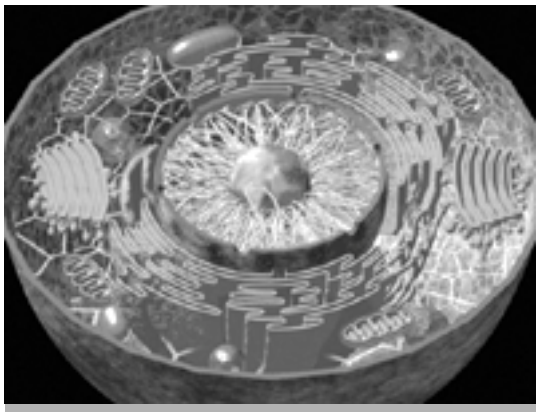
　糖質や脂質、タンパク質、核酸などの代謝においては、お互いにリンクしあうことで全体としての代謝系路が構築され、生体機能が維持されているのです。

〈制作著作〉

株式会社 **医学映像教育センター**

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp

目で見る 生化学入門 第2版



vol.5 生体機能とタンパク質

シナリオ集

原案監修 末松　誠 慶応義塾大学 医学部 医化学教室 教授
企画協力 中田 福市 琉球大学 医学部 名誉教授

目で見る生化学入門 第2版

vol.5　生体機能とタンパク質

●酵素 3
●酵素の特徴
●化学反応と酵素 5
●酵素活性の調節 9
補酵素・ビタミン １３

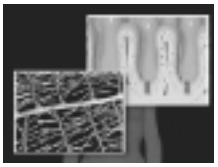
●細胞骨格・結合組織..... １７
細胞骨格 １８
結合組織 ２１

平成 15 年 11 月　印刷

体内の主要成分であり、生命活動を支える主役ともいえるのが、タンパク質です。

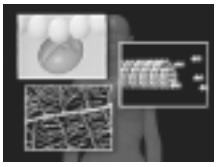
例えば、活動の源であるエネルギーの産生や、体成分の生成をはじめとする生体内の化学反応は、タンパク質である酵素によって進められています。

また、細胞の形態形成や運動を担う細胞骨格、



さらに、組織や器官の形成に必要な結合組織などもタンパク質で形成されています。

この他、 異物を攻撃する抗体や、O_2 を結合して運ぶ赤血球のヘモグロビンなど、生体内では様々な種類のタンパク質が機能しています。

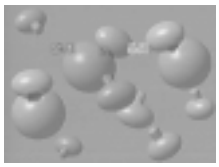


ここでは、機能性タンパク質として酵素及び細胞骨格を、また、構造性タンパク質については結合組織を取り上げ、その特徴や機能などについて見てゆくことにしましょう。

［酵素　酵素の特徴］

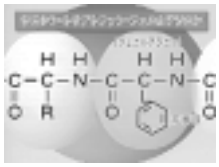
タンパク質である酵素には、3つの大きな特徴があります。

1つが、反応する物質すなわち基質に対して特異性を持つことです。

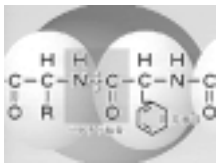


生体内に混在する多くの物質から、基質とのみ特異的に反応をすることは、生体の恒常性を保つ上で非常に重要です。

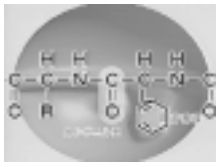
キモトリプシンの例でみてみましょう。



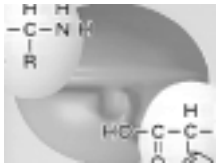
基質となるのは、側鎖部に芳香環をもつアミノ酸、 すなわちチロシン、トリプトファン、フェニルアラニンです。



キモトリプシンは、芳香環に隣接したペプチド結合を加水分解します。



まず、芳香環とそれに隣接するカルボニル基が酵素に結合することによって基質が固定され、



活性中心で反応がおこって、ペプチドが加水分解されるのです。

酵素の２つ目の特徴は、温度依存性の活性を示すことです。

反応速度が温度に比例する一般の化学反応と異なり、殆どの酵素は、体温付近で最も高い活性を示す至適温度が存在します。

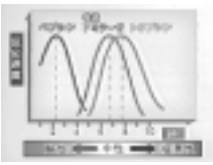
酵素は、一定以上の温度になるとタンパク質の変性が起こって、全体的な構造が変化するため、　活性を失ってしまいます。

また低温の場合は、エネルギー状態が低くなるために活性が低下して、反応が進みません。

この場合、タンパク質の変性は起こらないため、至適温度にもどすと活性は回復します。
生体サンプルなどを低温で保存するのはこのような理由からです。

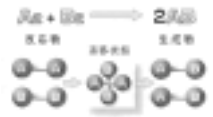
また、酵素の活性はpHにも影響をうけます。

これは、酵素の活性中心を形成するアミノ酸残基の荷電状態が変化するためです。

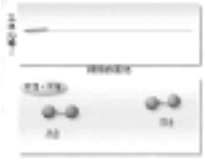


至適pHの値は、酵素によって違いがみられます。
例えば、唾液アミラーゼは中性、トリプシンはpH8付近、そして強い酸性の胃液中で働くペプシンは、pH2 付近で最も高い活性を示します。

［化学反応と酵素］



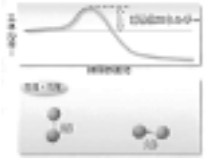
酵素反応と一般の化学反応の違いはなんでしょうか。
物質ＡとＢから物質 AB が出来る反応について考えてみましょう。



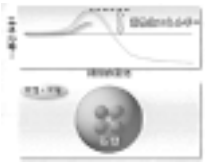
常温常圧下で安定な状態のＡとＢに、

高温・高圧などによって外部からエネルギーを加えると、物質は分子運動が活発となり、衝突を起こしやすい即ち化学変化を起こしやすい遷移状態となります。

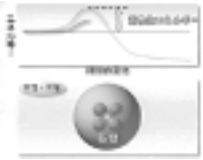
この遷移状態になるのに必要なエネルギーが活性化エネルギーであり、



このエネルギー量が得られて初めて物質ＡとＢから物質 AB が生成されます。
通常、生成物AB の常温常圧下でのエネルギー状態は、反応物質であるＡ、Ｂよりも低くなります。



A、Bと結合し、これらの反応の場を提供する触媒として作用する酵素は、反応の活性化エネルギーを下げる役割を果たします。



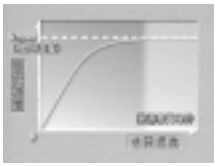
このため、酵素反応は生体内の穏和な条件でも進行し、また同じ条件下では速く反応が進みます。

基質濃度と反応速度の関係についてみてみましょう。

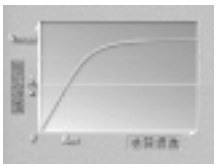
酵素による反応では、単位時間に形成される酵素－基質複合体によって反応速度が変化し、

ある濃度まで、基質濃度の増加に伴って反応速度が増加します。

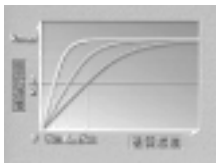
しかし、十分量の基質濃度では酵素と基質は飽和状態となり、反応速度は一定となります。



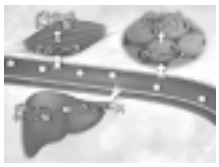
このような基質が過剰量存在する条件を至適基質条件、そのときの反応速度を最大速度（Vmax）といいます。



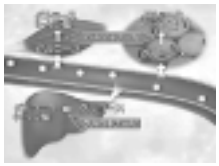
また、Vmaxの1/2に対応する基質濃度を Km 値とよびます。



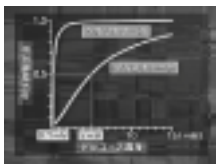
Km 値は、酵素と基質の親和性を表す指標であり、その値が小さいほど結合しやすく、大きいほど結合しにくいことになります。



解糖系の第一段階であるグルコースからグルコース 6- リン酸を生成する反応を例に、Km 値のもつ意味について考えてみましょう。



この反応は、肝臓では主にグルコキナーゼが、その他の組織ではヘキソキナーゼが担っています。

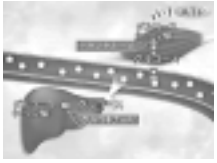


それぞれの Km 値は、ヘキソキナーゼが約0.1mM、グルコキナーゼが約5mMと大きく異なっています。
この違いは、生理的に重要な意味を持っています。

通常、血中グルコース濃度、血糖値は 4mM ～ 6mM の範囲にあります。

機能上、多くのエネルギーを消費する筋組織では、グルコースを効率良く代謝する必要があります。

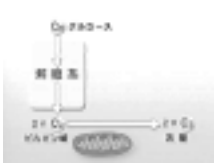
このため筋細胞では、血糖値の状態に左右されずにほぼ最大の活性を発揮できる、ヘキソキナーゼが働いていると考えられます。



一方、肝臓のグルコキナーゼが最大の活性となるのは、食事後などの高い血糖値のときです。

血糖値を調節する機能を持つ肝臓では、グルコキナーゼによって過剰な血糖値を低下させ、　余剰のグルコースをグリコーゲンとして貯蔵する最初のステップを助けているのです。

Km 値は、このような代謝の合目的性を理解する上でも重要な因子となります。



酵素には、同じ反応を触媒する複数の異なった酵素、アイソザイムが存在するものもあります。

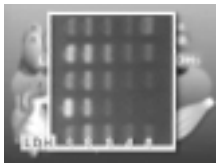
代表的なものには、例えば、嫌気的な解糖でピルビン酸から乳酸を生成する酵素、乳酸脱水素酵素 LDH などがあります。

LDH は、心筋型Hと骨格筋型Mの2種類のサブユニットから構成される四量体であり、

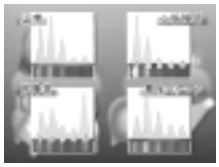
その組み合わせによって HHHH 、MHHH など、5種類のアイソザイムが存在しています。

これらはそれぞれ LDH 1、LDH 2 などと呼ばれています。

LDH 1 は主に心臓に、LDH 5 は主に肝臓や骨格筋に、その他の LDH は様々な臓器に分布しています。
このため、臓器が損傷するとその組織由来の LDH が血中に漏出します。



これらのアイソザイムは電気泳動による移動度が異なり、分離・定量が可能であるため、



疾患の判定などに利用されています。

［酵素活性の調節］

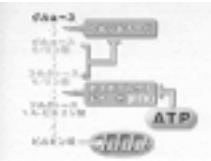
酵素は様々な活性調節をうけながら、生体の恒常性を維持するよう機能しています。

酵素活性を調節する代表的なものには、フィードバックやリン酸化、調節タンパク質などがあります。

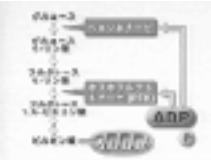
フィードバック調節は、反応の結果生じた生成物によって酵素が調節される機構です。

グルコースからのエネルギー獲得経路である解糖系を例にみてみましょう。
解糖系によって生成するATPは、ホスホフルクトキナーゼ（PFK）に対して阻害活性を示します。

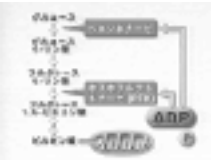
従って、ある濃度以上のATPが生成されると、PFKの活性が抑制されてフルクトース6-リン酸、グルコース6-リン酸が増加します。



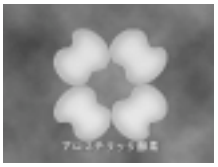
さらにこれらはヘキソキナーゼを阻害するように働くため、結果的に解糖系全体が抑制されるようになります。



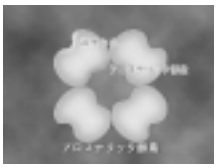
一方、ATPが消費されてADPやリン酸が増加すると、これらはPFKやヘキソキナーゼを活性化するため、解糖系は活発化されます。



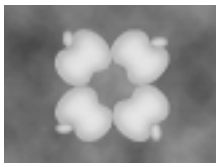
このように、フィードバック調節により系全体で ATP の生成量が調節されていることが分かります。



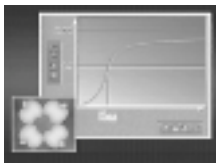
反応の律速酵素となる PFK をはじめ、フィードバック調節をうける酵素の多くは、アロステリック酵素です。



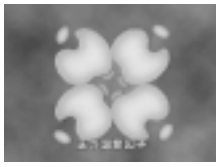
基質の結合する活性中心部以外に、酵素の活性を調節する部位、すなわちアロステリック部位をもつ酵素です。



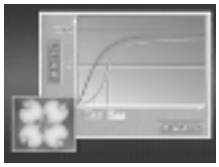
一般にユニットを形成するアロステリック酵素では、一つのサブユニットと基質の結合によって、他のサブユニットと基質の結合が起こりやすくなります。



このため、基質濃度に対する反応速度は通常の酵素と異なり、シグモイド型すなわちS字状の曲線をとります。

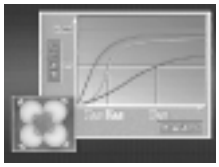


活性を促進する正の調節因子が結合すると、酵素の立体構造は変化して基質が結合しやすくなり、



反応速度が増加します。

逆に、 負の調節因子が結合すると、基質の結合が妨げられ、

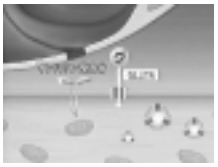


反応速度は低下します。

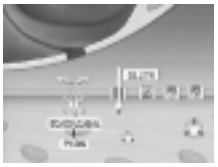
リン酸化は、多くの酵素で見られる活性調節です。
酵素を構成するアミノ酸のチロシンやセリン、スレオニンなど、水酸基をもつアミノ酸残基がリン酸化を受けます。

極性をもたないこれらの基に、荷電した大きなリン酸基が導入されると、タンパク質の構造や活性中心、基質結合性などに影響を与えやすいと考えられています。

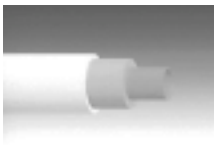
細胞内の情報伝達を担う多くの酵素では、このようなリン酸化による調節がみられます。



例えばインスリン受容体は、インスリンの結合によって内部のチロシンキナーゼ領域が活性化され、自身のチロシン部分がリン酸化されます。



このリン酸化によって細胞内へ情報が伝わり、筋細胞などはグルコースの取り込みが促進されます。



血管拡張作用のある一酸化窒素NO は、カルモジュリンタンパクなどの調節を受けて産生されます。

例えば、アセチルコリンなどの刺激によって、細胞内に増加したCa^{2+}がカルモジュリンと結合し、

これが NO 合成酵素を活性化して、O_2とアルギニンから NO が生成されます。

［補酵素・ビタミン］

酵素の中には、タンパク質以外の補助因子を必要とするものがあります。

補助因子となるものには、Mg や Znなどの無機イオンや、ビタミンなどの有機化合物があります。

有機化合物の場合は補酵素と呼びます。

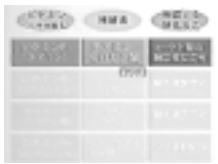
また補酵素をもつ酵素をホロ酵素、そのタンパク質部分をアポ酵素と呼んでいます。

アポ酵素だけでは酵素活性を示さず、活性中心を担う補酵素が結合することで触媒反応が進みます。

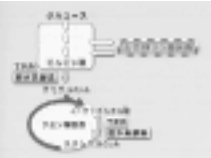
例えば、アミノトランスフェラーゼでは、ビタミンB_6から誘導されるピリドキサルリン酸が補酵素となり、アミノ酸のアミノ基を受け取って、これを別のアミノ酸へと転移させます。

ビタミンB_6のように、主に補酵素として作用するのは、B 群やC などの水溶性ビタミンです。

では、補酵素としての作用を中心にそれぞれのビタミンについてみてゆきましょう。

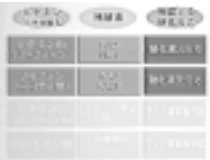


ビタミンB_1は、化学物質名ではチアミンと呼ばれ、その誘導体であるチアミンピロリン酸（TPP）が補酵素としての作用をもちます。



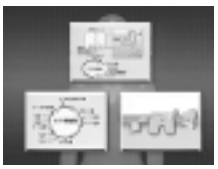
TPPは、解糖系からのピルビン酸、及びクエン酸回路内のα-ケトグルタル酸の酸化的脱炭酸反応や、

五炭糖リン酸回路でのトランスケトラーゼ反応など、主に糖質代謝に関与しています。



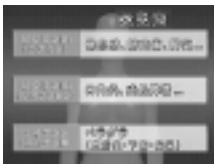
ビタミンB_2のリボフラビンでは、FADやFMNが補酵素となり、またナイアシンでは、NADやNADPが補酵素となって、

クエン酸回路や電子伝達系などの酸化還元反応に作用します。

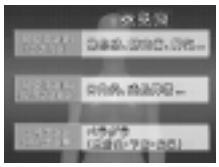


従って、ビタミンB_1やB_2、ナイアシンなどの欠乏は、エネルギー代謝系の停滞を引き起こすことになります。

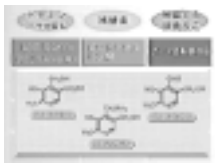
このため、ビタミンB_1の欠乏では倦怠感や筋肉痛、脚気など、B_2では口角炎や成長障害などの症状が現れます。



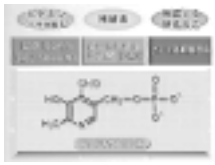
トリプトファンから生合成されるナイアシンは、動物性タンパク質の摂取不足などで欠乏が引き起こされます。



ナイアシンの欠乏症として、皮膚炎や下痢、痴呆を三大症状とするペラグラが知られています。

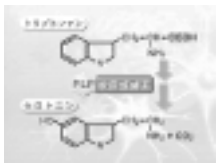


ビタミンB_6は、ピリドキシン、ピリドキサミン、ピリドキサルとして存在し、



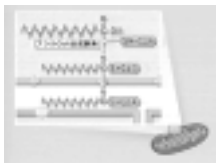
その補酵素型がピリドキサルリン酸（PLP）です。

PLPは、アミノ基転移反応の補酵素として、

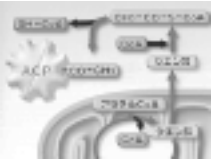


また、トリプトファンやチロシンなどからの神経伝達物質の生成、あるいは、ヘムの合成反応における脱炭酸反応の補酵素として機能しています。

パントテン酸からは、補酵素AすなわちCoAが生成されます。

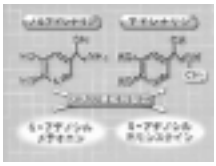


CoAは、脂肪酸のβ酸化の際にアシル基をミトコンドリア内へ輸送したり、

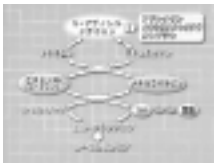


また脂肪酸合成時にアセチル基をミトコンドリア外へ輸送するときなどに利用されています。

葉酸は、テトラヒドロ葉酸（THF）として、またビタミンB12のコバラミンはメチルコバラミンとして、メチル基転移反応等に関わります。



メチル基転移反応とは、例えばノルアドレナリンからアドレナリンの生成に見られるようなメチル基の移動です。



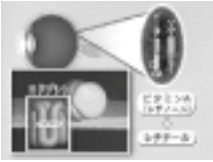
他にも、DNAのメチル化や、筋肉でエネルギー供給物質として働くクレアチンの合成、

また、プリン塩基の生合成などでもみられる重要な生体内反応の一つです。

中でもプリン塩基は、DNAの前駆体であり、とりわけ細胞分裂の頻度の高い赤芽球などに影響を与えることになります。

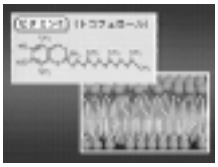
従って、葉酸やビタミンB12の欠乏は、最終的には成熟赤血球の産生が障害され、悪性貧血などが引き起こされるのです。

脂溶性ビタミンは、補酵素の機能はないものの、生体内で重要な機能を果たします。



例えばビタミン A のレチノールは、酸化によってレチナールとなり、網膜の視細胞の光を感知する物質であるロドプシンを形成します。

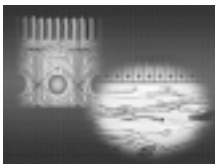
ビタミンDは、小腸でCa^{2+}の吸収を担うタンパク質の合成を促進します。



ビタミンEのトコフェロールは、脂質と似た構造のため、細胞膜等に蓄積します。
これは酸素と容易に反応するため、不飽和脂肪酸の過酸化物の生成を抑えます。

ビタミンKは、血液凝固因子の第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子、及びプロトロンビンなどの産生に関わっています。

これらが欠乏すると、例えばビタミンAでは夜盲症、Dではくる病や骨軟化症など、様々な疾病が引き起こされます。



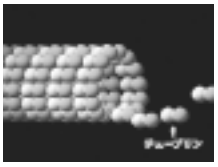
［細胞骨格・結合組織］

ここでは、細胞の形態や運動などに関わる細胞骨格、そして、主に構造性タンパク質から構成される結合組織についてみてゆきましょう。

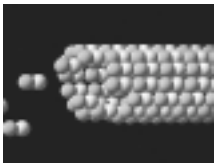
［細胞骨格］

細胞内に網目状に張り巡らされている細胞骨格には、アクチンフィラメント、中間径フィラメント、微小管の３種類があります。

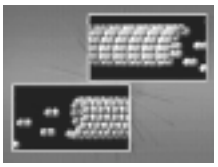
一番太い微小管は、細胞の中心体で形成されます。



中心体から外側にむかって球状のチューブリンタンパクが重合することで伸長します。



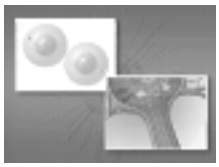
同時に、中心体の内側では脱重合が行われています。



微小管では、重合と脱重合のバランスによって全体の伸縮が調節されているのです。

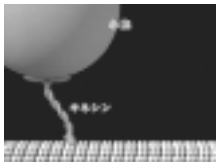
細胞が分裂するときには、微小管は紡錘体として機能し、

染色体を２つの娘細胞に等しく分離する装置として働きます。

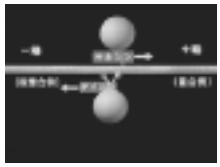


また微小管には、細胞内の小胞などを特定の方向へ輸送する働きがあります。

例えば神経細胞では、軸索に平行に微小管が形成され、それに沿って小胞が移動しています。

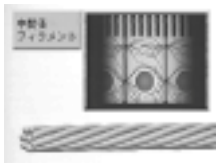


これは、小胞の膜に結合したキネシンおよびダイニンというタンパク質が ATP のエネルギーを利用して、微小管上を歩くように動くためです。

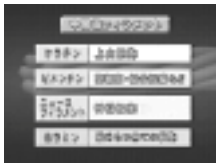


キネシンは、脱重合側となる－端から重合側である＋端へと移動し、ダイニンは反対に、＋端から－端へ移動しています。

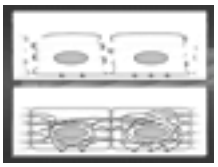
核付近で合成された神経伝達物質が、ときには１mにも及ぶ、長い軸索突起を尖端のシナプス部まで移動し分泌されるのは、このような機構によるのです。



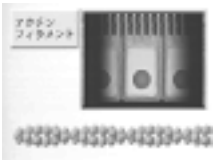
中間径フィラメントは、細長いタンパク分子がひねり合わさったロープ状の線維です。



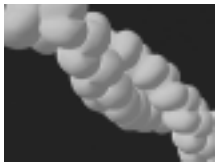
構成する分子は、上皮細胞のケラチンや筋細胞のビメンチンなど特定の細胞に存在するものと、核の形態を維持する核ラミンなど多くの細胞でみられるものがあります。



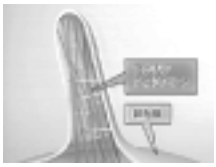
　その構造から非常に強くて丈夫な中間径フィラメントは、デスモソームなどの細胞間結合とつながることで組織の構造や機械的な強度を保持していると考えられています。



　細胞骨格のなかで最も細い、アクチンフィラメントは、



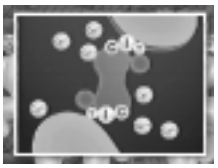
　アクチン分子が数珠状につながって形成される線維です。



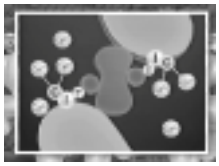
　例えば、小腸の上皮細胞の微絨毛は、このアクチンフィラメントが軸となってその形態が作られています。

　筋細胞の筋原線維は、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが互い違いに規則正しく配置されて形成されています。
　これらの相互作用によって、筋細胞は収縮を起こすのです。

　骨格筋の場合、アクチンフィラメントには、トロポミオシンと３種類のトロポニンT、I、Cが結合しています。



　これによって、アクチンとミオシン頭部の結合は妨げられていますが、筋小胞体からCa^{2+}が放出されると、Ca^{2+}はトロポニンCに結合し、



　これが、トロポニン－トロポミオシン複合体の位置を変化させ、アクチンとミオシンの結合を引き起こします。

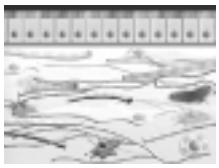
　続いて、ATP加水分解酵素によってATPが分解されると、

　ミオシン頭部は首振り運動を起こします。
　これによって両フィラメントは相対的に移動し、筋原線維が収縮するのです。

　アクチンフィラメントはまた、細胞の運動にも関わっています。

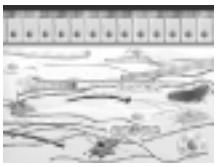
　例えば貪食細胞などでは、その偽足の尖端部分で、アクチンの重合を行いフィラメントを伸長させます。

　そして接着点を形成すると、ミオシン分子との相互作用を利用して細胞全体を移動させるのです。



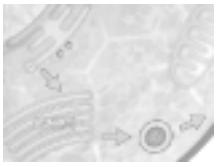
［結合組織］

　組織や細胞の間に存在する結合組織は、コラーゲンやプロテオグリカンなどのタンパク質で形成されています。



　これらは、結合組織に散在する線維芽細胞によって分泌されます。
　ほとんどの結合組織中に存在する主要なタンパク質がコラーゲンです。

　まず、線維芽細胞内の小胞体で生成されたα鎖が3つ集まってプロコラーゲン分子を形成します。



　これはゴルジ体等を経由して細胞外へ分泌されると、

　両端のペプチドが加水分解されてコラーゲン分子となります。

　コラーゲン分子はさらに、その頭部と尾部がずれた形で集合体を形成してコラーゲン原線維となり、

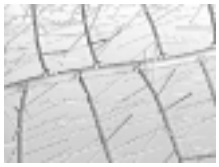
　原線維はさらに集まってコラーゲン線維となります。

　骨の石灰化は、コラーゲン原線維の形成する構造の穴に、ヒドロキシアパタイトが沈着することで開始すると考えられています。

　プロテオグリカンは、 骨や軟骨、皮膚などの結合組織の間質などに多く存在するタンパク質です。

　その構造は、コアタンパク質と呼ばれる一本のポリペプチド鎖に、糖鎖が多数結合したものです。

　糖鎖を形成しているグリコサミノグリカンは、親水性が極めて高いため、プロテオグリカンは大量の水と結合しています。



　これは、組織への圧迫に対するクッションとしての役割を果たしているのです。

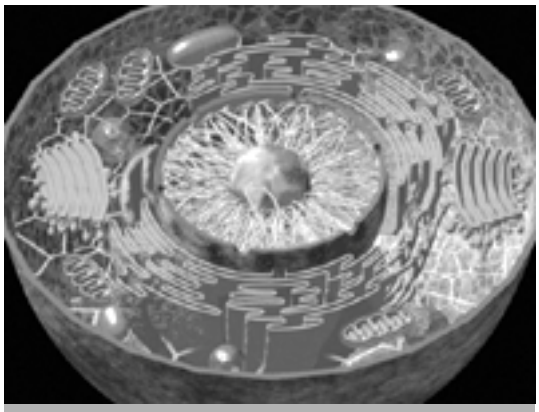
　生体内で機能するのに都合の良い性質をもつタンパク質は、酵素や細胞骨格など、生理的な機能あるいは運動を担うものから、 結合組織など、組織の形成や機械的強度を保つものまで、実にさまざまな役割を果たしています。

〈制作著作〉

株式会社 **医学映像教育センター**

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp

目で見る 生化学入門 第2版



vol.6 生命の継続

シナリオ集

原案監修 高松 研 東邦大学 医学部 生理学第 2 講座 教授
企画協力 中田 福市 琉球大学 医学部 名誉教授

INDEX

目で見る生化学入門 第2版

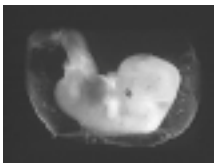
vol.6　生命の継続

●細胞周期 2
　●DNAの複製 4
　●テロメア 5
　●転写 8
　●翻訳 １０
　細胞周期の調節 １３
　●アポトーシス １６

●遺伝子工学 １７
　●PCR (Polymerase Chain Reaction) １８
　●塩基配列の決定 １９

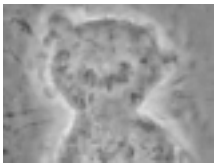
平成15年12月　印刷

生殖細胞の受精によって次世代へと受け継がれる生命。



受精卵は、 分裂や分化を繰り返し、新たな個体を形成します。

また、個体を形成した後も、細胞は絶えず分裂や分化を行って、その成長や恒常性を維持しています。



生命は、細胞の分裂と成長の繰返し、即ち細胞周期のもとに継続されているのです。
では細胞周期を中心に、それがどのような仕組みで進行し、その機能を果たしていくか見てゆくことにしましょう。

[細胞周期]

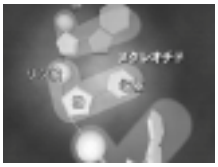
細胞周期はG1、S、G2、M 期の4つに分けられます。

S期はDNA の複製が行われ、M期で細胞が分裂します。

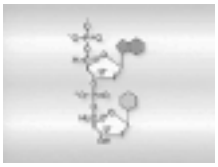
G1、G2期は間期、即ちGap期ともいわれ、S期、M 期に入るための準備期間です。
最も期間の長いG1期では、同時に組織における細胞のさまざまな機能を果たしています。

まず、細胞の分裂機構としてS 期からみてゆくことにしましょう。

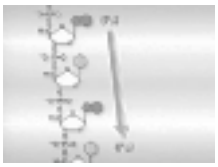
通常の機能を果たすG1期から、S 期に入ると遺伝情報を担う DNA の複製が始まります。



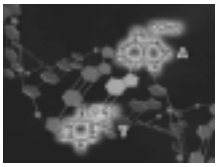
DNA は、糖、塩基、リン酸からなるヌクレオチドで構成されるポリヌクレオチドです。



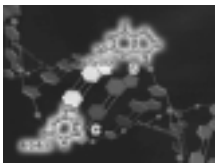
ポリヌクレオチドは、糖の3'位の水酸基と5'位のリン酸基との結合によって形成されます。



このため、DNA には方向性があり、それぞれ3'側、5'側といわれます。



さらにDNA は、塩基のアデニンAとチミン T、



グアニン G とシトシン C が

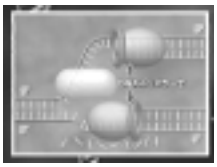
水素結合によって塩基対を形成した、相補的な二重らせん構造をとっています。

この二重鎖はお互い逆の方向性をもっており、これが複製のメカズムを知る上での重要なポイントになります。

[DNA の複製]

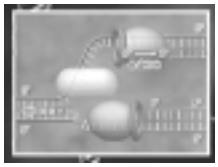
複製は、DNA ヘリカーゼによって二重らせんがほどかれて始まります。

このときに生じるらせんの歪みはトポイソメラーゼによって解消されます。

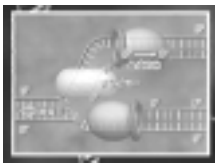


開かれた鎖の両側に DNA ポリメラーゼが結合し、それぞれで相補的な DNA が合成されます。

DNA は5'から3'へ向けて伸長するように合成されるため、鋳型となる鎖の一つではポリメラーゼによって新しい鎖が連続的に合成されます。



もう一つの鎖では、合成方向は開鎖方向と逆になります。



このため、 まずプライマーゼによって数個～ 10 個ほどのポリヌレオチド、 即ちプライマーが合成され、それを起点としておよそ 100～200塩基程度のDNA がポリメラーゼによって合成されています。

このように、DNA が断片ごとに合成される部分をラギング鎖とよび、途切れなく行われる部分をリーディング鎖とよんでいます。

断片は、その後リガーゼによってつなぎ合わされます。

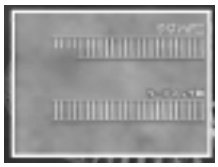
こうして複製された 2 本の DNA は、各々片方の鎖が元の鎖であり、これは半保存的複製といわれます。

[テロメア]

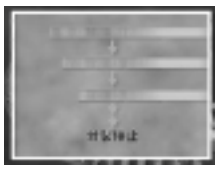
ヒトをはじめ、真核細胞のDNA 鎖の最後尾部分は、染色体の末端部に位置し、 テロメアと呼ばれています。

テロメアは、TTAGGG という配列の繰り返し構造をとることが特徴です。

このような配列によって、DNA を安定化し末端からの崩壊を防いだり、染色体同士の結合を防いでいると考えられています。



DNA の複製時、ラギング鎖を形成する側ではテロメアの末端部分のプライマーが合成されません。

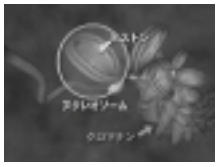


つまり、DNA の複製が行われる細胞分裂のたびにこのテロメアが短くなるのです。
ある程度短くなると細胞は分裂しなくなるため、テロメアは細胞の老化に関与するとされています。

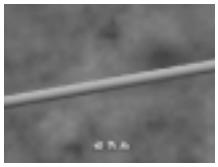
一方、テロメアを長くするテロメラーゼも存在します。
生殖細胞やある種のがん細胞では、テロメラーゼが活性化していることが報告されています。

S 期で DNA の複製を終えた細胞は、G2 期に入ります。
G2期では、細胞器官が倍加するなど、次のＭ期で起こる細胞分裂に備えた準備が行われます。

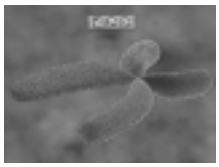
Ｍ期に入ると、まず DNA の凝縮が始まり、染色体が形成されます。



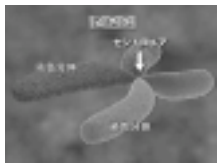
通常DNA は、ヒストンタンパクにまきついたヌクレオソーム単位からなるクロマチンを形成し、



クロマチンがさらに集まったクロマチン染色糸の状態にあります。



Ｍ期では、この染色糸がさらにおりたたまれて凝縮され、染色体の形態を形成するのです。



染色体は、複製により形成される同一の染色分体がセントロメア部分で結合した構造をしています。

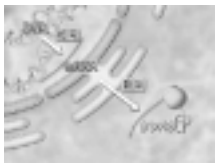
ヒトでは、両親それぞれから受け継いだ相同な常染色体が22対と、性染色体が１対存在します。

染色体を形成後、細胞は分裂を開始します。
中心体から伸びた紡錘糸が染色体のセントロメア部分にある動原体へ結合し、

染色体を分断します。

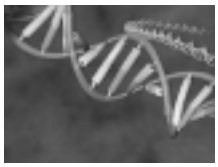
これによって娘細胞に同じ遺伝情報が引き継がれることになります。

分裂をおえた細胞は、再びG1期に入ります。

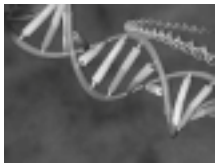


G1 期では組織を構成する細胞として、積極的に転写・翻訳を行い、必要なタンパク質を合成するなど生命活動を行っています。
では、細胞機能に欠かせないこれらの機構について詳しくみてゆくことにしましょう。

[転写]



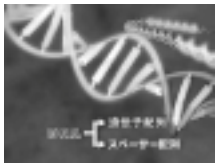
個体の生物としての全情報が納められている DNA から、細胞はその時々に目的の遺伝子を発現させる必要があります。



発現の調節即ち転写活性の調節は、大きく２つのタイプに分けられます。

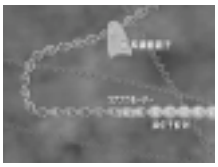
一つは、主に DNA のメチル化によってクロマチン染色糸の凝縮度を高め、転写機構が働きにくい構造をとるものです。
これは、クロマチンレベルの広い範囲での調節です。

一方、遺伝子レベルでの調節は、転写因子やその調節因子などのタンパク質によって行われます。

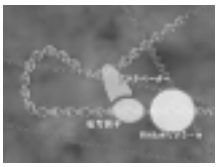


DNA は、遺伝情報をもつ遺伝子配列部分とそれ以外のスペーサー配列から形成されています。

DNA 中に点在する遺伝子部分を特定し、転写を進行させるのが転写因子です。



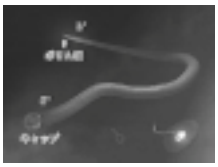
まず、遺伝子配列の上流にある調節配列に転写調節因子が結合し、これによってコアプロモーター部へ転写因子が結合します。



転写因子の結合によって、RNA ポリメラーゼがプロモーター部位へ導かれ、活性化されて転写が開始されます。
このように転写を活性化するような調節因子はアクチベーターと呼ばれています。

又、例えばアクチベーターの結合を阻害するなど、転写活性を抑制する因子も存在し、 これはリプレッサーと呼ばれています。

転写が促されると、RNA ポリメラーゼⅡが二重らせんを開き、鋳型となる塩基配列に相補的な RNA を合成してゆきます。

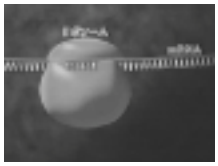


この過程で、合成された mRNA の 5' 末端には、キャップとよばれる構造が、また 3' 末端にはポリ A 鎖が付加されます。
これらは、mRNA の安定化に関与しているとされています。

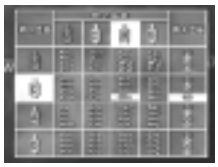
尚、合成された mRNA には、イントロンという余分な塩基配列が含まれるため、これをスプライシングによって除去します。

エクソン部のみになった成熟 mRNA が形成されると、これは核外へと出てゆきます。
ポリ A 鎖は、この移動にも関わっているとされています。

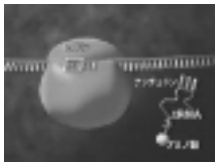
［翻訳］



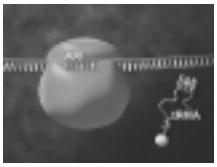
細胞質内で、mRNA はタンパク合成装置のリボソームと結合します。
mRNA の情報は、3 つの塩基によってアミノ酸を決定しています。



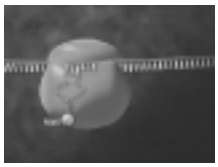
この塩基配列はコドンとよばれ、例えばCAG は、グルタミンを指定します。
またアミノ酸を指定する以外に、翻訳の開始、あるいは終止といったコドンも存在します。



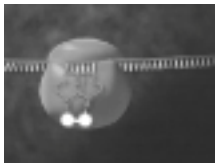
tRNA は、コドンと相補的な配列となるアンチコドンをもち、コドンに対応するアミノ酸を結合しています。



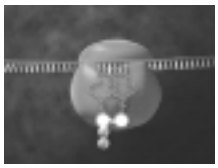
翻訳は、開始コドンAUG に対するアンチコドン UAC を持つ tRNA が結合して始まります。



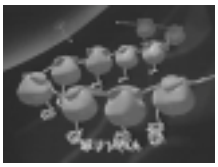
この tRNA にはメチオニンが結合しています。



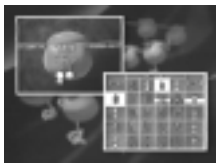
続いて、次のコドンに対応するアミノ酸が運ばれると、アミノ酸はリボソーム上で結合します。



これが次々と繰り返され、mRNA 上の終止コドン部位までタンパク質が合成されてゆきます。



合成は mRNA のあちこちで行われ、全体としてポリソームが形成されています。

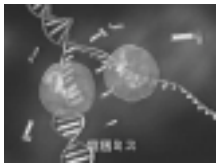


このように、DNA の塩基配列で指定されるアミノ酸によって、タンパク質は形成されています。

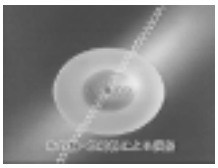
このため、1 塩基の違いが生体にとって大変重要な問題となることがあります。

例えば、赤血球中のヘモグロビンβ鎖では、6番目のアミノ酸すなわちグルタミン酸を指定するコドン、GAG が GTG に変化すると、グルタミン酸はバリンに置き換わります。

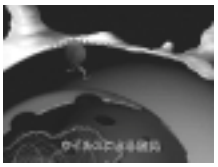
これによってグロビン鎖の構造に変化が生じ、鎌状赤血球症が引き起こされることが分かっています。



遺伝子の変異は、複製時のミスをはじめ、

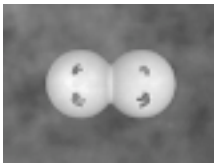


紫外線や放射線などによる損傷、

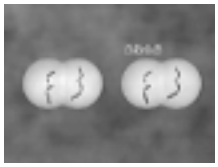


　ウイルスなどによって引き起こされます。
　ただし、DNA の変化は、疾患だけでなく生物にとって進化をもたらしてきた要因でもあります。

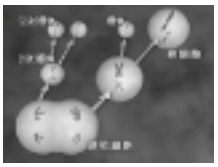
　種を存続させる生殖細胞すなわち卵祖細胞や精祖細胞では、減数分裂によって DNA を積極的に変化させています。
　精祖細胞の減数分裂についてみてみましょう。



　まず最初の分裂で相同な染色体が1個ずつランダムに分けられます。



　2回目の分裂で染色分体が分かれ、娘染色体となってそれぞれの細胞へ分配されます。



　卵祖細胞では、減数分裂によって1個の卵細胞と2個あるいは3個の極体になります。

　このように卵細胞や精子細胞では、23 本の染色体が一組存在します。

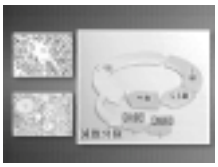
　卵細胞、精子細胞由来の染色体が受精によって合わさることで、23対の染色体となるのです。

　染色体がランダムに分配されることで、受精卵の持つDNA は非常に多様性をもつことになります。
　同じ両親から生まれた兄弟でも体型や髪質などの性質に違いがでるのはこのためです。

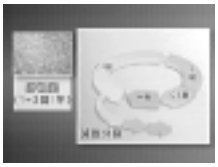
　さらに、減数分裂の第1分裂の際、赤道面上に対合して並んだ相同染色体同士で組み換えがおこるため、多様性はさらに増加します。

　このように遺伝子の積極的な変化が様々な形質をもつ個体を生み出し、適応や進化がもたらされてきました。

［細胞周期の調節］
　細胞は、G1、S、G2、M 期という共通の過程を経て細胞周期を進行させています。

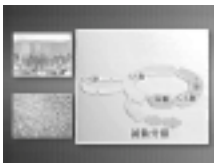


　ただし、減数分裂を行う生殖細胞では、第2分裂でDNA 合成の行われるS期が省略されていると考えられます。

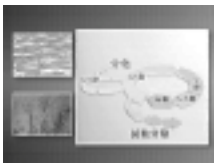


　また、肝細胞のように1年に1～2回分裂するのものから、

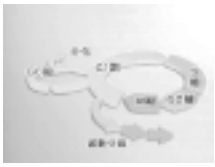
　小腸の上皮細胞のように、1日に2～3回分裂するものまで、組織によって細胞周期は様々です。



　これは、主にG1期の長さが違うため、あるいは休止期と呼ばれるG0期に入るためです。



　また、筋や神経細胞のように、分化成熟後は一生分裂をしない細胞も存在します。
　このような細胞は、G0期から細胞周期を逸脱した状態であると考えられます。



　細胞周期は、組織の機能や目的によって調節されているのです。
　ではその仕組みについて見てみることにしましょう。

　細胞周期の調節は、促進因子と抑制因子によって行われます。
　促進因子となるのは、サイクリンとよばれる一連のタンパクと、それに対応するサイクリン依存キナーゼ・Cdk や Cdc と呼ばれる酵素との複合体です。

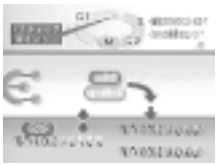
　抑制因子には Rb や、p21などの Cdk インヒビターとよばれるタンパク分子があります。

　G1期からS期への移行の場合、まず、増殖因子などの刺激によって発現したサイクリンDが、Cdk6と複合体を形成します。

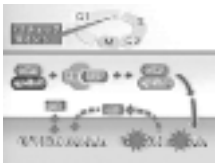
　これが細胞内である濃度以上になると、E2F と複合体を形成している Rb をリン酸化します。
　リン酸化 Rb は E2F を遊離し、

　E2F は転写因子となってサイクリン E を発現させます。

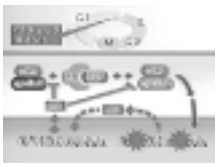
　このサイクリン E と Cdk2 が複合体を形成することによって、S 期へと移行し、DNA の合成が促進されるのです。



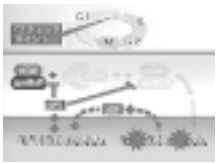
　また、このような移行には、 G1 チェックポイントとよばれる機構が働きます。
　ここでは主に細胞の大きさが十分かどうか、 DNA に異常がないかがチェックされます。



　DNA の損傷など、不都合な場合には、例えば p53タンパクによって、p21のような抑制因子が発現します。

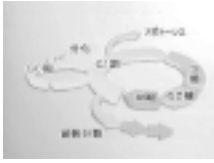


　p21は、サイクリンD-Cdk6複合体の Rb リン酸化や、サイクリン E-Cdk2複合体の活性を抑制するため、S 期への移行にブレーキをかけることになります。



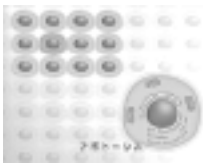
　S 期への移行を止めている間に、不具合が修正されるのです。

　この他にも、G2チェックポイントなど、各期に応じたチェックポイントが存在し、細胞周期は効果的に調節されています。

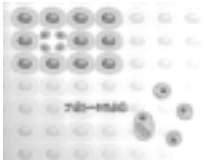


［アポトーシス］

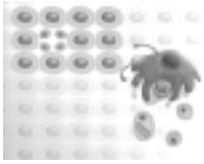
チェックポイントで発見、修復される細胞の不具合も、その箇所が多すぎて修復不可能な場合、細胞は自ら死滅するアポトーシスをおこします。



細胞の死には、アポトーシスとネクローシスの２つがあります。

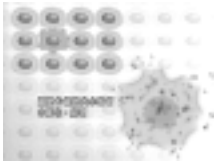


組織のなかで散在的におこるアポトーシスでは、核の断片化とともにアポトーシス小体が形成されます。

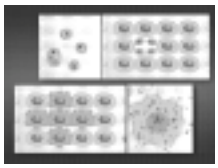


これは、マクロファージなどによって速やかに処理されるため、周辺組織へ影響を与えることはありません。

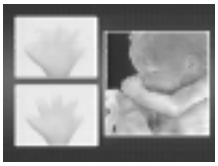
一方ネクローシスは、細胞内器官がランダムに破壊され、細胞全体が膨化して崩壊します。



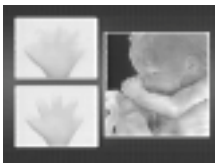
このため、内包物が漏出して、周りの細胞に炎症反応を引き起してしまいます。



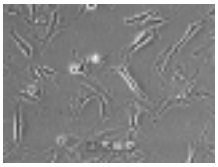
ネクローシスが、損傷などによって起こる不測の細胞死であるのに対し、アポトーシスは組織として制御されたプログラム細胞死ともいえるものです。



例えば、手や足の発生段階では、指の間に存在する細胞がアポトーシスを起こすことで手指や足指が形成されます。



個体を形成する単位である細胞にとって、増殖、分化、そして死は、最も重要な機能の一つだといえましょう。

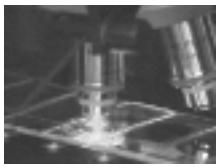


このような調節を基に組織として制御されている正常な細胞をシャーレ上で培養した場合、ある程度増えるとそれ以上増えないようなシグナルを細胞間で交わし、接触阻止をかけるため、増殖しなくなります。

ところが、がん細胞では、この抑制がきかず、増殖をつづけます。
がん細胞では、増殖因子や増殖抑制因子をコードする遺伝子に変異が生じているのです。

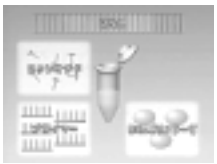
そのためこれらの遺伝子は、がん遺伝子・がん抑制遺伝子とよばれています。

代表的ながん遺伝子としては、増殖因子 EGF の受容体をコードする *erb-B*や転写因子の*myc*、ガン抑制遺伝子としては、細胞周期抑制因子の*Rb*や *p53*など、多くのものが知られています。



［遺伝子工学］

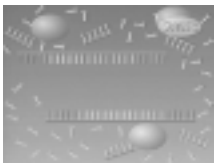
遺伝性疾患をはじめとする様々な研究によって多様な遺伝子工学技術が発展してきました。
ここでは、その代表的なものについて解説することにしましょう。



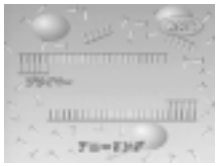
［PCR（Ploymerase Chain Reaction）］

PCRは、目的とする遺伝子のみを増幅させることの出来る技術です。

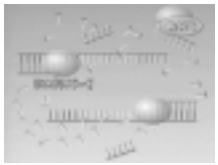
まず、増幅したいDNA とDNA ポリメラーゼ、4種類のヌクレオチド、プライマーを混合します。



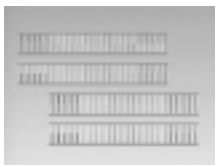
この混合液を約100℃に加熱すると、DNA は変性し、二重鎖構造が解離して１本鎖になります。



ここで温度を60℃程度まで下げると、プライマーが結合、すなわちアニーリングし、



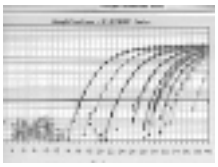
続いて DNA ポリメラーゼによって相補的なヌクレオチドが結合して新たな DNA が合成されます。



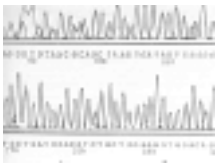
合成後、再び温度を上昇させると、2倍となったDNA は解離し、また新たに DNA が合成されます。

このようなサイクルを続けることで DNA を指数関数的に増加させているのです。

現在は、DNA の増幅を時間経過とともに測定できるリアルタイムPCRなども開発されています。

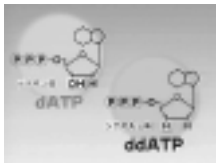


PCRは原理的には1分子のDNA からでも増幅が可能であり、ほんのわずかな試料からも DNA を得ることができるため、DNA 鑑定などにも利用されています。

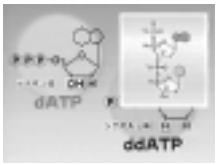


［塩基配列の決定］

遺伝子に書かれてある情報を読みとること、 即ち塩基配列の決定は、遺伝子にまつわる様々な解析において最も基本的で重要な技術です。

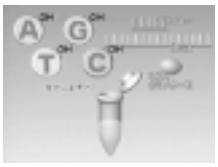


現在一般的なのは、ヌクレオチドの糖部分の3'位の水酸基がとれたジデオキシ体を利用するものです。

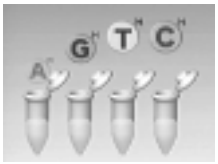


DNA は、3'位の水酸基とリン酸基の反応によって形成されるため、ジデオキシ体では DNA を伸長させることが出来ません。

ジデオキシ法は、この原理を利用して塩基配列を決定します。



まず、読みとりたい1本鎖DNA に、プライマー、DNA ポリメラーゼ、ヌクレオチドが入った４つの溶液に、

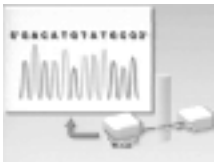


蛍光標識されたジデオキシヌクレオチドをそれぞれ１種類ずつ入れ、反応させます。

ジデオキシ体が、導入された箇所ではDNA の合成がそれ以上進まず、

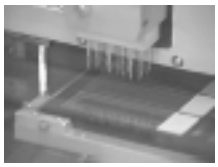
また、全くランダムにDNA 中に取り入れられるため、

結果的に反応後の溶液中には、さまざまな長さの鎖が形成されていることになります。

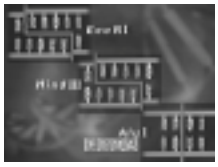


これを電気泳動によって分離し、順番に解析していくことで、全体の塩基配列が決定されるのです。

現在では、1時間におよそ500塩基を読みとるシークエンサーが開発されています。



遺伝子工学で開発された技術は、医療の分野でも積極的に利用されています。



例えばインスリン製剤は、DNA の特定の配列を認識し切断する制限酵素を利用して合成されます。

大腸菌のプラスミドにヒトのインスリン遺伝子を制限酵素によって切り出し、組み込むのです。

これを再び大腸菌へ戻すことで、インスリンが合成されるのです。

また、重度の免疫不全に陥るADA欠損症では、患者から取り出したリンパ球に、正常遺伝子を組み込んだウイルスベクターを感染させます。

こうして正常遺伝子を組み込んだ患者由来のリンパ球を、再び体内に戻すといった治療法などが開発されています。

個体を形成し、生命を継続させる細胞には、その基本的機能として増殖、分化、そして死までもが遺伝子に記録され、巧妙にコントロールされているのです。

〈制作著作〉

株式会社 **医学映像教育センター**

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-8-17 第三保谷ビル
TEL.03-3329-1241　FAX.03-3303-1434
お問い合わせ・フリーダイヤル　0120-377-189
http://www.igakueizou.co.jp
E-mail：info@igakueizou.co.jp