

1. アミノ酸 (第4章)

*必須アミノ酸(人間の体内で合成できないアミノ酸)
ヒスチジンは幼児期のみ必須

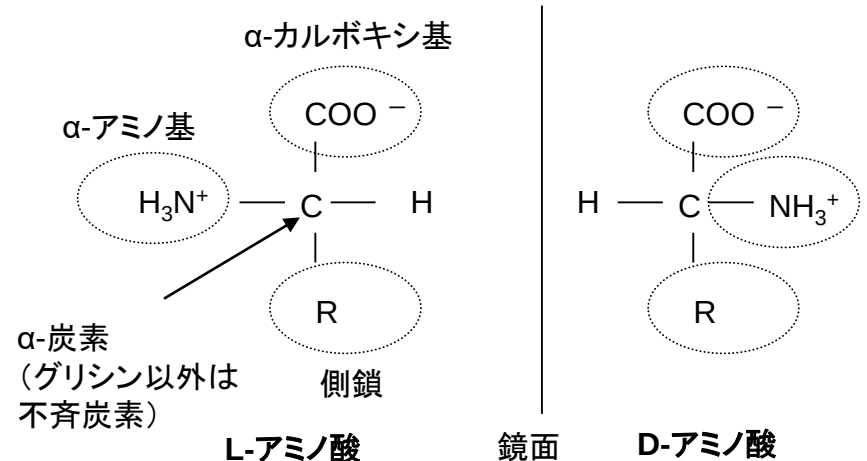
1-1 アミノ酸の種類と特性 (p.52,53)

表 4-1 タンパク質に含まれる標準アミノ酸の構造、略号、タンパク質中の含量、および解離基の pK_a 値

名 称 三文字表記 一文字表記	構 造 式 ¹⁾	残基質量 (Da) ²⁾	タンパク質中の 平均含量(%) ³⁾	pK _a α-COOH ⁴⁾	pK _a α-NH ₃ ⁴⁾	pK _a 側鎖 ⁵⁾
無極性側鎖 アミノ酸						
グリシン Gly G		57.0	7.1	2.35	9.78	
アラニン Ala A		71.1	8.2	2.35	9.87	
バリン Val V		99.1	6.9	2.29	9.74	
ロイシン Leu L		113.2	9.7	2.33	9.74	
イソロイシン Ile I		113.2	6.0	2.32	9.76	
メチオニン Met M		131.2	2.4	2.13	9.28	
プロリン Pro P		97.1	4.7	1.95	10.64	
フェニルアラニン Phe F		147.2	3.9	2.20	9.31	
トリプトファン Trp W		186.2	1.1	2.46	9.41	
極性無電荷側鎖 アミノ酸						
セリン Ser S		87.1	6.6	2.19	9.21	
トレオニン Thr T		101.1	5.3	2.09	9.10	
アスパラギン ⁶⁾ Asn N		114.1	4.1	2.14	6.72	
グルタミン ⁶⁾ Glu Q		128.1	3.9	2.17	9.13	
チロシン Tyr Y		163.2	2.9	2.20	9.21	10.46 (フェノール基)
システイン Cys C		103.1	1.4	1.92	10.70	8.57 (-SH 基)

名 称 三文字表記 一文字表記	構 造 式 ¹⁾	残基質量 (Da) ²⁾	タンパク質中の 平均含量(%) ³⁾	pK _a α-COOH ⁴⁾	pK _a α-NH ₃ ⁴⁾	pK _a 側鎖 ⁵⁾
酸性電荷側鎖 アミノ酸						
リシン Lys K		128.2	5.9	2.16	9.06	10.54 (ε-NH ₃ ⁺)
アルギニン Arg R		156.2	5.5	1.82	8.99	12.48 (グアニジ ニウム基)
* ヒスチジン ⁶⁾ His H		137.1	2.3	1.80	9.33	6.04 (イミダ ゾール基)
アスパラギン酸 ⁶⁾ Asp D		115.1	5.4	1.99	9.90	3.90 (β-COOH)
グルタミン酸 ⁶⁾ Glu E		129.1	6.8	2.10	9.47	4.07 (γ-COOH)

1) 構造は pH7.0 におけるイオン型で示す(ヒスチジンは除く)。グリシン以外の C_α 原子および * 印をつけた原子はキラル中心で、構造をフィッシャー投影式(8-4-2)で示す。側鎖両端化合物には有機化合物命名法による番号をつけた。
2) 残基質量はキラル中心の窒素と酸素の質量を考慮し、標準アミノ酸の分子質量を求めるには H₂O の分子質量 18.0Da を加える。側鎖だけの質量を求めるにはペプチド部分の値、56.0Da を引く。
3) 完全 SWISS-PROT データベース (<http://www.swissprot.ch/gpro/updates/releas.html>)、Release 2013_13 の平均アミノ酸組成。個々のタンパク質のアミノ酸組成はこの値から大きく異なることがある。
4) 出典: R.M.C. Dawson, D.C. Elliott, W.H. Elliott, K.M. Jones, "Data for Biochemical Research (3rd Ed.)", p.1-31, Oxford Science Publications (1986)。
5) アスパラギン酸/アスパラギン酸の区別ができないときは文字表記では Asn、一文字表記では B、グルタミン酸/グルタミン酸の区別ができないときは Glu、一文字表記では E、標準アミノ酸以外のアミノ酸は文字表記では X で表す。
6) ヒスチジンの pK_a は 7.0 に近いので pH7.0 では非イオン化型とプロトン化型の両方がある。



アミノ酸の基本骨格 (プロリン以外)

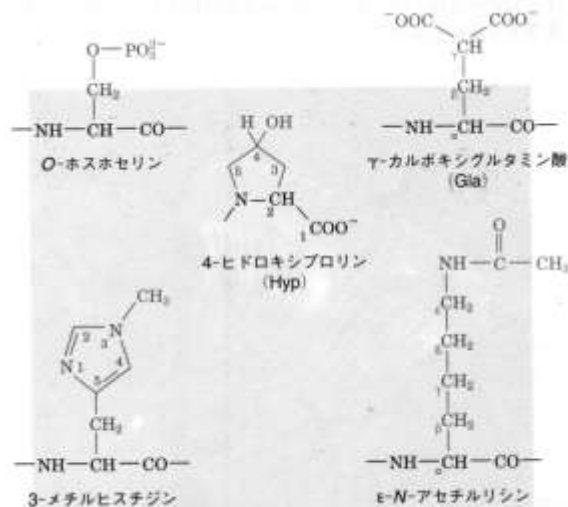
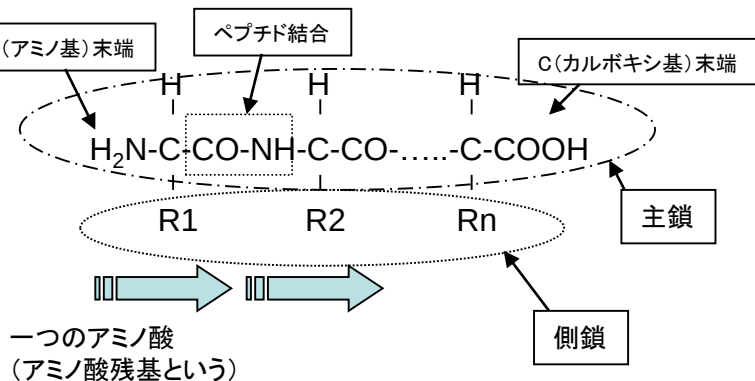


図 4・14 タンパク中の修飾アミノ酸 これらはみなポリペプチド鎖が20種のアミノ酸から合成された後で鎖の修飾でつくられる。標準アミノ酸の側鎖は赤、修飾基は青。

2. タンパク質(第5章,p.62~)

- ①アミノ酸同士がペプチド結合でつながったもの。
- ②タンパク質に使われるアミノ酸としては、プリントで配った20種のアミノ酸がある。
- ③どのアミノ酸がどういう順番で、何個のアミノ酸がつながるかにより、タンパク質のアミノ酸配列(アミノ酸の並び、一次構造ともいう)は膨大な数の組み合わせが存在する。
- ④タンパク質の機能は、これら一次構造と、さらに官能基同士の相互作用で形成される三次元立体構造により決定される。
- ⑤その構造としては、一次構造、二次構造、三次構造、四次構造がある(右の図)。



A 24

$\text{Phe}-\text{Trp}-\text{Val}$ Glu $\text{Gly}-\text{Cys}-\text{Arg}$ Asp $\text{Ser}-\text{Val}$ Leu Ala $\text{Glu}-\text{Leu}-\text{Gln}$ Asn $\text{Tyr}-\text{Pro}-\text{Asp}$
 6 10 14 18

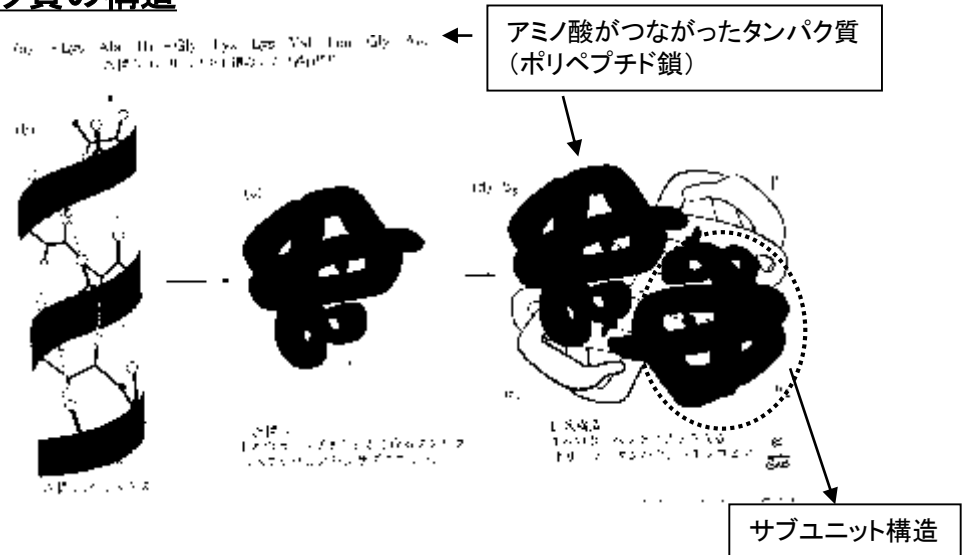
B 18

Thr Val Asn Ile $\text{Glu}-\text{Leu}-\text{Tyr}$ Leu Gln $\text{Gly}-\text{Leu}$ Val Glu Ala Leu Gln Gly Val Glu Ile Glu Asp Cys Pro Phe Gln Tyr Thr Trp Val Leu Asp
 2 6 10 14 18 22

図 5・1 アミノ酸の配列(一次構造) 図内は10個のアミノ酸の配列を示している。

タンパク質の表記法: アミノ酸の並んでいる順番に、左から書く。従って、一番左の官能基はNH₂-、一番右の官能基は-COOHとなる。アミノ酸略記号は一字でも三字でもよいが、長い配列を表記する際は一字記号が良く使われる。左から1番目、2番目...と数える。

2-1 タンパク質の構造



二次構造

主鎖の官能基(ペプチド結合)同士の相互作用により形成される立体構造。らせん状に巻いたα-ヘリックスや、ひだ状になった部分が平行もしくは逆平行になった構造(β-シート)がある。

三次構造

主鎖および側鎖の官能基同士の相互作用により形成される立体構造。共有結合、イオン結合、疎水性相互作用、分子間力、水素結合などにより形成される。

四次構造

サブユニット構造(四次構造を形成する一本のポリペプチドをサブユニットという)ともいい、そのタンパク質がどのようなサブユニット構成から成り立っているかを示したもの。この図の場合4つのサブユニット(α₂β₂)から成り立っている。

2-2 タンパク質の機能

表5.2 単純タンパク質と複合タンパク質のいろいろ

タンパク質の種類	性質	存在例
単純タンパク質		
アルブミン	水溶性、硫酸で沈殿	血清アルブミンなど
グロブリン	水に不溶性	血清グロブリンなど
グルテリン	薄い酸に可溶	グルテニン(コムギ)など
プロラミン	70%アルコールに可溶	グリアジン(コムギ)など
ヒストン	水溶性	真核生物の核内(塩基性)
プロタミン	水溶性	サケ、ニシンの精子など(塩基性)
硬タンパク質	水に不溶性	コラーゲンなど
複合タンパク質		
リンタンパク質		カゼイン(乳汁)など
糖タンパク質		ムチン(唾液)など
リポタンパク質		血清リポタンパク質
金属タンパク質		フェリチン(Fe)など
色素タンパク質		ヘモグロビン(ヘム鉄)など
核タンパク質		デオキシリボ核タンパク質(DNP)
核タンパク質		リボ核タンパク質(RNP)

単純タンパク質: アミノ酸だけからなるタンパク質

複合タンパク質: ポリペプチド鎖にリン酸や糖などが結合したタンパク質

機能に基づくタンパク質の分類

表5.3 機能に基づくタンパク質の分類とその例

分類	例
酵素	リボヌクレアーゼ、トリプシン
貯蔵タンパク質	オボアルブミン、カゼイン、フェリチン、グリアジン
運搬タンパク質	血清アルブミン、ヘモグロビン、ミオグロビン
収縮タンパク質	アクチン、ミオシン
構造タンパク質	コラーゲン、ケラチン、フィブリン、エラスチン
防御タンパク質	抗体、フィブリノーゲン、トロンビン
ホルモン	インシュリン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモン
生物毒素	リシン、蛇毒、ボツリヌス毒素、ジフテリア毒素

① 酵素

化学反応を触媒するタンパク質。反応の種類により、大きく6つに分類(酸化還元酵素、転位酵素、加水分解酵素、脱離酵素、異性化酵素、合成酵素)される。

② 貯蔵タンパク質

細胞や組織、個体に蓄えられるタンパク質
カゼインは乳タンパク質の主成分でCa貯蔵
フェリチンは肝臓などに存在し、Fe貯蔵

③ 運搬タンパク質

生体内で物質を運搬するタンパク質
血液中のヘモグロ빈は酸素を運搬
血清リポタンパク質は脂肪を運搬

④ 収縮タンパク質(アクチン、ミオシン)

ATPをエネルギー源として、アクチンやミオシンは筋収縮を行う

⑤ 抗体タンパク質、防御タンパク質

抗原に対し、生体内で免疫反応により生産されるタンパク質。
または、生体防御にかかわるタンパク質。

⑥ 毒性タンパク質

生物が産生するタンパク質で毒性を示すもの。ボツリヌス毒素やジフテリア毒素など

⑦ 構造タンパク質

生体の細胞や組織、器官を構成するタンパク質
ケラチン(角質:皮膚、毛髪、爪など)
コラーゲン(動物の細胞外基質の原材料、細胞間接着に重要)

⑧ ホルモン

細胞間の情報伝達にかかわる物質のうち、タンパク質性のものは、インシュリン、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモンなどがある。

考慮すべきタンパク質の性質

2-3 タンパク質の分離法 (p.60)

あるタンパク質の性質や一次構造を調べたい

まず、天然の組織や細胞から目的のタンパク質を単離する(精製という)。タンパク質の特性に応じて、下記の技術を使う

性質	分離法
荷電	イオン交換クロマトグラフィー 電気泳動
極性	疎水性相互作用クロマトグラフィー 逆相クロマトグラフィー
大きさ	ゲルろ過クロマトグラフィー SDS-PAGE 超遠心分離
溶解度	透析法 塩析法
結合特異性	アフィニティークロマトグラフィー

タンパク質は熱、pH、化学試薬、共存する分解酵素などにより、タンパク質の立体構造が壊れ、機能を失う(変性という)。したがって、目的のタンパク質を変性させないように精製しなければならない。

pHは至適のpHに維持
温度は低温で行う
分解酵素を阻害する
酸化を防ぐ。

②クロマトグラフィーを利用した分離法

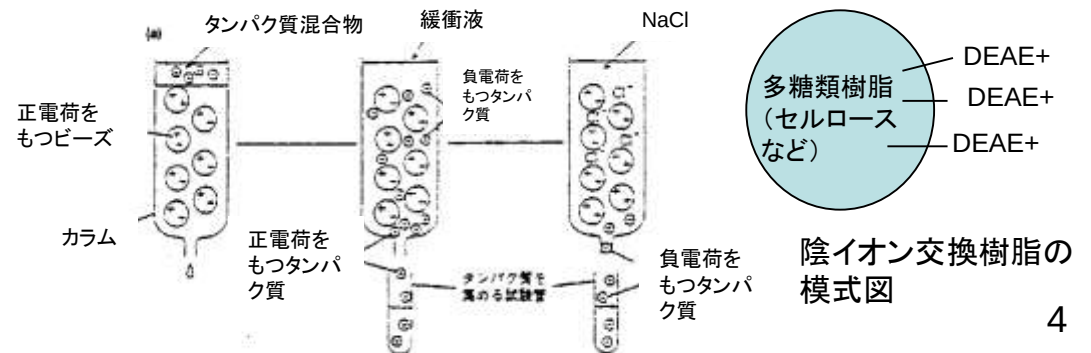
クロマトグラフィー:担体として固体のポリマー樹脂を用い(固定相)、分離する種々のタンパク質を緩衝液などに溶解する(移動相)。タンパク質の種類により、固定相との相互作用が異なるので、その性質の差を利用してタンパク質を分離する方法である。

(A) イオン交換クロマトグラフィー (p.63)

タンパク質の電荷の差を利用して分離する。

陰イオン交換樹脂:陽イオンが結合した樹脂に、タンパク質の負電荷が結合する。例 DEAE担体

陽イオン交換樹脂:陰イオンが結合した樹脂に、タンパク質の正電荷が結合する。例 CM担体



①タンパク質の溶解度の差を利用した分離法

塩析法:タンパク質が溶けている溶媒に、タンパク質が変性しない塩(硫酸アンモニウムなど)を加え、タンパク質の溶解度を減少させて沈殿として回収する。

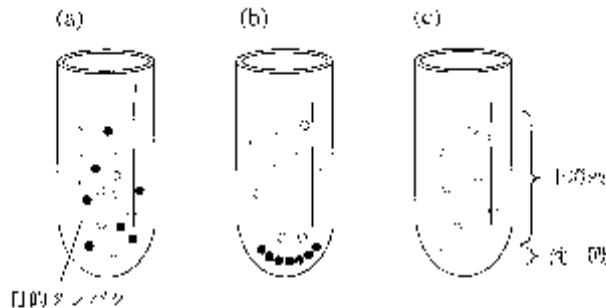
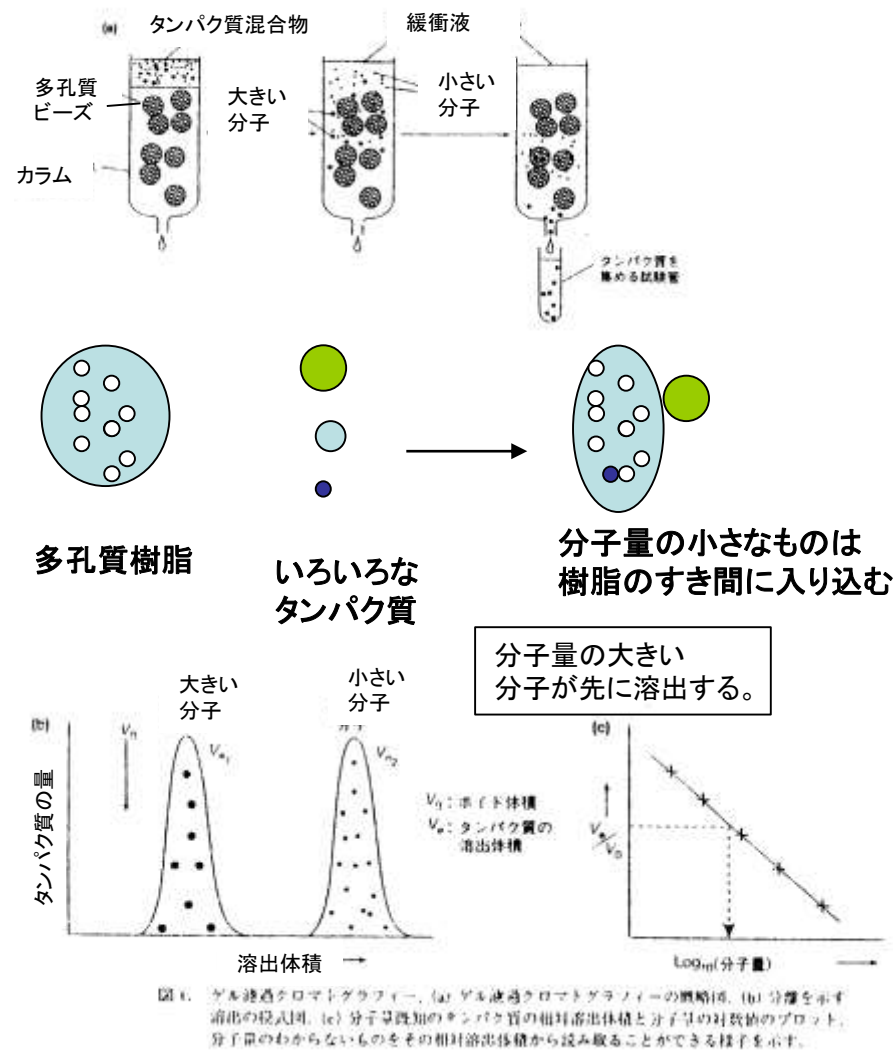


図 3-4 塩析による分離 (a) 目的タンパクが沈殿するより少し高濃度まで適当な塩(硫酸アンモニウムなど)を加え、(b) 沈殿を分離して不要タンパク(水溶性)を除く、(c) 高濃度に目的タンパクが塩析されるまで塩を追加する。高濃度分離で目的タンパク(緑色)を除く。上澄液は捨てる。

2-3 タンパク質の分離法(つづき)

(B) ゲルろ過クロマトグラフィー (p.64)

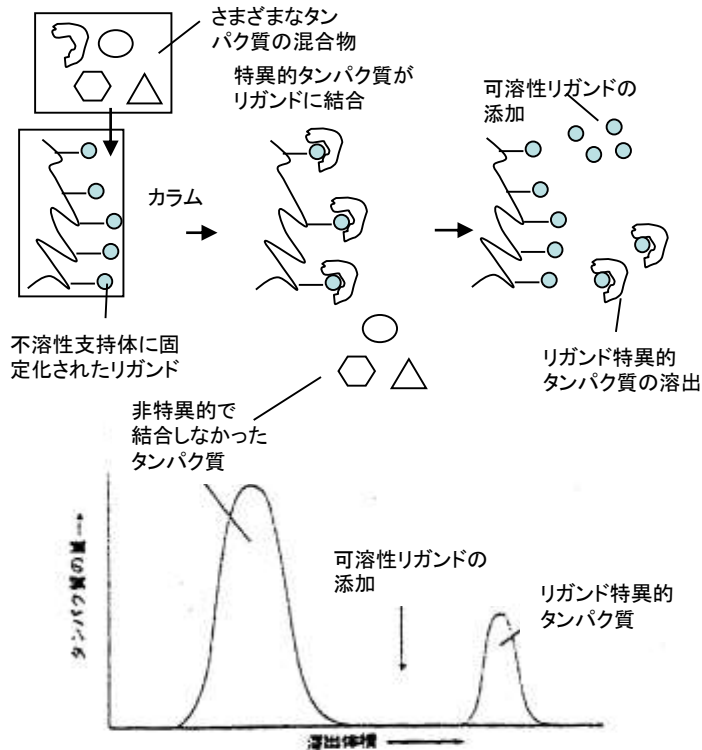
タンパク質の分子量の差を利用して分離する。HPLCなどで条件を一定にすることで、分子量も決定できる。



高速化、自動化した装置
HPLC(高速液体クロマトグラフィー)などに、
各種カラムを接続する

(C) アフィニティークロマトグラフィー (p.64-65)

タンパク質とある特定の物質との相互作用を利用する。



(D) 疎水性(相互作用)クロマトグラフィー

タンパク質の疎水性の差を利用して分離する。不溶性支持体に疎水基が結合した固定相にタンパク質を結合させ、硫酸アンモニウム溶液を移動相として、徐々に移動相濃度を下げることにより溶出させる。

(E) 逆相クロマトグラフィー

非極性の固定相(多孔質シリカゲルに直鎖上炭化水素(C4,C18など)が結合したもの)にタンパク質を結合させ、極性の移動相(アセトニトリルなど)で溶出させる。通常はHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で行い、一次構造解析用のタンパク質やペプチドの分離に用いられる。

2-4 タンパク質の検出法

電気泳動法

タンパク質は荷電アミノ酸や末端荷電基(アミノ基、カルボキシル基)を含むため、電荷を帯びている。そのため、固定化された支持体上でタンパク質に電圧をかけると、支持体上をタンパク質が移動する。これを電気泳動という。

ポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)

ポリアクリルアミドゲルに種々のタンパク質を添加し、電気をゲル上に流す。タンパク質はそれぞれの電荷や分子量、立体構造に応じて、ゲル中を移動する(電気泳動)。泳動終了後、色素でゲルを染色し、タンパク質を検出する。

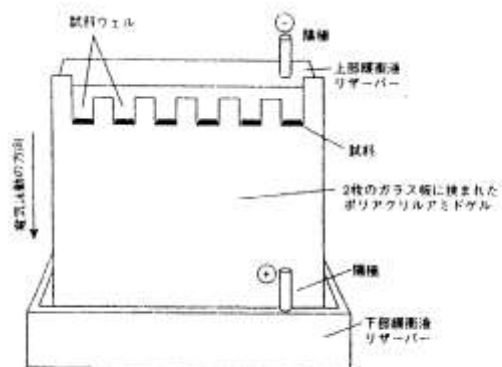
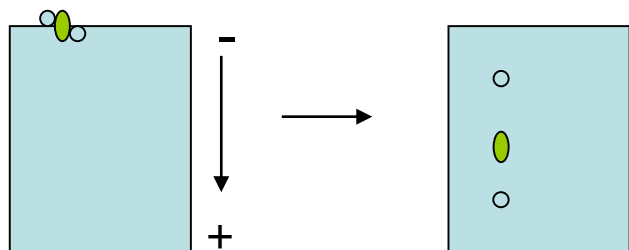
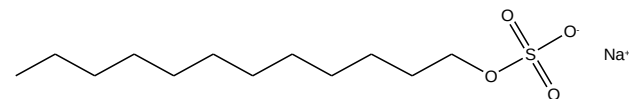


図1. 未変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動。タンパク質試料はゲルの上端につくられた試料ウェルの中に添加する。電流はゲルの上から下に向かって流し、タンパク質はゲルを流して下に移動する。タンパク質が小さく正味の負電荷が大きいほど、移動度が大きくなる。

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)

タンパク質の変性剤であるSDSの入ったポリアクリルアミドゲルに種々のタンパク質を添加し、電気をゲル上に流す。SDSの結合したタンパク質は、電荷が分子量に依存して一定になり立体構造も崩れ、ゲル中を移動する。従って、その分子量のみに依存して電気泳動される。よって、ゲルの移動度から分子量を求めることができる。

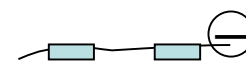


ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)



タンパク質

SDS



変性したタンパク質

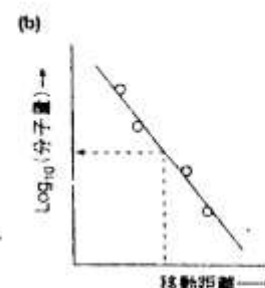
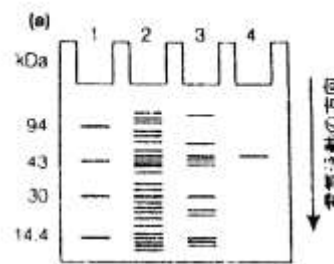


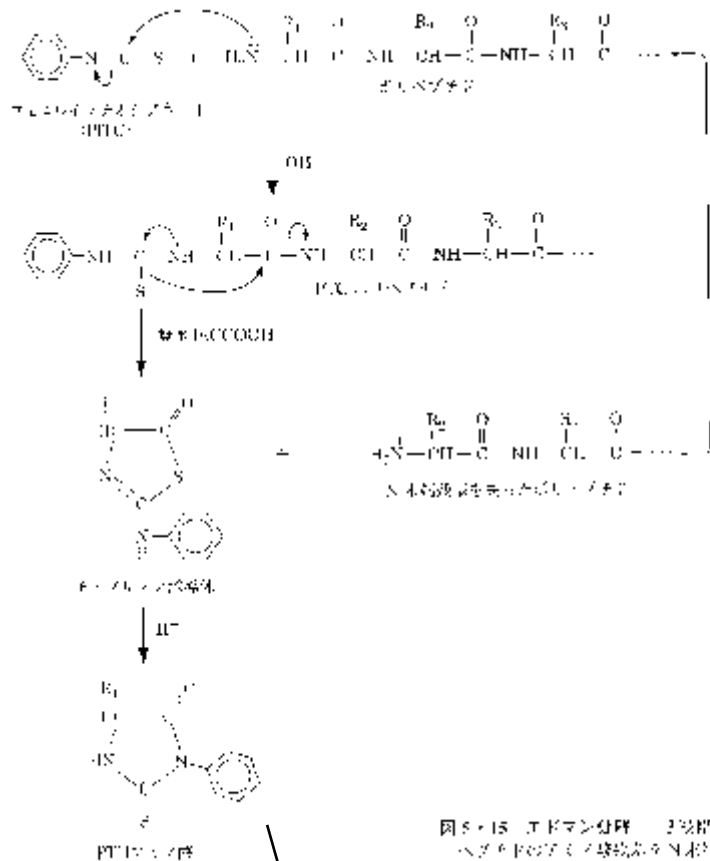
図2. SDS-PAGE. (a) SDS ポリアクリルアミドゲルでの電気泳動後のタンパク質の様子。レーン1: 分子量既知のタンパク質(マーカー)。レーン2: 未精製のタンパク質混合物。レーン3: 部分的に精製したタンパク質。レーン4: 見かけ上均一に精製されたタンパク質。(b) 未知タンパク質の電気泳動の移動度(移動距離)と分子量既知のタンパク質(マーカー)の移動度との比較による、分子量の定量。

2-5 タンパク質の一次構造 (第5章)

一次構造: アミノ酸配列、アミノ酸がどのような順番でなっているか

一次構造決定法

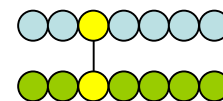
N末端側からエドマン分解により一つずつアミノ酸を遊離させて決定する。現在は自動化されている。



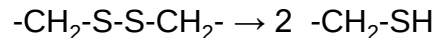
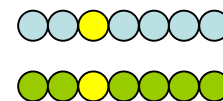
標準試料と比較してアミノ酸を決定する。

一般的な一次構造決定の手順

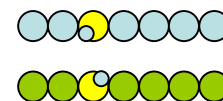
目的のタンパク質を精製する



ジスルフィド結合を還元する。



SH基を保護する $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{X}$



エドマン分解を行う



エドマン分解はサイクルを重ねるとPTHアミノ酸の収量が少なくなる。一般的には30-50アミノ酸で限界。



ポリペプチド鎖を何らかの方法で切断し、N末端を生成させればよい。アミノ酸配列情報を組み合わせて、最終的に全体の配列を決める。



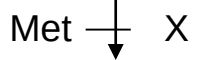
2-5 タンパク質の一次)構造

タンパク質の切断法

化学的切断法と酵素的切断法がある。

化学的切断法

*臭化シアン(BrCN)分解



酵素的切断法

*トリプシン



*キモトリプシン

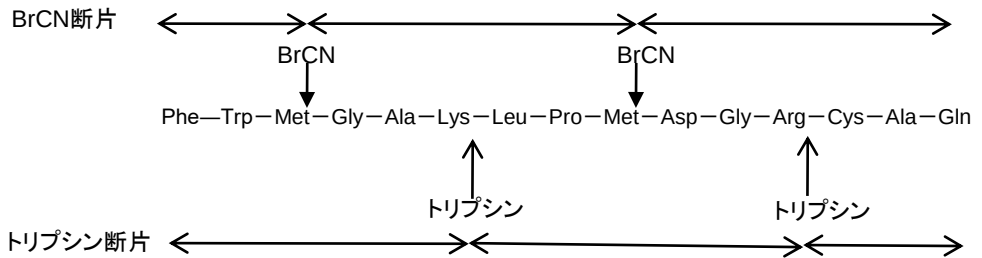
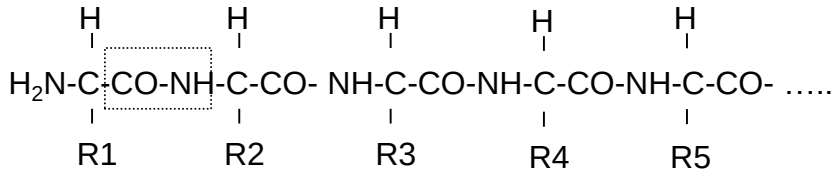


図5・16 重複断片を得てペプチド断片の並びを決定 図示の例ではポリペプチド鎖をまずトリプシンでArgとLysのC末端側で切断、ついでBrCNによりMet残基のところで切断し、ペプチドの配列を決める。

2-6 タンパク質の二次構造 (第6章)

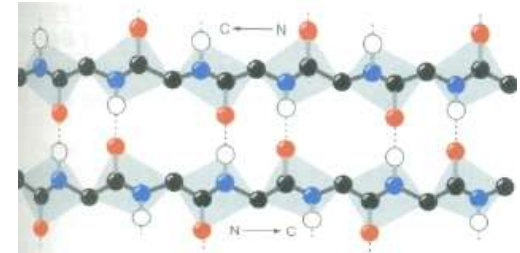
主鎖の官能基(ペプチド結合)同士の相互作用により形成される立体構造。



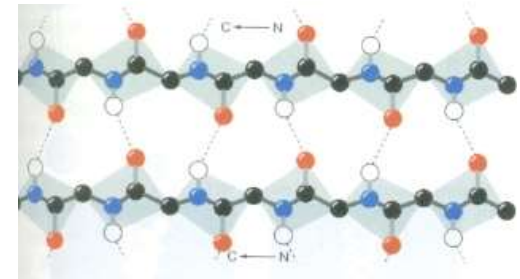
α-ヘリックス

n番目の残基のC=Oが(n+4)番目の残基のNHと水素結合を作る。その結果、らせんを巻いた構造をとる。

(a) 逆平行



(b) 平行

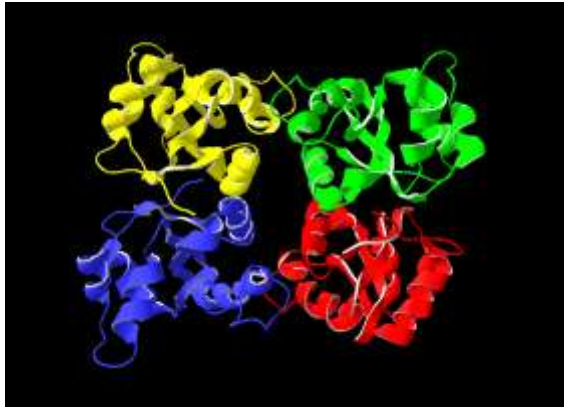


β-シート

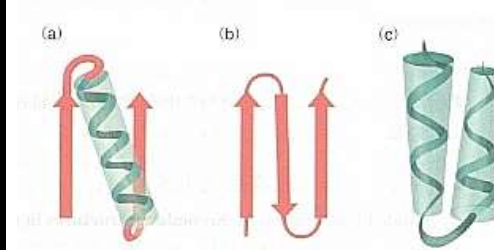
ポリペプチド鎖の遠く離れた場所にあるC=OとNHが水素結合を作る。その結果、ひだ状の構造をとる。平行型と逆平行型がある。 8

2-7 タンパク質の三次構造 (第6章)

主鎖および側鎖の官能基同士の相互作用により形成される立体構造。
X線結晶構造解析や核磁気共鳴(NMR)で決定された三次構造は、三次元立体構造という。



三次元的に表す場合、 α ヘリックスはリボンで、 β シートは太い矢印で表す



平面的に表す場合には、 α ヘリックスは筒で、 β シートは矢印で示す。
(モチーフ表示)

立体構造を形成する相互作用

① 共有結合

ペプチド結合のほか、Cys同士のジスルフィド結合もある。

② 静電的相互作用、イオン結合

正電荷と負電荷、電子の分極による相互作用

③ 疎水性相互作用

非極性側鎖同士の相互作用

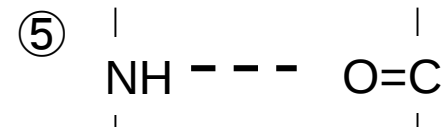
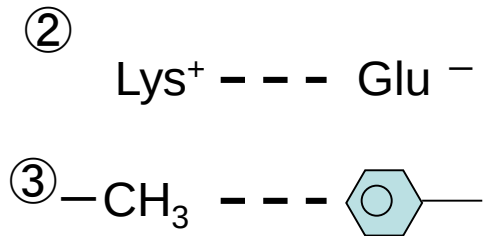
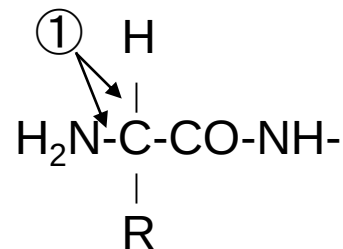
④ ファンデルワールス力 (分子間力)

原子同士の引力による相互作用

⑤ 水素結合

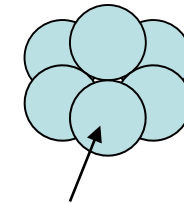
極性結合により分極した原子と同様の水素原子の間に形成される結合

結合の強さは①>③>②>⑤>④



2-8 タンパク質の四次構造

サブユニット構造(一本のポリペプチド鎖の三次構造単位をサブユニットという)ともいい、そのタンパク質がどのようなサブユニット構成から成り立っているかを示したもの。非共有結合で形成されている場合が多い。



六量体

サブユニット

同一の一次構造を持つサブユニット同士の場合はホモXX量体、
異なる一次構造を持つサブユニット同士からなる場合はヘテロXX量体

3. 酵素 (第11,12章、p.216-)

3-1 酵素とは？

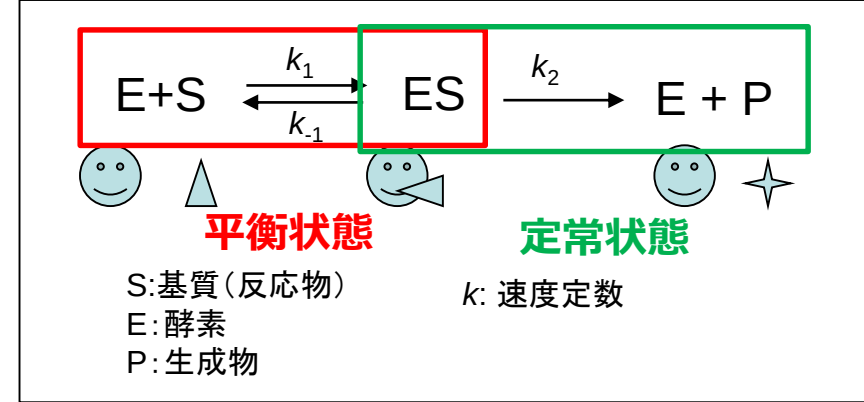
・酵素の一般的性質

1. 反応が早い
2. 基質特異性が高い
3. 反応に対して、最適のpH、温度がある
4. 無機触媒と比べ、2. 3の性質が異なる。
5. 酵素の種類によっては、調節因子(金属、補酵素など)を必要とする。

・酵素の分類

酵素は、その触媒反応の形式により、次の6つに分類される。

- ①酸化還元酵素 (Oxidoreductase) 酸化還元反応を触媒する。
(例) デヒドロゲナーゼ、シトクロム、カタラーゼなど
- ②転移酵素 (Transferase) 原子団転移反応を触媒する。
(例) アシル転移酵素、キナーゼ、アミノトランスフェラーゼなど
- ③加水分解酵素 (Hydrolase) 加水分解反応を触媒する。
(例) プロテアーゼ、リパーゼ、アミラーゼ、ヌクレアーゼなど
- ④脱離酵素 (Lyase) 付加および脱離反応を触媒する。
(例) 炭酸ヒドラーターゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼなど
- ⑤異性化酵素 (Isomerase) 異性化反応を触媒する。
(例) ラセマーゼ、ホスホグリセリン酸ホスホムターゼ、グルコース6-リン酸イソメラーゼなど
- ⑥合成酵素 (Ligase, Synthetase) C-C, C-O, C-N結合などの生成反応を触媒する(ATPを要求)
(例) DNAリガーゼ、アミノアシルtRNA合成酵素、アシルCoAシンターゼ、カルボキシラーゼなど



・酵素の基礎知識

生体内のほとんどの化学変化は酵素(enzyme:E)というタンパク質によって触媒される。酵素と結びつき変化を受ける物質を基質(substrate:S)という。基質は酵素分子の表面の特定の部位(活性部位, active site)に結合し、酵素タンパク質が作り出す特殊な環境により、いったんエネルギーの高い状態の(ただし、触媒がない場合よりは低いエネルギーで済む)酵素-基質複合体(ES)を形成する。この状態から、基質は生成物(Product:P)へと化学形を変え、酵素から離れる。それと同時に、酵素は元の分子状態に戻り、再び次の基質と結合する。

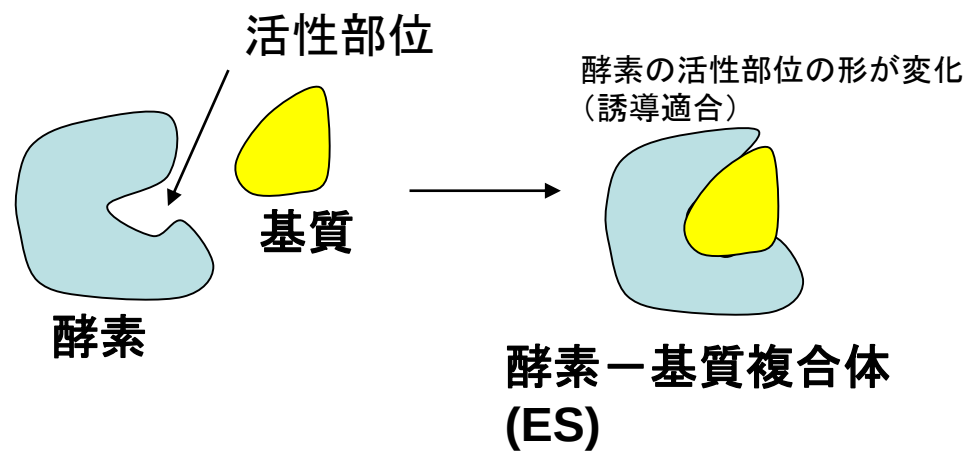


触媒反応は、酵素中の特定の
のアミノ酸によって起こる。

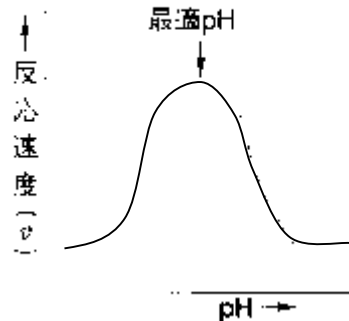
基質特異性(substrate specificity)

酵素は特定の反応だけを触媒する。また、特定の化合物または一群の化合物にしか作用しない。この性質を酵素の基質特異性という。酵素の表面には基質が結合する溝状のくぼみがある。基質はこのくぼみに結合し、変化を受ける。このような酵素の立体構造の領域を活性部位または活性中心という。一般に、活性部位の立体構造は、鍵と鍵穴の関係のように特定の基質とぴったり合うようになっている。従って、酵素は基質の立体構造を認識することができる分子といえる。

ある酵素では、特定の基質と結合する時に活性部位の立体構造が少し変化する。このように、基質によって立体構造が変化する現象を誘導適合(induced fit)という。

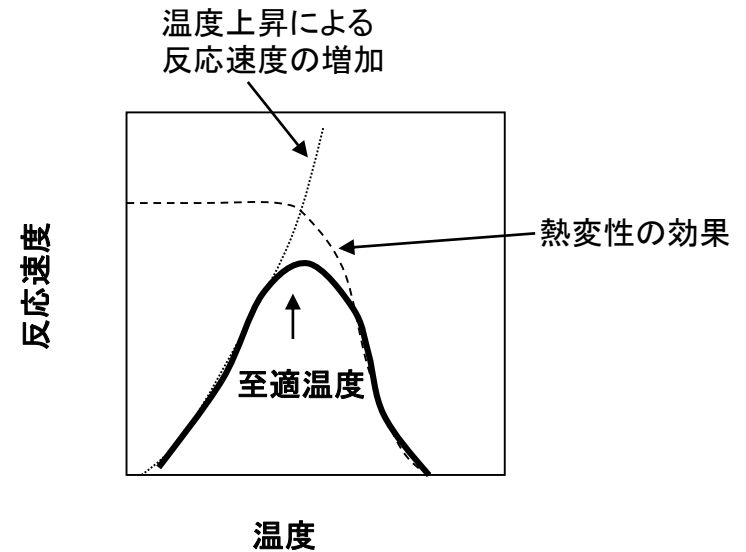


酵 素	最適 pH
唾液アミラーゼ	6.8
ペプシン	1.5
トリプシン	8.0
リパーゼ	8.0
カタラーゼ	7.0
アルギナーゼ	10.0



至適pH (optimum pH)

酵素が作用を発揮する最適のpHのこと。酵素の活性には種々のアミノ酸の解離性原子団が関与する。酵素活性がpHに依存するのは、それらの原子団の解離がpHによって変化するためである。



至適温度(optimum temperature)

酵素が作用を発揮する最適の温度のこと。一般に、反応速度は温度とともに上昇するが、酵素はタンパク質であるから高温では変性するため、活性が逆に低下する。

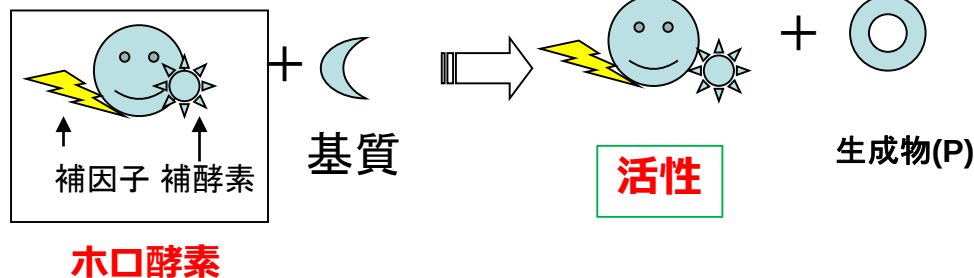
3-2 補因子と補酵素 (p.218)

補因子: 酵素が触媒反応をする際に必要な低分子物質。金属イオンなどが代表例。
Cu, Fe, Znなどは多く用いられ、酵素反応を促進する。逆にCd, Hgなどは阻害(酵素反応を妨害すること)を示す。

補酵素: 補因子の一種で有機分子。
酵素と結合して触媒反応を手助けする(共同基質)。例として、NAD, FAD, PLPなどがある。



ある種の酵素は、補因子や補酵素と結合して初めて触媒反応が出来る。



ホロ酵素

活性

生成物(P)

【主な補酵素の名称】

NAD⁺: ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド(酸化型)

NADH: ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド(還元型)

FAD: フラビン アデニン ジヌクレオチド(酸化型)

FADH₂: フラビン アデニン ジヌクレオチド(還元型)

PLP: ピリドキサル 5'-リン酸

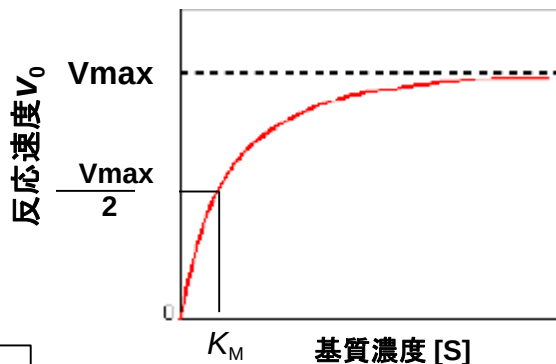
3-3 酵素反応速度と基質濃度の関係 (p.243-247)

酵素反応速度は基質濃度に従って右図のように上昇するが、酵素量が一定であれば、反応速度は、ある基質濃度で一定に達する。

V_{max} は最大反応速度で酵素が基質で飽和している状態である。 V_{max} の1/2の時の基質濃度をミカエリス定数(K_M)という。

* $[S] = K_M$ とすると、12・25式は

$v_0 = V_{max} / 2$ となる。



K_M は、酵素と基質の親和性の強さを表す。値が小さいほど、親和性が強い。

ミカエリス・メンテンの式 (p.236)

酵素の基質濃度と反応速度の関係を表したもの

$$V_0 = \frac{V_{max} [S]}{K_M + [S]} \quad (12 \cdot 25 \text{式})$$

K_M : ミカエリス定数

$[S]$: 基質濃度

V_0 : 酵素の反応初速度

V_{max} : 最大反応速度

また、酵素の触媒定数(回転数) k_{cat} は、次式で定義される。単純な反応では反応速度定数 k_2 に等しい。

$$k_{cat} = V_{max} / [E]_T \quad (12 \cdot 27 \text{式})$$

$[E]_T$: 全酵素濃度

酵素の触媒効率、 k_{cat} / K_M で表す。数値が大きいほど、触媒効率が良い。

3-4 酵素反応の例 (p.234)

タンパク質分解酵素
(プロテアーゼ)の一種であるキモトリプシンの触媒機構。
タンパク質のペプチド結合を切断する。
酵素の活性部位にあるSer,His,Aspが切断にかかわっている。

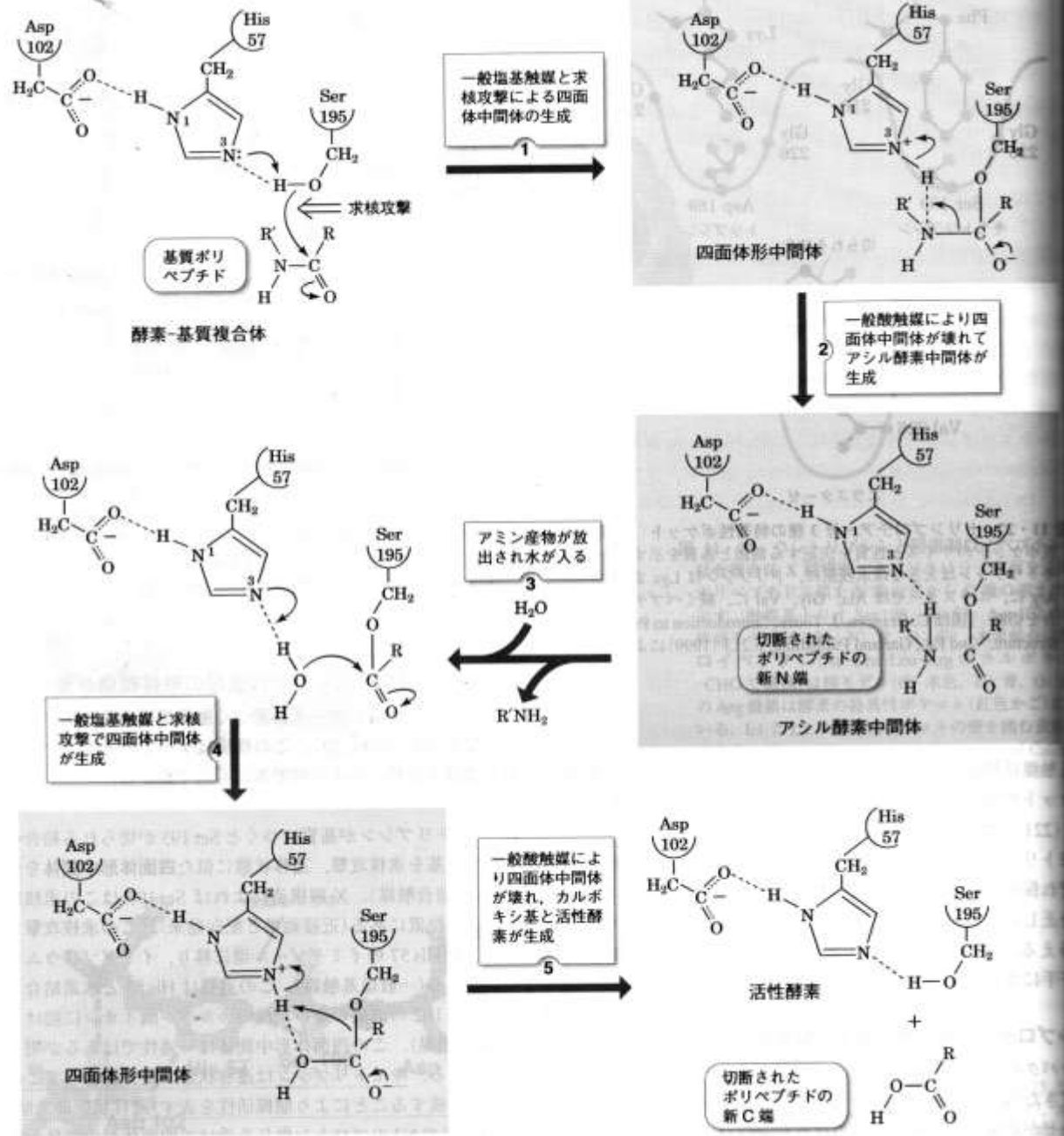


図 11・29 セリンプロテアーゼの触媒機構

3-5 酵素の阻害(p.249-253)

酵素反応系にある物質(阻害剤)が加わることで、酵素活性(反応速度)が低下する。

阻害様式

(1) 不可逆的阻害

酵素と阻害剤が共有結合し、酵素活性が減少または消失(例)

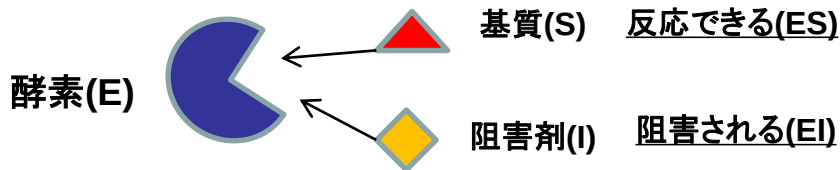
- ・モノヨード酢酸/N-エチルマレイミド→Cys残基と共有結合
- ・ジイソプロピルフルオロリン酸→Ser残基と共有結合

(2) 可逆的阻害

酵素と阻害剤の結合は可逆的(非共有結合)。阻害剤の結合様式により、以下の3種類がある。

(A) 競合阻害

酵素の活性部位に基質か阻害剤いずれか一方しか結合できない。



阻害剤の有無によるLineweaver-Burk plotの違い

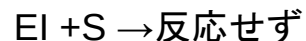
- ・最大酵素反応速度(V_{max})は変わらない。
- ・ K_m が増大する。



+

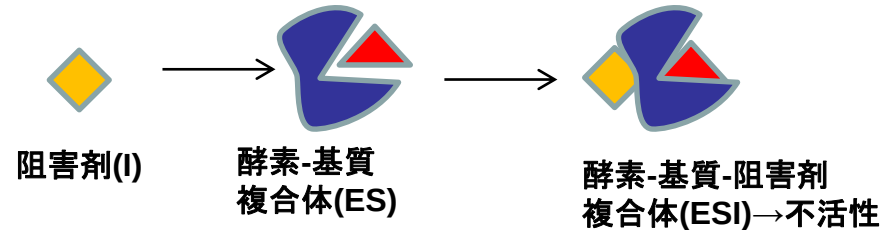
|

⇕



(B) 反競合阻害

阻害剤は、酵素-基質複合体にのみ結合し、遊離の酵素には結合しない。



阻害剤の有無によるLineweaver-Burk plotの違い

- ・ K_m と V_{max} が減少する。



+

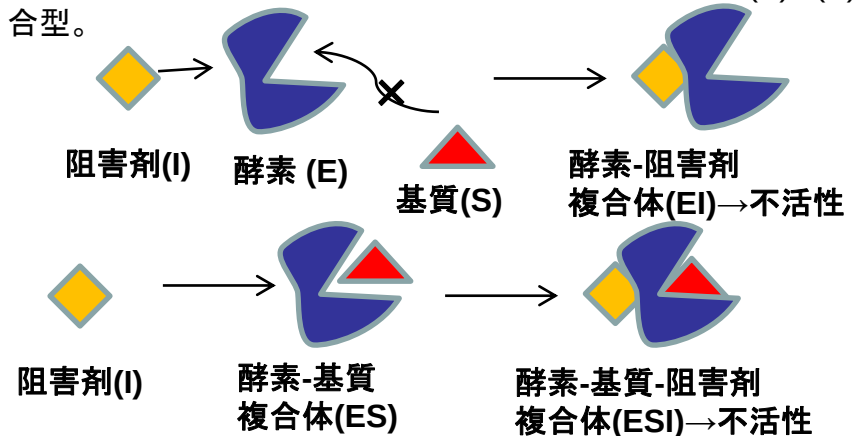
|

⇕



(C) 混合阻害

阻害剤は、酵素-基質複合体と遊離の酵素の両方に結合する。基質結合部位と阻害剤結合部位が異なる場合が多い。(A)と(B)の混合型。



阻害剤の有無によるLineweaver-Burk plotの違い

- ・最大酵素反応速度(V_{max})は減少。
- ・ K_m は増大または減少する。

3-6 アロステリック効果とフィードバック阻害

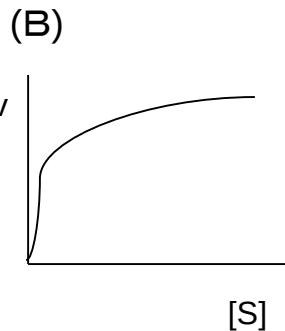
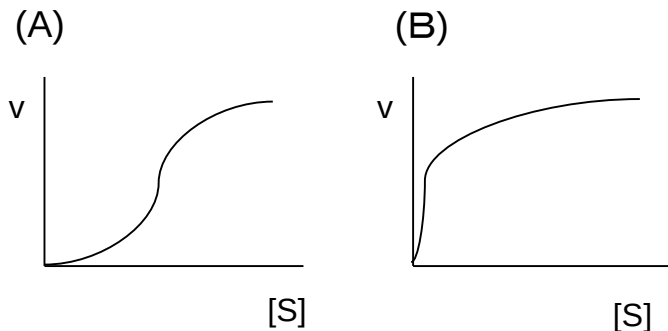
酵素活性の調節には、アロステリック効果やフィードバック阻害がある。

①アロステリック効果

複数のサブユニットから成る酵素では、酵素と基質の結合が1:1ではなく、あるサブユニットの活性部位に基質やエフェクター(調節因子)が結合することで、他のサブユニットの構造が変化し、次の基質分子が酵素の活性部位に結合できる。このように、**サブユニット同士の相互作用(協同性)により立体構造が変化し、次々に酵素と基質が反応する現象を、アロステリック効果という。**

(A)正の協同性

酵素には二つ以上の基質結合部位を持つ(アロステリック酵素)。基質濃度[S]と反応速度vの関係はS字型(シグモイド)になる。



(B)を(A)に変化させる調節因子を、アロステリックエフェクターという。

②フィードバック阻害

代謝過程において、代謝の最終生成物により、代謝初期段階の酵素が阻害される現象。

(例) アスパラギン酸カルバモイルトランスフェラーゼ(ATCase)
ATCaseは下記の反応を触媒し、その後6段階を経てCTPを合成するピリミジン生合成系(ヌクレオチドの塩基)の一端を担っている。ATCaseでは、ATPが負のアロステリックエフェクターとして、CTPが正のアロステリックエフェクターとして作用している。また、ピリミジン生合成系最終生成物のCTPにより、フィードバック阻害を受け、生体内のヌクレオチド濃度により、ATCaseの反応は調節されている。

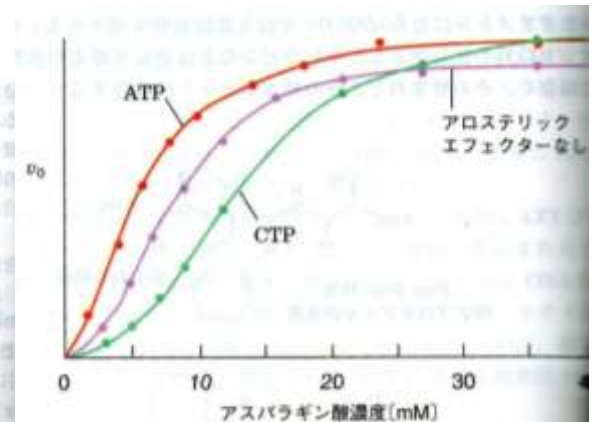
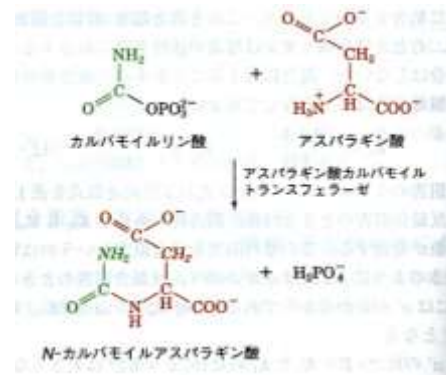


図 12・10 ATCase反応の v_0 とアスパラギン酸濃度 $[S]$ の関係。アロステリックエフェクターの有無で反応速度をプロット。アロステリックエフェクターなし(紫)、0.4 mM CTP (阻害剤)存在下(緑)、2.0 mM ATP(活性化剤)存在下(赤)。
[E.R. Kantrowitz, S.C. Pastra-Landis, W.N. Lipscomb, *Trends Biochem. Sci.* 5, 125(1980)による] Animated Figures

4. 単糖と多糖 (第8章、p.143-)

糖類の種類

糖類(炭水化物)は単糖が構成単位である。
単糖の重合する数により分類される

単糖類: 単糖1分子のみ

二糖類: 単糖が二分子結合

少糖類: 単糖が10-20個程度結合

多糖類: 単糖が数百～数千個結合

4-1 単糖の分類と構造

(CH_2O) $_n$ で表される。 n は3以上。

この基本単位を単糖という。生体のエネルギー源や細胞の構成要素として重要。

①官能基による分類

単糖はその化学構造中にアルデヒド基を持つものとケト基を持つものがある。

アルデヒド基を持つ単糖……アルドース
ケト基を持つ単糖………ケトース

②炭素数(n)による分類

単糖は炭素数により下記のように分類される。

炭素数	名称	分子式
3	三炭糖(トリオース)	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$
4	四炭糖(テトロース)	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$
5	五炭糖(ペントース)	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$
6	六炭糖(ヘキソース)	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$
7	七炭糖(ヘプトース)	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_7$

代表的な単糖

(六炭糖)

- ・グルコース: ブドウ糖 自然界に多く存在し、生物の代謝の出発物質
- ・ガラクトース: 牛乳などに存在し、乳糖の構成要素
- ・マンノース: リンゴ・ももなどの果実に存在
- ・フルクトース(果糖): 砂糖(ショ糖)の構成要素、果汁に存在

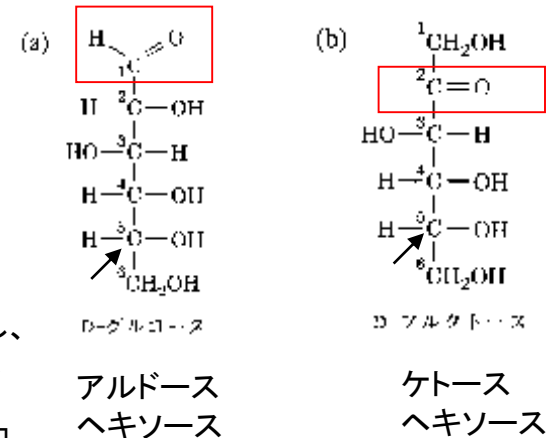
(五炭糖)

- ・リボース: RNA(リボ核酸)の構成要素
- ・デオキシリボース: DNA(デオキシリボ核酸)の構成要素。リボースの誘導体
- ・キシロース: 植物の細胞壁に存在。還元するとキシリトールになる。

③単糖の炭素番号

単糖を構成する炭素には番号をつける。アルドースではアルデヒド基の炭素が1番、ケトースではケト基の炭素が2番となる。1番目の炭素をC1と表記する。

例えば、下記の単糖を分類し、炭素に番号をつけると、下記のようになる。分子式はともに $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ である。C5は矢印の炭素になる。



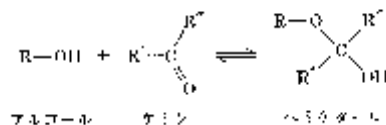
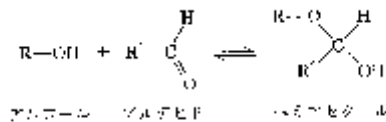
上記のように直線的に表された構造式を、Fischer(フィッシャー)の構造式という。

④不斉炭素と光学異性体

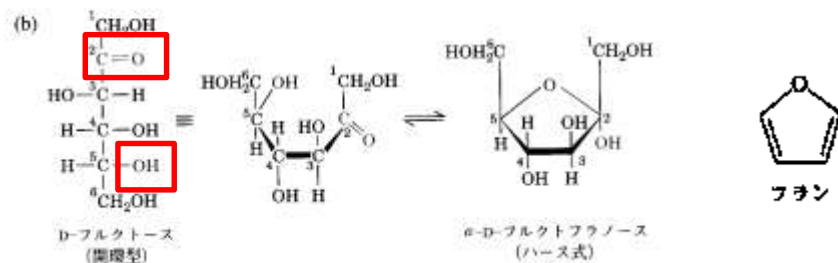
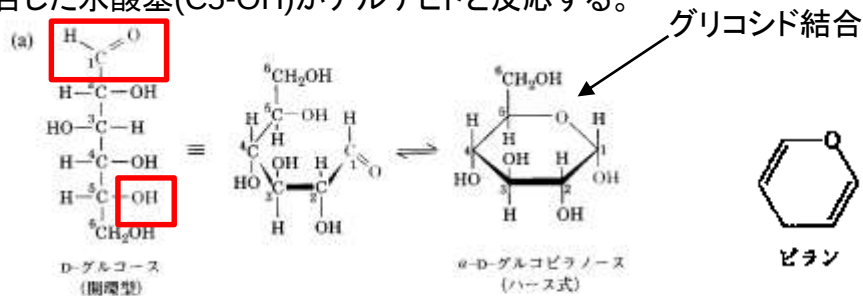
単糖は不斉炭素を最低一つは持っている。上記の場合、グルコースではC2,C3,C4,C5が不斉炭素、フルクトースではC3,C4,C5が不斉炭素となる。不斉炭素が存在すると、立体異性体(光学異性体)が存在する。単糖の立体異性体(D体、L体)は、最も単純な単糖であるグリセルアルデヒド(トリオース)の構造を基に決定される。天然の単糖は、ほとんどがD体である。

⑤立体配置とコンホメーション

単糖はFischerの構造式のような直線型の構造以外にも、環状の構造を形成する。それは、アルコールがアルデヒドもしくはケトンと反応するためである。

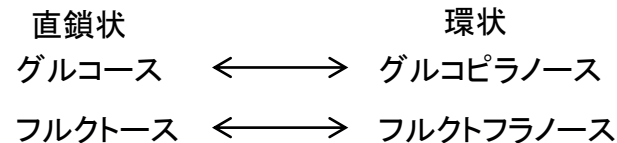


アルデヒドもしくはケト基から最も遠い不斉炭素に結合した水酸基(C5-OH)がアルデヒドと反応する。



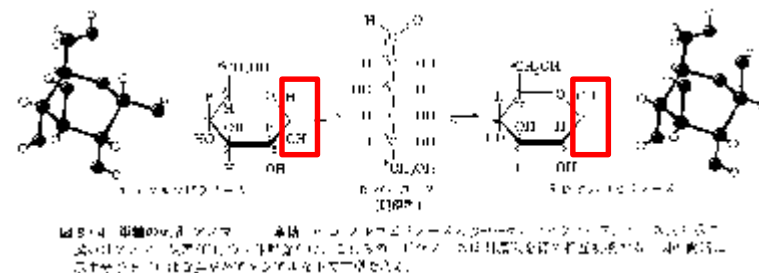
生成した環状の単糖のうち、六炭糖アルドースはピランに類似した構造(六員環)となるのでピラノースという。六炭糖ケトースはフランに類似した構造(五員環)となるのでフラノースという。

単糖の環状構造の表示法をHaworth(ハース)の構造式という。

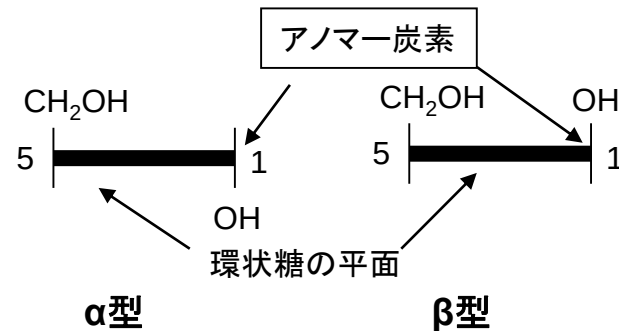


⑥ アノマー(α型、β型)

単糖は環状構造をとると、アルデヒドもしくはケト基にあったカルボニルが新たに不斉炭素(アノマー炭素(アルドースではC1、ケトースではC2))となる。不斉炭素であるのでこの炭素周辺の立体配置が2種類存在する。



その際、単糖のD-,L-を決定する炭素(図ではC5)に結合したCH₂OHとC1に結合した水酸基の立体配置を見る。



横から見た図

4-2 単糖のコンホメーション

実際の単糖の構造は、イス型(下記)のような形をとる。
置換基の配置は、エクソリアル型とアキシアル型がある。
エクソリアルの方が安定

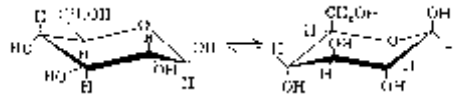
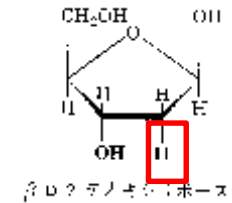


図 8-5 α-D-グルコピラノースの二つのいす形コンホメーション
OH, CH₂OH などより大きい基が等泳・エクソリアル型で置換
と置換基が安定である。右側のコンホメーション(β-D-グルコピラノース)は
1-位がOHで置換され、アキシアル型が安定である。

②デオキシ糖

OHがHに置換された単糖

(例) デオキシリボース

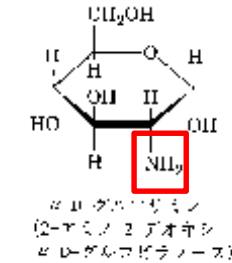


③アミノ糖

OHが-NH₂に置換された単糖

(例) グルコサミン

(グルコース+アミン)



4-3 単糖の反応と誘導体

①酸化還元反応

アルドース

穏やかに酸化

アルドン酸

還元

アルドースの第一級アルコール(C6)を酸化

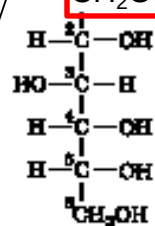
ウロン酸

強い酸化

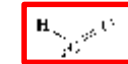
糖酸

NaBH₄で還元

CH₂OH



D-ソルビトール

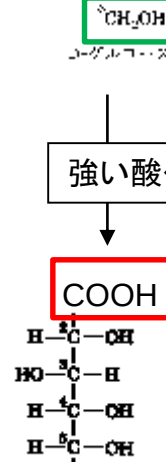


D-グルコース

CH₂OH

強い酸化

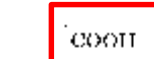
COOH



D-グルコ糖酸

穏やかに酸化

アルドースの第一級アルコール(C6)を酸化

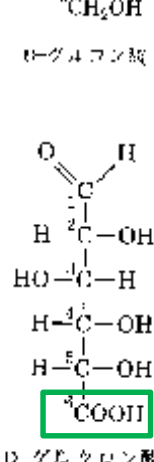


D-グルコ糖酸

COOH

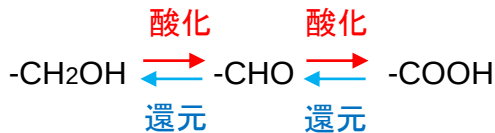
強い酸化

COOH



D-グルコ糖酸

18

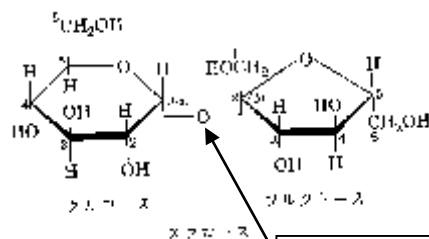


アルコール アルデヒド カルボン酸

アルデヒド(-CHO)を持つものは、環状糖を形成できる → 二糖以上の構成要素となる

4-4 二糖類

単糖が二分子結合したもの



スクロース(ショ糖) = グルコース + フルクトース

ラクトース(乳糖) = ガラクトース + グルコース

還元糖

グリコシド結合していないアノマー炭素がある場合、還元性を示すので還元糖という。

そのアノマー炭素側の末端を還元末端、反対側は非還元末端という。

ヘテロ多糖

異種の単糖から成る

ヒトの場合、単糖誘導体を構成単位としたヘテロ多糖が多くみられる。分岐していない、ウロン酸とヘキシサミンを交互に含むヘテロ多糖を、グリコサミノグリカンという。例として、ヒアルロン酸は、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸が交互に重合したものであり、軟骨、腱、皮膚などの結合組織に多く見られる。

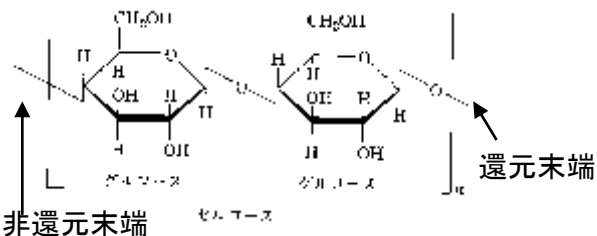
4-5 多糖類

単糖が多分子結合したもの。グリカンともいう。

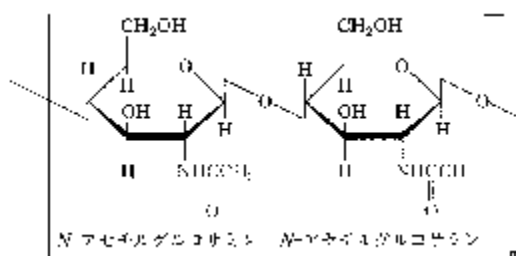
ホモ多糖

同種の単糖から成る

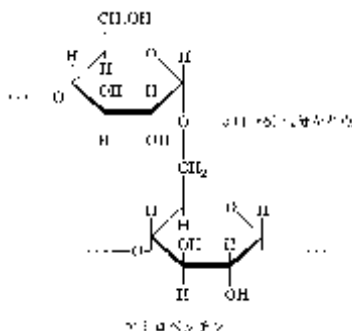
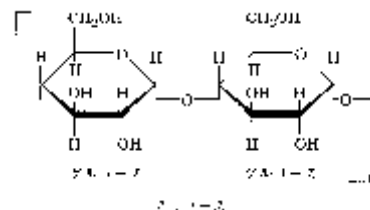
①セルロース: 植物の細胞壁に使われる。



②キチン: 甲殻類の外骨格に使われる。



③デンプン: アミロースとアミロペクチンからなる。植物の貯蔵物質
グリコーゲン: 動物の貯蔵物質。アミロペクチンに類似の構造。

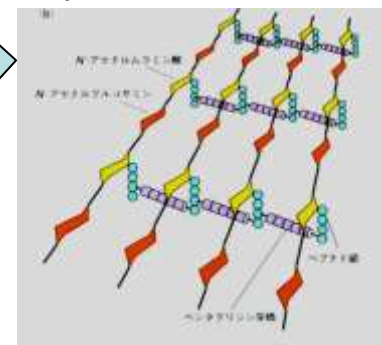


4-6 糖を含む高分子化合物

糖タンパク質: タンパク質にオリゴ糖(糖鎖)が結合したもの。結合様式には、N型糖鎖とO型糖鎖がある。タンパク質中の糖鎖は、タンパク質を安定化したり、抗原決定基となったりする。

・**プロテオグリカン:** 多糖にコアタンパク質が多数結合したもの。軟骨の構造は、コラーゲン線維の網目にプロテオグリカンが満たされている。

・**ペプチドグリカン:** 多糖とポリペプチド鎖が共有結合した分子。細菌の細胞壁に多く見られる。



5. 脂質 (第9章, p.164ー)

有機溶媒に溶ける生体物質。

生体内の機能は次の3つ。

- ①脂質二重層を形成し、生体膜の成分となる。
- ②炭化水素鎖を持つ脂質はエネルギー貯蔵体となる。
- ③細胞内、細胞間のシグナル伝達にかかわる。

脂質の分類 単純脂質: アルコール+脂肪酸
 複合脂質: アルコール+脂肪酸+糖、リン酸など
 誘導脂質: 単純脂質、複合脂質が代謝により分解され生成する脂質。
 (例)ステロイド類: シクロペントペルヒドロフェナントレン骨格を持つ誘導體
 その他: イソプレン骨格を持つポリイソプレノイドなどがある。

飽和脂肪酸

Cの数	n	構造式	名称
1	0	HCOOH	ギ酸
2	1	CH ₃ COOH	酢酸
3	2	C ₂ H ₅ COOH	プロピオン酸
4	3	C ₃ H ₇ COOH	酪酸
.	.	.	.
12	11	C ₁₁ H ₂₃ COOH	ラウリン酸
14	13	C ₁₃ H ₂₇ COOH	ミリスチン酸
.	.	.	.
26	25	C ₂₅ H ₅₁ COOH	セロチン酸
30	29	C ₂₉ H ₅₉ COOH	メリシン酸

アリ
食酢
乳製品

乳脂肪

動植物
油脂

ろう

5-1 脂肪酸

脂肪酸: 炭化水素鎖とCOOHからなる(両親媒性)

飽和脂肪酸: 二重結合を持たない。分子式C_nH_{2n+1}COOH

不飽和脂肪酸: 二重結合を一つ以上持つ。

性質

- ①飽和脂肪酸はnの数が多くなるに従い、融点が高くなる
- ②偶数炭素鎖は奇数炭素鎖よりも安定
- ③飽和脂肪酸はCが10以上で常温で固体
- ④二重結合の数が多いほど融点低い
- ⑤飽和脂肪酸より不飽和脂肪酸の融点は低い。

炭素番号と表記法

炭素番号は末端のCOOHのCを1番とする。

記号は炭素数と二重結合で表す。Cの数: 二重結合数

立体構造

(A)飽和脂肪酸: 立体構造は一つだけ

(B)不飽和脂肪酸: cis-, transが存在する。

不飽和脂肪酸

二重結合1つ C_nH_{2n-1}COOH
 例: オレイン酸

二重結合2つ C_nH_{2n-3}COOH
 例: リノール酸

二重結合3つ C_nH_{2n-5}COOH
 例: α-リノレン酸

二重結合5つ C_nH_{2n-9}COOH
 例: エイコサペンタエン酸(EPA)

二重結合6つ C_nH_{2n-11}COOH
 例: ドコサヘキサエン酸(DHA)

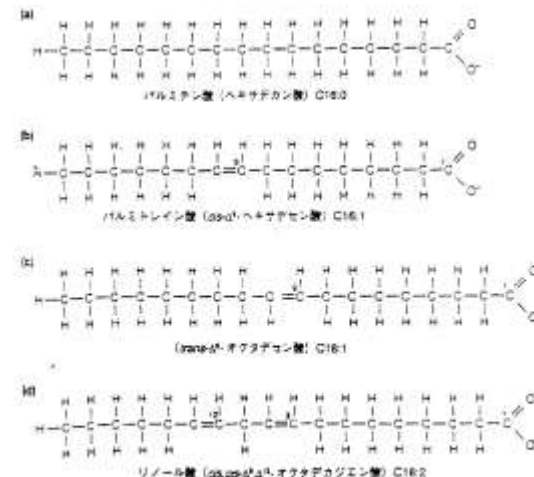


図5-1 脂肪酸の構造。(A)飽和脂肪酸 (パルミチン酸, C16:0), (B)シス配置の二重結合をもつ不飽和脂肪酸 (パルミトリン酸, C18:1), (C)トランス配置の二重結合をもつ不飽和脂肪酸 (C18:1), (D)多不飽和脂肪酸 (リノール酸, C18:2)。

5-2 単純脂質

アルコール+脂肪酸の脂質

アルコールとしては主にグリセロールが使われる。

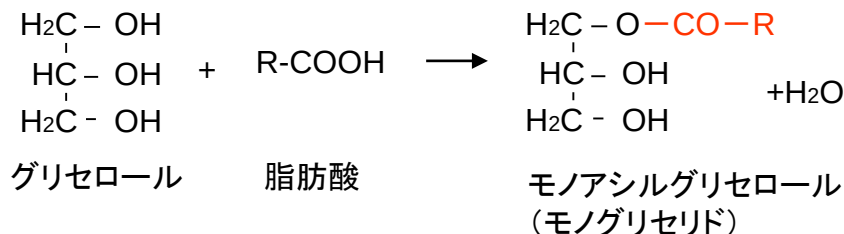
グリセロール骨格からなる単純脂質

グリセロール+3脂肪酸=トリアシルグリセロール

脂肪酸1分子:モノアシルグリセロール

脂肪酸2分子:ジアシルグリセロール

これらはエネルギー貯蔵物質として、脂肪細胞(皮下層や腹腔など)に蓄えられる。



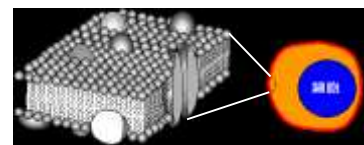
トリグリセリドは主に肝臓や脂肪組織で合成される。肝臓で貯蔵され、低密度リポタンパク質(LDL)により血液を介して全身の細胞や組織に運ばれる。逆に、余分な脂質は、高密度リポタンパク質(HDL)により、肝臓に運ばれる、グリセリド以外にも、リン脂質やコレステロールもこれらにより生体内で輸送される。

5-3 複合脂質

単純脂質にさらにリン酸や糖がついたもの。細胞膜の構成成分。

単純脂質+リン酸=リン脂質

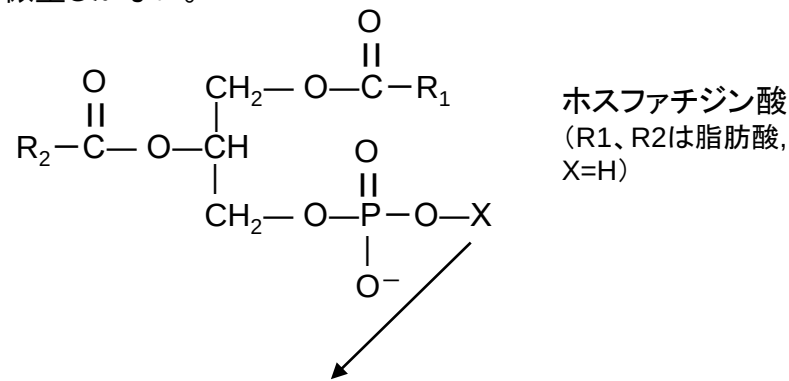
単純脂質+糖=糖脂質



(例) グリセロリン脂質

グリセロール+リン酸(+X)+2脂肪酸

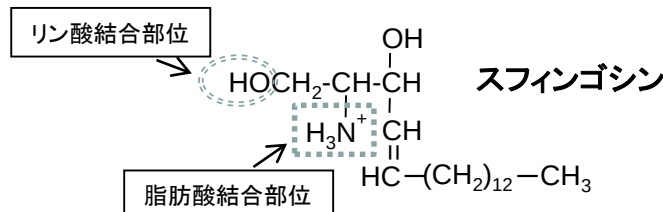
グリセロール+リン酸をホスファチジン酸という。Xにエタノールアミン、コリン、セリンを持つものがあり、多様な電荷をもつリン脂質が存在する。ホスファチジルコリンは細胞膜の外葉に、ホスファチジルエタノールアミンとホスファチジルセリンは内葉に多い。ホスファチジン酸は細胞膜に微量しかない。



Xの名称	Xの構造	生じるリン脂質の名称
水	-H	ホスファチジン酸
エタノールアミン	-CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	ホスファチジルエタノールアミン
コリン	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺	ホスファチジルコリン(レシチン)
セリン	-CH ₂ CH(NH ₃ ⁺)COO ⁻	ホスファチジルセリン

その他、脳内や神経細胞には、アルコールとしてスフィンゴシン(右図)を用いた脂質が多く存在する。

スフィンゴシンに脂肪酸が結合したものをセラミド、さらにリン酸とコリンの結合したものを、スフィンゴミエリン(スフィンゴリン脂質)といい、神経軸索に多い。



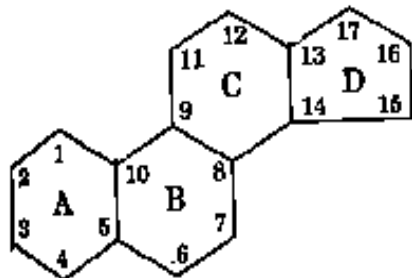
5. 脂質

5-4 誘導脂質:ステロイド

シクロペンタノペルヒドロフェナントレン骨格を持つ

(例) コレステロール

生理的な機能としては、ホルモンやビタミンの前駆体、細胞膜形成などがある。

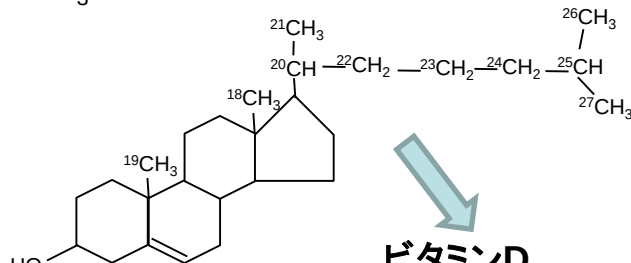


・C3にOHがついたもの:ステロール



コレステロール(C=27)

動物にのみ存在し、動物の細胞膜の30-40%を占める。胆汁酸やステロイドホルモン、ビタミンD₃の原料として使われる。



C3-OHに脂肪酸と結合
(コレステリルエステル)

ビタミンD

ビタミンD₂およびD₃は、前駆体のエルゴステロールから、皮膚内でUV照射によりステロイドのB環が開裂して生成する。さらに肝臓、腎臓で活性型の1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール(1 α ,25-ジヒドロキシジヒドロキシビタミンD₃)に変換され、小腸からのCa吸収を増加させる。これにより骨や歯のCaが蓄積する。

ステロイドホルモンの種類

(A) グルココルチコイド
糖、タンパク質、脂質の代謝調節
副腎皮質で合成

(例) コルチゾール(C=21)

(B) ミネラルコルチコイド
腎臓からの塩、水の排泄調節
副腎皮質で合成

(例) アルドステロン(C=21)
18位がCHO

(C) アンドロゲン
精子形成促進、男性生殖機能の維持
精巣で合成される。男性ホルモンともいう。

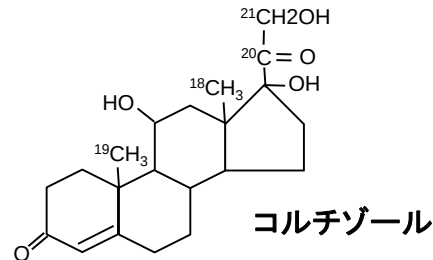
(例) テストステロン(C=19)

(D) エストロゲン
卵子形成促進、女性生殖機能の維持
卵巢で合成。女性ホルモンともいう。

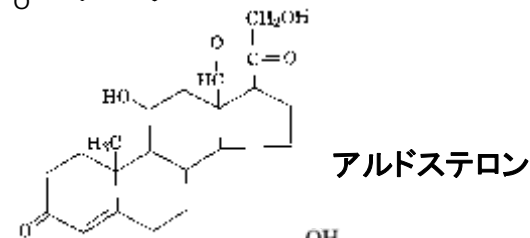
(例) β -エストラジオール(C=18)

(E) 卵巢ステロイド
月経周期、妊娠の成立・維持

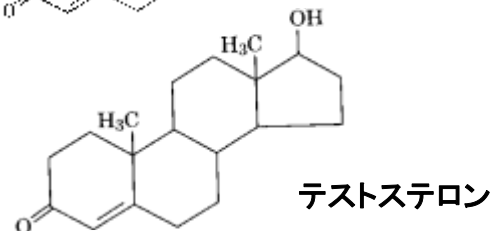
(例) プロゲステン(C=21)



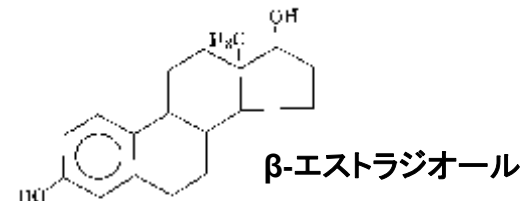
コルチゾール



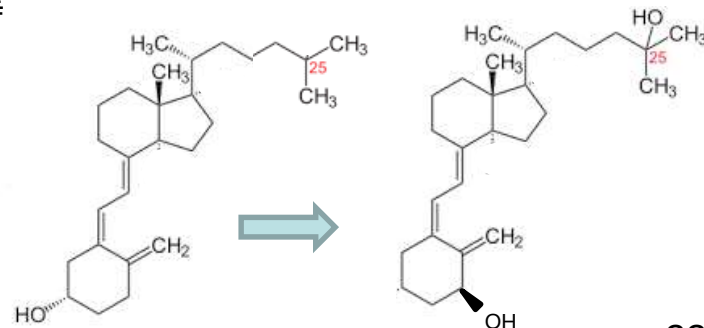
アルドステロン



テストステロン



β -エストラジオール



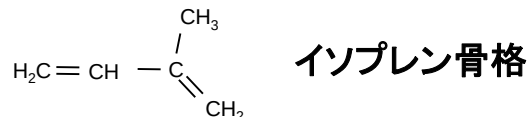
ビタミンD₃

1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃

5. 脂質

5-5 誘導脂質: イソプレノ骨格を持つもの

イソプレノ骨格を持つ化合物をイソプレノイドという。膜成分ではなく、色素、ホルモン、フェロモン、防御剤などの機能を担う。



(例) 補酵素Q (ユビキノン、CoQ)

ミトコンドリアの電子伝達系において、電子の授受(酸化還元)を行う。イソプレノイドが10個のものはCoQ10とよばれ、生体内でのエネルギー生産に必要。また抗酸化物質でもある。



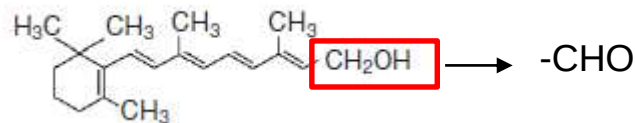
脂溶性ビタミン

ビタミンは、生物が自分で合成できない微量必要物質である。先に述べたビタミンD以外にも、水に溶けにくいビタミン(脂溶性ビタミン)があり、主にイソプレノ骨格を持つ。

(例) ビタミンA, ビタミンE, ビタミンK など

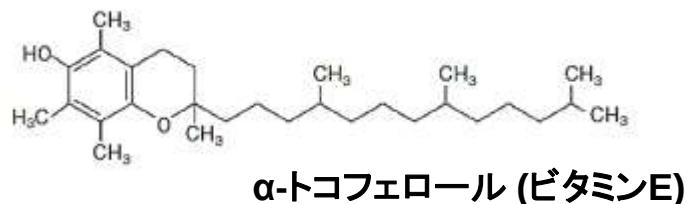
① ビタミンA(レチノール)

レチノール、およびアルデヒドに酸化されたレチナールは、網膜細胞の保護作用、視細胞の光刺激応答(光受容体)に働く。ビタミンAが極端に欠乏すると、失明の恐れがある。また皮膚の乾燥や角質化を引き起こす。



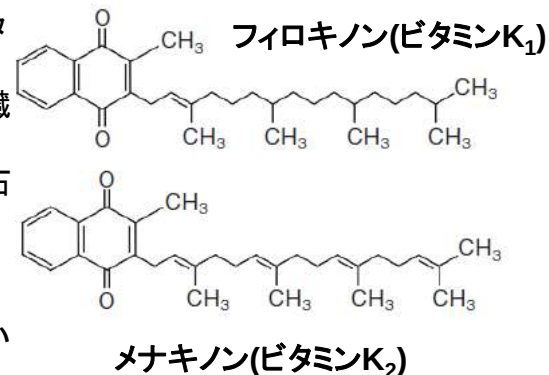
② ビタミンE

ビタミンEは、抗酸化剤として膜脂質や膜タンパク質の酸化損傷を防ぐ。欠乏すると、不妊、脳軟化症、肝臓壊死、腎障害、溶結性貧血などを引き起こす。



③ ビタミンK

ビタミンKは、フィロキノン(ビタミンK₁)とメナキノン(ビタミンK₂)からなる。ビタミンKは肝臓で血液凝固因子を活性化し、また骨の形成調節、動脈の石灰化抑制などを担う。欠乏すると、血液凝固遅延などが生じる。ビタミンK阻害剤は、血栓形成防止など医療でも用いられる。





① コレステロールって悪者？

コレステロールと聞くと、生活習慣病や肥満などの原因となる悪者のイメージがあり、敬遠されがちです。体内にコレステロールや中性脂肪が蓄積すると、高脂血症、高血圧、糖尿病といった生活習慣病を引き起こすといわれています。これは、過剰に摂取した脂肪が血管を詰まらせたり、動脈硬化を起こしやすくなることで、心筋梗塞、脳梗塞といった深刻な病気を引き起こすリスクが高まるからです。

そのため平成20(2008年)4月から40歳～74歳までの医療保険加入者(妊婦などを除く)を対象に、特定検診(特定健康診査)・特定保健指導(メタボ健診)が始まりました。これは「高齢者医療確保法」という法律に基づくもので、全国で約160ある健康保険組合と、全国に約1,800ある国民健康保険組合などの医療保険者に対し制度的に義務づけられるものです。一般にメタボ予備軍として挙げられるのは、腹囲が男性85cm以上/女性90cm以上の人です。

また、全世界で最も売れている薬は、高脂血症(血液中のコレステロールや中性脂肪の値が高い)を対象としたものです。ちなみに、三共(現在の第一三共)は、このコレステロール合成を阻害する物質を、種々のカビや微生物から探していました。そして18年後に、高脂血症薬であるメバロチンの販売にこぎつけ、多くの人の命を救いました。

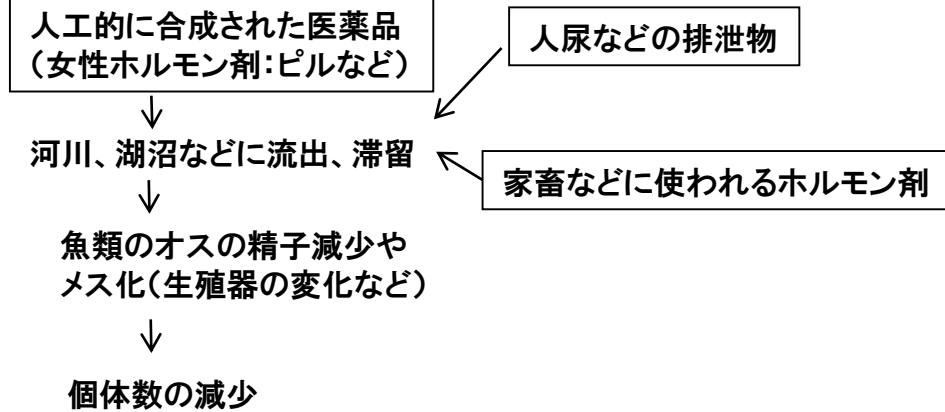
薬以外にも「コレステロールを下げる」、「脂肪を落とす」ということを謳っている健康食品、サプリメントは数多くあります。このように、脂肪やコレステロールは、特に肥満・メタボ・ダイエットなどに対する「悪者」としてのイメージが一般的には強いのではないのでしょうか？

しかし、実は我々はコレステロールなしでは生きていけません。それは、我々の体を構成する60兆個の細胞膜(細胞内を保護する器のようなもの)にはコレステロールは欠かせないからです。また、性ホルモン、胆汁酸、ビタミンDなどは、コレステロールを原料として、生体内で合成されます。このように、コレステロールはヒトにとって必要なもののなのです。

問題となるのは、過剰なコレステロールの摂取や種々の要因で、生体内のコレステロール量を調整している肝臓の機能が低下し、適切なコレステロール量に調節できなくなったとき、高脂血症になると考えられています。(ブルーボックス:新しい薬をどう創るか、京大薬学研究科編)

②環境ホルモンと魚のメス化

1998年、多摩川のコイに関する生殖異変の調査結果が横浜市立大学等のグループから発表され、「多摩川のコイはメス化している」と大きく報道された。内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)によるホルモン作用かく乱は、野生生物等に様々な影響を及ぼすことが懸念されている。なかでも性ホルモン作用のかく乱は、生殖機能に影響する問題であり、この分野の調査研究が進められている。(東京都環境科学研)



内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)

動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質(環境省の環境ホルモン戦略SPEED'98)。脂溶性、分子量が小さく、生分解性が低いなどの特徴がある。

天然エストロゲン(Estrogen)

女性ホルモンの 17β -エストラジオール、エストロン、エストリオールの総称。女性ホルモンは女性の生殖器官の発育を促進する卵胞ホルモン(エストロゲン)と妊娠に関係する黄体ホルモン(プロゲストン)があるが、一般には、前者を意味することが多い。

6. 核酸(第3章、p.25-)

ヌクレオチドの重合体で構成される。

例として、DNA(デオキシリボ核酸)やRNA(リボ核酸)がある。

6-1 ヌクレオチド

①ヌクレオチドとヌクレオシド

ヌクレオチドは核酸の構成単位として使われる。

ヌクレオチド＝糖＋塩基＋リン酸

ヌクレオシド＝糖＋塩基

②ヌクレオチドの糖

ヌクレオチドの糖は2種類ある。

リボース: 主としてRNAに使われる

デオキシリボース: 主としてDNAに使われる

両者はC2にOH(リボース)かH(デオキシリボース)

が結合している点が異なる。

③ヌクレオチドの塩基

塩基の種類は5種類ある。

(I)プリン骨格をもつもの

アデニン(A)とグアニン(G)

(II)ピリミジン骨格をもつもの

シトシン(C)、チミン(T)、ウラシル(U)

このうち、TはDNAに、UはRNAに使われる。

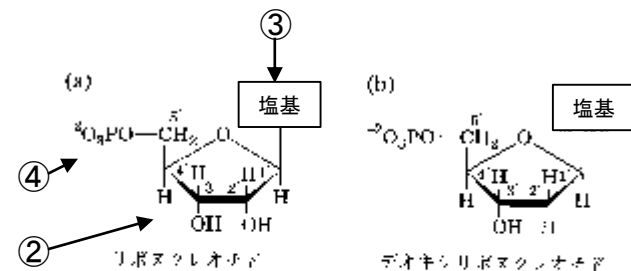
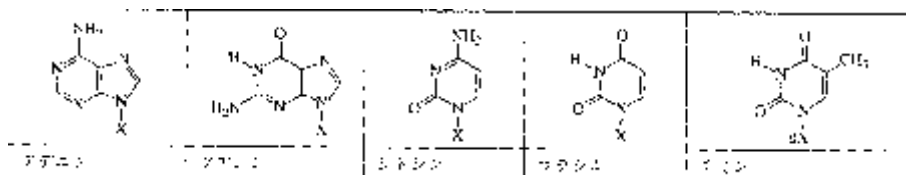


図 3-1 リボヌクレオチド(a)とデオキシリボヌクレオチド(b)の化学構造 プリンまたはピリミジン塩基が少なくとも1個のリン酸基(赤をつけた部分)に結合する。

④ヌクレオチドのリン酸

ヌクレオチド内のリン酸は3種

リン酸1つ: 一リン酸(MP)

リン酸2つ: ニリン酸(DP)

リン酸3つ: 三リン酸(TP)

⑤ヌクレオシドとヌクレオチドの命名法

ヌクレオチド＝ヌクレオシド＋リン酸なので、ヌクレオチドの名前は、ヌクレオシドの名称にリン酸の名称を足せばよい。

ヌクレオシドの名称と記号

塩基／糖	リボース	デオキシリボース
A	アデノシン(rA)	デオキシアデノシン(dA)
G	グアノシン(rG)	デオキシグアノシン(dG)
C	シチジン(rC)	デオキシシチジン(dC)
T	-----	デオキシチミジン(dT)
U	ウリジン(rU)	-----

* リボヌクレオシドのrは省略してもよい。

6. 核酸

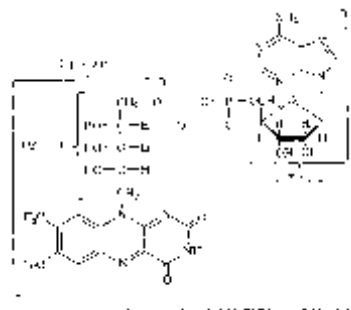
ヌクレオチド=ヌクレオシド(⑤)+リン酸の数(④)で表現

(例)アデノシンにリン酸が3個結合したヌクレオチドの名前と記号は、

アデノシン + 三リン酸 = アデノシン三リン酸
(rA) (TP) (rATP)

(例)dCMPはdC(デオキシシチジン)+MP(一リン酸)なので、
デオキシシチジン一リン酸となる。

⑥ヌクレオチドの誘導体

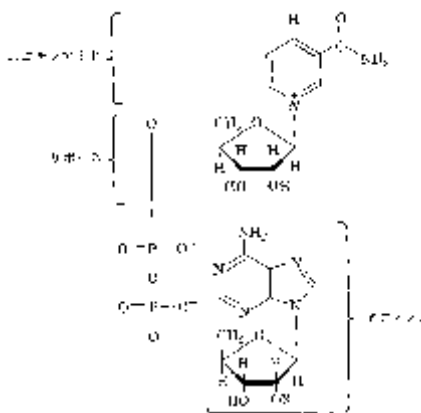


FAD(フラビンアデニン
ジヌクレオチド、酸化型)



FADH₂ (還元型)

補酵素や代謝(電子
伝達系など)、酸化還
元反応で重要



NAD⁺(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、酸化型)

NADH(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、還元型)

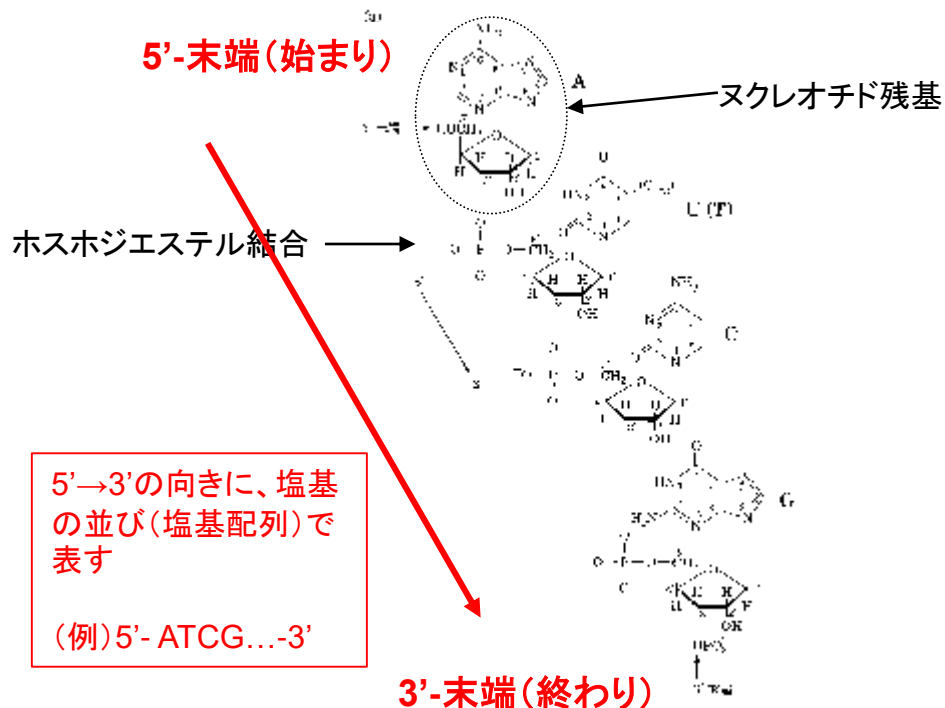
NAD⁺(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)



NADH(還元型)

⑦核酸の構造

ヌクレオチドが多数重合したポリマー(ポリヌクレオチド)。
ホスホジエステル結合によりヌクレオチド同士が結合する。

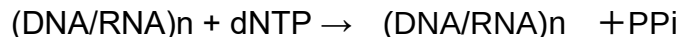


6-2 核酸の特性

1.核酸の重合は糖のC3'のOHと次のヌクレオチドのC5'のリン酸の間にホスホジエステル結合が形成される。核酸に使われるヌクレオチドは三リン酸のもの(下記)が使われるが、重合の際にリン酸二個が抜ける。重合の方向は5'→3'の方向である。

DNAの場合:dATP,dTTP,dCTP,dGTP(総称してdNTP)

RNAの場合:ATP,CTP,UTP,GTP(総称してNTP)が使われる。



6-3 核酸の機能

②核酸のうち、DNAは二本のポリヌクレオチドで存在し、RNAは一本のポリヌクレオチドで存在する。一本のポリヌクレオチドを一本鎖という。**DNAは二本鎖、RNAは一本鎖で存在する。**

③**DNAの二本鎖**は、塩基同士の水素結合により作られる。**塩基の組み合わせはAとT, GとCの組み合わせである。**したがって、DNAの塩基の割合(塩基組成)はAとTは等しく、GとCは等しい(シャルガフの法則)

④**DNAは二本鎖がらせんを巻いた二重らせんの形で存在する(ワトソン・クリックのDNA構造)。**そのとき、二本鎖の方向は互いに逆平行である。片方の鎖に対し、もう一方の鎖を相補鎖という。

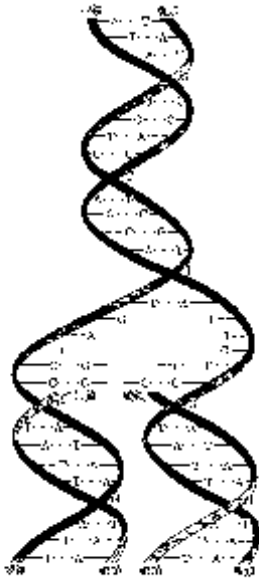
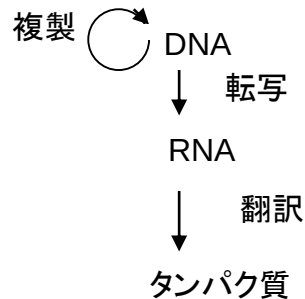


図 3-12 DNAの構造。左は、ワトソン・クリックのモデルによるDNAの二重らせん構造。右は、DNAの二重らせん構造の模式図。

遺伝情報の流れ(セントラル・ドグマ)



①DNAは遺伝情報の担い手である。アベリーの実験(1944)により、DNAが遺伝物質であることが示された。DNAを細胞に導入すると、そのDNA上の情報により、細胞の形質が変化する(形質転換)。

②DNA中には、タンパク質を作り出す情報の部分(遺伝子)が含まれており、セントラル・ドグマに従って、**RNAに塩基の情報が写し取られ(転写)、その情報に従ってタンパク質が出来る(翻訳)。**

③細胞が分裂した際には、**DNAも元の細胞と同じ塩基配列を持ったものがコピーされる(複製)。**その複製の様式は半保存的である(半保存的複製)

④DNA中の**遺伝情報の正体は、塩基(ATGC)の並び方(塩基配列)である。**DNAの片方の鎖の塩基配列に相補的な塩基配列がRNAに写し取られる。

DNAは通常塩基配列で表現する。AはT, GはCと対になるため、片方の鎖の塩基配列が分かると、もう一方の鎖の塩基配列もわかる。

5' — ATGCGTACTGCC.... — 3' DNA
3' — TACGCATGACGG.... — 5'

↓ 転写

5' — ATGCGTACTGCC.... — 3' DNA
3' — AUCCGUACUGCC... → 5' RNA
3' — TACGCATGACGG.... — 5'

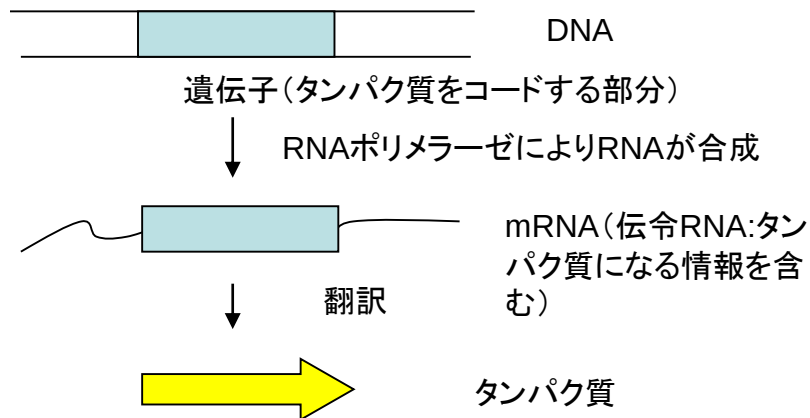
転写の際はDNAの片方の鎖の塩基配列を基にして、RNAが作られる。そのとき、DNAのTの代わりにRNAではUが使われる。UはTと同じ機能を持ち、Aと水素結合(塩基対)を作る。

6-4 転写(第26章, p.600ー)

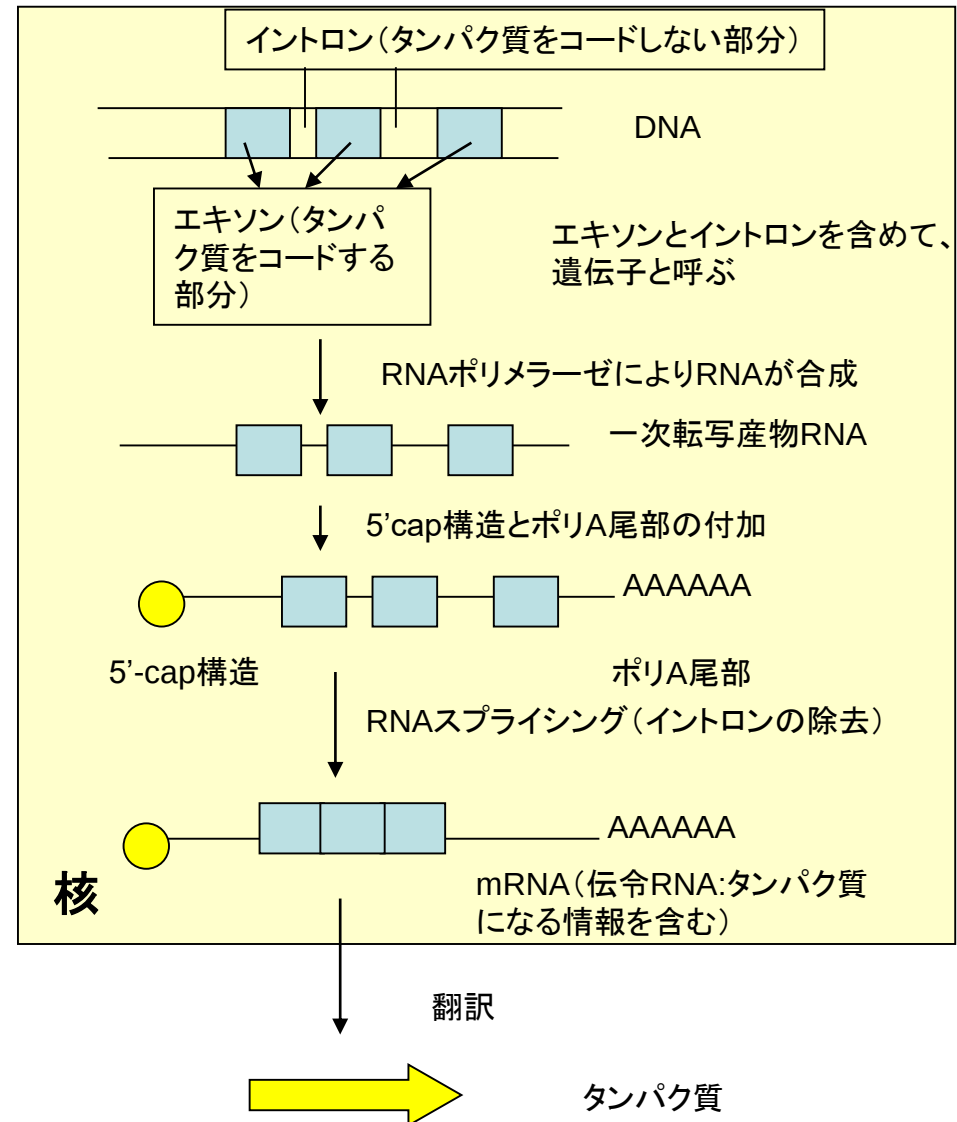
二本鎖DNA上の遺伝情報(塩基配列)の一方が読み取られ、mRNAが作られること。原核生物と真核生物では遺伝子の構造が異なるため、転写の様式も異なる。

原核生物の場合

DNAの情報を基に、RNAポリメラーゼによりmRNAが合成される。

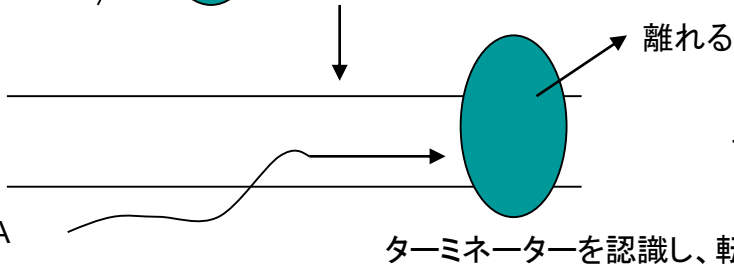
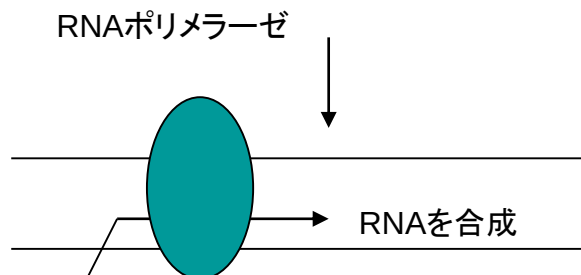
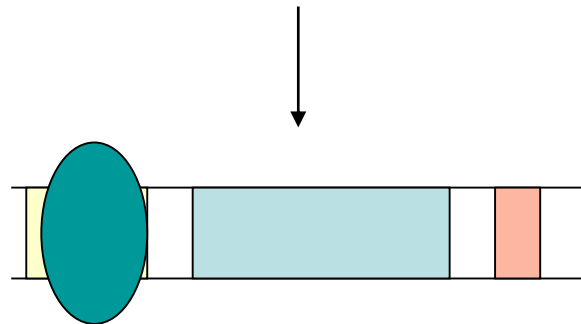
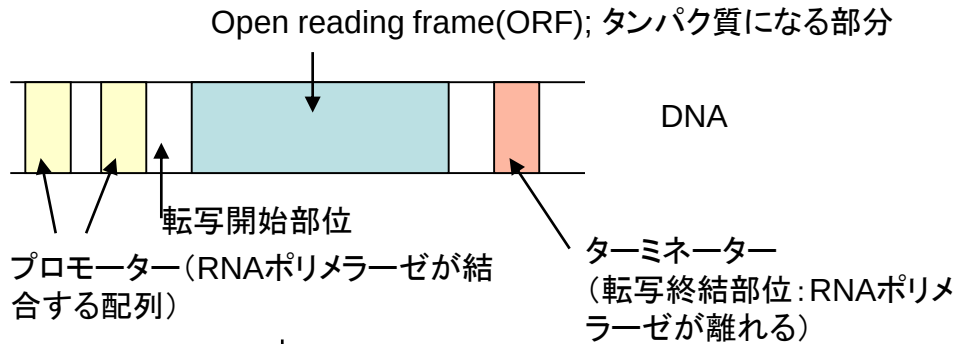


真核生物の場合



転写されて出来たmRNAの塩基配列を基に、アミノ酸へと情報が変換される(翻訳)。

6-5 遺伝子の構造と転写



プロモーター

原核生物

-35領域 TTGACA

-10領域 TATAAT

真核生物

-25から-30位 TATAボックス

-70から-90位 CCAATボックス

転写量の調節

転写因子と呼ばれるタンパク質がDNAのプロモーター領域に結合する

RNAの遊離

6-6 翻訳(第27章, p.629ー)

翻訳は、転写により生成したmRNAの情報(塩基配列)をアミノ酸に変換し、アミノ酸の重合したタンパク質を合成することである。

① 遺伝暗号(コドン、遺伝コード)

mRNAの塩基配列をアミノ酸に変換するには、何らかの法則が必要である。ニーレンバーグ、オチョア、コラーナは、様々な塩基配列のRNAを合成し、そこから生成されるアミノ酸の関係を発見した。(ワークシート参照)

その結果、mRNAの塩基3つの並び(コドン)が、一つのアミノ酸を規定することが分かった。ただし、3塩基の可能な配列は64通りあり、アミノ酸は20種ある。従って、対応関係は1:1ではない。1アミノ酸に対応するコドンは複数存在する(縮退、縮重)

(例) AUGTTTCCCAA..



Met-Phe-Pro-Lys..

ここで、AUGはMet(タンパク質合成開始:開始コドン)を、UGA,UAA,UAGはタンパク質合成停止の合図(終止コドン)となる。生物によりGUGを開始コドンとして用いるものもある。

② 翻訳の概要

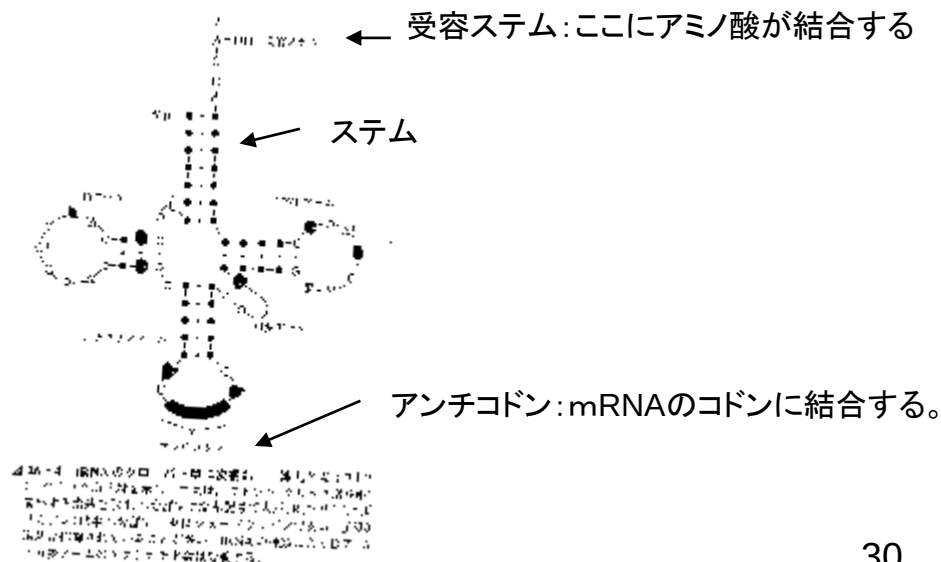
翻訳はmRNAだけではできない。そこで、

- ① mRNAの配列に対応するアミノ酸を運搬し、
- ② アミノ酸同士を連結する装置が必要となる。

- ①に相当する分子がtRNA(転移RNAもしくは運搬RNA)で、コドンとアミノ酸の情報の仲介をする(アダプター分子)。
- ②に相当する分子がリボソームと呼ばれる分子であり、これは多数のタンパク質にrRNA(リボソームRNA)が結合した巨大な複合体分子である。

③ tRNAの構造

tRNAはRNAの一種でAUGCの塩基のほかに特殊な塩基(AUGCの誘導体)を含んでいる。一本鎖で存在するが、その分子内で水素結合を形成し、クローバー型の二次構造を形成する。



		2文字目					
		U	C	A	G		
1 文字目	U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA オー カー UAG アン バー	UGU Cys UGC Cys UGA オ パール UGG Trp	U C A G	3 文字目
	C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg	U C A G	
	A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg	U C A G	
	G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val* Val*	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly	U C A G	

遺伝コード(コドン)

mRNA

CGCCATTAGAU **AUG** GUU UGU UUU GCG.....CAU **UAA**
 UAUAGCGAUUUU.....

開始コドン

終止コドン

mRNAの連続する3塩基をコドン(codon)という。コドンはそれぞれ1つのアミノ酸に対応するが、UAA, UAG, UGAの3つに対応するアミノ酸はなく、タンパク質合成の終了を指定する(終止コドン)。mRNAの翻訳の際、最初に現れるAUGはタンパク質合成の開始を指定する(開始コドン)。開始コドン以降の配列を3塩基ずつ区切っていくと、それらが1つ1つのアミノ酸に対応する。

(ワークシート)～遺伝暗号を解読してみよう！～

次のmRNAから翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を解読してみよう。
ただし、遺伝暗号は標準遺伝暗号（右表）に従うものとする。

5'- AUGAUUAACAAUGCCAUGGCCAACACAGAGAAUUAG -3'

解読手順
①開始コドン(AUG)を見つける。AUGはどのアミノ酸を指定するか？ 遺伝暗号表を見て、書きなさい。

②次に、AUG以後の塩基配列を、三つの塩基ずつ区切る。
(例:AUG/ AUU / …….)

③ ②で区切った三つの塩基(コドン)を、遺伝暗号表をもとに、アミノ酸に変換する。これを、UAA, UAG, UGAのいずれかのコドン(終止コドン)が表れるまで繰り返す。終止コドンがあったら、その前のコドンまでがアミノ酸に変換される。終止コドンはアミノ酸に変換されない。

(例) CGG → Arg(アルギニン)

④ 変換されたアミノ酸を順番に並べる(アミノ酸配列)。表記は、アミノ酸の一文字記号の場合にはアルファベットを並べ、三文字記号の場合にはハイフンでつなぐ。
今回は一文字記号で表記する。

(例) MARTFAT…
(例) Met- Ala-Arg- Thr-Phe-….



遺伝暗号表(コドン)

		2文字目					
		U	C	A	G		
1文字目	U	UUU Phe (F)	UCU Ser (S)	UAU Tyr (Y)	UGU Cys (C)	U C A G	3文字目
		UUC Phe (F)	UCC Ser (S)	UAC Tyr (Y)	UGC Cys (C)		
		UUA Leu (L)	UCA Ser (S)	<u>UAA オーカー</u>	<u>UGA オパール</u>		
		UUG Leu (L)*	UCG Ser (S)	<u>UAG アンバー</u>	UGG Trp (W)		
	C	CUU Leu (L)	CCU Pro (P)	CAU His (H)	CGU Arg (R)	U C A G	
		CUC Leu (L)	CCC Pro (P)	CAC His (H)	CGC Arg (R)		
		CUA Leu (L)	CCA Pro (P)	CAA Gln (Q)	CGA Arg (R)		
		CUG Leu (L)	CCG Pro (P)	CAG Gln (Q)	CGG Arg (R)		
	A	AUU Ile (I)	ACU Thr (T)	AAU Asn (N)	AGU Ser (S)	U C A G	
		AUC Ile (I)	ACC Thr (T)	AAC Asn (N)	AGC Ser (S)		
		AUA Ile (I)	ACA Thr (T)	AAA Lys (K)	AGA Arg (R)		
		AUG Met (M)	ACG Thr (T)	AAG Lys (K)	AGG Arg (R)		
	G	GUU Val (V)	GCU Ala (A)	GAU Asp (D)	GGU Gly (G)	U C A G	
		GUC Val (V)	GCC Ala (A)	GAC Asp (D)	GGC Gly (G)		
		GUA Val (V)	GCA Ala (A)	GAA Glu (E)	GGA Gly (G)		
		GUG Val (V)*	GCG Ala (A)	GAG Glu (E)	GGG Gly (G)		
下線は終止コドン。 * 原核生物では開始コドンとなる							

下線は終止コドン。* 原核生物では開始コドンとなる

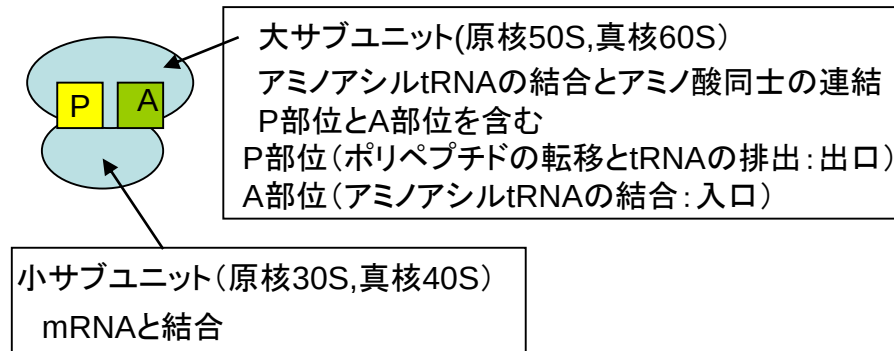
mRNAの連続する3塩基をコドン(codon)または遺伝暗号という。コドンはそれぞれ1つのアミノ酸に対応するが、UAA, UAG, UGAの3つに対応するアミノ酸はなく、タンパク質合成の終了を指定する(終止コドン)。mRNAの翻訳の際、最初に現れるAUGはタンパク質合成の開始を指定する(開始コドン)。開始コドン以降の配列を3塩基ずつ区切っていくと、それらが1つ1つのアミノ酸に対応する。

完成したアミノ酸配列は何でしょう？
アミノ酸一文字記号で書いてみよう。

6-6 翻訳

④ リボソームの構造

リボソームは小サブユニットと大サブユニットからなる。原核生物と真核生物では大きさが異なる(原核70S,真核80S)。

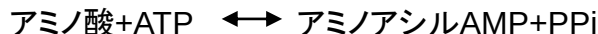


⑤ 翻訳の機構

(1) tRNAとアミノ酸の結合

20種のアミノ酸にはそれぞれtRNAが存在する。アンチコドンの配列と結合するアミノ酸が異なる。このステップは、アミノアシルtRNAシンターゼ(aaRS)により触媒される。2段階からなる。

(A) アミノ酸はATPと結合し、アミノアシルアデニル酸(アミノアシルAMP)を生成する。



(B) このアミノアシルAMPにtRNAが結合する。



アミノアシルtRNA (20種のアミノ酸にそれぞれ存在する)



(2) 翻訳開始

(A) リボソームの小サブユニットがmRNAのシャイン・ダルガーノ配列(SD配列)を認識し、結合する。

(B) SD配列の直後にあるAUGに、Met-tRNAが結合する。ただし、分子内のMetと区別するため、この開始コドンに使用されるMetはホルミル化(HCO-)されている。(fMet-tRNA)

(C) リボソームの大サブユニットのP部位がfMet-tRNAに結合し、翻訳開始。

(3) ポリペプチド鎖の延長

(A) リボソーム大サブユニットのA部位に、アミノアシルtRNAが結合

(B) P部位にあるアミノ酸(ポリペプチド鎖)のみを、A部位に転移(ペプチジル転移)

(C) 不要になったP部位のtRNAの排出と、ペプチジルtRNAのA部位からP部位への移動(トランスロケーション)

(A)–(C)のサイクルを繰り返すことにより、ポリペプチド鎖は延長される。終始コダンのところに来ると、A部位に終結因子といわれるタンパク質が結合し(ふたをする)、生成したポリペプチド鎖をリボソームから遊離して、翻訳終了となる

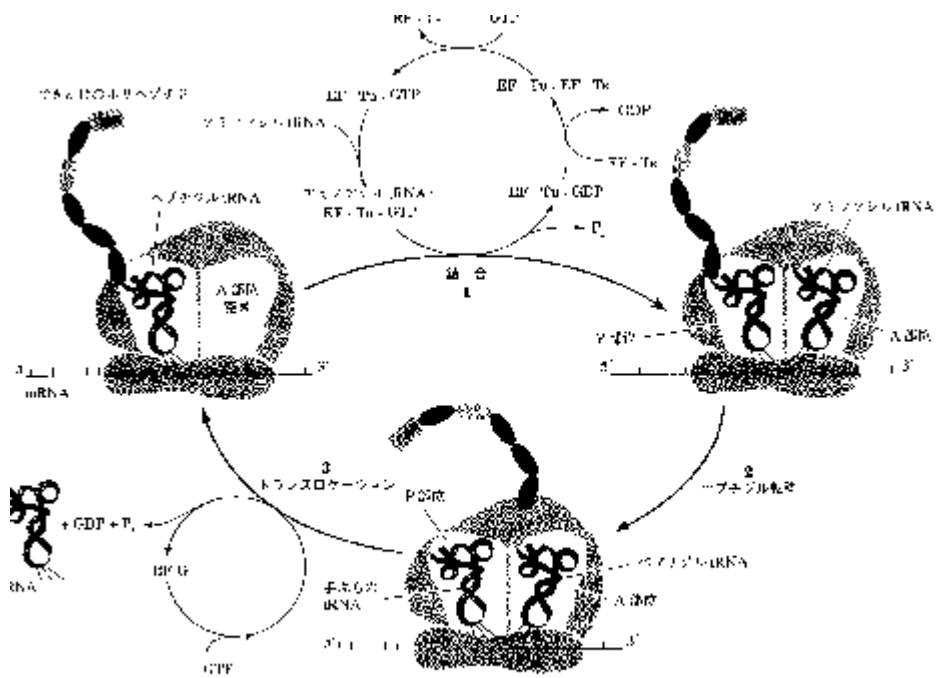
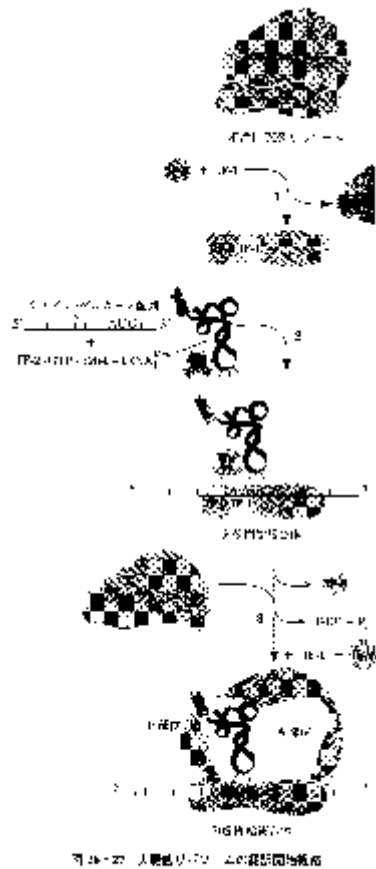


図 26-28 大腸菌リボソームの翻訳サイクル。1. アミノアシル-tRNA が EF-Tu-GTP を介して A サイトに入る。2. ペプチド結合が形成され、P サイトの tRNA が A サイトの tRNA にそのペプチド鎖を転写する。3. EF-G-GTP が結合し、リボソームが mRNA 上を移動する。4. GTP が GDP と Pi に加水分解され、リボソームの移動が促進される。5. E サイトの tRNA がリボソームから解離する。

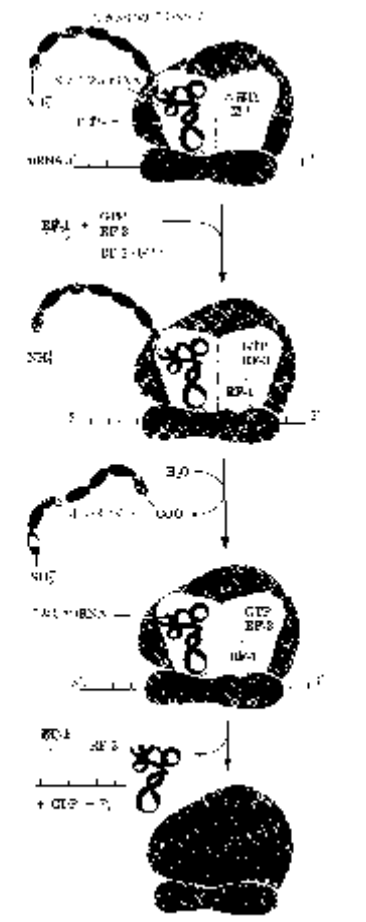
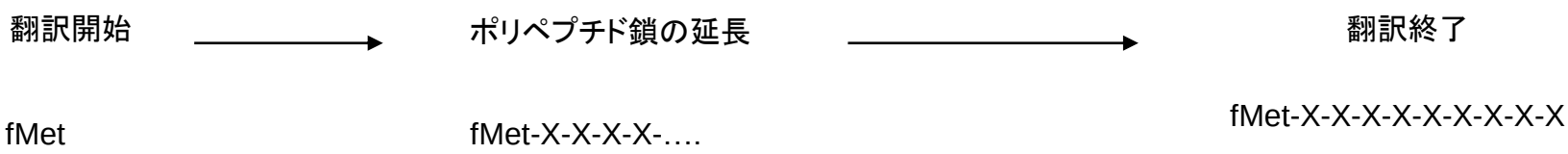


図 26-30 人間ミトコンドリアの翻訳サイクル。大腸菌のサイクルと類似しているが、ミトコンドリア特有の因子が関与する。



R1 年度 教養教育ほか 開講科目のお知らせ



半年間受講していただき、ありがとうございました。

成績は、8/23(金)ごろに開示予定です。

佐藤は後期に下記の科目を教養教育で開講しますので、興味のある方はこちらも履修してみてください。

R1 年後期 教養教育

● (イ/バージョン科目群) 後期 月3.4限 環境とバイオテク/ロジ

● (一般教養科目群 人間と生命) 後期 月7.8限 バイオテク/ロジの世界

● (イ/バージョン科目群) *H27以前は社会性形成科目群共創型学習

後期 木7.8限 つたえることとものづくり～藍染めの科学～

● (e-ラーニング科目:一般教養科目群・生活と社会) 現代科学と研究倫理

後期集中 * 10月に説明会があります。マークカードでの登録になります。佐藤は1回分担当

● 以下は、来年前期の開講予定です。

(一般教養科目群 人間と生命) 前期水7.8限(予定) ミルクの科学

理工学部の科目(専門)

応用理数コース(他コース履修科目) 前期 金曜9.10限 生命科学の基礎 (1年次配当)

応用理数コース(他コース履修科目) 前期 時間割未定 生物化学1 (2年次配当)

応用理数コース(他コース履修科目) 前期 火曜5.6限 生物化学2 (3年次配当)