

12章以降極めてざっくり作りしましたので、スライドと共に使用し、適宜教科書を参考にしながら読み進めてください。なお、一部の専門用語には解説をつけていませんが、全て夏学期に出てきた内容ですので教科書やWikipediaを参照して、思い出しながら学習を進めましょう。 by K.H

第12章 細胞の構造

タンパク質合成には二つの経路があり、一つは分泌タンパク質や膜タンパク質が【膜結合ポリソーム】(小胞体膜上)で合成され、【ゴルジ体】を経て【細胞膜】や【エンドソーム】へと輸送されるもの、もう一つは細胞小器官で必要とされるタンパク質や酵素、構造タンパク質などが【遊離ポリソーム】で合成され、細胞質内を適当に拡散することで目的の場所まで移動するものである。

分泌/膜タンパク質とそれ以外を見分けるのは、ポリペプチドの【N】末端に存在することが多い、【小胞体シグナル配列】であり、小胞体への輸送に不可欠である。全てのポリペプチドはまず【遊離ポリソーム】として合成が開始され、上記の配列を認識するとそのポリペプチドを合成しているリボソームは【SRP (シグナルペプチド認識タンパク質)】によって小胞体膜上に輸送され、【SRP 受容体】を介して小胞体膜と結合する。

小胞体膜上に輸送されたリボソームは、合成するポリペプチド鎖の一部を【a トランスロコン】と呼ばれるチャンネルに挿入し、そのまま合成を続ける。そして合成が終わると【小胞体シグナル配列】の直後で切断され、小胞体内腔に放出される。ただし、放出されるのは分泌タンパク質の場合で、膜タンパク質の場合は事情が異なる。ポリペプチドはその中ほどにある特定の配列によって膜タンパク質と認識されると、終末付近に見られる【シグナル停止配列】の部分でaに留め置かれ、aの側面が開かれて小胞体膜上に移される。そして分泌タンパク質と同様の位置で切断され、膜タンパク質が出来上がる。小胞体内腔へと放出されたタンパク質は教科書 p152 コラムで解説されているような【品質管理】を受ける。

粗面小胞体で合成されたタンパク質は、その膜上から出芽する【b 輸送小胞】によってゴルジ体等の標的器官へ輸送される。まず小胞体膜上に積み荷となるタンパク質が集合し、細胞質側から【c コートタンパク質】が結合することでbができる。cには【d クラスリン】と【アダプチン】の複合体、などの3種類が知られており、この例でみると、dにコートされて出芽した積み荷が、その根元を【ダイナミン】というG-タンパク質に切断される。bはそれぞれの積み荷を間違えることなく送り届けているが、これは【SNAREモデル】によって説明される。これは、bの膜上に分布するv-SHAREと、標的膜に分布するt-SNAREとが選択的に結合する、というものである。結合の過程は、まず膜タンパク質を介してbが標的膜上につなぎとめられ、次いでSNAREタンパク質同士が絡み合うことでしっかりと結合し、さらに【Ca²⁺】濃度が上昇することで膜が融合して積み荷が受け渡される。

小胞体からの輸送標的のひとつに【e ゴルジ体】がある。eでは粗面小胞体から送られてきたタンパク質に対して【糖鎖修飾】や【新たな糖鎖の付加】、タンパク質の選別と分別輸送、さらに分泌タンパク質の濃縮など、様々な作業が行われる。こうした作業がなされた物質は3種類の輸送先に分別される。1つは酸性加水分解酵素だけが詰め込まれた輸送小胞がエンドソームやファゴソームに送られる

経路、あとの2つタンパク質を細胞外に輸送する経路であり、【**構成的分泌**】及び【**調節的分泌**】と呼ばれている。前者は【**恒常的**】に、後者は【**外部からの刺激に反応して**】分泌が行われている。

ところで、こうした細胞外へのタンパク質の搬出は【**分泌小胞**】という小胞を経由して行われる。このような分泌を【**エキソサイトーシス**】と呼び、動物細胞では【**消化酵素**】や【**血清のアルブミン**】、ホルモン、神経伝達物質などから細胞外基質まで、様々な分泌がこの方法で分泌されている。

一方、遊離ポリソームで合成されたタンパク質は、標的器官にまちがいなく辿りつくためのシグナル配列を持っており、細胞内を漂って標的器官にたどりつく。核への移行を例にとると、核内外を行き来する必要があるタンパク質は、【**f 核膜孔**】よりも大きな分子であっても、fが【**核移行シグナル(NLS)**】及び【**核外移行シグナル (NES)**】を認識することで、前者は【**インポート**】、後者は【**エクスポート**】によって核内外へと移行する。核以外にも当然行き先を示すシグナル配列は存在しており、タンパク質にそれぞれ特徴的な配列を持っている。細胞内小器官への輸送には3つのパターンがあるが、図を見てもらった方が早いので**教科書 p156**の図を見てもらいたい。

原核細胞には小胞体やゴルジ体が存在しないため、細胞外へのタンパク質分泌や細胞膜への埋め込みは細胞膜上の【**トランスロコン**】で行われている。

細胞は時として、LDL（コレステロールとタンパク質の複合体。コレステロールを取り込むためにはこの形でなければならない）やマクロファージといった大型分子を取り込む必要がある。こういった取り込みを【**エンドサイトーシス**】と呼び、サイズが比較的小型の場合はピノサイトーシス、大型の場合はファゴサイトーシスによって処理される。どちらの場合も物質を取り込んだ小胞が【**エンドソームまたはファゴソーム**】を形成し、そこにゴルジ体から酸性加水分解酵素が送られることで【**リソソーム**】になって分解される。尚、輸送小胞の膜上には各種膜タンパク質があり、一部は細胞膜に戻されてリサイクルされる。

12章は以上。

実に文字文字しく仕上がっておりますがご了承ください。

いやソフトさえあれば Illustrator とか使って頑張ったよ多分

まあ言い訳ですね←

さあとつとと次いきましょ

第13章 細胞周期

細胞が増殖する際には、染色体などの構成成分を2倍にし、それを2個の細胞に分配するというプロセスを繰り返している。これを【細胞周期】と呼ぶ。そのプロセスは4段階に分かれており、細胞が分裂する時期を【a M期】、次いでDNA合成の準備期間である【b G1期】、DNAが合成される【S期】、そして細胞分裂の準備期間である【G2期】へと移行し、再びaが訪れて細胞分裂が行われる。ただし、多細胞生物では増殖能力があるにもかかわらず細胞分裂を行わない、休止期の細胞がたくさんある。bから移行するこの休止期は【G0期】と呼ばれている。

M期には細胞分裂が行われる。まず核内で染色体が凝縮し始め、核の外側では【中心体】が分離する。次いで【核膜】が分散し、染色体が【紡錘体】に接着されて【紡錘体赤道面】に整列する。すると【紡錘体極】に引っ張られて染色体が分配され、終期には核膜が形成されるとともに細胞のくびれを作る【収縮環】が形成される。こうして細胞質が分裂し（植物細胞ではさらに細胞壁ができて）、2個の娘細胞となる。（参考：教科書 p164）（G1・G2期については後述）

S期では【DNAの複製】が行われる。一回の細胞周期で一回の倍化を適切に行うために、DNAが複製済みかどうかを識別する機構が細胞内に存在しており、細胞融合の実験ではS期とG1期とではG1期の細胞がDNA複製を【始める】が、S期とG2期とでは複製は【始まらない】という実験結果が出ている。

細胞周期がもし制御されないとすると細胞分裂は闇雲に行われ、無秩序に細胞が増え続けることとなる。これはまさしくガン細胞のことである。細胞周期は【サイクリン/CDK複合体】というタンパク質が中心的な役割を果たす【細胞周期エンジン】によって制御されている。サイクリンとCDKはそれぞれ数種類存在しており、G1期とS期の間、S期の途中、G2期とM期の間それぞれ発現し、活性化されることで細胞周期の進行を促す。

●活性化の過程はやや煩雑なので、もし詳しく知りたいなら教科書読んでください。多分暗記はいらないはず。

細胞周期にはいくつかの【c チェックポイント機構】があり、これらによって細胞分裂に移行する前の操作がきちんと行われているかどうかを確認してから分裂を行うことで、細胞分裂におけるエラーを未然に防いでいる。

G1期にもこうしたcは存在し、DNAが損傷しているかをチェックしてもししんこくなエラーがあるようであればCDKを不活性化して細胞周期を停止させている。また、G1期のそのほかの役割は、細胞を増殖させるかどうかの決定で、G0期（休止状態）の他に、分化や老化、減数分裂やアポトーシスに向かうかどうか外界の要因によって決定される。G2期はDNA複製後であるため休止状態に移ることは無いが、DNA複製が完了しているか、あるいは複製によってDNAに損傷が生じていないかをG1期と同様にチェックし、M期へと移行しても良いかを判断している。

Column ～ガンの進行を防ぐには～

道上先生のテストでは授業でも触れていたような、ガンを治療する方法を問う問題が出る可能性が高いです。ガンを治療するといっても、ここで求められている回答は厳密にはガン細胞の増殖を防ぐための方法で、細胞周期について触れれば一定の得点は見込めるだろうと思います。

以下ではレジュメで触られている内容も含め、盛り込むべき要素をいくつか提示しておくので、各自で回答に困らないような文章を仕上げ、テストに臨みましょう。

○ G タンパク質 "Ras"

Ras は次章以降で解説する G タンパク質の一種で、増殖因子のシグナル伝達経路上にあり、細胞周期の回転などにも影響を与えている。これが突然変異を起こすと GTP 加水分解酵素活性が損なわれ、変異型 Ras は活性化されたままの状態になり、細胞周期が止まることなく回転し続けるようになって細胞が無限に増殖してしまう。

○ CKI (cyclin-dependent kinase inhibitor)

これは細胞周期を負に調節するタンパク質群であり、増殖因子（正の調節を行う因子）が無い場合や、細胞同士が密着して増殖する余地がないときなどに転写・翻訳される。このタンパク質が CDK に結合すると、そのタンパク質リン酸化酵素活性を抑制し、細胞周期の進行が抑制される。これらは増殖可能な環境になると分解される。

○ Rb タンパク質

がん抑制遺伝子と総称される遺伝子群から作られるタンパク質の 1 つ。核内のある転写因子が活性化するのを抑えている。この転写因子は細胞が S 期に入るのに必要なタンパク質の発言に関わっているが、Rb に異常が生じるとこの因子が活性化された状態となり、誤ったタイミングで細胞分裂が行われることになる。

○ p53 タンパク質

上記の Rb タンパク質と同様に、がん抑制遺伝子と総称される遺伝子群から作られる。これに異常が生じて機能が失われると、細胞増殖の制御がきかなくなり、がん化に結び付く。

以上の要素を盛り込んだ上で、教科書 p192 にあるようなチロシンリン酸化阻害によるがん治療の例を踏まえて治療法としてまとめれば回答の完成といったところでしょうか。

具体的な話はまだ書けないのでざっくりした説明で十分だと思います。

図書館いいね図書館。ネットにつながらない環境での作業効率は異常！ただ図書館勉強になれると自宅学習からさらに遠ざかるという…

…サアツギ イマシヨ

第 14 章 シグナル伝達の基本

多細胞生物では個体全体として統一のとれた合目的な反応をしたり、内部環境を維持したりする必要がある。これにかかわる細胞間及び細胞内でのやりとりを【シグナル伝達】と呼ぶ。細胞がなんらかのアクションを起こす際には、まず【a シグナル分子 (リガンド)】がそれに対応する【b 受容体】と特異的に結合する。すると b 自体が【c 活性化】されて他者を b できるようになる。こうした連鎖によって細胞外からの情報が細胞内、さらにはオルガネラへと伝えられ、例えば核では遺伝子発現の調節などが行われる。a には細胞間を仲介する【一次メッセンジャー】と、細胞内で情報を媒介する【二次メッセンジャー】とがある。

細胞内のシグナル伝達で最も重要なメカニズムは、【リン酸化と脱リン酸化】である。チロシン、セリン、スレオニン (教科書 p175 参照) などのアミノ酸が【プロテインキナーゼ】という酵素によって ATP からリン酸を受け取る反応が【a リン酸化 (活性化)】であり、【ホスファターゼ】によってリン酸がはずれるのが【脱リン酸化 (不活性化)】である。このシグナル伝達の好例として【b MAP キナーゼ】が挙げられる。この反応ではまず、受容体からのシグナルを受け取った Ras という G タンパク質 (後述) が活性化され、【キナーゼ経路】を用いて b をリン酸化する。そして活性化された b が他の標的タンパク質をリン酸化する、というように【キナーゼカスケード】と呼ばれる下流への伝達が行われる。

前段落の Ras は【G タンパク質】と呼ばれるタンパク質のひとつである。この種のタンパク質には、【a GTP】を加水分解して【b GDP】に変換する作用があり、a が結合した状態を活性型、b が結合した状態を不活性型と読んでいて、リン酸化・脱リン酸化と同様にシグナル伝達で重要な役割を果たしている。このタンパク質は【c 低分子量 G タンパク質】と【d 三量体 G タンパク質】とに分類され、Ras は前者に含まれる。c は教科書 p176 に示されているように、b を a に変換する【GEF (グアニンヌクレオチド交換因子)】という因子によって【活性化】され、役割を終えると a を b に再変換して【不活性化】される。d は α 、 β 、 γ の三つのサブユニットからなり、膜を 7 回貫通する特殊な G タンパク質共役型受容体 (⇒15 章) に結合している。普段は α サブユニットに【e GDP】が結合した不活性型だが、受容体にリガンドが結合すると受容体自身が【GEF】のように作用し、e が【f GTP】と入れ替わって活性化される。役割を終えると f は加水分解され、不活性型に戻る。なお、GTP を GDP に加水分解する過程にもそれを促進するタンパク質があり、【GAP】と呼ばれている。

細胞内のシグナル伝達を行うのは【二次メッセンジャー】であるが、これにはタンパク質ではなく、【a cAMP (サイクリック AMP)】や【b Ca^{2+} 】といった低分子が用いられる。a は ATP が G タンパク質によって活性化された【アデニル酸シクラーゼ】という酵素によって変換されて生じる低分子で、A キナーゼなどのタンパク質を活性化している。詳細は教科書 p177。

b を二次メッセンジャーとするシグナルが伝わってくると、普段は【低い】細胞質中の b 濃度が直ちに【上昇】する。これは、細胞膜や小胞体にある【 Ca^{2+} チャネル】が開いて、それまで維持されてきた高い濃度勾配が崩れるためである。【カルモジュリン】と呼ばれるタンパク質は b の結合によって立体構造が変化して活性型複合体となり、一部のプロテインキナーゼに結合してキナーゼとしての活性

を示すようになる（スイッチが ON になる、みたいな感じ）。

シグナル伝達の中には、タンパク質の切断や分解といった【不可逆】なものもある。分化に関する受容体の活性や、【アポトーシス】における【カスパーゼ】がこの例である。詳細は教科書 p179。

生物が個体としてのホメオスタシスを維持するためには、上記の細胞内シグナル伝達だけではなく、細胞同士が相互に作用する必要がある。こういった、細胞間におけるシグナル伝達を担うのが【a ホルモン】や【b 増殖因子】である。a は特定の臓器で産生される、血流を介して遠くの臓器に、極めて低濃度で作用するシグナル分子である。これらの多くは G タンパク質共役型受容体（⇒15 章）に結合し、G タンパク質を介してシグナルを伝達するが、下流のシグナルは a の種類ごとに異なっている。

b は主に細胞の成長や増殖を促すシグナル分子である。しかし、実際には増殖以外にも役割が多いことがわかってきて、現在では b を含む、細胞から放出される可溶性糖タンパク質全般を【サイトカイン】と呼ぶ傾向にある。

14 章は以上です。

次章では細胞内シグナル伝達についてもっと詳しく解説するんで頑張ってください。

思いの外欄があまったのでおまけをひとつ。

…と思ったけどめんどうなんでやめます。

いつだか守くんが言ってたけど最近ほんと 140 字以上の文章書くのが億劫で…

まあ 140 字を何回も何回も何回も何回も何回も何回も何回もなん k（略

皆さんはこうならないでね☆

さぁ続き続き～

第15章 細胞内シグナル伝達のしくみ

※この章では、重複する語も記号で指示することはせず、全て空欄にしています。

受容体を介した細胞間のシグナル伝達はホメオスタシスにおいて極めて重要である。受容体には【酵素型受容体】、【Gタンパク質共役型受容体】、【チャンネル型受容体】と【転写因子型受容体】の4種類があり、さらにその下流では前章で解説した細胞内伝達が行われている。尚、本章で解説に用いられる経路の例は、直接試験に出たこともあるので、流れをしっかりと頭に入れておくことをお勧めする。ただし、解説の濃さからいって出るとしたら酵素型の可能性が高いので、時間が無ければそこだけで。

酵素型受容体はの多くは、細胞の内部にリン酸化酵素【キナーゼ】をもっており、シグナル分子の結合により【二量体】となってお互いに結合した相手の【チロシン】をリン酸化する。ここからは【上皮増殖因子 (EGF)】を例にとって解説する。シグナル伝達の経路は以下の通り。

1. EGF受容体に【リガンド】であるEGFが結合すると、EGF受容体が近接して【二量体化】する。
2. (正確には1と同時に)細胞内ドメイン(教科書p184コラム)の立体構造が変化する。
3. 細胞内ドメインの【チロシンキナーゼ】が活性化して、二量体を形成しているEGF受容体同士で【チロシン】を【リン酸化】する。
4. こうしてできた二量体に伝達の足場となるアダプタータンパク質などが結合し、受容体シグナル伝達複合体を形成する。
5. 活性化された複合体のあるものはRasが関与する一連の【シグナルカスケード】を活性化する。
6. 14章で解説したように、Rasによって活性化された【MAPキナーゼ】は二量体化して核内に入り込み、転写の促進を行う。

ヒト遺伝子の中で最もたくさん数があるのはGタンパク質共役型受容体のグループである。これらは光や匂いなどの感知から血圧調節ホルモンの作用に至るまで活躍の幅は広い。この受容体は細胞膜を7回貫通したタンパク質で、細胞質側には【三量体Gタンパク質(⇒14章)】が結合している。ここでは血圧上昇や瞳孔散大、血糖値上昇に関係する【アドレナリン受容体】を例にとって解説する。シグナル伝達の経路は2つ存在し、まずはcAMPの産生を伴う経路について解説する。

1. アドレナリン受容体にアドレナリンが結合し、活性化される。
2. アドレナリン受容体とともに働く【三量体Gタンパク質】の【 α サブユニット(前章参照)】に結合していた【GDP】が【GTP】と置き換わる。
3. 【 α サブユニット】が遊離して、細胞膜に結合している【アデニル酸シクラーゼ】を活性化する。
4. 【アデニル酸シクラーゼ】が細胞質中に存在する【ATP】を【cAMP】に変換する。
5. 【cAMP】は教科書p177のように【Aキナーゼ】を活性化する。
6. 【Aキナーゼ】が標的タンパク質の1つであるホスホリラーゼキナーゼを活性化し、この酵素によってさらに活性化されたホスホリラーゼがグリコーゲンからグルコース-1-リン酸を産生することで血糖値が上昇する。

もうひとつの重要な経路はCa²⁺濃度の上昇を伴う経路である。

1. 活性化されたアドレナリン受容体によって同様に三量体Gタンパク質が活性化される。
2. 【 α サブユニット】が【ホスホリパーゼC】という酵素を活性化し、この酵素が細胞膜を構成す

るリン脂質のひとつである【ホスファチジルイノシトール 4,5 ニリン酸】を【イノシトール三リン酸】と【ジアシルグリセロール】に分解する。

3. 【イノシトール三リン酸】が細胞膜を離れて拡散し、小胞体にある【Ca²⁺チャンネル】に結合してチャンネルを開く。そして小胞体から細胞質内に Ca²⁺が拡散する。

イオンチャンネルは細胞膜や小胞体の膜上に存在し、膜で隔てられた空間の間のイオンの移動を調節している。このうち、【リガンド】に依存してチャンネルが開閉するものを【チャンネル型受容体】と呼ぶ。代表的なものでは、前段落の Ca²⁺チャンネルや、【アセチルコリン受容体】が挙げられる。【アセチルコリン】は神経細胞間【シナプス】の一次メッセンジャーであり、このチャンネルは 5 つのサブユニットが細胞膜を貫通することで形成されており、リガンドの結合によって立体構造が変化して、チャンネルを【Na⁺】が通過できるようになる。

一次メッセンジャーは、必ずしもこれまで解説してきたような、分子が大き過ぎるあまり細胞膜をそのまま通過できないものばかりではない。副腎皮質ホルモンや性ホルモンなどの脂溶性ステロイドホルモンや各種ビタミンなどのシグナル分子は細胞膜を投下して細胞質中に入る。同様の例として【グルココルチコイド】というステロイドホルモンを挙げると、細胞膜を投下した後は、細胞質中に漂う【転写因子型受容体】と特異的に結合して核内へと輸送される。このような受容体は【核内受容体】とも呼ばれていて、DNA に結合するための特別な構造をもっている転写因子の一種に分類される。

以降はがんに関する記述ですが、暗記するようなものでもないし、回答を作るのに必要な情報を得たいなら教科書読むほうが確実なので、各自で読んで良い回答仕上げちゃってください（・3・）

あれ？このシケプリ重いぞ？w とりあえず G タンパク質共役型受容体の例はやらんで良い気がする。

ええ、こういう駄文挟んでるせいでページ数がウナギ登りなんですよねわかります。

でもページは変えたいし完全に文字が詰まってるのやだからやめない！←

あとごめんなさいこの続きは『生命科学テスト前の金曜日』に仕上げて、試験直前の土曜日にはアップします m(_ _)m

それではテストでお会いしましょうーうノシ