

ケミカルバイオロジー 基礎

博士(工学) 濱崎 啓太 著

コロナ社

まえがき

Men in black, international (2019年に公開された映画)のセリフで、All the things happening in space are chemical reactions, any way. というのがあったと思う。まさしく宇宙で起こる事象の一つとして生命があるのだから、生命は発生から現在の活動に至るまですべて化学反応によって営まれている。固有の性質をもった粒子である原子が化学結合して分子となり、分子が集合して細胞を構築する。分子はまたたがいにに関わり合うことで反応を起こし、生命体を運転している。

そんな生命の起源にも思いをはせつつ、生命探求の旅に出よう。1章では生命活動を支える分子を俯瞰しよう。2章では分子を構成する化学結合と分子間相互作用、3章、4章ではそれぞれ分子固有の性質と分子間相互作用を利用した物質分離を考え、5章では生命体が分子集合体で組織されていることを理解しよう。6章では生命活動を営む分子(粒子)の移動と輸送を考えよう。7章では生命情報とその発現であるタンパク質合成を、8章でタンパク質の構造を定義する。9章ではタンパク質の働きとして受容体、酵素と基質の化学量論、結合阻害の定量的解析法を獲得しよう。10章~12章には代謝の異化と同化における化学反応を挙げている。これら代謝の化学反応では多くの酵素が関わっており(これについては、10章~12章の各章末の問題に挙げた)、BRENDA、KEGG、PDBなどインターネット上の検索エンジン、データベースも使いこなしてほしい。

ケミカルバイオロジーは総合化学で、物理化学、分析化学、有機化学、無機化学を軸に生命を理解し、あるいは積極的に生命活動を活用するための方法論である。この本は生命理解の扉を開けるのに必要な化学のkeyを提供する。各見開きの左右にやや広めの余白を設けたので、あなた自身の理解を助ける事項を書き込むノートとしてほしい。この本を終えるころにはあなたが獲得した知識と理解で余白が埋まり、生命と生命活動を理解するのに必要な知識と技能の涵養かんようだけでなく、あなた自身がより知りたいと思う生命の謎が深まっていることを期待する。

2020年4月

濱崎 啓太

目 次

1. 序論 生命活動を構成する分子の概観

1.1 生命はどこで生まれたのか？	1
1.2 アミノ酸のホモキラリティー	2
1.3 核酸のホモキラリティー	5
1.4 糖質, アミロース, セルロース	7
1.5 脂質, 細胞膜	9
章 末 問 題	10

2. 生命体を形づくる共有結合と非共有結合

2.1 イオン結合と共有結合	11
2.2 配位結合と金属タンパク質	12
2.3 水 素 結 合	14
2.4 双極子モーメント	15
2.5 双極子-双極子相互作用	16
2.6 双極子-誘起双極子相互作用	17
2.7 分散相互作用	18
2.8 疎水性相互作用	19
章 末 問 題	20

3. 分子の大きさと質量に基づく物質分離

3.1 分子の大きさに基づく物質分離① 濾過	21
3.2 分子の大きさに基づく物質分離② ゲル濾過	22
3.3 分子の大きさに基づく物質分離③ 電気泳動	23
3.4 分子の質量に基づく物質分離 沈降と遠心	26
章 末 問 題	29

4. 分子間相互作用に基づく物質分離 クロマトグラフィー

4.1 双極子-双極子相互作用を用いる物質分離 順相クロマトグラフィー	30
4.2 疎水性相互作用を用いる物質分離 逆相クロマトグラフィー	31
4.3 静電相互作用を用いる物質分離 イオン交換クロマトグラフィー	33
4.4 分子の特異な相互作用を用いる物質分離 アフィニティークロマトグラフィー	34
章 末 問 題	37

5. 粒子から組織へ 脂質の会合と細胞膜の形成

5.1 脂質, 脂肪酸, コレステロール, トリアシルグリセロール	38
5.2 細胞膜を構成する脂質	40
5.3 脂質分子の会合と細胞膜の形成	41
5.4 膜タンパク質と細胞膜	43
章 末 問 題	44

6. 物 質 輸 送

6.1 分子(粒子)の運動	45
6.2 拡散と物質移動	46
6.3 受動輸送と浸透	47
6.4 能動輸送の駆動力	50
章 末 問 題	53

7. 生 命 情 報

7.1 DNAの二重らせん, 融解温度とDNAの変性	54
7.2 DNAとRNAの構造	59
7.2.1 DNAとRNA 構造の相違	59
7.2.2 Hoogsteen型塩基対とDNAの三重らせん	61
7.2.3 DNA四重鎖の形成	62
7.3 DNAからRNAへ タンパク質合成に必要な遺伝情報の編集	63
7.3.1 グループIイントロンスプライシング	64
7.3.2 グループIIイントロンスプライシング	65

7.4	タンパク質の生合成（翻訳合成）	66
7.5	タンパク質（ポリペプチド）の化学合成	68
7.6	生命情報発現の調節　リボスイッチ	69
	章末問題	70

8. タンパク質の構造

8.1	タンパク質の一次構造　アミノ酸配列	71
8.2	タンパク質の二次構造　主鎖の水素結合と二面角	72
8.3	タンパク質の三次構造　側鎖の相互作用による折りたたみ	76
8.4	タンパク質の四次構造　タンパク質の相互作用	77
8.5	タンパク質の折りたたみと構造の遷移	79
	章末問題	80

9. タンパク質の働き

9.1	受容体と基質の解離定数の決定	81
9.2	受容体-基質に対する結合阻害	82
9.3	受容体と基質，複合体形成の温度依存，熱力学定数の決定	83
9.4	受容体と基質の結合の化学量論	84
9.5	受容体に対する基質結合の協同性，協同性の判定	85
9.6	酵素活性の評価	87
9.7	酵素阻害様式の判定	89
9.8	酵素の活性中心を構成するアミノ酸側鎖	91
9.9	酵素の pH 依存	91
	章末問題	93

10. 生命活動を可能にするエネルギーの獲得

10.1	解糖による ATP の獲得	94
10.2	脂質の代謝によるエネルギーの獲得	100
	章末問題	104

11. 生命活動を維持するエネルギーの蓄積

11.1 グリコーゲンの合成	105
11.2 脂肪酸の合成	107
11.3 細胞膜を構成する脂質の合成	109
章 末 問 題	114

12. 生命活動を維持する分子の合成

12.1 アミノ酸の合成	115
12.2 ヌクレオチドの合成	129
12.2.1 プリンヌクレオチドの合成	129
12.2.2 ピリミジンヌクレオチドの合成	132
章 末 問 題	134

引用・参考文献	135
索 引	137

1 章

序論 生命活動を構成する分子の概観

生命体は発生初期の段階で生命体を構成する元素を選択している。生命を構成する分子に含まれる主たる元素は、炭素、窒素、酸素、水素、リンである。一方、地殻には酸素に次いでケイ素が多く存在する。ケイ素は炭素と同様に sp^3 混成オービタルを形成し正四面体構造で元素間の結合を伸長することができるが、多くの生命体には採用されなかった[†]。これら選択された元素を用いて単細胞生命体からヒトに至るまで、細胞を構築する共通の分子が存在する。それは核酸、タンパク質、脂質である。脂質が細胞膜を構築し、タンパク質は生命に必要な化学反応を制御している。そしてタンパク質を合成するために必要な生命の情報は核酸（DNA）に記録されている。

[†] 海洋性プランクトン、藻類、シダ植物などごく少数の種は二酸化ケイ素の組成で生命体を構成しているものがある。

1.1 生命はどこで生まれたのか？

生命の最小単位である細胞を構成する分子のうち、質量比で70%を占めるのが水である。この水と細胞を構成する有機物を除いた人体の元素組成を調べると、地表、岩石中の元素組成よりも、海中のそれに相関性があることから、地球の生命体は浅い海中で発生したと考えられてきた。しかし、酸性、アルカリ性、あるいは高温の水中でも生息する極限生物が相次いで発見され、深海の海底火山の火口付近、地表の温泉など過酷とも思われる場所も生命発生の候補に挙がっている。いずれにせよ水の存在は不可欠である。

水は純溶媒では最も極性が高く、化学反応が進行する反応場としては必ずしも有効ではないにもかかわらず、生命が発生、生息する必要条件になっている。生命活動にはタンパク質、脂質、糖質などの有機物のみならず、ナトリウム、カリウム、鉄などの金属イオンも必要になる。電解質を溶解しイオンとして運用するために、水は不可欠な要素なのである。一方、高極性溶媒である水中では、脂質など低極性物質はたがいに会合し自己集合することになり、これが細胞膜の形成、タンパク質の折

り畳みなどの駆動力になっている。

かつては、アミノ酸、核酸、脂質などの生命を構成する分子は、地球上で合成された^{†1}と考えられていたが、宇宙から飛来した隕石^{†2}から、アミノ酸のみならずアデニン、グアニンなどの核酸塩基およびそれらの誘導体、脂質前駆体となる可能性のあるカルボン酸などが見つかった。これらの事実から、生命体が誕生したのは地球上としても、生命を構成する分子は宇宙空間で合成され、隕石などによって地上にもたらされたという説がより有力になっている。

^{†1} 1953年にStanley Loyd Millerがカリフォルニア大学バークレー校の大学院生であったころ、Harold Urey教授の下でメタン、アンモニア、水素、水の混合気体に放電することで、アミノ酸を含む有機化合物が合成されることを実験で示したことに端を発する。

^{†2} 1969年オーストラリア、マーチンソンに落下した隕石。2008年スーダン北部に落下した隕石は1100℃の高温にさらされていたにもかかわらずアミノ酸が見つかった。2019年にも南極で採取された隕石からアデニン、グアニンなどの核酸塩基が見つかった。

1.2 アミノ酸のホモキラリティー

タンパク質 (protein) はアミノ酸 (amino acid) を単量体 (モノマー, monomer) とする重合体 (ポリマー, polymer) で、タンパク質を構成するL-アミノ酸は20種類ある。グリシン以外のL-アミノ酸にはその鏡像異性体 (エナンチオマー, enantiomer) であるD-アミノ酸が存在するが、地球上の生命体を構成するタンパク質に採用されているのはL-アミノ酸のみのホモキラリティー (homochirality) である。D-アミノ酸は細菌の細胞壁、ペプチドグリカンなどごく限られた用途でしか採用されていない。タンパク質を構築するアミノ酸にはなぜホモキラリティーが必要なのか? その理由はキラリティーをもたないポリマーの例として、ナイロン6 (nylon 6) を見ることで理解できる。図1.1にナイロン6とポリアラニンの構造を示した。両者の構造を見比べてほしい。ナイロン6はε-アミノカプロン酸 (ε-aminocaproate) を単量体としておりタンパク質 (ポリペプチド, polypeptide) と同様にペプチド結合でつながれたポリマーである。このポリマーはたがいに会合して繊維を形成する。しかしナイロン6がタンパク質のような高次構造 (二次構造, 三次構造, 四次構造) を形成することはない。また、L-アミノ酸で構成されるポリペプチドのアミノ酸の一つをD-アミノ酸で置き換えるとそこで高次構造の規則性が損なわれる。アミノ酸のホモキラリ

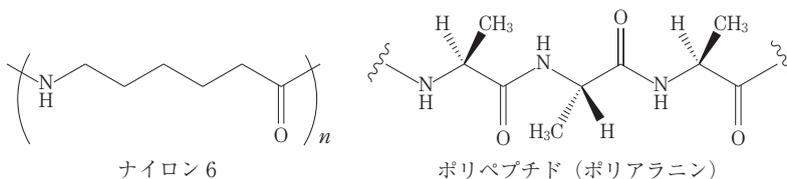


図1.1 ナイロン6とポリペプチド (ポリアラニン), 構造の相違

ティーは、タンパク質が二次構造^{†1}以上の高次構造体を形成するための必要条件といえる。

天然のアミノ酸は、その側鎖の化学的性質で、酸性（陰イオン, negative charge）、塩基性（陽イオン, positive charge）、**疎水性**（hydrophobic）、水素結合（hydrogen bond）の供与性と受容性、などに分類することができる。その他の特異な性質も含めて後述の図 1.2 にアミノ酸側鎖の性質に基づく分類例を示している。酸性、すなわちプロトン供与性のアミノ酸には**アスパラギン酸**（aspartate, D）、**グルタミン酸**（glutamate, E）、**チロシン**（tyrosine, Y）が該当し、水素イオンを解離することでアスパラギン酸とグルタミン酸はカルボキシレート、チロシンはフェノレートとして負の電荷（negative charge）をもつことができる。塩基性のアミノ酸は、**アルギニン**（arginine, R）、**リジン**（lysine, K）、**ヒスチジン**（histidine, H）があり、水素イオンと結合し、自身はアンモニウムイオンとして正の電荷（positive charge）をもちうる。酸性アミノ酸、塩基性アミノ酸の側鎖はたがいに相補的なイオン対^{†2}としてタンパク質内、あるいはタンパク質間で静電相互作用をすることで、構造形成、あるいは構造の安定化に寄与している。

疎水性アミノ酸には**アラニン**（alanine, A）、**バリン**（valine, V）、**ロイシン**（leucine, L）、**イソロイシン**（isoleucine, I）など、脂溶性（lipophilic）のアルキル鎖をもつもの、**フェニルアラニン**（phenylalanine, F）、**トリプトファン**（tryptophan, W）など芳香環、複素環をもつものがある。これら水溶性に乏しい側鎖は水溶液中では水分子との接触を避け、たがいに会合する傾向がある。これを**疎水性相互作用**（hydrophobic interaction）と呼び、これはタンパク質を水溶液中で適正に折りたたむ駆動力となっている。多くの水溶性の球状タンパク質がこのような疎水性側鎖を内側に、親水性、イオン性の側鎖を外側に向けて折りたたまれていることがわかっている。

セリン（serine, S）、**トレオニン**（threonine, T）は水酸基をもっており、アスパラギン酸とグルタミン酸のカルボキシレートがアミド化された**アスパラギン**（asparagine, N）、**グルタミン**（glutamine, Q）はいずれも水素結合を形成しうる。

セリンの水酸基をチオール基に代えた**システイン**（cysteine, C）は、酸化されてジスルフィド結合を形成し、タンパク質内、タンパク質間で架橋構造を形成し、三次構造、四次構造をそれぞれ安定化する。一方、チオエテルを側鎖にもつ**メチオニン**（methionine, M）はジスルフィ

^{†1} タンパク質の二次構造とペプチド結合を挟んだ二面角の関係は、8章「タンパク質の構造」を参照されたい。

^{†2} ソルトブリッジ(salt bridge)と呼ばれる。

ド結合を形成することはなく、疎水性の側鎖である。

† 8章「タンパク質の構造」を参照。

グリシン (glycine, G) は唯一、**光学不活性** (optically inactive) なアミノ酸である。側鎖が環化 (cyclization) している**プロリン** (proline, P) は、グリシンとペプチド結合を形成する際 β -ターン構造[†]を形成しやすい。図 1.2 に、タンパク質を構成するこれらアミノ酸を、側鎖の性

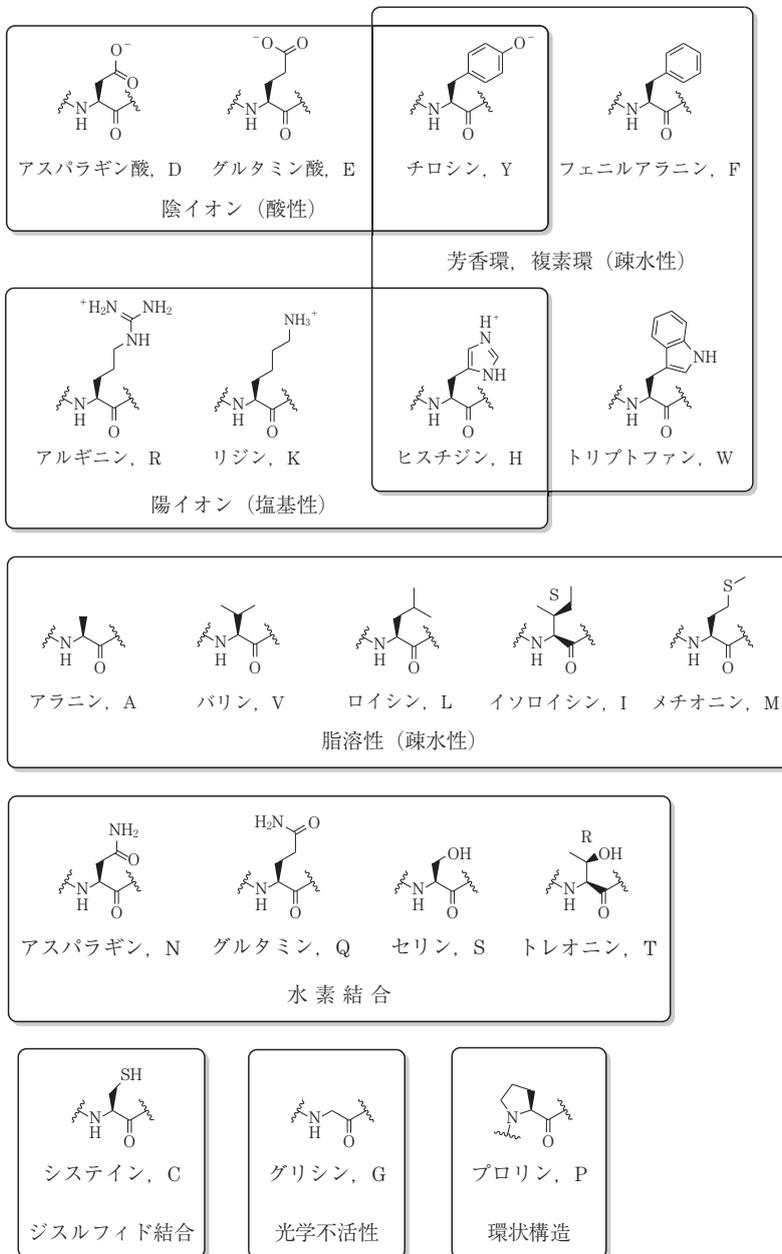


図 1.2 タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸, 側鎖の性質による分類 (一文字表記のアミノ酸記号が名称の頭文字でないものもある)

質により分類して示す。

1.3 核酸のホモキラリティー

リボ核酸 (ribonucleic acid, **RNA**) とデオキシリボ核酸 (deoxy-ribonucleic acid, **DNA**) を総称して**核酸**と呼ぶ。核酸はリボース (ribose), リン酸 (phosphate), **核酸塩基** (nucleobase) から構成される。核酸塩基はプリン (purine) 型の**アデニン** (adenine, A) と**グアニン** (guanine, G), **ピリミジン** (pyrimidine) 型の**シトシン** (cytosine, C), **チミン** (thymine, T), **ウラシル** (uracil, U) があり, RNA を構成するのは A, C, G, U で, DNA を構成するのは A, C, G, T である。また, RNA は**D-リボース** (D-ribose), DNA は**D-2-デオキシリボース** (D-2-deoxyribose) により構成されている。図 1.3 に核酸を構成するパーツとなる分子構造を示した。DNA と RNA を構成するデオキシリボース, リボースの相違点は 2 位の水酸基の有無だけであるが, この相違が RNA, DNA の構造と機能 (働き) † に大きな相違を与えている。タンパク質が L-アミノ酸のホモキラリティーをもっているのに対し, 核酸は D-リボースのホモキラリティーもっており, DNA は二重らせん構造を, RNA は部分二重らせん構造に加え, ループ, バルジを含んだより複雑な構造を形成する。また, リン酸は生命エネルギーのメデイ

† 7.2 節「DNA と RNA の構造」を参照。

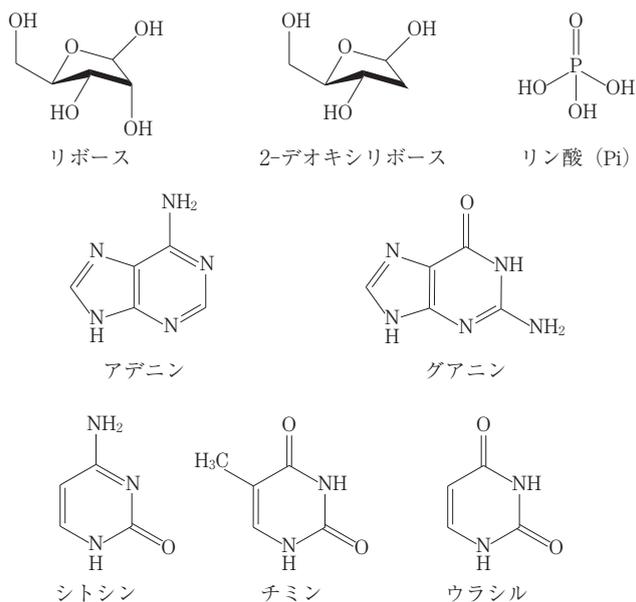


図 1.3 リボース, デオキシリボース, リン酸, および五つの核酸塩基

索引

【あ】		【え】		グアノシン	57, 64
アクアポリン	47	永久双極子モーメント	15	グアノシンーリン酸	131
アシル CoA	100	エキソン	63	グリコーゲン	7, 40, 100, 105
アシルキヤリヤータンパク質	108	エドマン分解法	71	グリコシルホスファチジルイノシ トール	44
アシル転移	67, 68	エナンチオマー	2	グリシン	4, 74, 116, 129
アスパラギン	3, 122	エビメラーゼ	103	グリセロリン脂質	41
アスパラギン酸	3, 91, 122	エリトローズ-4-リン酸	116	グリセロール	40, 95
アセチル CoA	100	塩基性	3	グルコース	94
アデニン	5	円二色性スペクトル	75	グルタミン	3, 125
アデノシンーリン酸	67, 131	【お】		グルタミン酸	3, 125
アデノシン三リン酸	51, 67, 94, 97	オクタデシルシリル	32	グループ I リボザイム	64
アデノシン二リン酸	51, 67, 94, 97	オリゴ糖	7	グループ II リボザイム	65
アフィニティークロマトグラ フィー	34	【か】		クロロフィル	14
油	38	会合定数	83	【け】	
アポ酵素	97	解糖	94, 107, 115	ゲル浸透クロマトグラフィー	22
アミノアシル tRNA	66	解離定数	81	ゲル電気泳動	23
アミノ酸	2	核酸	2, 5, 54	ゲル濾過	22
アミロース	7	拡散	46	限外濾過	21
アラニン	3, 119	核酸塩基	5	【こ】	
アルギニン	3, 126	拡散係数	27, 47	光学異性体	7
【い】		活性化エネルギー	87	光学不活性	4
イオン液体	11	環状 DNA	58	酵素	87
イオン結合	11	環状構造	7	酵素阻害剤	89
イオン交換クロマトグラフィー	33	【き】		高分解能液体クロマトグラフィー	71
異化	94	幾何異性体	39	コエンザイム A	97
イソロイシン	3, 122	基質	34, 81, 87	コリスミ酸	116
一塩基多型	57	気体定数	27, 50	孤立電子対	12
一次構造	71	逆浸透	22	コレステロール	40, 111
一本鎖 DNA	54	逆相クロマトグラフィー	32	混成オービタル	12
イノシンーリン酸	131	キャピラリー電気泳動	23	【さ】	
イミダゾール	13, 78	キヤリヤー	47	細胞膜	9, 40, 109
インターカレーション	23, 63	キヤリヤータンパク質	47	鎖状構造	7
インターカーレート	24, 62	競合阻害	89	三次構造	76
イントロン	63	鏡像異性体	2	酸性	3
イントロンスプライシング	63	共有結合	11, 77	【し】	
【う】		極性分子	15, 30, 47	脂質	9, 38, 95, 100, 107
ウラシル	5, 15	金属タンパク質	13	脂質二重層	41
ウリジン-5-リン酸	132	【く】		脂質二分子膜	9, 41
		グアニン	5, 15		

ヘモグロビン 77
 変性 79

【ほ】

飽和脂肪酸 38
 ホスファチジルコリン 110
 ホスファチジルセリン 110
 ホスホエノールピルビン酸 116
 ホモキラリティー 2
 ポリペプチド 2
 ポリマー 2
 ポリメラーゼ連鎖反応 55
 ボルツマン定数 27
 ポルフィリン 13, 78
 ホルミルテトラヒドロ葉酸 129
 ホロ酵素 97

【ま】

マイナーグループ 59
 マーカー DNA 23
 マーカー RNA 23
 膜タンパク質 43
 膜電位 50
 マロニル CoA 108

【み】

ミオグロビン 77

ミカエリス定数 88
 ミカエリス・メンテン式 88
 ミセル 9, 42

【む】

無極性分子 15
 無機リン酸 51

【め】

メジャーグループ 59
 メチオニン 122
 メッセンジャー RNA 63

【も】

モノマー 2
 モルテン・グロビュール状態 79

【ゆ】

誘起双極子モーメント 17

【よ】

四次構造 77

【ら】

ラインウィーバー・バークツ
 ロット 90
 ランダム飛行 45

ランダム歩行 45

【り】

リガンド 13
 リジン 3, 125
 リボ核酸 5
 リボザイム 63
 リボース 5
 リボゾーム 66
 リポソーム 42
 両親媒性 9, 40
 臨海ミセル濃度 41
 リン酸 5
 リン脂質 41

【る】

ループ 61

【ろ】

ロイシン 3, 122
 蠟 38
 濾過 21
 ロンドン相互作用 18
 ロンドン力 18

【A】

ACP 108
 ADP 51, 94
 AMP 67, 131
 ATP 51, 94

【C】

Cat (catalyst) 87
 CMC 41
 CMP 110
 CoA 97
 CTP 110, 132

【D】

D-2-デオキシリボース 5
 DNA 5
 DNA 四重鎖 62
 DNA の融解温度 54
 DNA ヘリカーゼ 54
 DNA ラダー 23
 dNDP 132
 dsDNA 54

dTMP 133
 dUMP 133
 D-アミノ酸 2
 D-リボース 5

【F】

FAD 97

【G】

GMP 131
 GPC 22
 GPCR 43
 GPI 44
 GPI アンカー型タンパク質 44
 GTP 132
 G タンパク質 43
 G タンパク質共役受容体 43

【H】

HETPP 99, 119, 122
 HPLC 71

【I】

IMP 131

【L】

L-アミノ酸 2

【M】

MF 21
 mmRNA 63
 mRNA 63

【N】

NDP 132
 NPC 30

【O】

ODS 32

【P】

P (product) 87
 PCR 55
 PLP 115

PRPP	117, 129	ssDNA	54	UTP	132
		S-アデノシルメチオニン	97		
				【ギリシャ文字】	
【R】		【T】		$\alpha(1 \rightarrow 4)$ グリコシド結合	7
RCF	26		122	$\alpha(1 \rightarrow 6)$ グリコシド結合	7
Rf	31	THF	30	α -D-グルコース	7
RNA	5, 59	TLC	54	α -ヘリックス	72
RNA ワールド	6	Tm	132	β -D-グルコース	7
RO	22	TMP	99, 100, 119	β 酸化	100
RPC	32	TPP	66	β -シート	72
		tRNA	87	β -ターン	73
		TS (transition state)		【数字】	
【S】		【U】		5-ホスホリボシル-1- α -ピロリン	
S (substrate)	87		21	酸	117, 129
SAM	100	UF	132		
SDS	25	UMP			
SNP	57				

— 著者略歴 —

1990年 東京工芸大学工学部工業化学科卒業
1995年 東京工業大学大学院博士課程修了 (バイオテクノロジー専攻)
博士 (工学)
1995年 ハーバード大学医学校研究員
1996年 日本学術振興会特別研究員兼任
1999年 東京工業大学助手
2001年 科学技術振興事業団研究員
2002年 芝浦工業大学専任講師
2007年 芝浦工業大学准教授
2013年 芝浦工業大学教授
現在に至る

ケミカルバイオロジー基礎

Introduction to Chemical Biology

© Keita Hamasaki 2020

2020年6月5日 初版第1刷発行



検印省略

著者 濱崎 啓太
発行者 株式会社 コロナ社
代表者 牛来真也
印刷所 新日本印刷株式会社
製本所 有限会社 愛千製本所

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10
発行所 株式会社 コロナ社
CORONA PUBLISHING CO., LTD.
Tokyo Japan

振替00140-8-14844・電話(03)3941-3131(代)
ホームページ <https://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06761-3 C3045 Printed in Japan

(金)



<出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられています。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めていません。落丁・乱丁はお取替えいたします。