

天使病院 遺伝セミナー2023 2

生命活動とエネルギー：代謝とは

How we are living

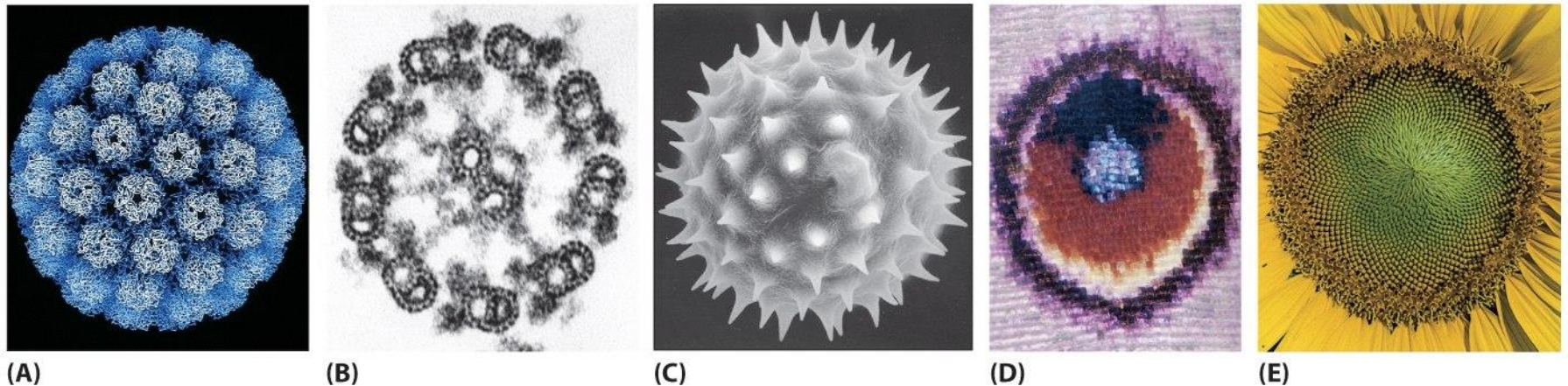


Figure 2-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

この歴史上の人物を知っていますか？
共通する薬物があります

それはヒ素です



教皇アレクサンデル6世



チェーザレ ボルジア



セントヘレナのナポレオン1世

このアニメはご存知ですか
犯罪ミステリーの毒殺の主役が青酸カリです.



- ヒ素：ピルビン酸脱水素酵素を阻害
- ヒ素： α ケトグルタル酸脱水素酵素を阻害
- 青酸カリ：鉄に強く結合
チトクロームオキシダーゼを阻害
- これらはクエン酸回路，電子伝達系の重要な反応を担う酵素
- すなわち解糖系に始まるATP産生を著しく阻害

クエン酸回路

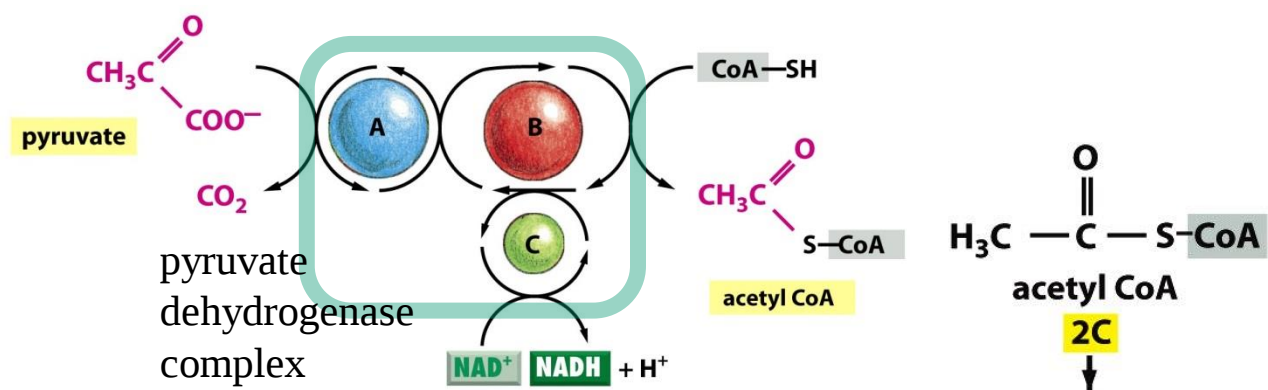


Figure 2-79b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

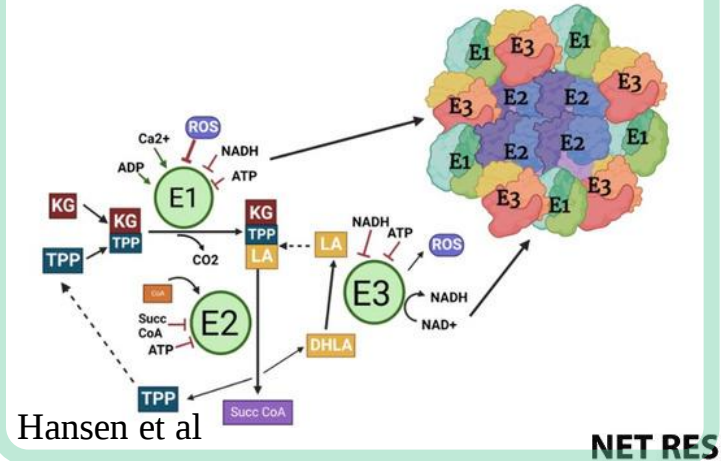
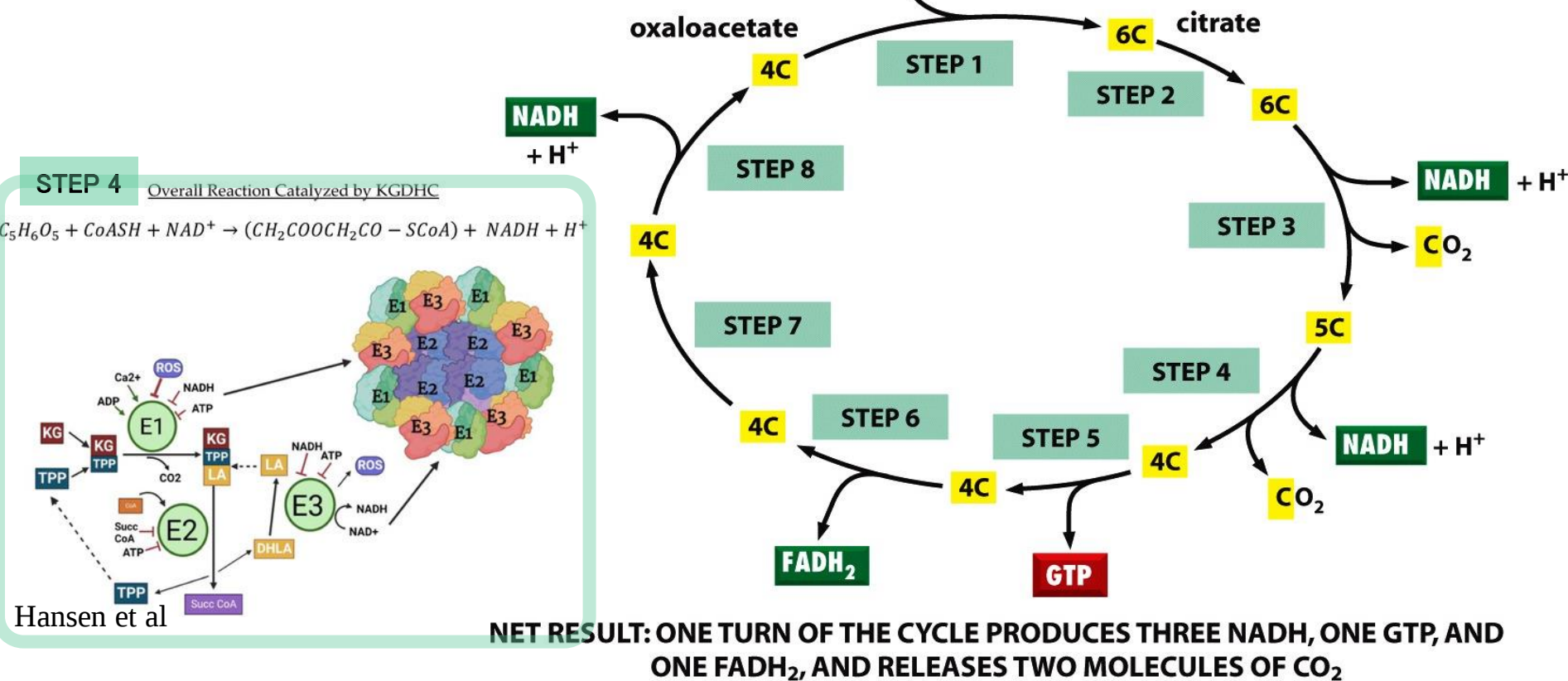


Figure 2-82 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

電子伝達系

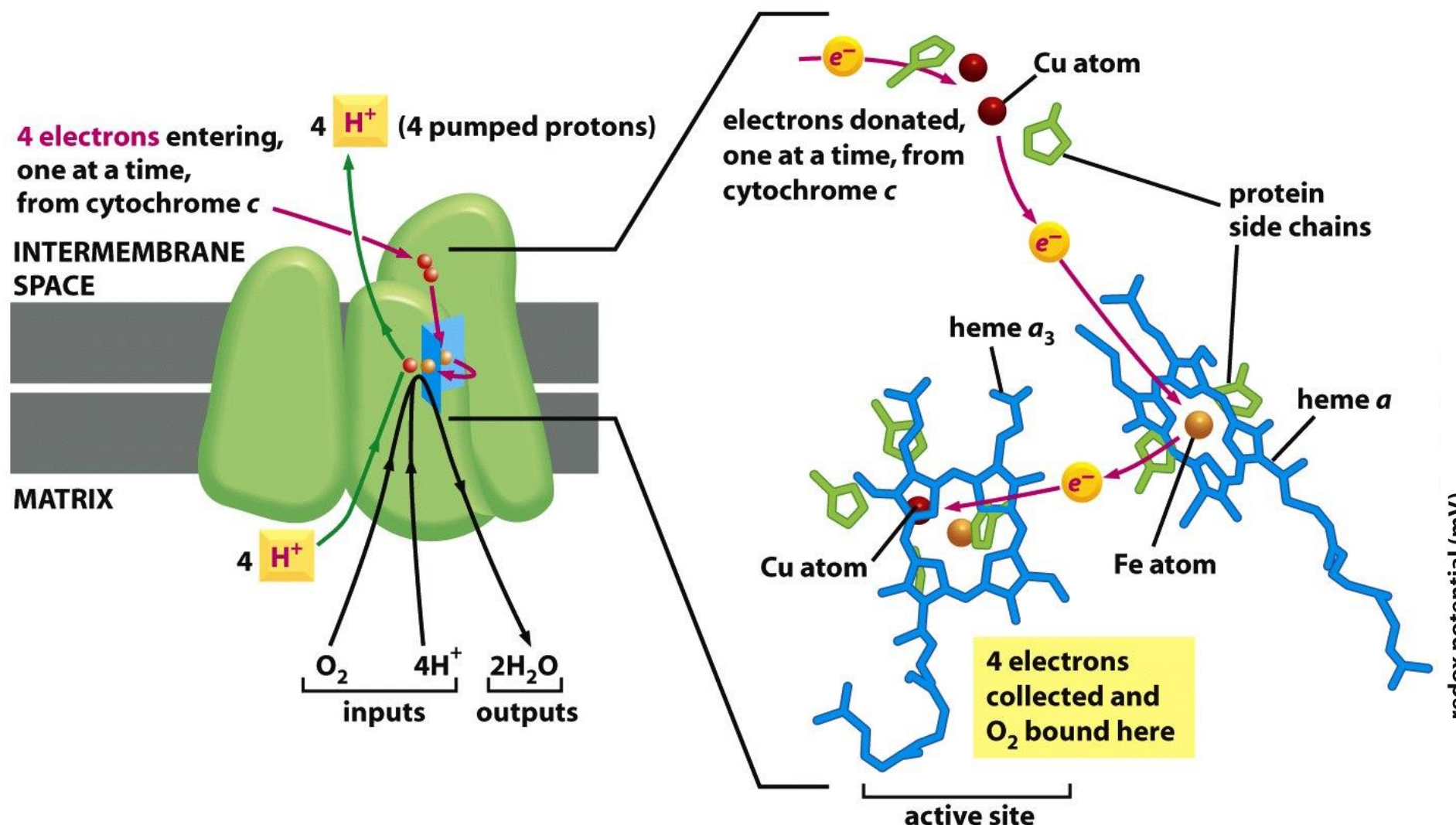


Figure 14-27 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

THMG300

Figure 14-29 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

青酸の毒性:細胞の呼吸を止めること

1. 細胞は呼吸によりエネルギーを得るが、その実体はミトコンドリアの電子伝達系で、ATPを生産する.
2. この電子伝達系の最後の酵素であるシトクロームオキシダーゼは、活性中心に鉄をもっている.
3. 青酸カリKCNは水溶液中で $K^+ + CN^-$ に電離.
4. CN^- は活性中心の鉄と結合し、この酵素の働きをなくす.
5. そこで細胞は呼吸ができなくなって死ぬ.

日本化学会 <http://kinki.chemistry.or.jp/pre/a-33.html>

エントロピーが増大すると死に至る

私たちは首を絞められれば、すぐに死んでしまいますね。酸素が入ってこなくなり、ATPが作れなくなってエネルギーが枯渇します。

エネルギーがなくなるとなぜ死ぬのかというと、ここに熱力学の第二法則が関係します。生物はエネルギーを使ってエントロピー（無秩序さの尺度）が増大するのを抑えています。酸素がなくなればATPがなくなり、エントロピーの増大を抑えられなくなります。体がどんどん解体して無秩序になっていき、死ぬことになります。

本川達雄 エネルギーこんな見方もあった

生体は非常に秩序だった構造を有している

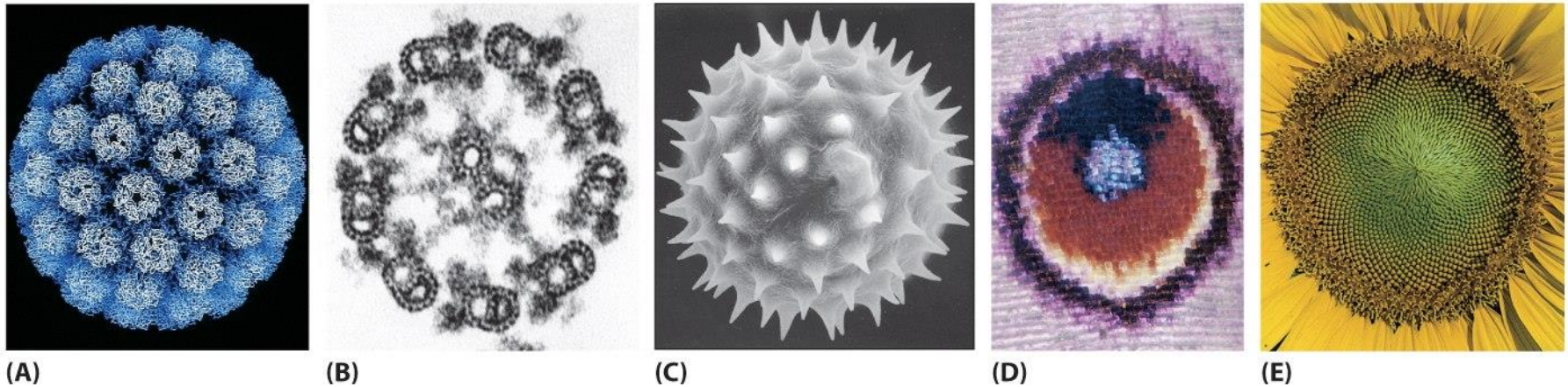


Figure 2-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ウイルス外皮のタンパク分子, 精子の尾の断面の微小管の配列, 花粉粒子
鱗粉でできた蝶の羽の模様, ひまわり

秩序を生み出すために, 生物は化学反応を行い
続ける必要がある

生体は食物からエネルギーと生体の構成材料を抽出する

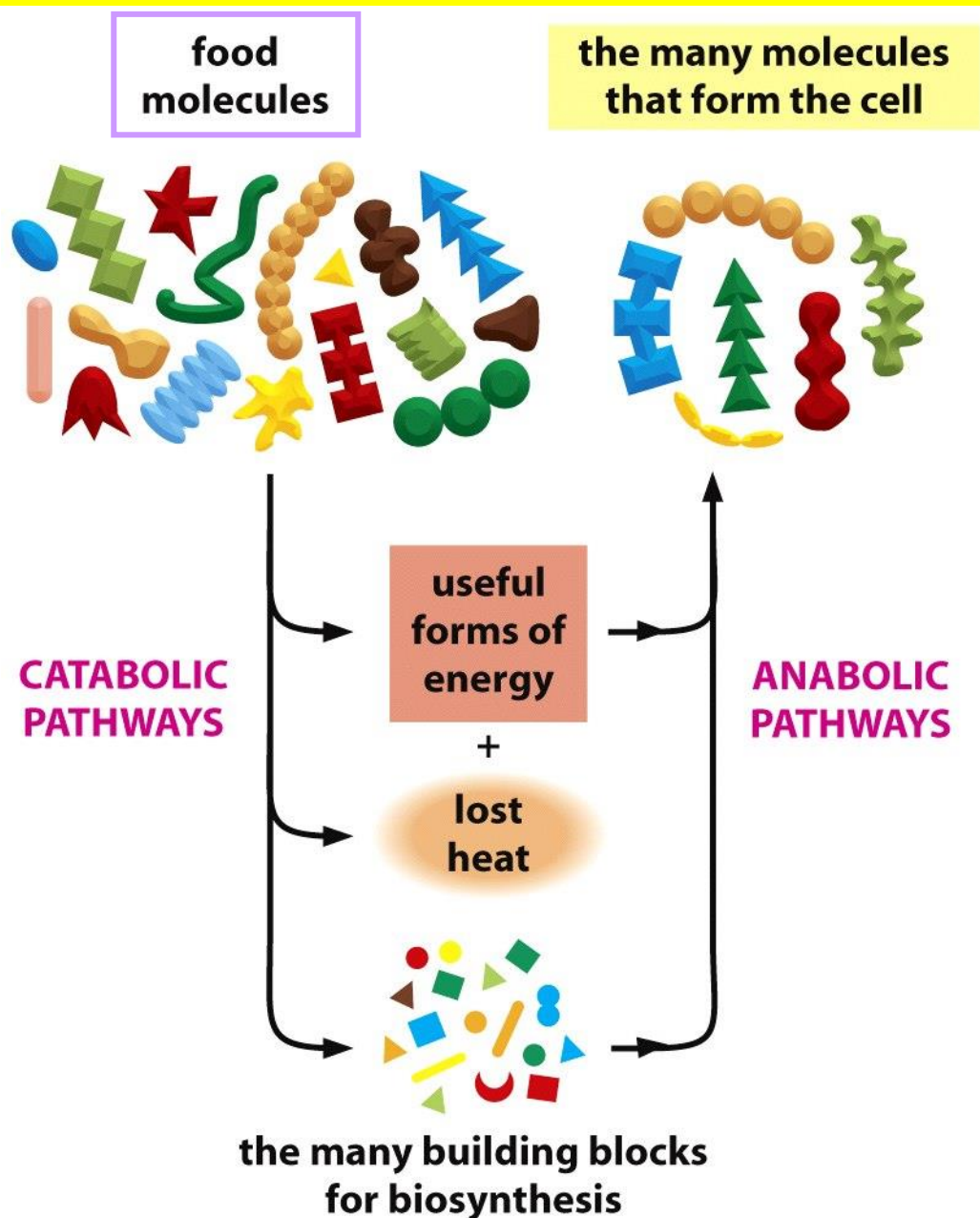
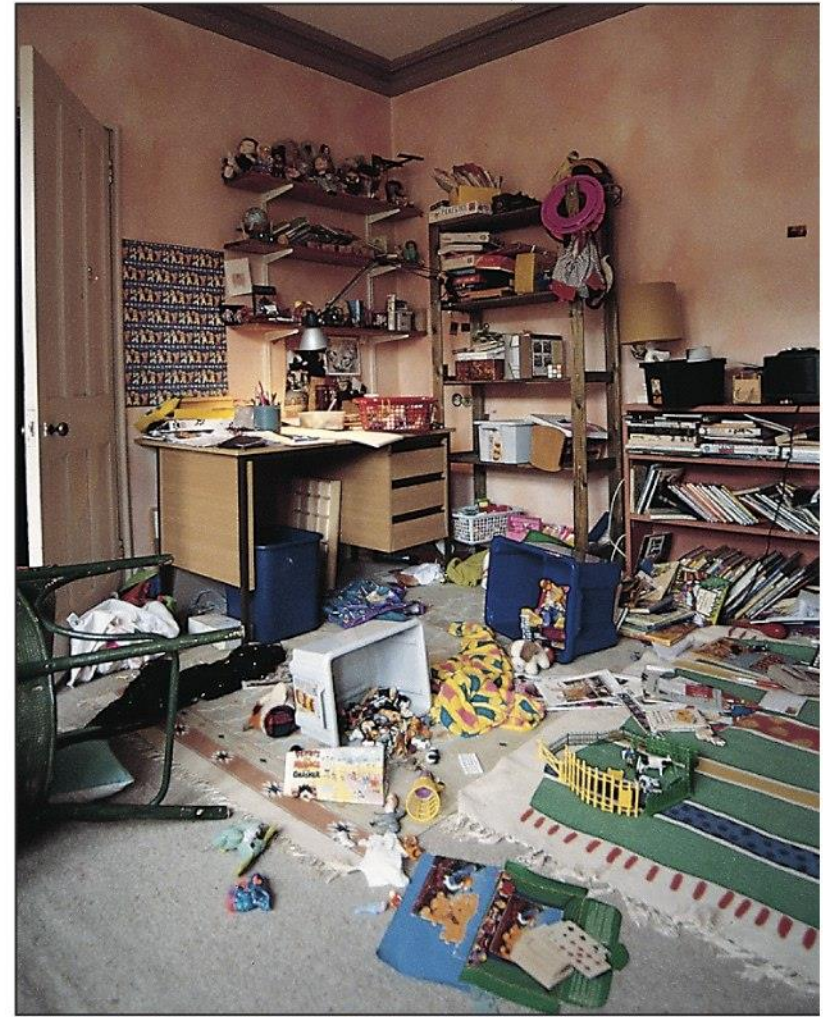


Figure 2-36 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

熱力学の第2法則“宇宙の乱雑さは常に増加する”.

“SPONTANEOUS” REACTION

as time elapses



ORGANIZED EFFORT REQUIRING ENERGY INPUT

Figure 2-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

細胞(生体)とその周囲のエントロピーの総和は増加する

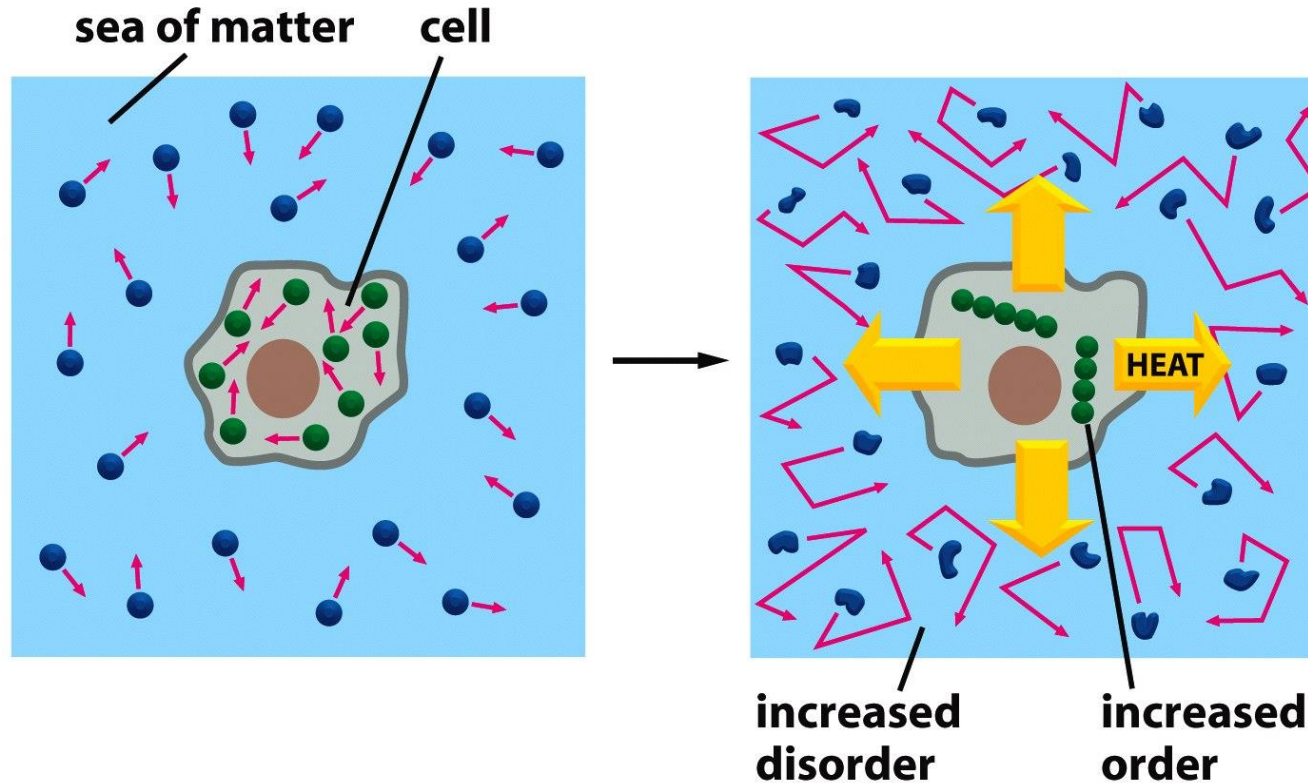


Figure 2-38 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- 熱力学の第一法則 エネルギーは変換できるが増減しない
細胞は代謝により秩序を作りだし、熱を放出する
- 熱力学の第二法則 熱は常に高いほうから低いほうへ伝わる. 分子の乱雑さ(エントロピー)の総和は常に増大する.

A 酵素反応(触媒)とエネルギー

- 酵素はエネルギー的に困難な化学反応をより低いエネルギーレベルで行う.
- エネルギー的に起こりやすい反応と共役する事で反応を起こりやすくする.
- 生物の活動は非常に高いオーダーの維持過程でもある. そのためには自由エネルギーを獲得していく必要がある.

植物は光合成により炭素を固定し, 呼吸によりエネルギーを産生する

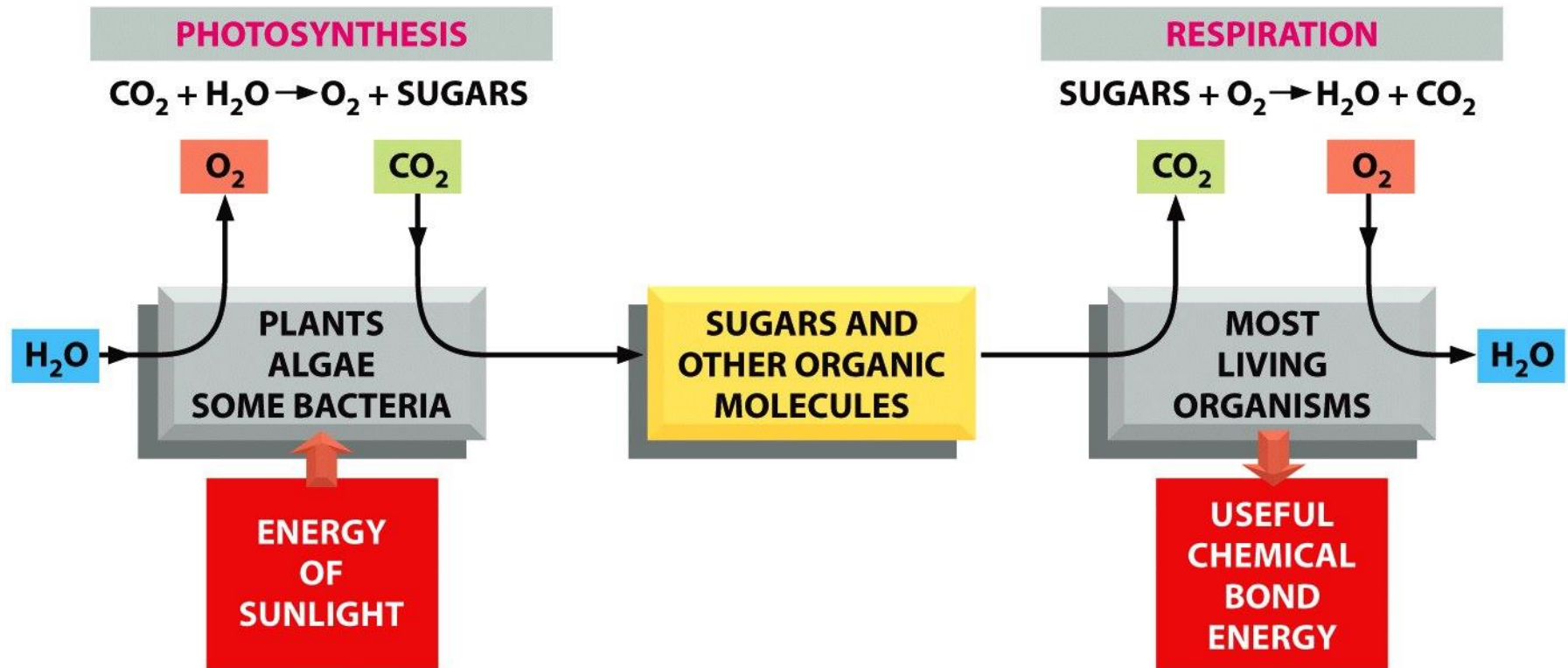
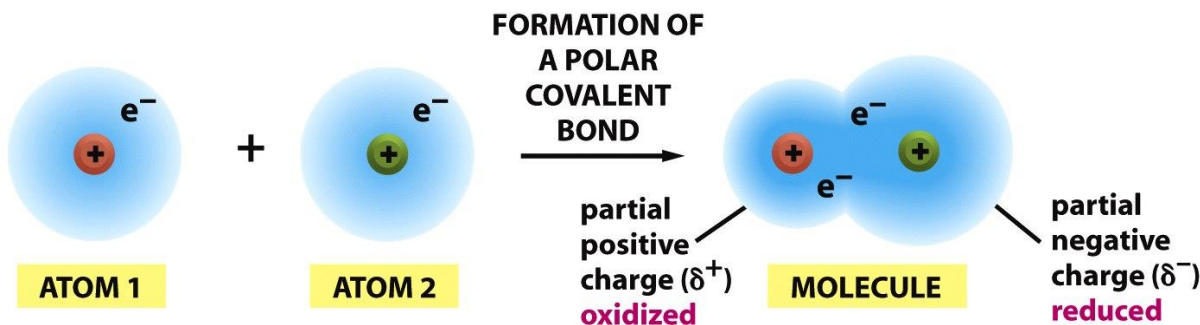


Figure 2-41 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

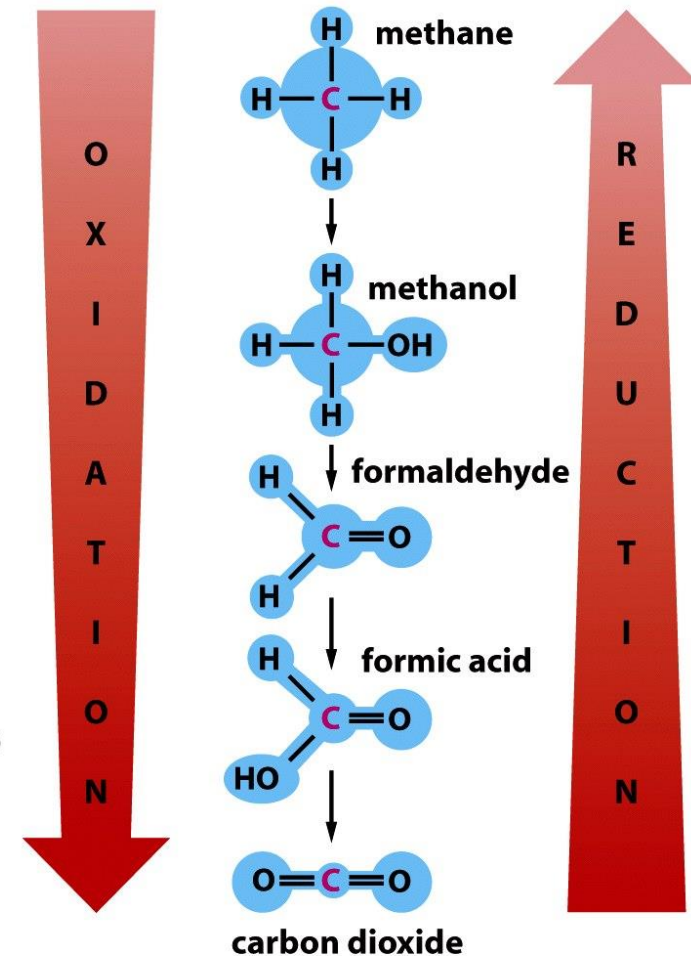
酸化と還元

共有結合の際に電子が一方の原子側に偏って分布すると、部分的に陰性に荷電した原子と陽性に荷電した原子が併存する。前者は還元された状態で、一方後者は酸化された状態と称する。

右図でメタンの炭素原子は十分還元されており、徐々に酸化され二酸化炭素となる。



酸化：電子を与える反応，水素が奪われる反応
還元：電子を受け取る反応，水素が加わる反応



1. 細胞は物理と科学の法則に必ず従う化学反応系
2. 酵素は反応を進めはするが、エネルギー的に起こりにくい反応を起こすことはできない.
3. 細胞が必要とする高分子の合成は、エネルギー的に起こりやすい(エネルギーを発生させ熱を放出する)反応とカップリングすることで行われる.
4. 自由エネルギー G とは宇宙全体の乱雑さの指標である. ある系で、化学反応が起こり宇宙に起こる乱雑さが変化するとき、その変化を ΔG と表現する. エネルギー的に起こりやすい反応とは ΔG が減少する反応である. すなわち負の ΔG をもち、宇宙の乱雑さを生み出す反応である.

酵素: エネルギー的に困難な反応を容易な反応と共役させる I

紙

O₂

↓

煙

灰

熱

H₂O

CO₂

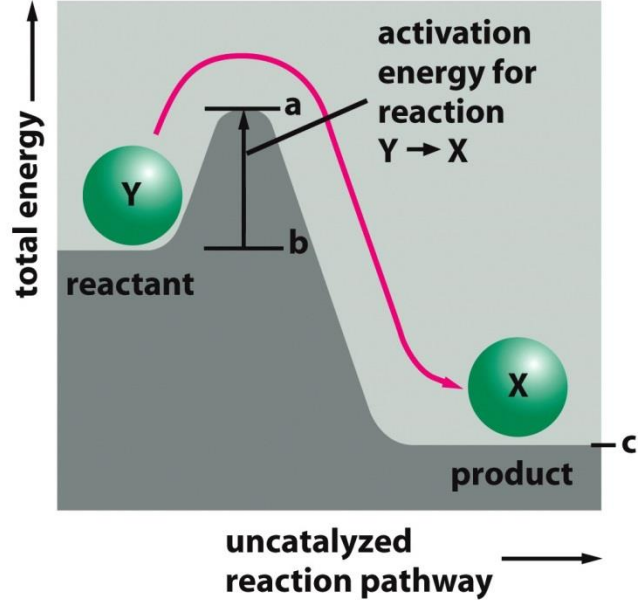


Figure 2-44a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

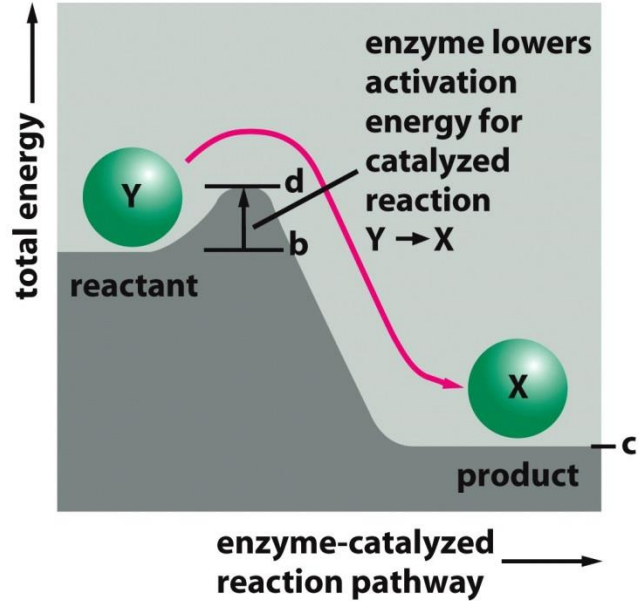


Figure 2-44b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

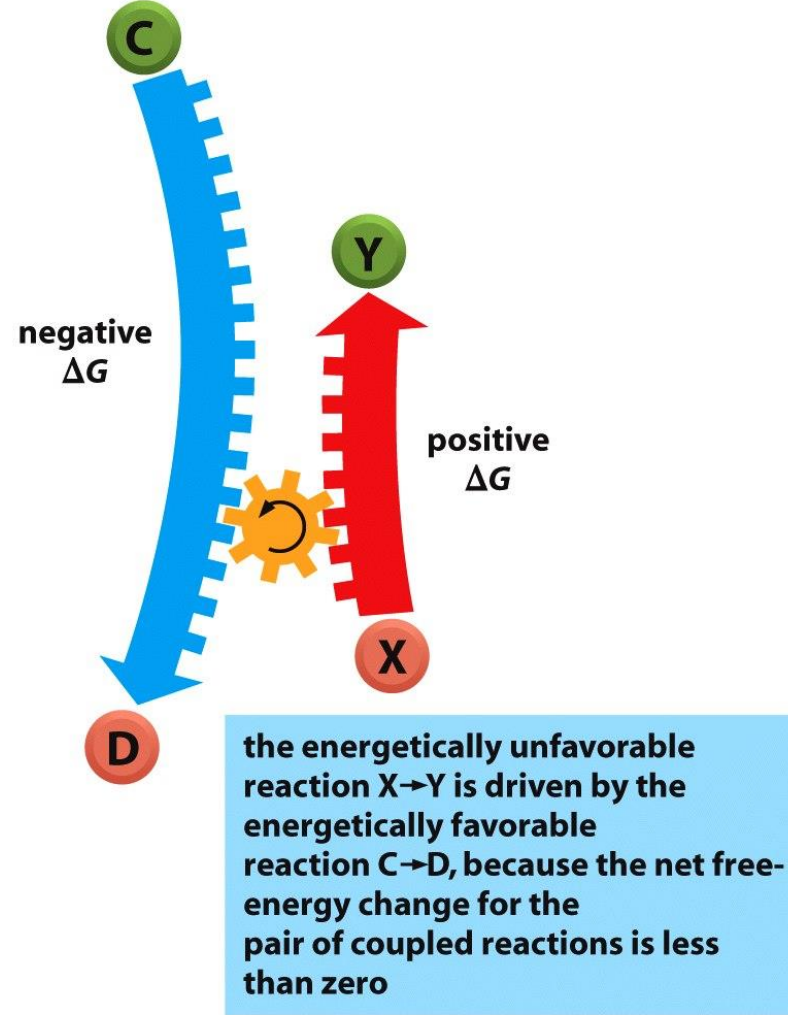
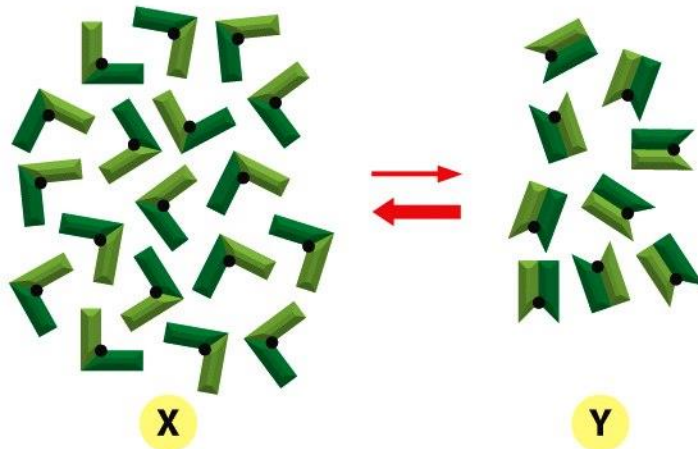


Figure 2-51 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

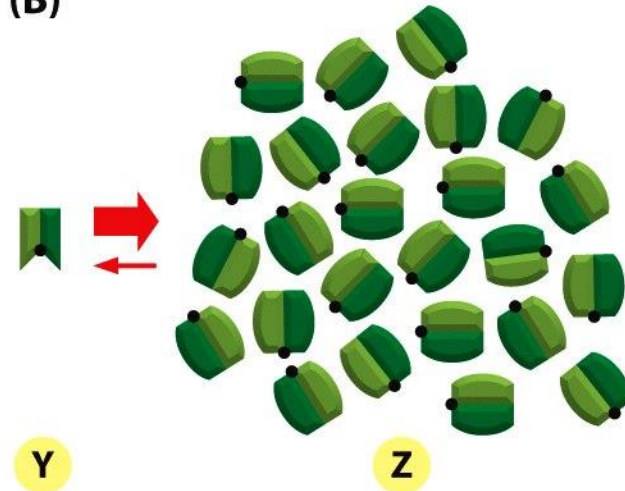
ΔG は反応物の濃度によって変わる

(A)



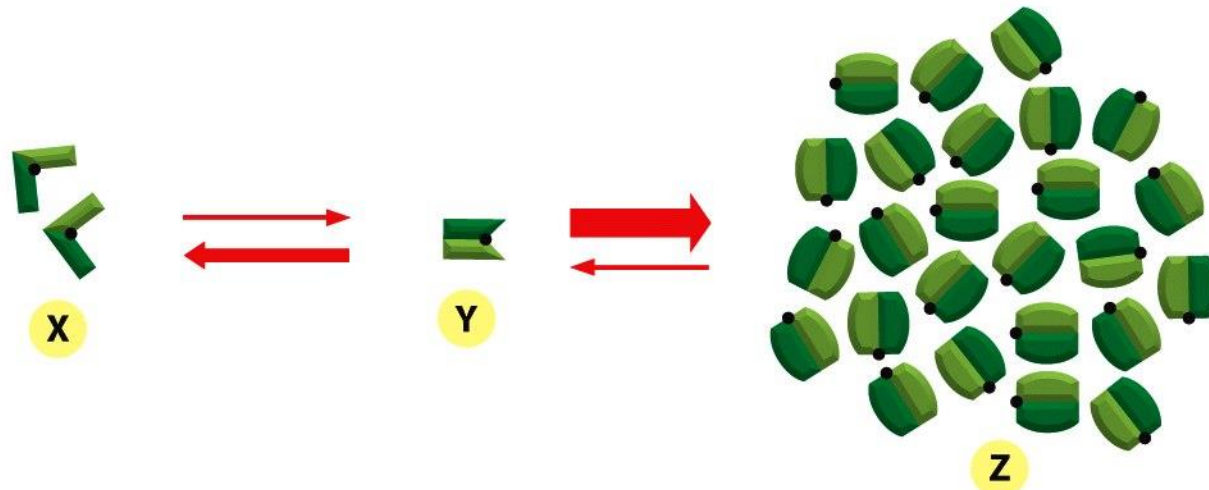
equilibrium point for
 $X \rightarrow Y$ reaction alone

(B)



equilibrium point for
 $Y \rightarrow Z$ reaction alone

(C)



equilibrium point for sequential reactions $X \rightarrow Y \rightarrow Z$

活性型運搬体 (activated carrier)は生合成に不可欠

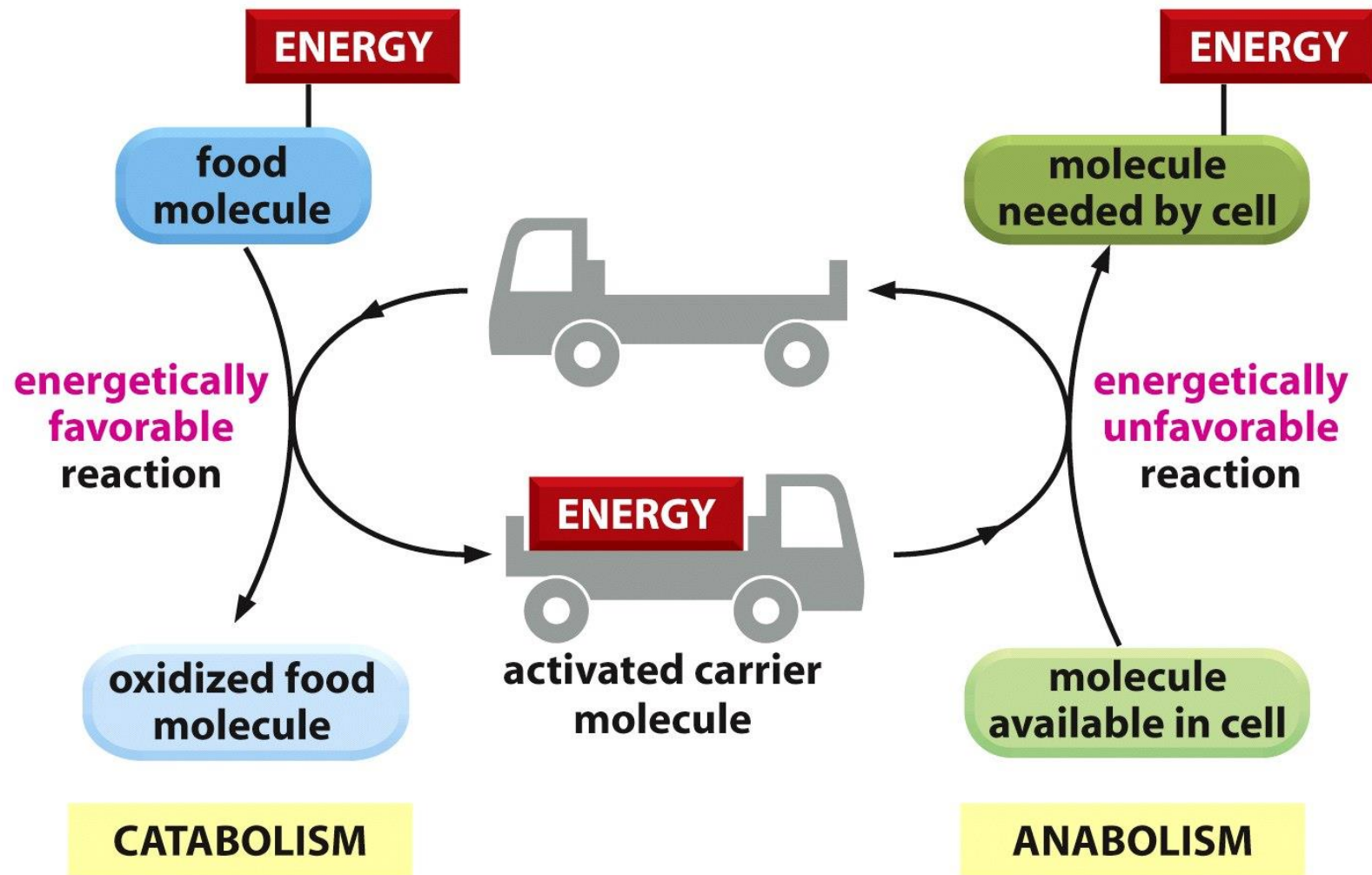
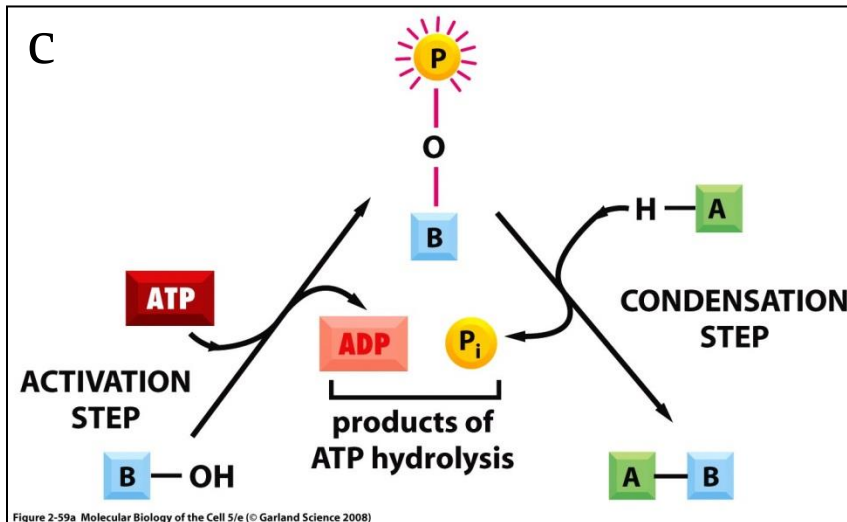
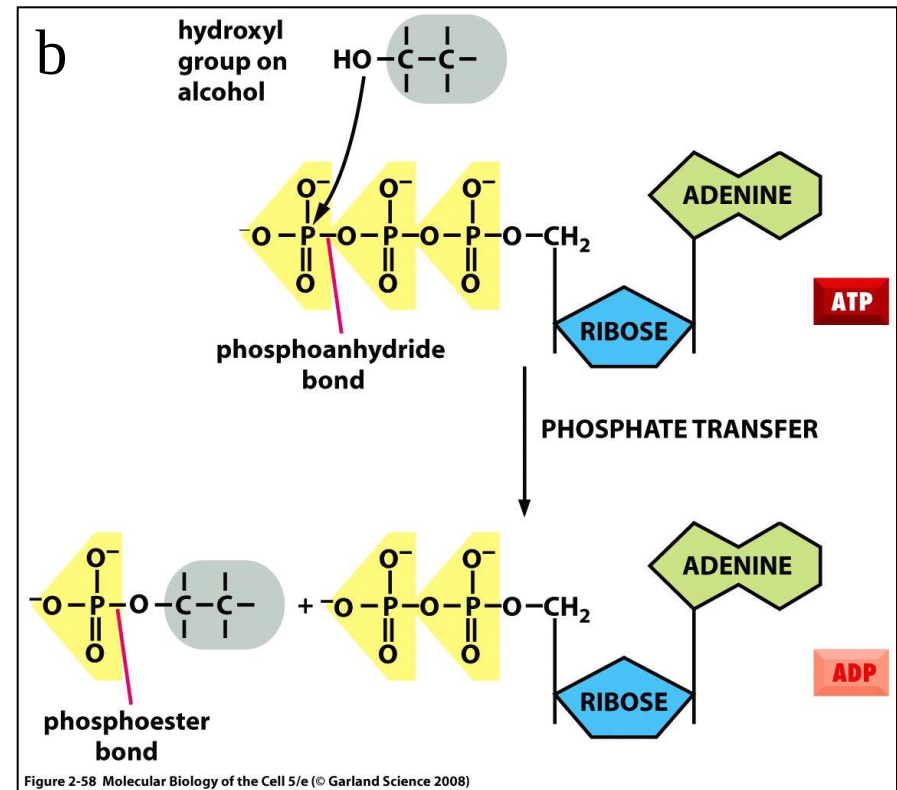
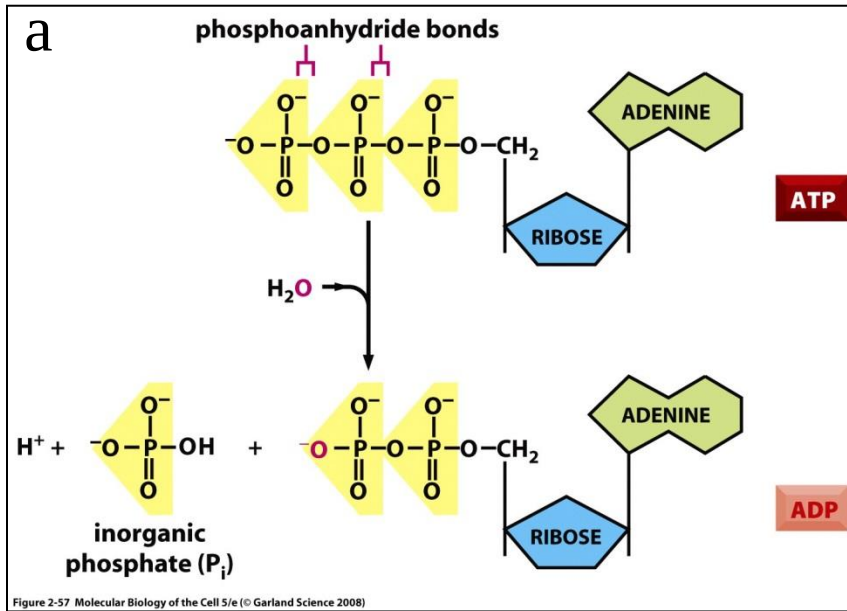


Figure 2-55 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

活性型運搬体	高エネルギー結合基
ATP	リン酸基
NADH, NADPH, FADH ₂	電子と水素
アセチルCoA	アセチル基
カルボキシル化ビオチン	カルボキシル基
5-アデノシルメチオニン	メチル基
ウリジン二リン酸グルコース	グルコース

ATPの加水分解は高エネルギーを生じる



a: ATPの高エネルギーリン酸結合の加水分解は11あるいは13 kcal/moleのエネルギーを生じる。

b: ATPの高エネルギーリン酸結合は高エネルギーリン酸エステル結合に転移する。

c: エネルギー的に困難な反応はATPの加水分解により生じた高エネルギー中間産物を介して行われる。

ATPの加水分解に共役したグルタミンの合成反応

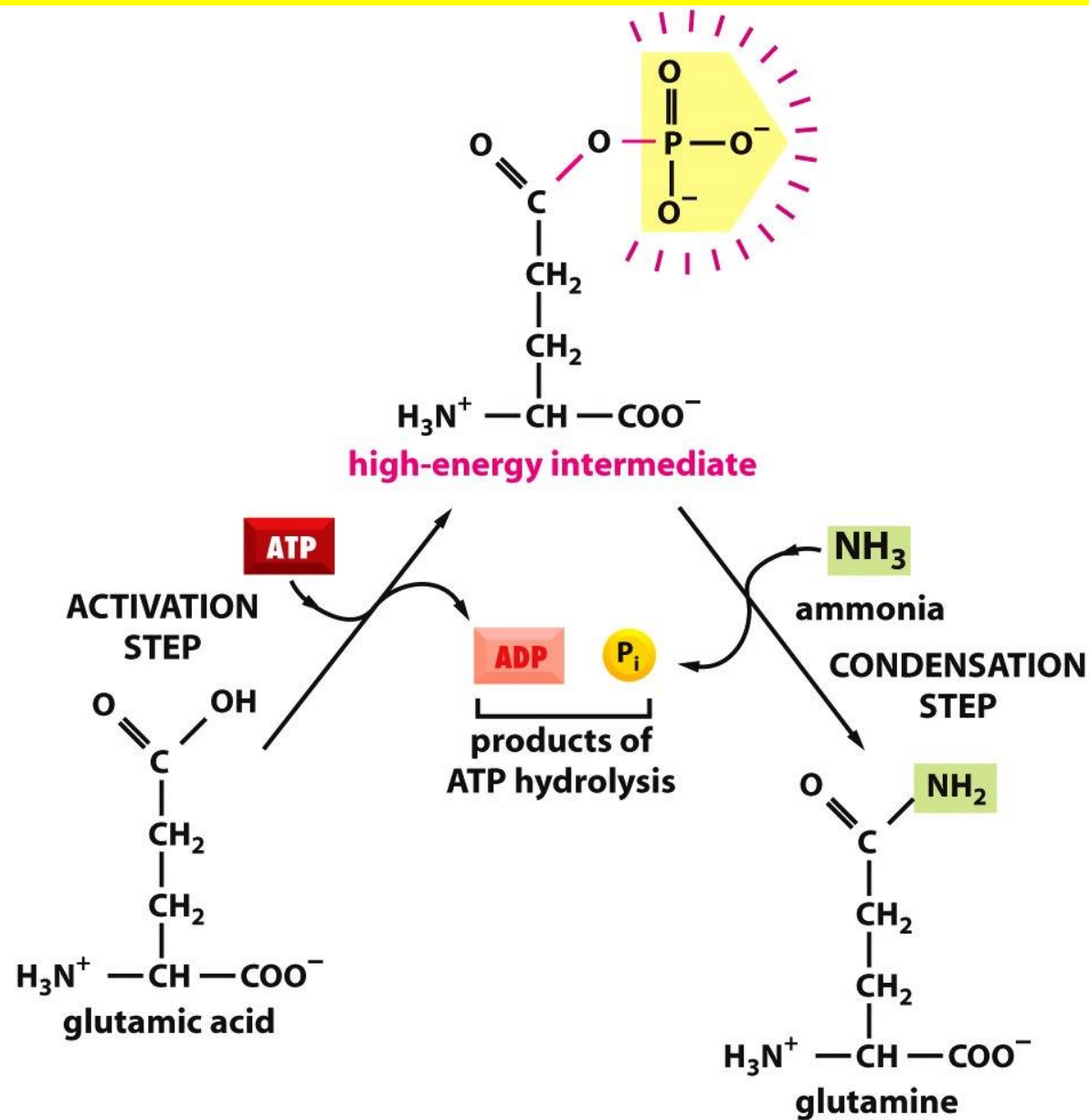
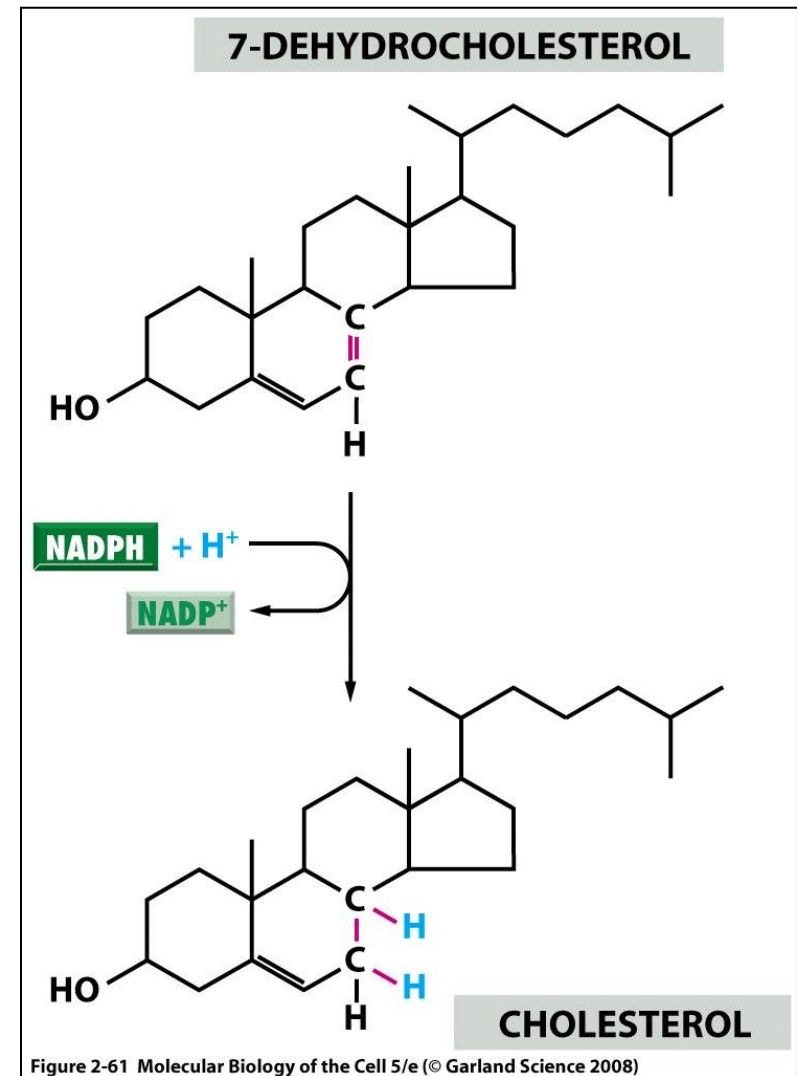
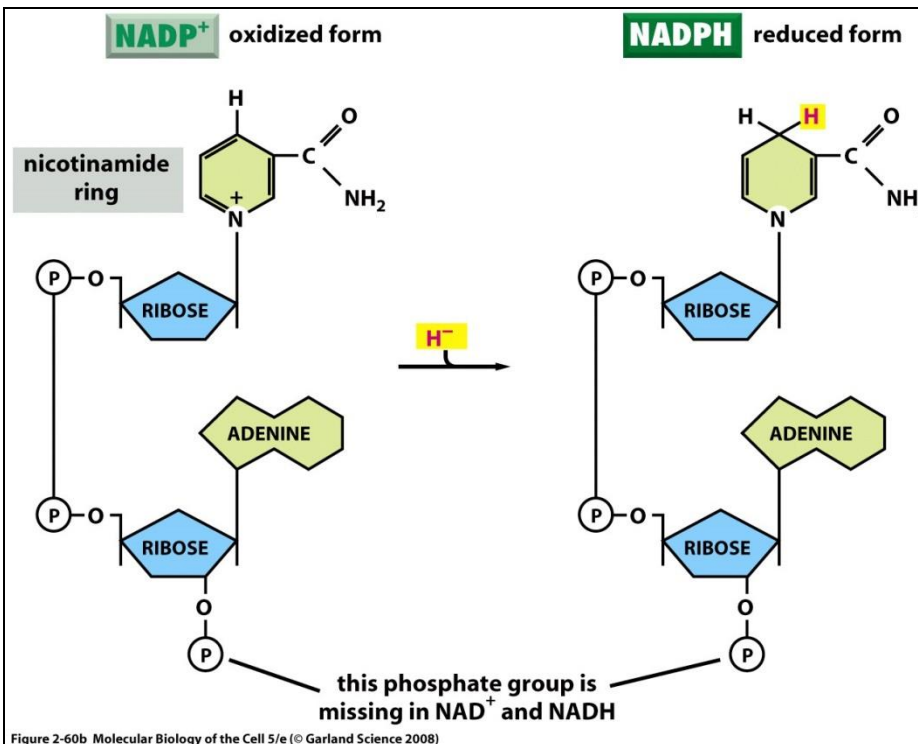
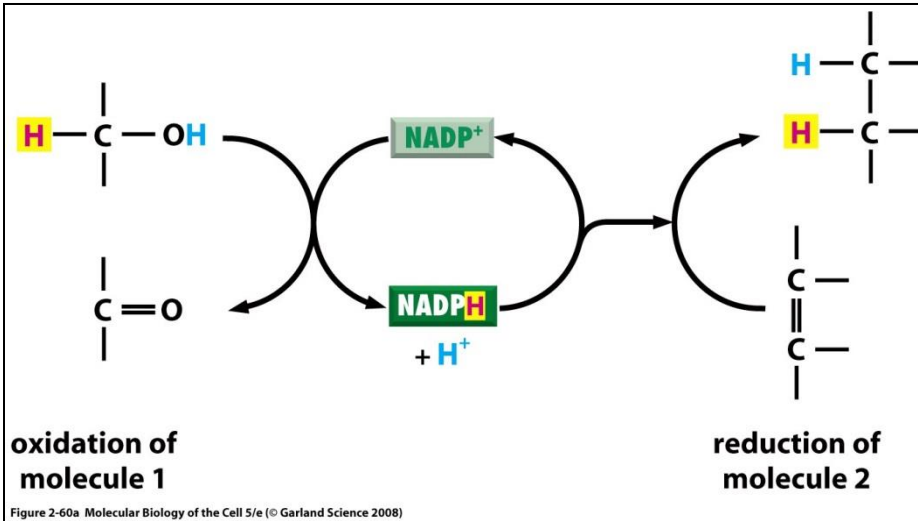


Figure 2-59b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

NADP: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate



NADPHは電子伝達のキャリア分子として高エネルギー水素を結合した還元剤として働く

Acetyl CoAの加水分解は高エネルギーを生じる

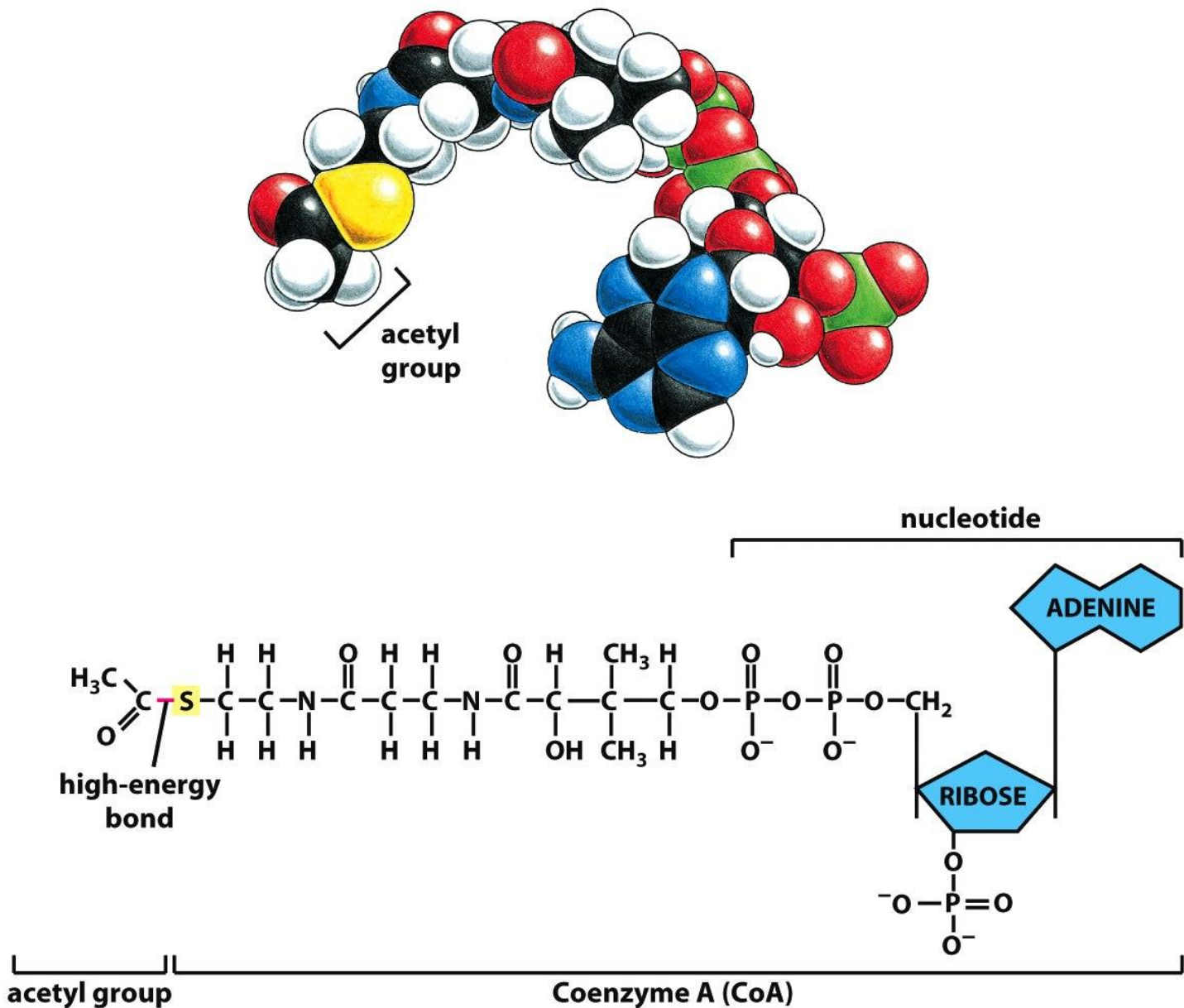


Figure 2-62 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

カルボキシル基の転移は高エネルギー中間産物を介してなされる

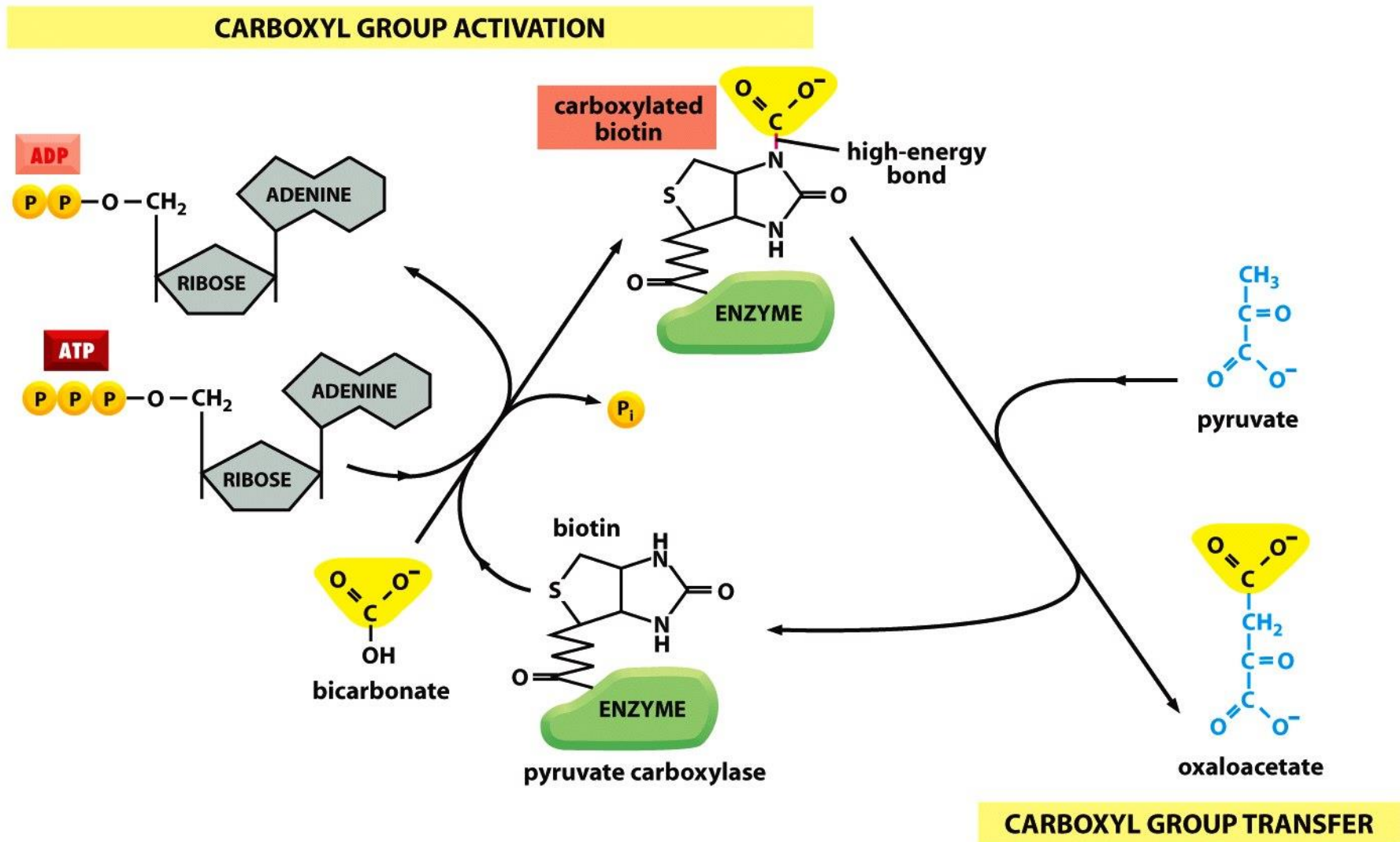


Figure 2-63 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

縮合 condensation

水分子を失い, 2つの分子が結合: 生体高分子の合成の基本反応

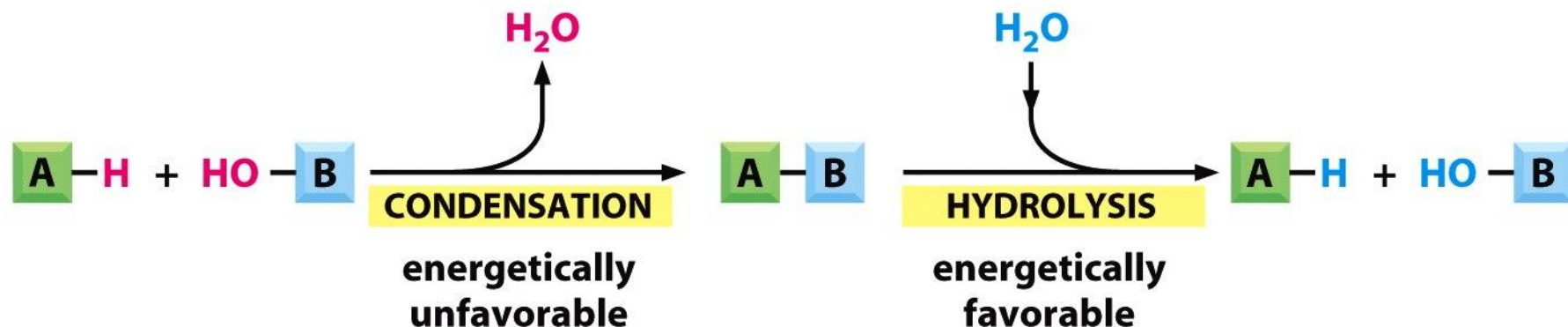


Figure 2-64 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

加水分解 hydrolysis
縮合の逆反応

多糖体, タンパク, 核酸などの生体高分子は縮合により合成される

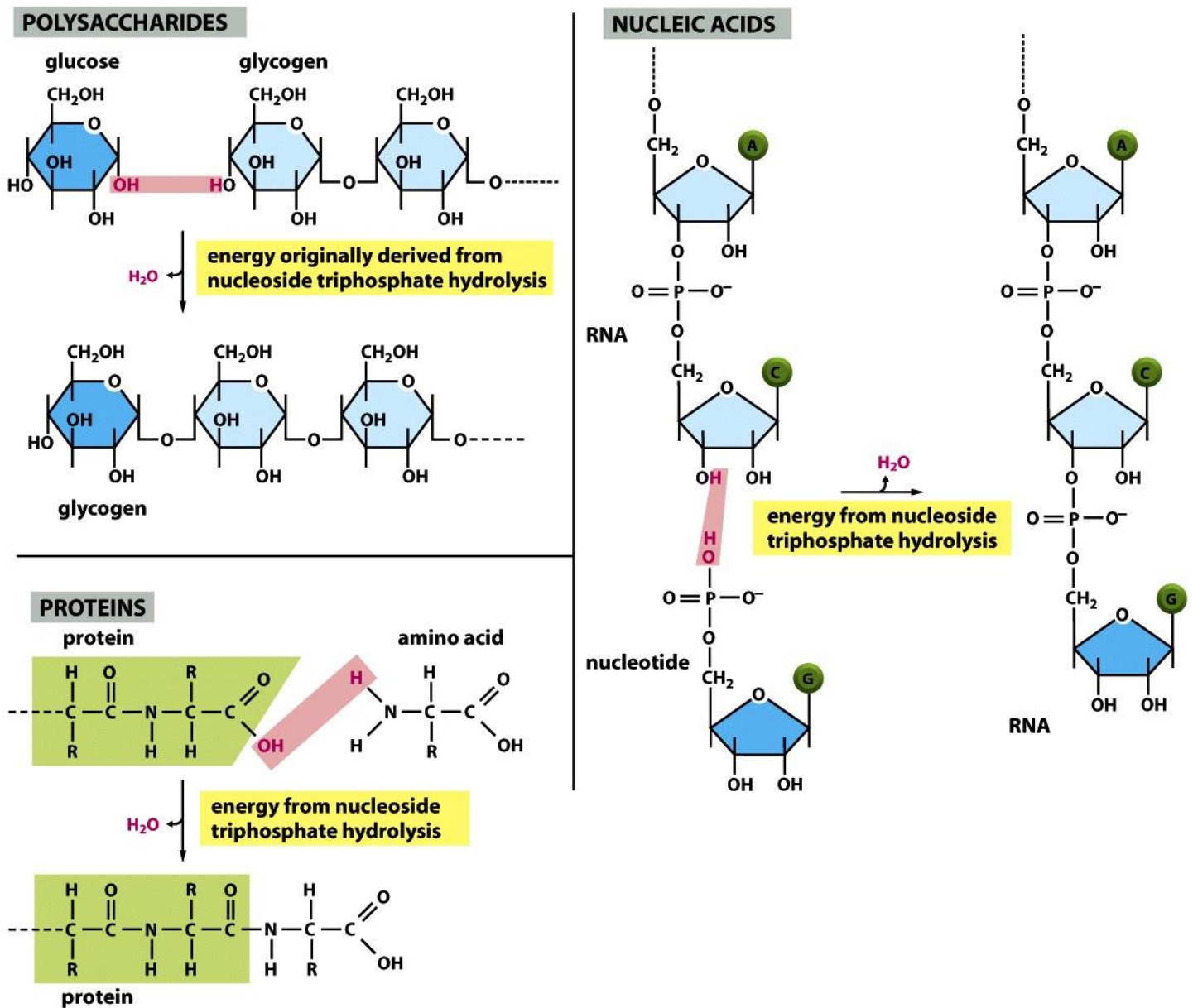


Figure 2-65 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

糖の酸化: 生体での反応と試験管内での反応

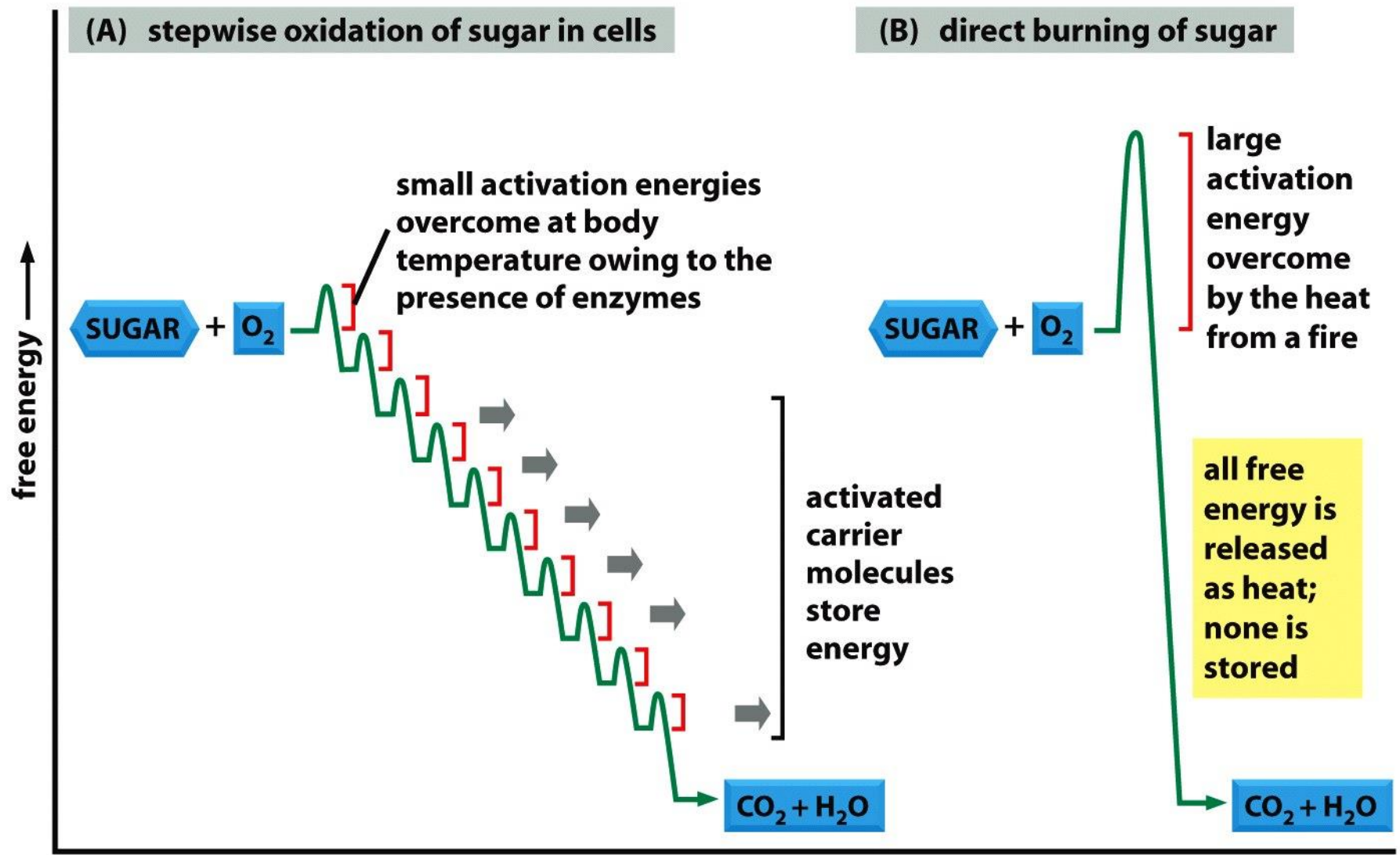


Figure 2-69 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

B エネルギーの獲得

- 細胞は糖の酸化によりエネルギーを獲得する.
- そのステップは1) 解糖系, 2) クエン酸回路, 3) 酸化リン酸化からなる.
- この結果, エネルギーはATPならびにNADHとして蓄えられる.

細胞は常にATPを産生し続けている

- ATPは細胞共通のエネルギー通貨
- ATPを1分間に数百万分子合成
- ATP合成なしでは細胞は1分しか活動できない
- 常に細胞ではATPを合成している



- エネルギーは食物分子の化学結合エネルギーに存在する.
- 食物は消化により小分子に分解される
 - 多糖 ➡ グルコースなど これが主体
 - タンパク質 ➡ アミノ酸
 - 脂肪 ➡ 脂肪酸, グリセロール

結合の種類	結合長(nm)	結合強度 (kcal/mol)	
		真空中	水中
共有結合	0.15	90	90
イオン結合	0.25	80	3
水素結合	0.30	4	1
ファンデルワールス引力による結合	0.35	0.1	0.1

グルコースなどの単純な糖類

1. 細胞質に入り解糖系でピルビン酸に変化
2. これがミトコンドリアのマトリックス内のクエン酸回路に取り込まれてNADPHを産生,
3. これをもとに酸化リン酸化によりATPを産生する

様々な高エネルギーリン酸結合

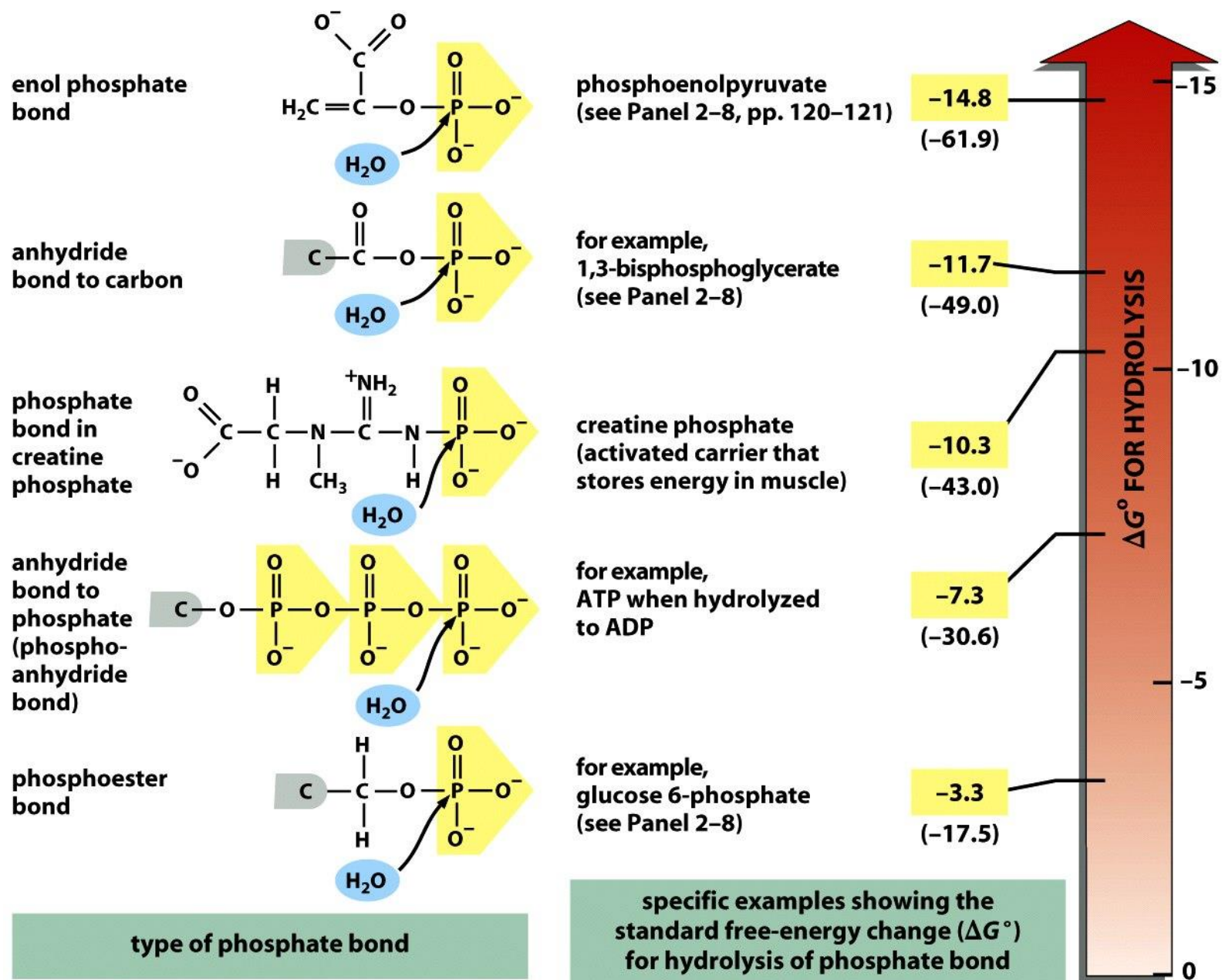


Figure 2-74 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

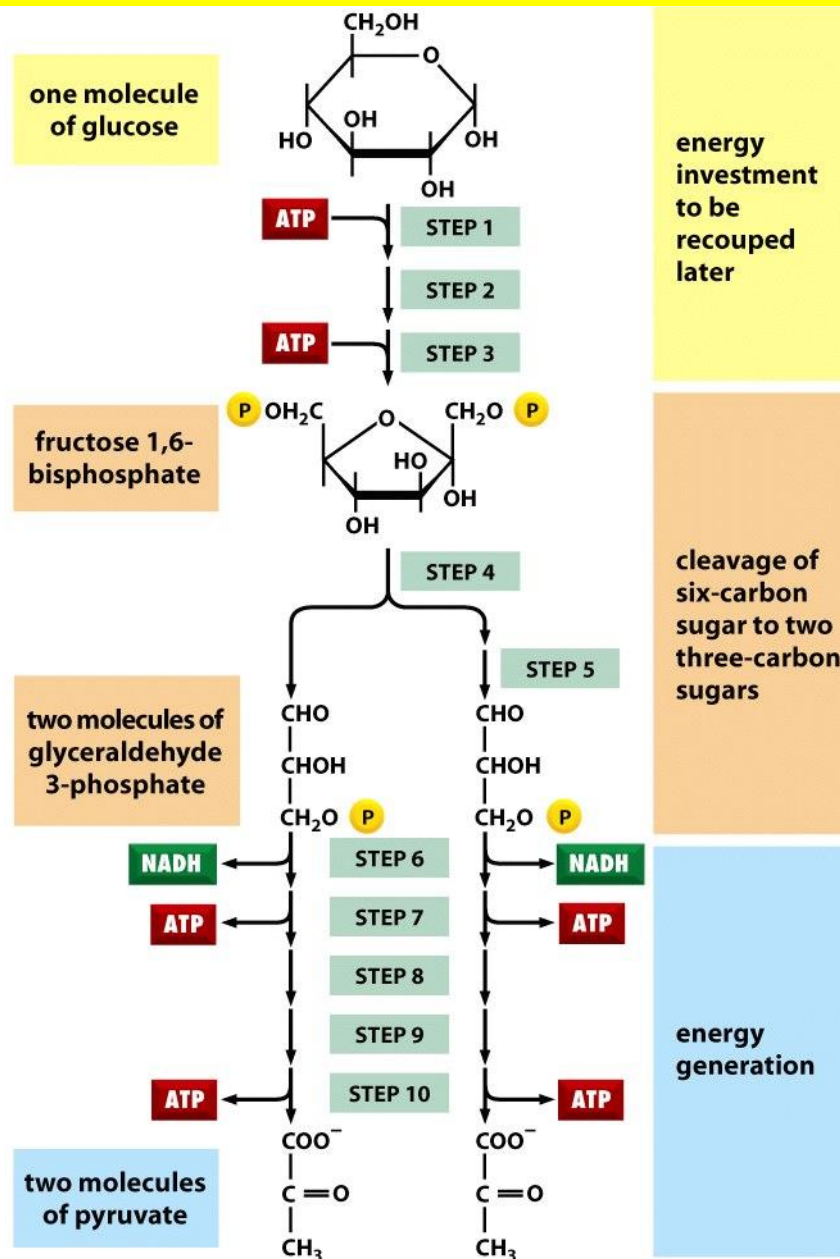
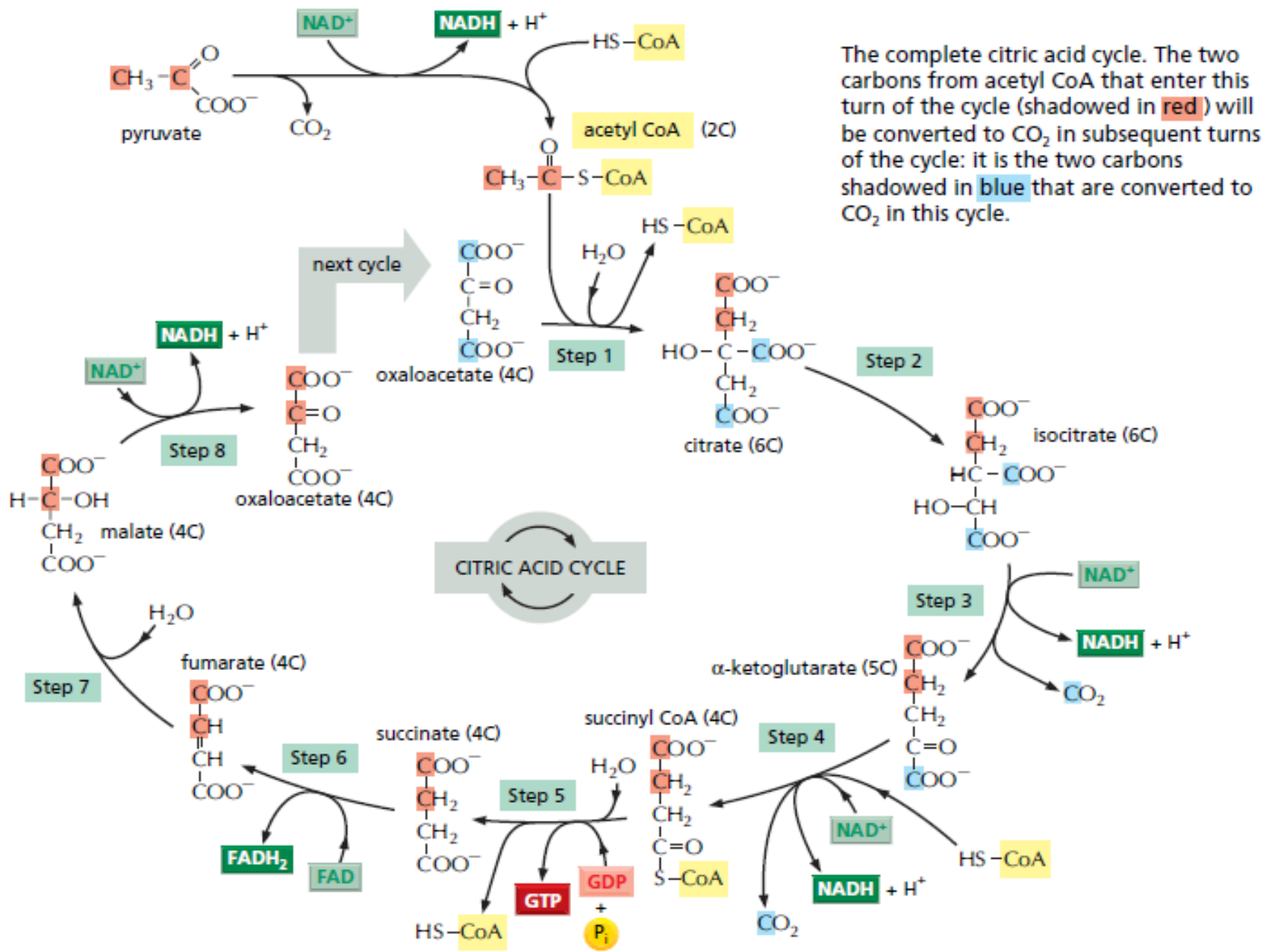


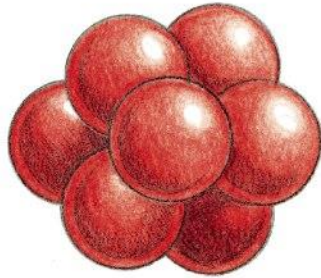
Figure 2-70 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

クエン酸回路

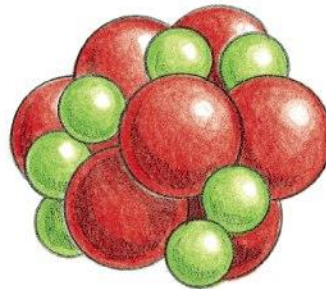


Pyruvate decarboxylase は酵素複合体を形成する

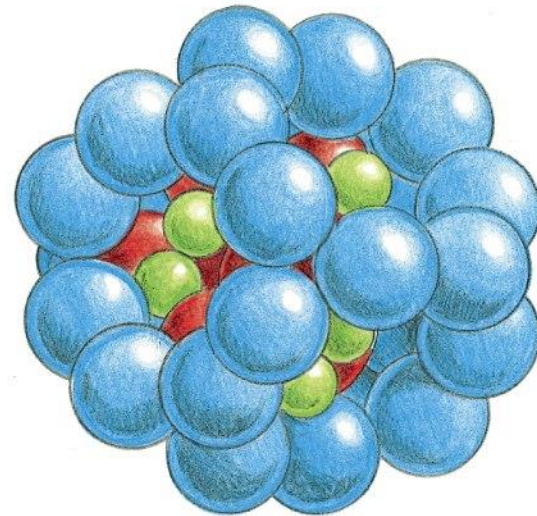
8 trimers of
lipoamide reductase-
transacetylase



+6 dimers of
dihydrolipoyl
dehydrogenase



+12 dimers of
pyruvate decarboxylase



(A)

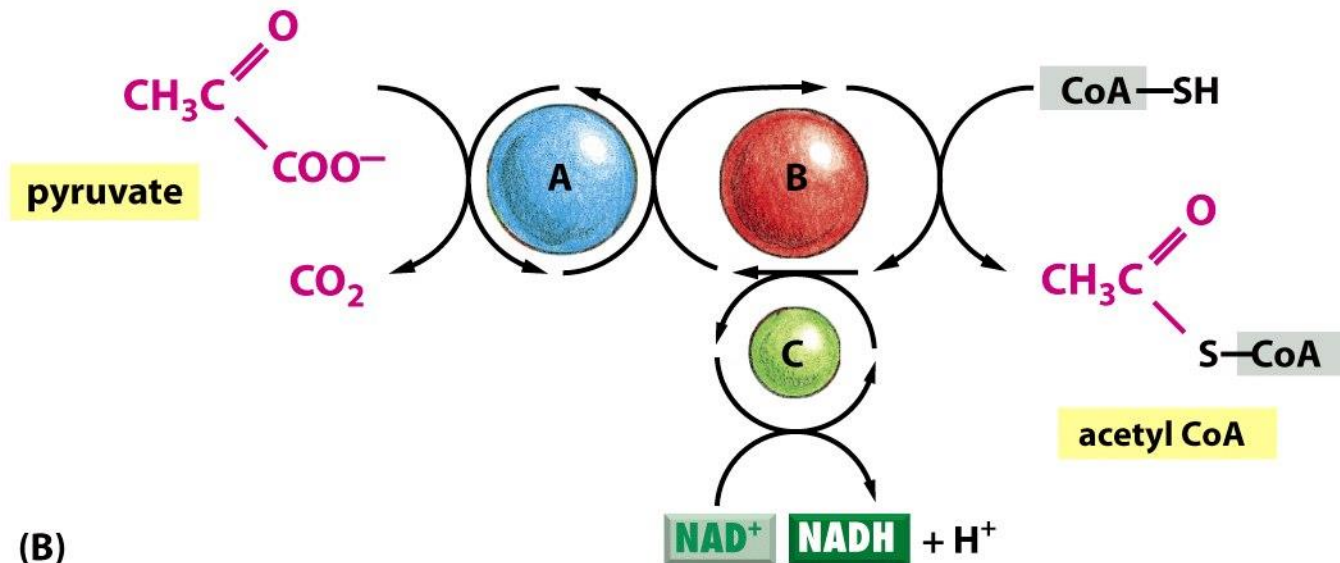


Figure 2-79 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

電子伝達系による酸化的リン酸化

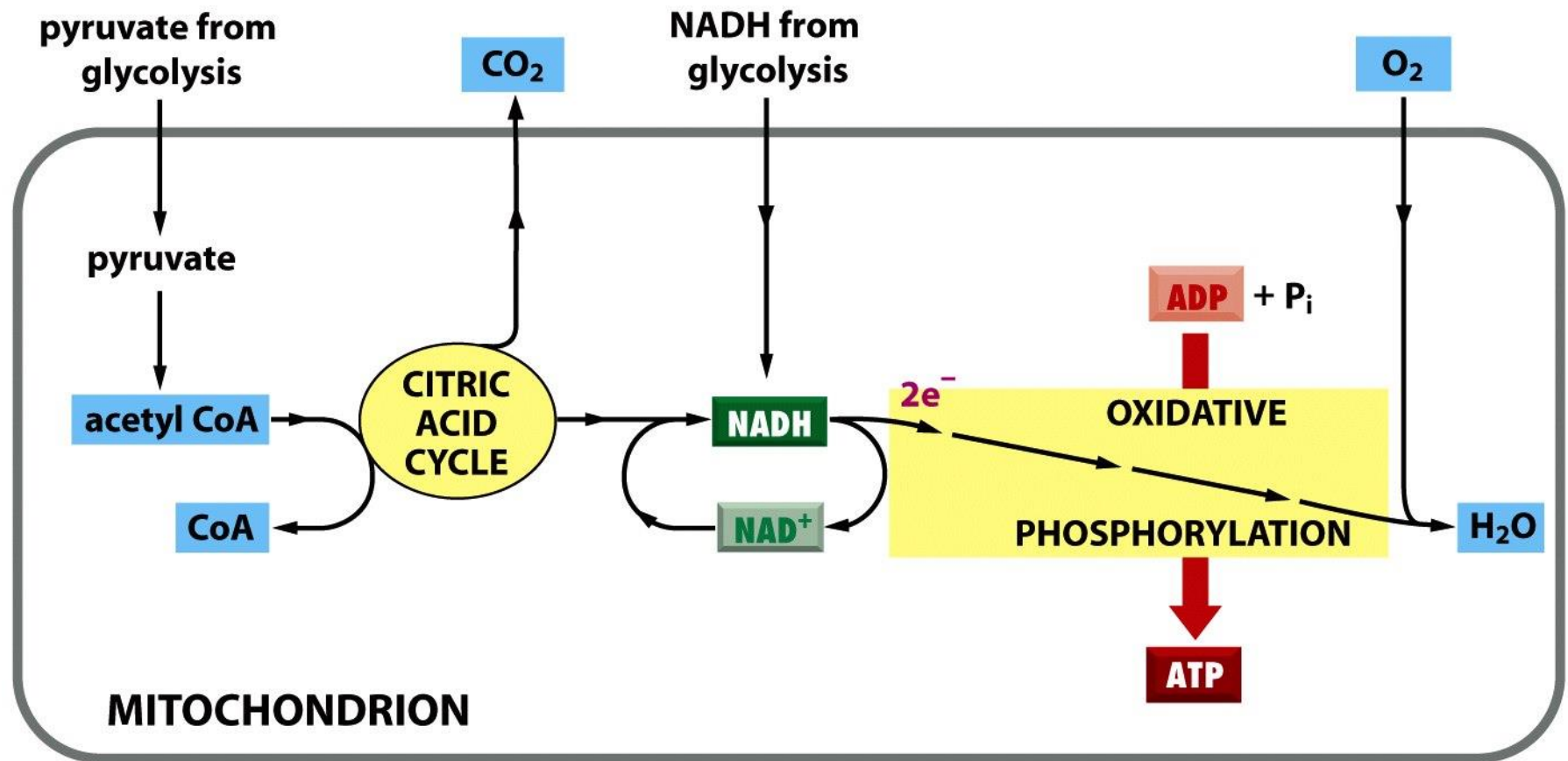


Figure 2-86 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



酸素を利用できない環境では嫌氣的解糖すなわち
発酵が行われる
ヒトでは乳酸発酵

他には酵母などによるエタノール発酵
メタン産生菌などによるメタン発酵など

葉緑体とミトコンドリア:還元と酸化

植物細胞ではATP存在下で葉緑体で炭素を固定し糖を作り、ミトコンドリアでそれを酸化しATPを生み出す

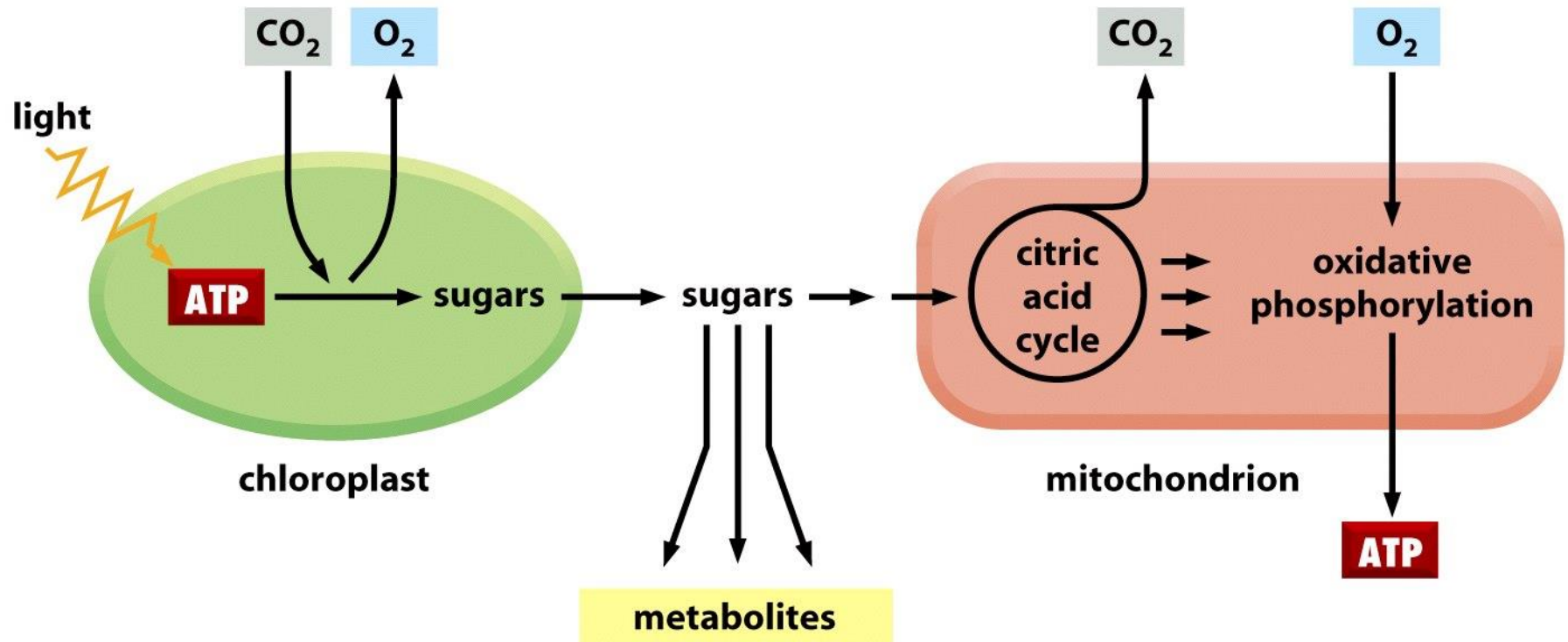


Figure 2-76 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

解糖系とクエン酸回路: 様々な生体前駆物質の産生

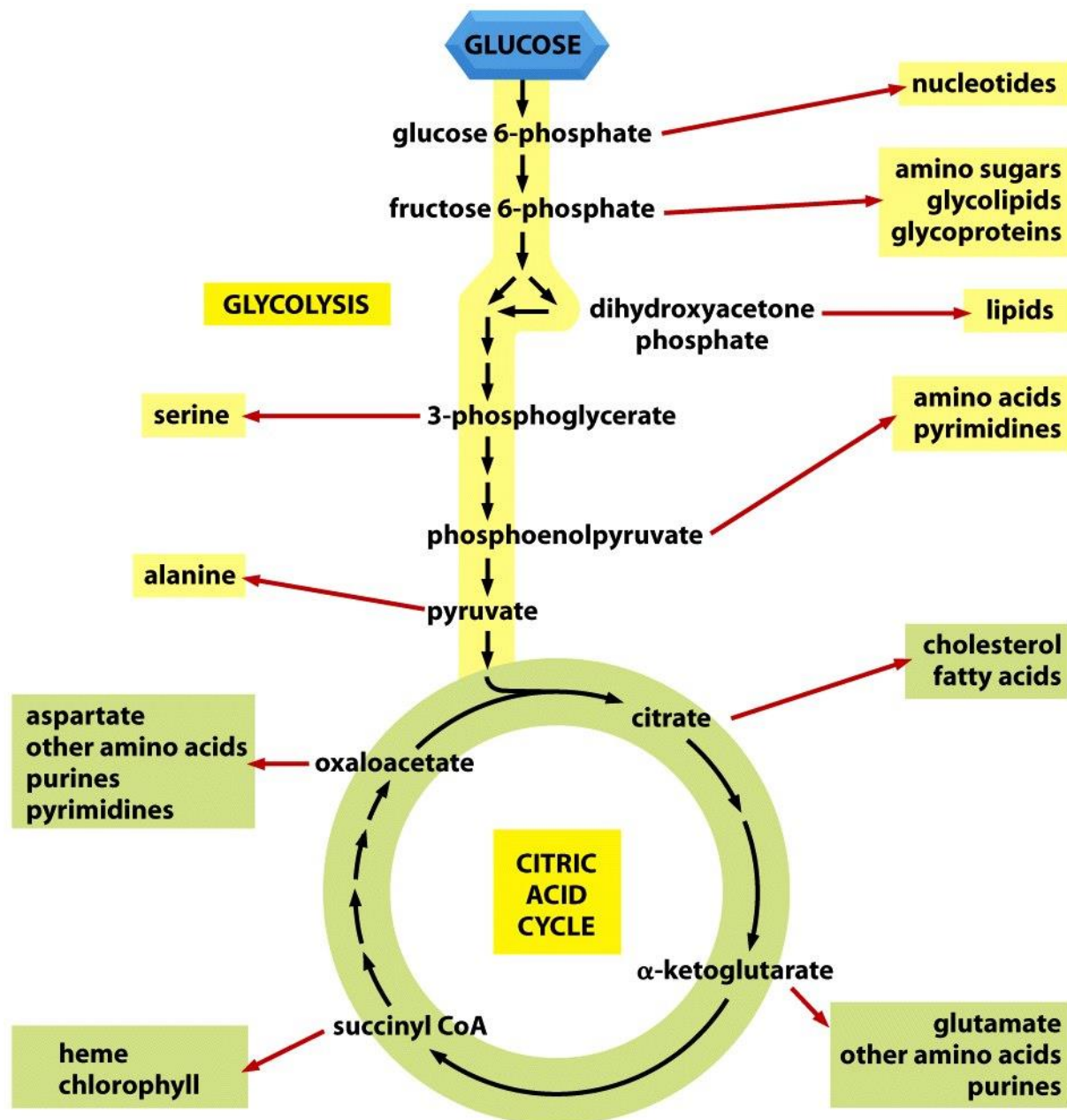
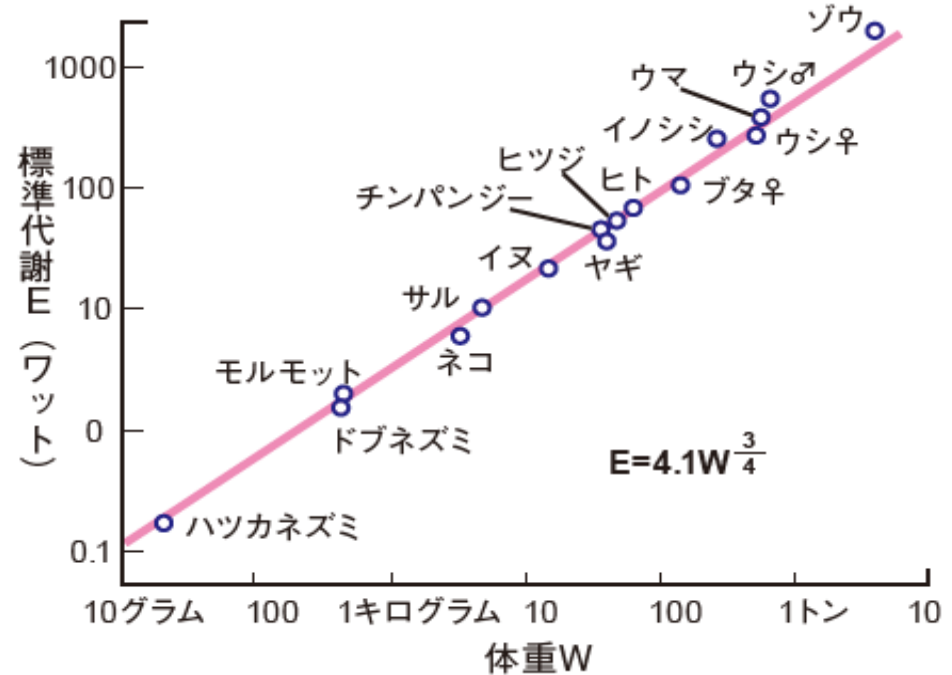
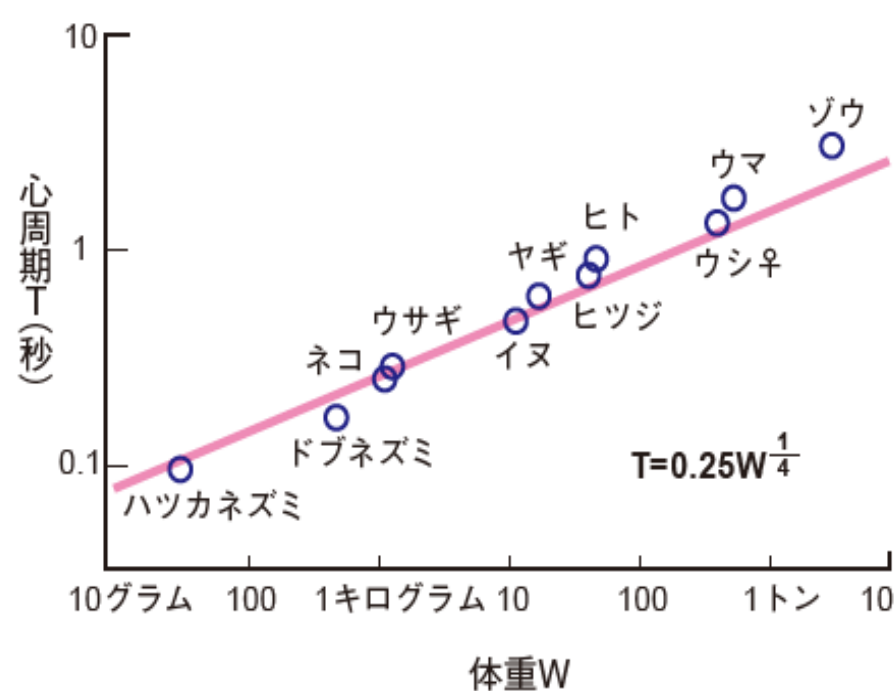


Figure 2-84 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

エネルギー消費の比較から見えるもの

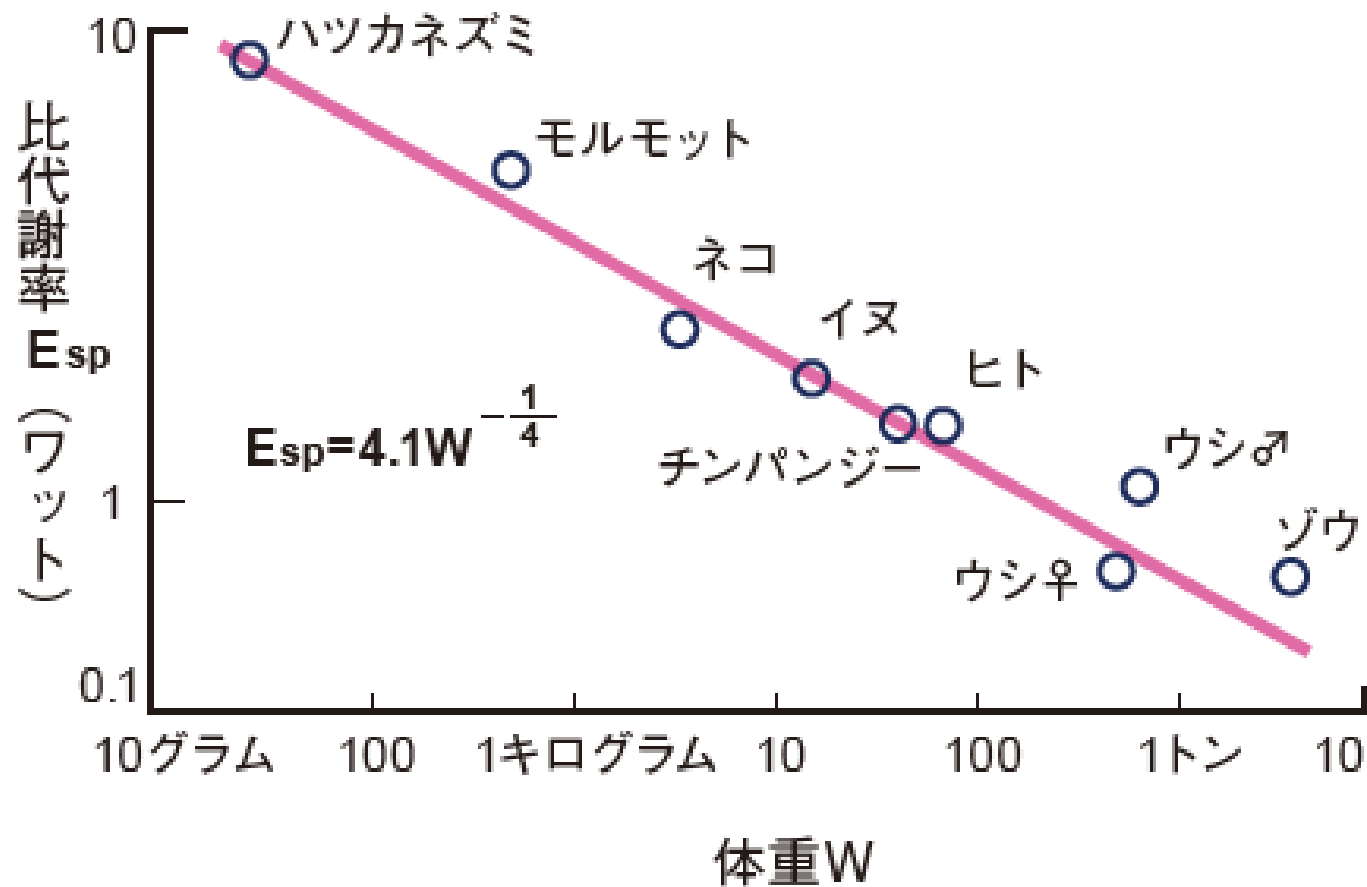


心周期は体重の $1/4$ 乗に比例して長くなる

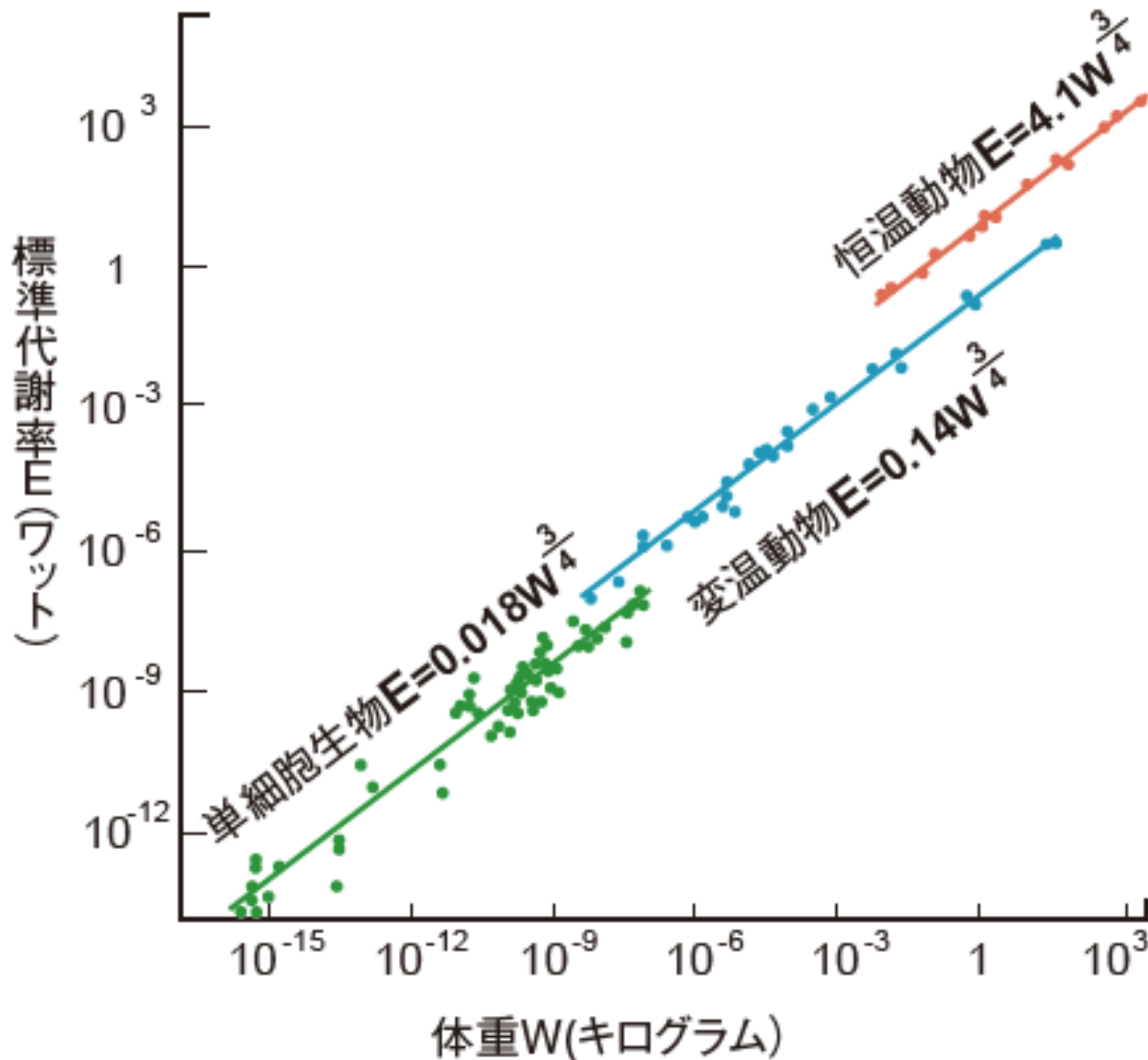
体重あたりのエネルギー消費量(比代謝率)は体重の $1/4$ 乗に反比例して減少する

本川 達雄

比代謝率(体重1kgあたりの標準代謝率)と体重の関係



エネルギー消費量はどの動物でも体重の $3/4$ 乗に比例する



出所：Wilkie, 1977 をもとに描く

心拍周期を生物的時間の単位すると見えてくるもの

1回の肺の動きは心臓4.5拍分

血液の循環時間は84拍、懐胎期間は2,300万拍、性的に成熟するまでの時間は9,500万拍、そして寿命は15億拍。

心拍周期を単位とする「生物時間」を想定しよう。

心拍周期は体重の $1/4$ 乗に正比例

比代謝率は体重の $1/4$ 乗に反比例

ゆえに心拍周期(生物時間)と比代謝率とは反比例

心拍周期に比代謝率(安静時の)を掛けると、答えは1ジュール。

すなわち心臓が1回ドキンと打つ間に1キログラムの組織が使うエネルギーは1ジュール

すると「時間の進む速さは比代謝率に比例する」ことになります。つまり動物の体の中では「エネルギーを使えば使うほど時間は速く進んでいく」のです。

ヒトのエネルギー消費:個人の消費は社会的見地から考えるべき

- 実際のヒトでは食事摂取量は121ワット(平均的サラリーマン)です。現代人はこの他に、石油や石炭などから得たエネルギーを大量に使っています。(日本国民1人あたり5,450ワット(2002年))
- 合計すると現代日本人のエネルギー消費量は5,571ワット。
- この値から社会人としての「標準代謝率」を求めると、標準代謝率は1日に使うエネルギーの半分ですから、 $5,571/2=2,786$ 。これはヒトとしての標準代謝率(73.3ワット)の38倍に当たります。
- **現代日本人は、体が使う分のなんと40倍近くのエネルギーを使っているのです。**
- 人類がエネルギーを多量に使うこと:体の外側の環境までもを一定にし、より高速でありながら安定して、正確で、予測可能な行動を実現することです。内外すべての環境の恒常化による、高速・高精度・高再現性の獲得と言ってもいいでしょう。私たち現代人は、恒温動物からさらに進んで「恒環境動物」になったともいえるでしょう。

ヒトのエネルギー消費は社会の発展とともに格段に増加した



注：ヒトの標準代謝率を基準にして、その何倍かで示してある。10倍を超したのは1961年

江戸時代までは、体以外にエネルギーを使うといっても、薪や炭それにちよつとの照明用の油くらいでした。明治初期でも同じです。明治10年代には体以外のエネルギー消費量は200ワット程度だったと推定されていますから、「社会人の標準代謝率」で言えばほんの2倍程度です。

明治も後半に入ると、薪や炭を抜いて石炭がエネルギー源のトップになり、エネルギー消費量は増えていきます。それでも戦後すぐまで、家庭用の燃料の半分は、まだ炭や薪でした。私たちが石炭や石油を大量に使うようになり、社会人の標準代謝率が10倍を超えたのは、昭和30年代以降です。

地球規模のエネルギーの無駄は熱力学的に愚かなこと

