

化学から見た体の骨、細胞の骨、 分子の骨

第113回 平成22年秋季

東京大学公開講座 ホネ

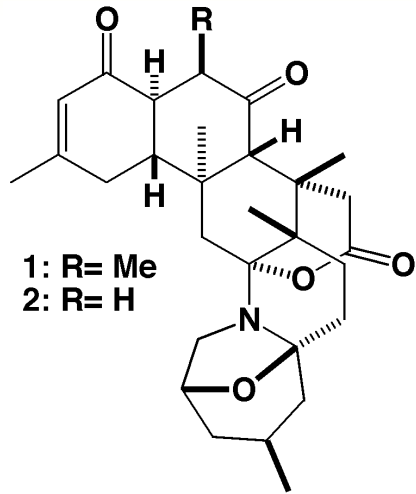
2010年11月6日(土)

理学系研究科 化学専攻 天然物化学研究室

橘 和夫

※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

ゾアンタミン類の抗骨粗鬆症作用機序



- 1: ゾアンタミン
- 2: ノルゾアンタミン

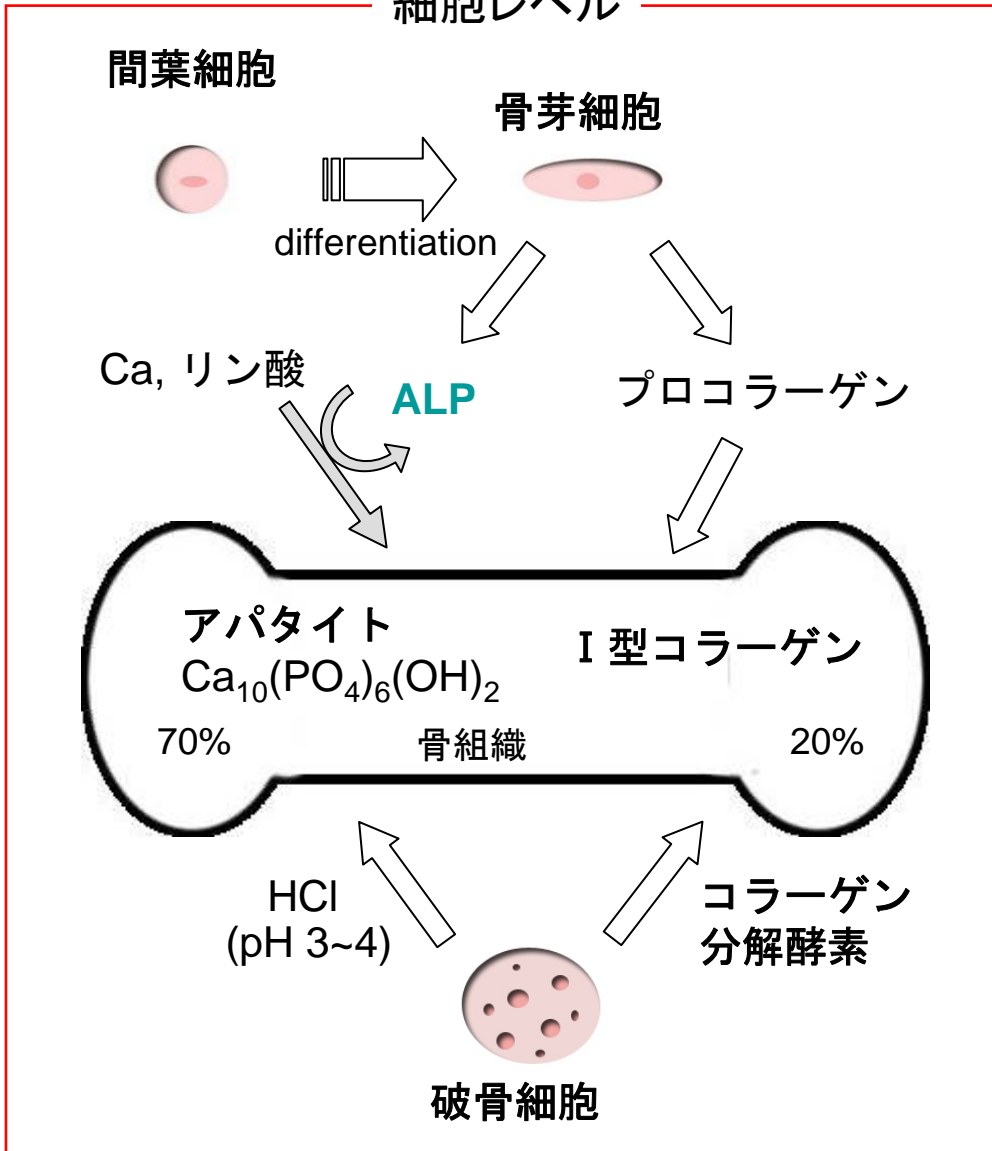


奄美大島産スナギンチャク *Zoanthus* sp.より単離・精製されたアルカロイド

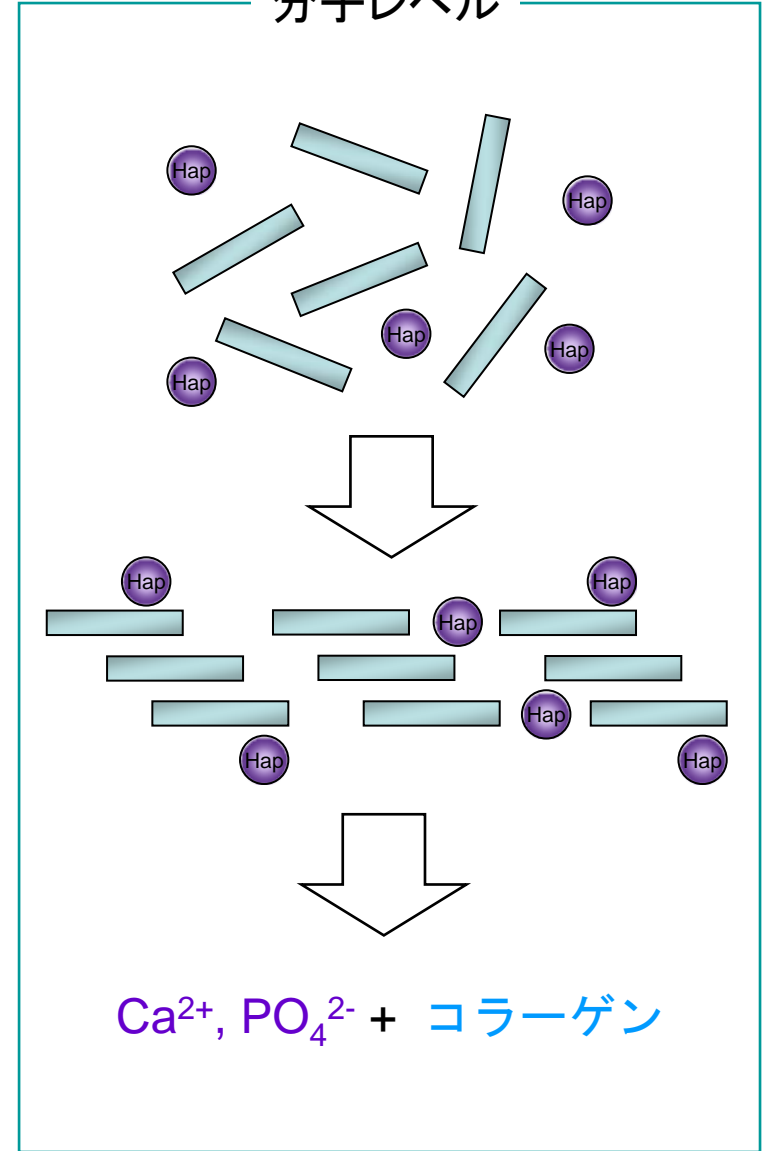
その塩酸塩は卵巣摘出マウスの骨重量と骨強度の減少を抑制する作用がある

骨代謝機構

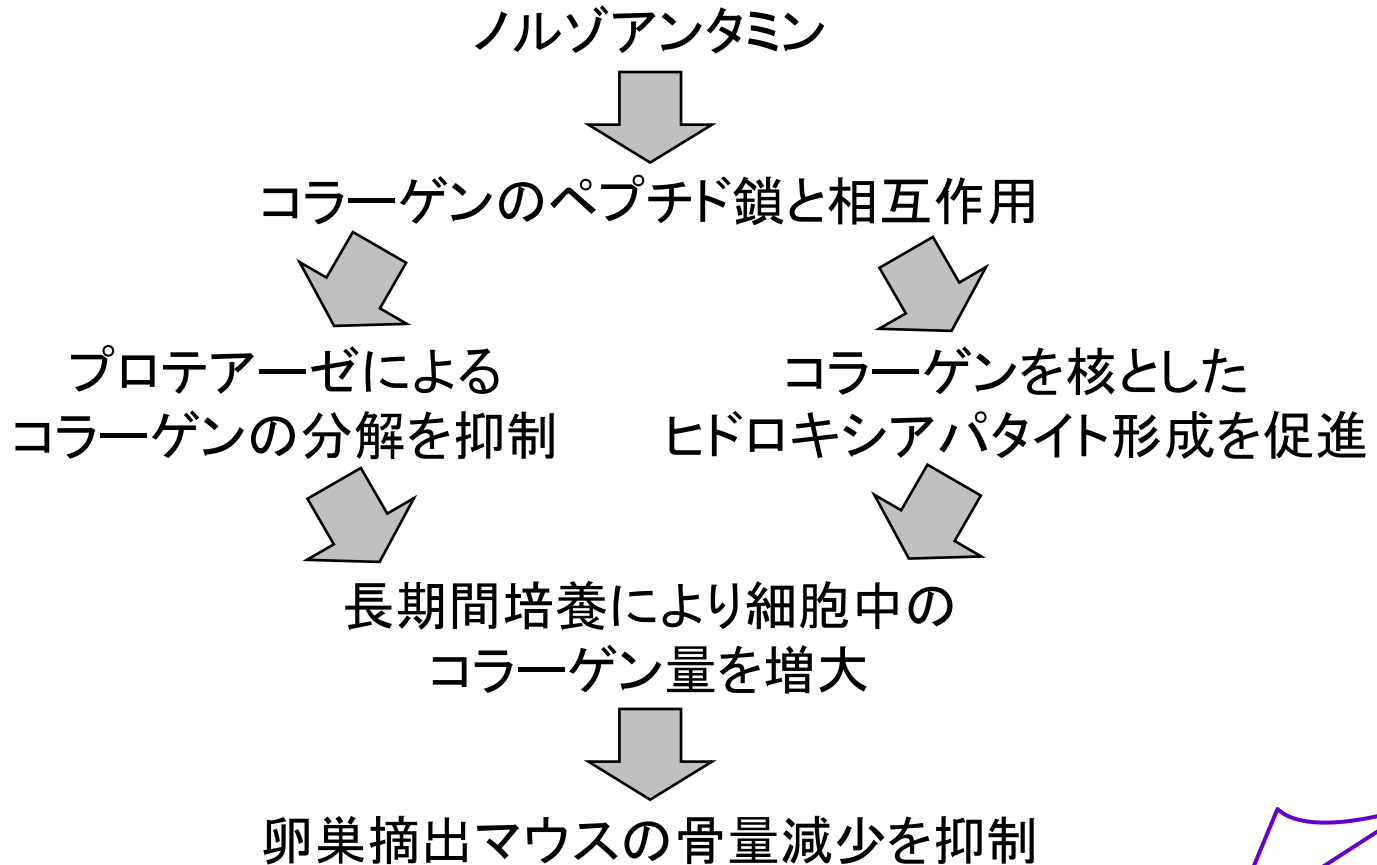
細胞レベル



分子レベル



結論



生物のつくる化学物質

エネルギー貯蔵 : デンプン、グリコーゲン、脂肪

骨格形態形成 :

細胞外	リン酸カルシウム、コラーゲン、プロテオグリカン、寒天
表皮	ケラチン、キチン、セルロース、リグニン
細胞壁	ペクチン、ペプチドグリカン、キチン
細胞膜	リン脂質、コレステロール、微小管タンパク質

物質運搬 : キャリアタンパク質、ヘモグロビン

化学反応 : 酵素、補酵素 (ビタミン)

情報保存、翻訳 : DNA \rightarrow mRNA \rightarrow タンパク質

情報伝達 :

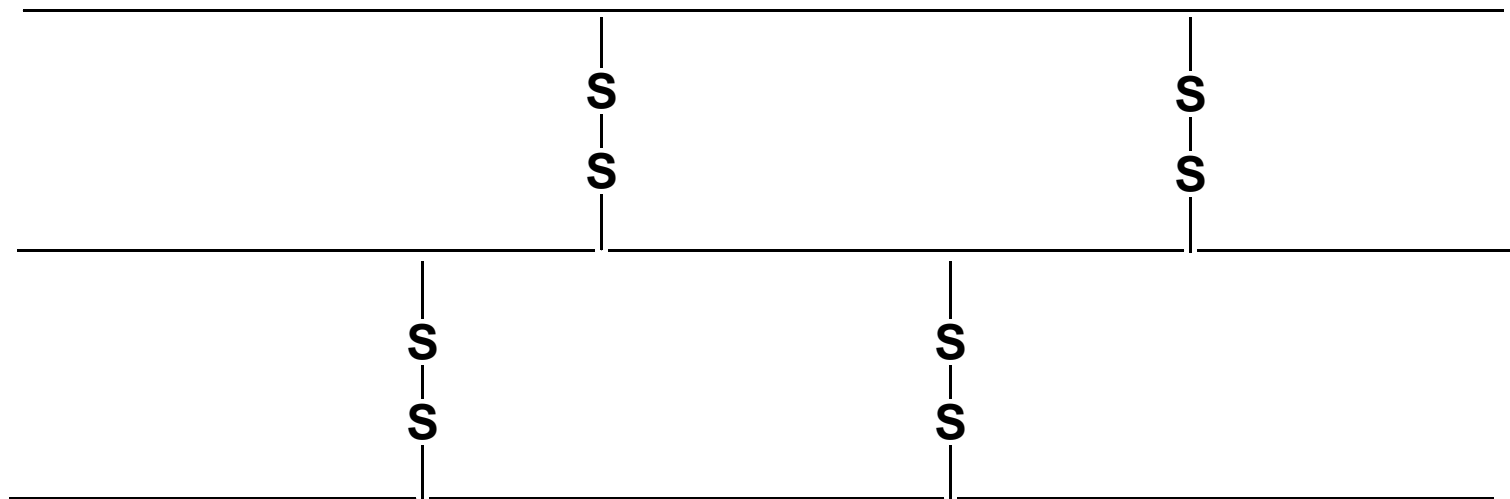
細胞内 cAMP、カルシウム、タンパク質リン酸化酵素、イノシトール3リン酸

細胞間 :

個体内 : 内分泌、傍分泌

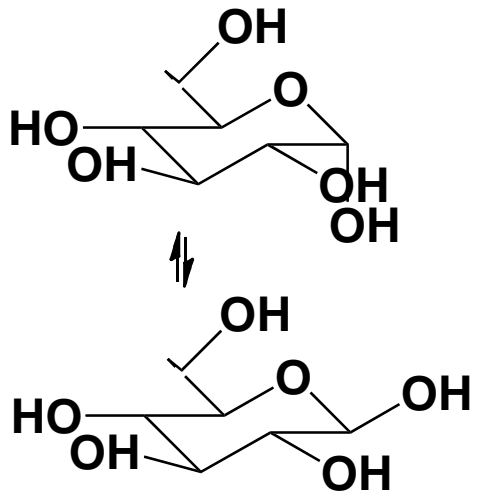
個体間 : 生態活性物質

異化排泄物

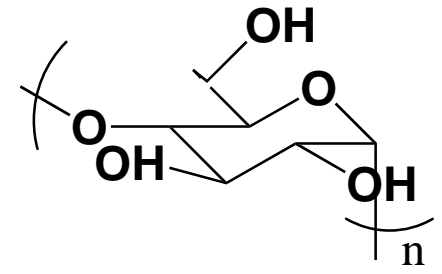
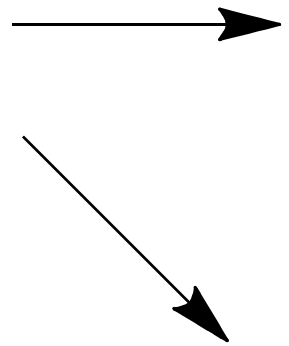


ケラチン

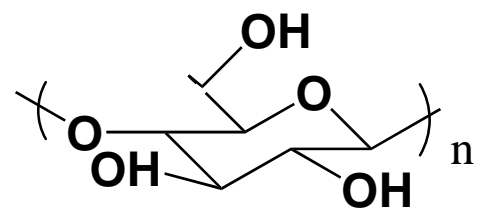
皮膚、爪、髪の毛、角、鱗



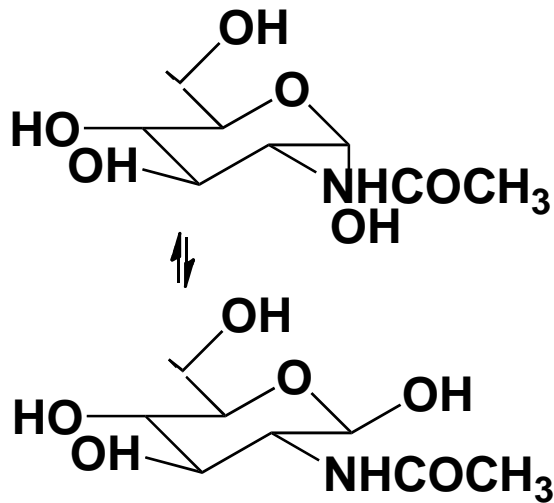
glucose
ブドウ糖



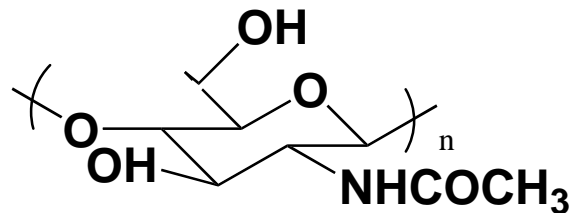
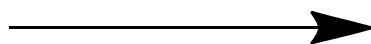
starch, glycogen
デンプン、グリコーゲン



cellulose
セルロース

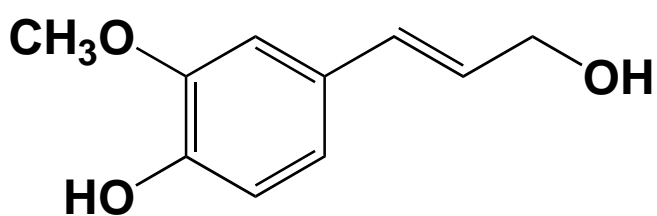


N-acetylglucosamine

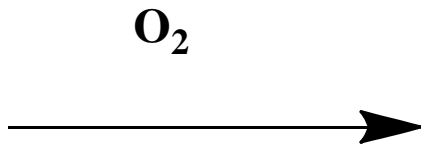


chitin

昆虫の表皮、カニの殻
カビの細胞膜



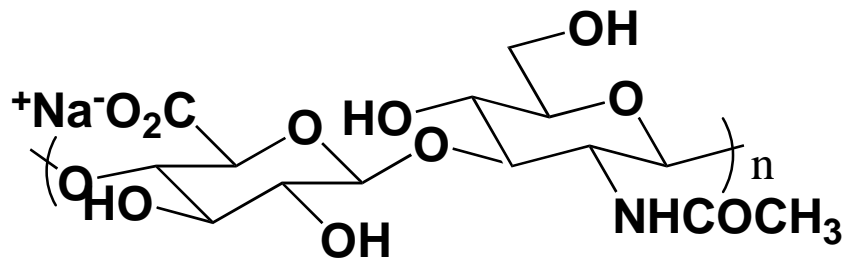
coniferyl alcohol



高分子化

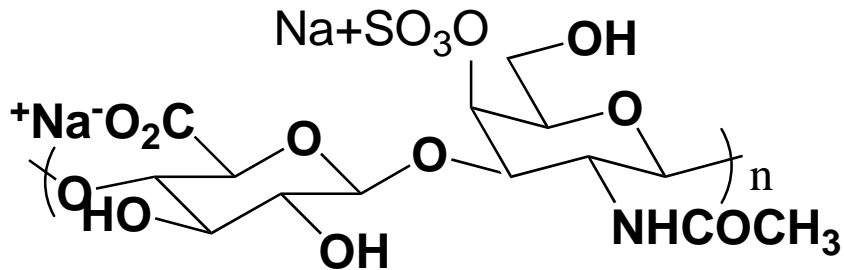
リグニン
(木質素)

樹皮



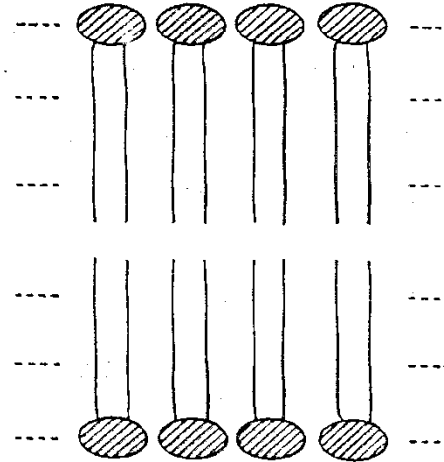
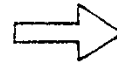
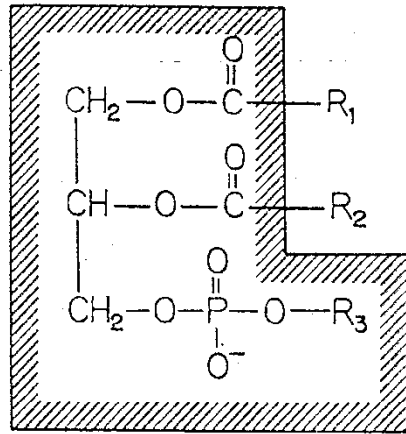
ヒアルロン酸

皮下組織、軟骨、筋肉、血管



コンドロイチン硫酸

軟骨、皮膚

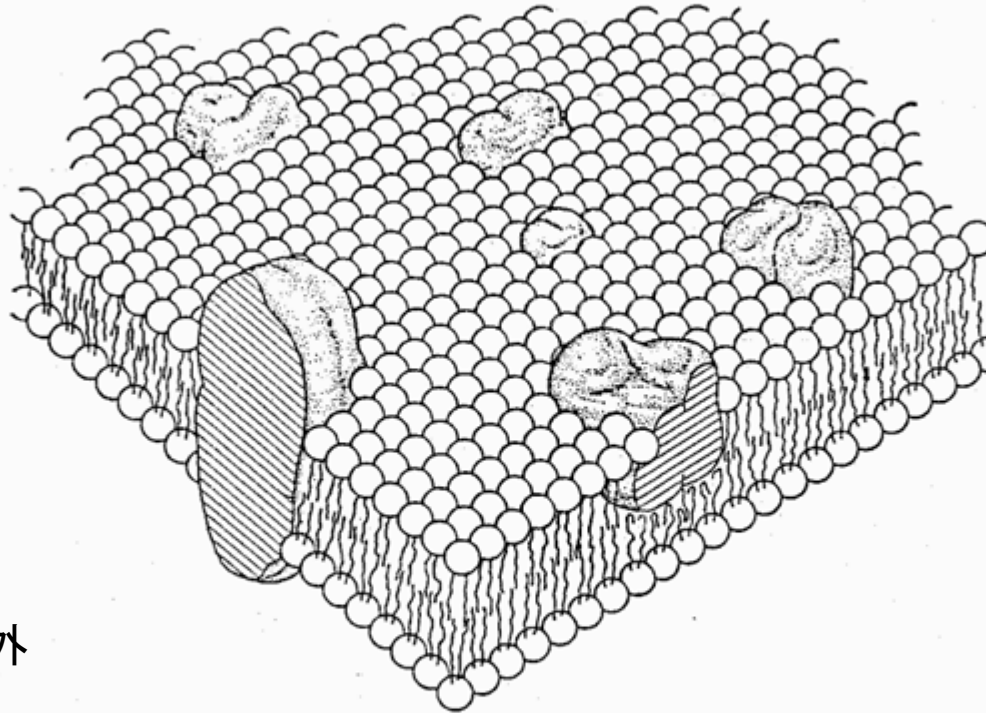


リン脂質分子およびその二重膜構造

R_1 , R_2 は飽和または不飽和直鎖脂肪鎖, R_3 はコリル基 $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2^-]$, β -セリル基 $[-\text{O}_2\text{C}(\text{H}_3\text{N}^+)\text{CHCH}_2^-]$, またはグリコシル基などの親水性置換基.

Phospholipid Bilayer

細胞内

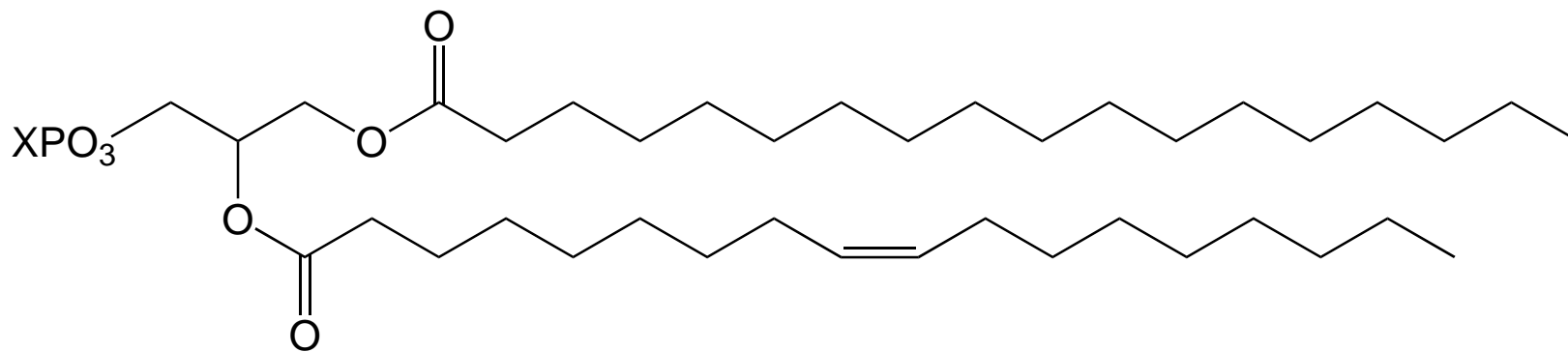


細胞外

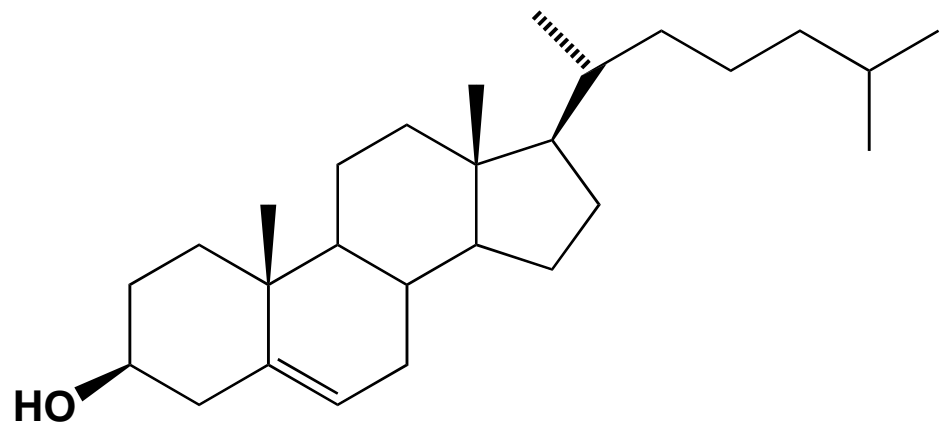
† Singer-Nicolson の流動モザイクモデル(S. J. Singer,
G. L. Nicolson, *Science*, 175, 720(1972) より)

Model of biomembrane

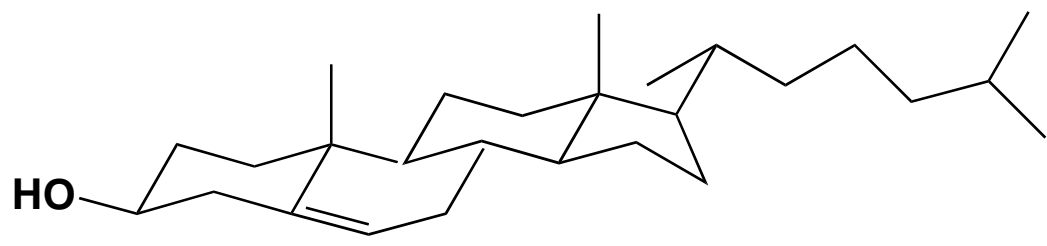
生体膜モデル

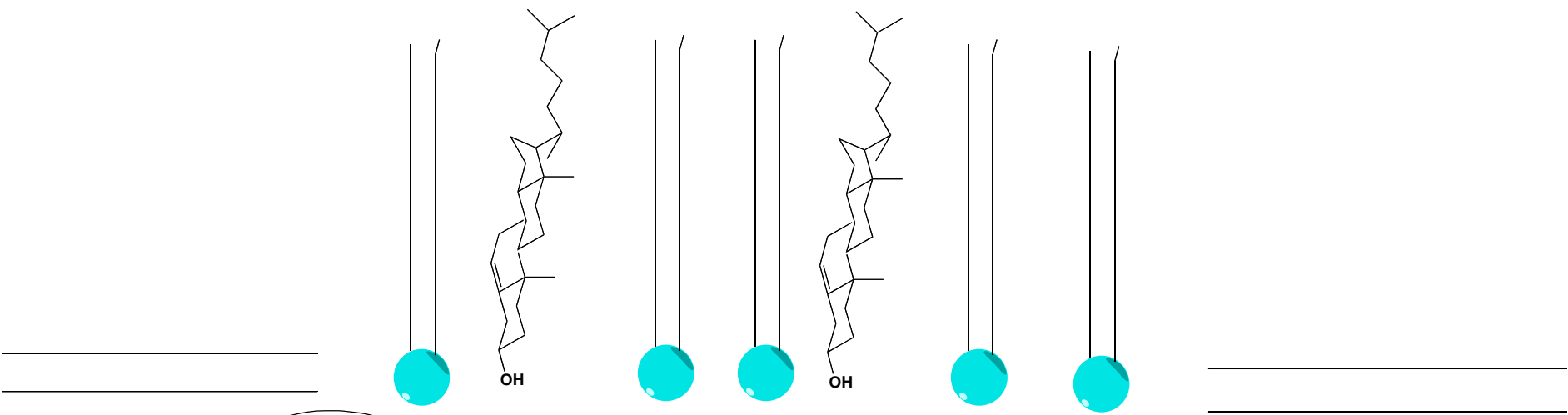
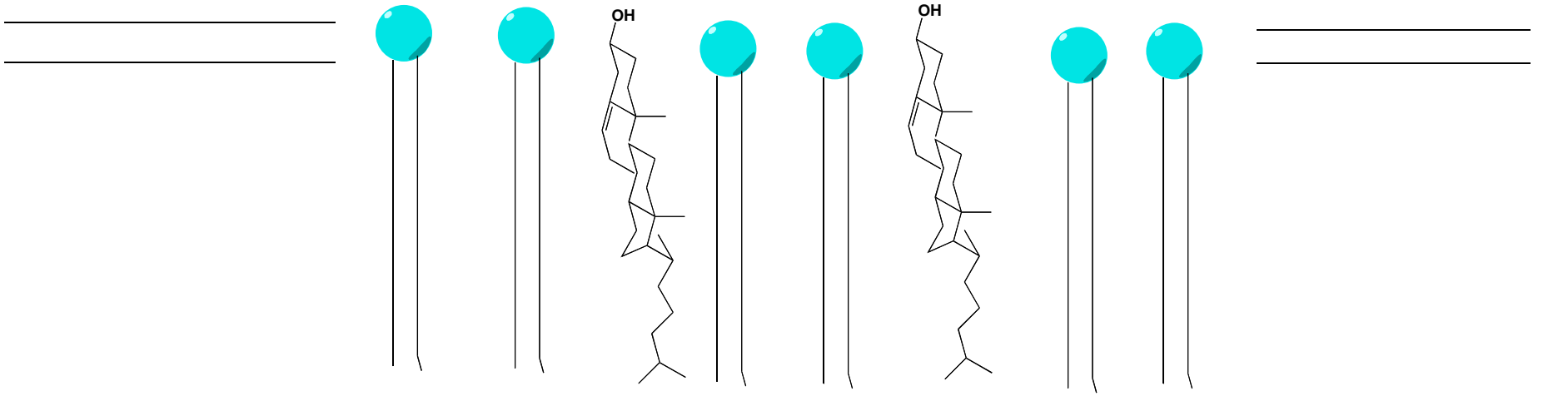


phospholipid

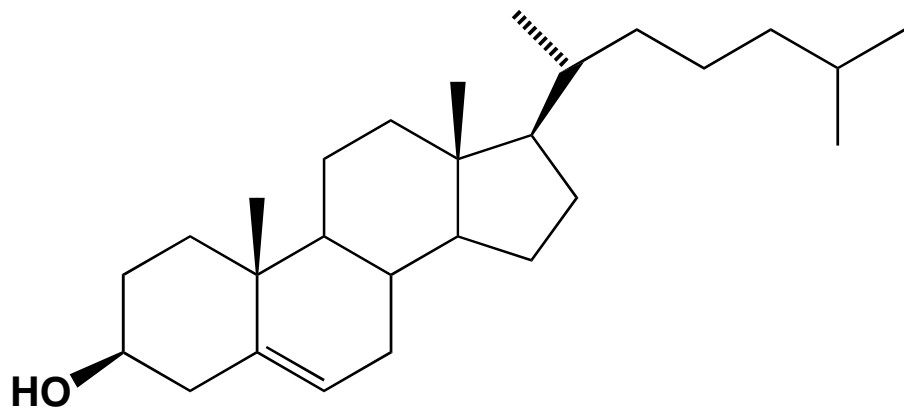


cholesterol

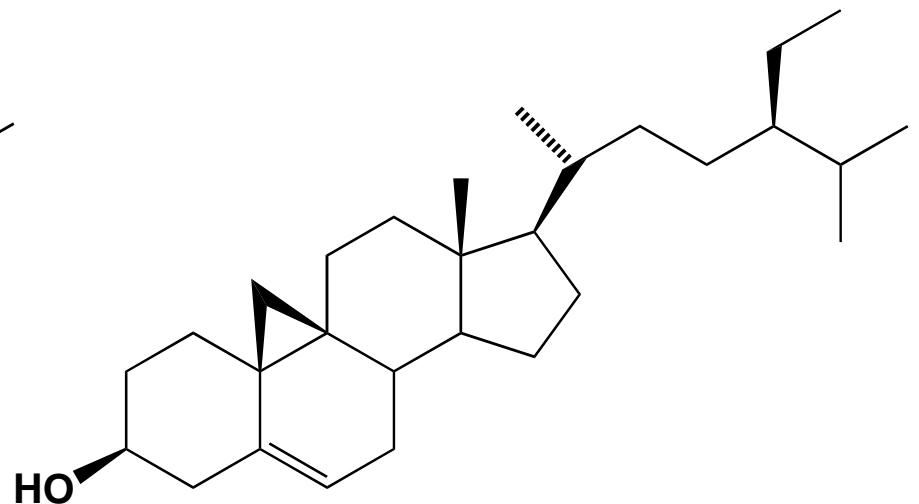




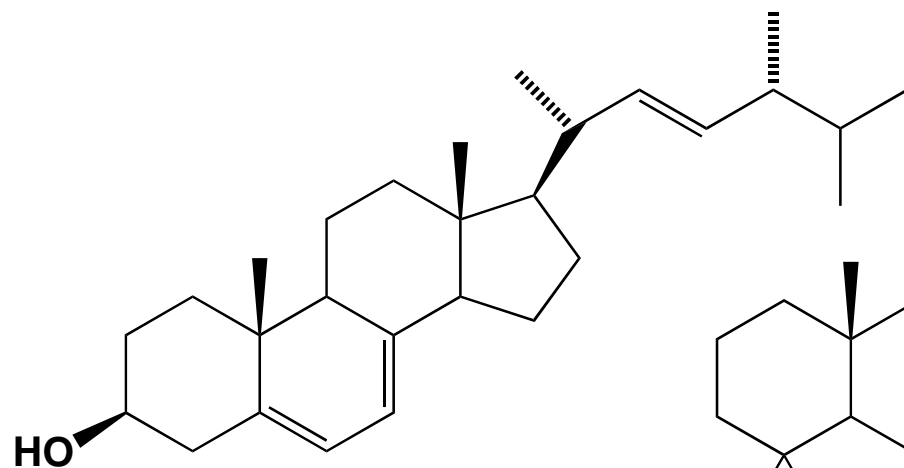
裏打ちタンパク質



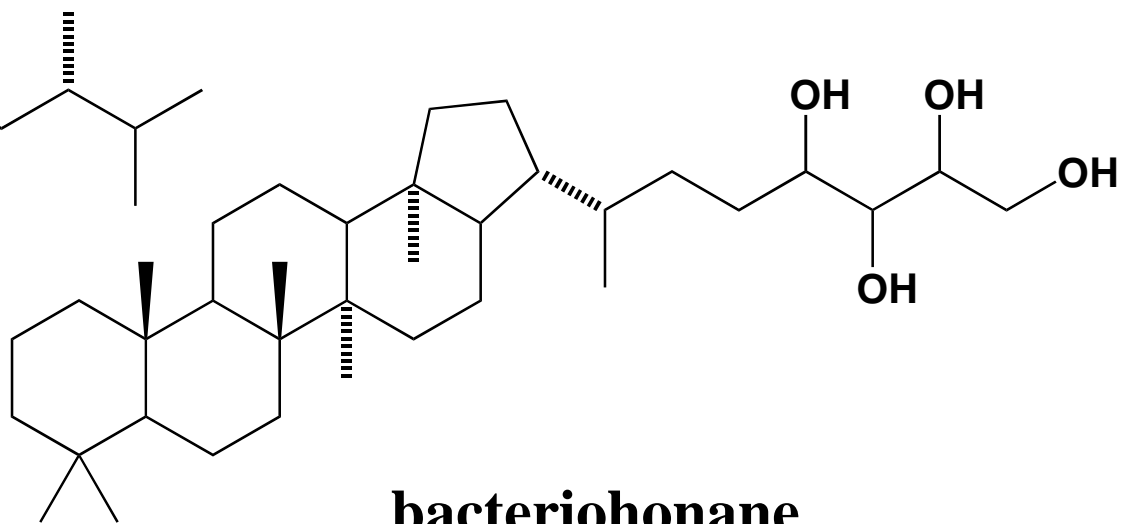
cholesterol 動物



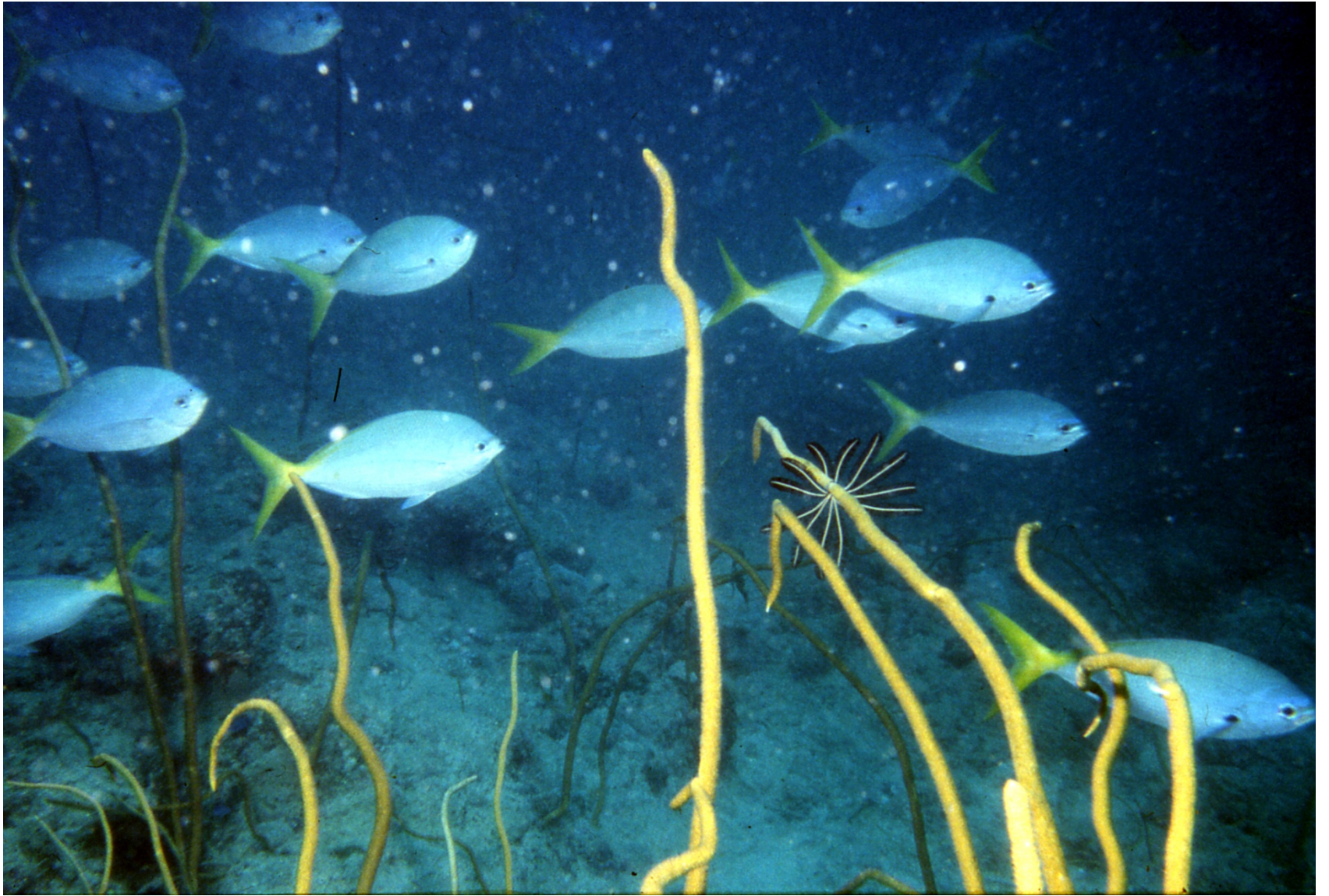
sitosterol 植物



ergosterol
カビ



bacteriohonane
バクテリアの一部



細胞外情報

細胞外側

受容体

チャネルタンパク質

膜電位

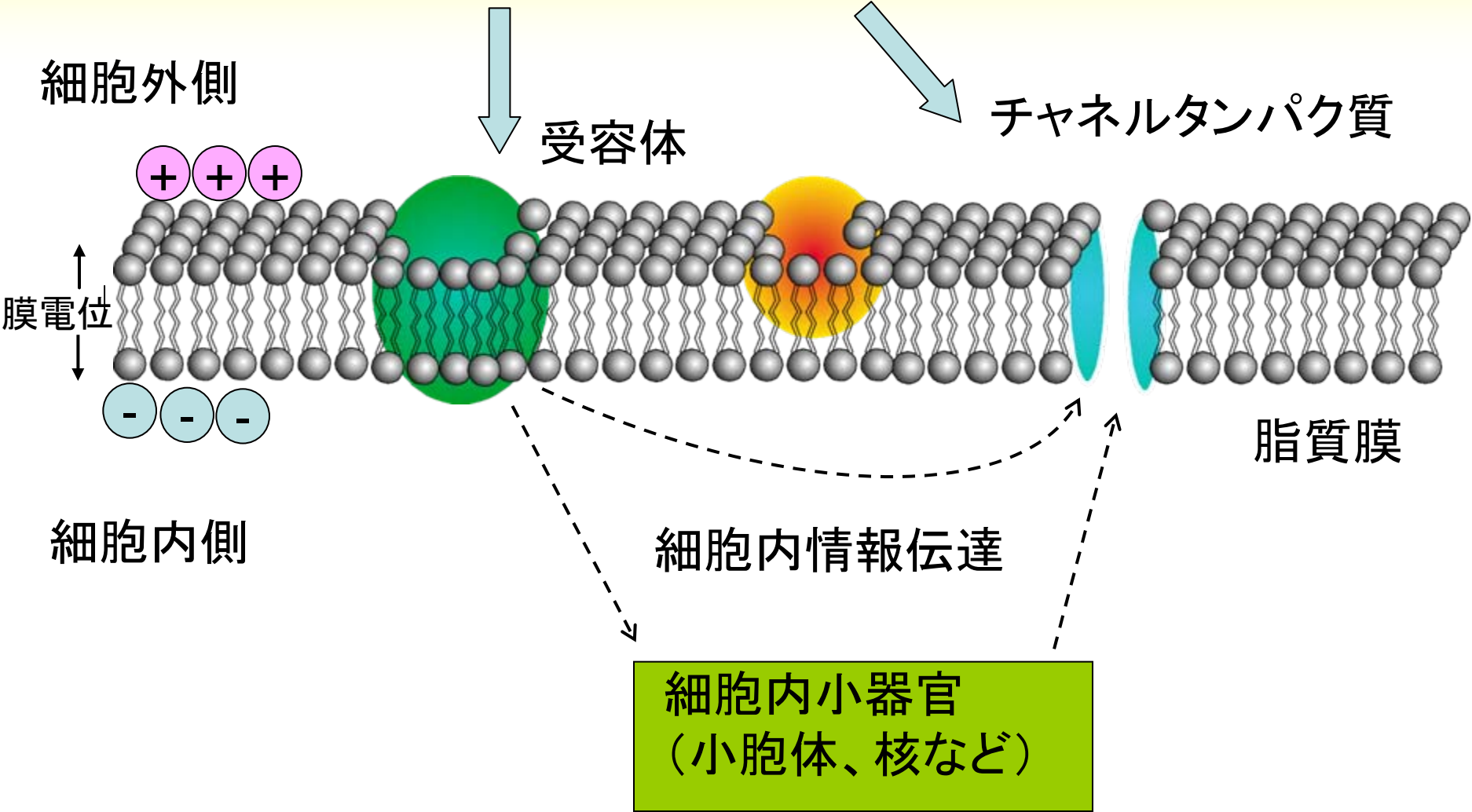
細胞内側

細胞内情報伝達

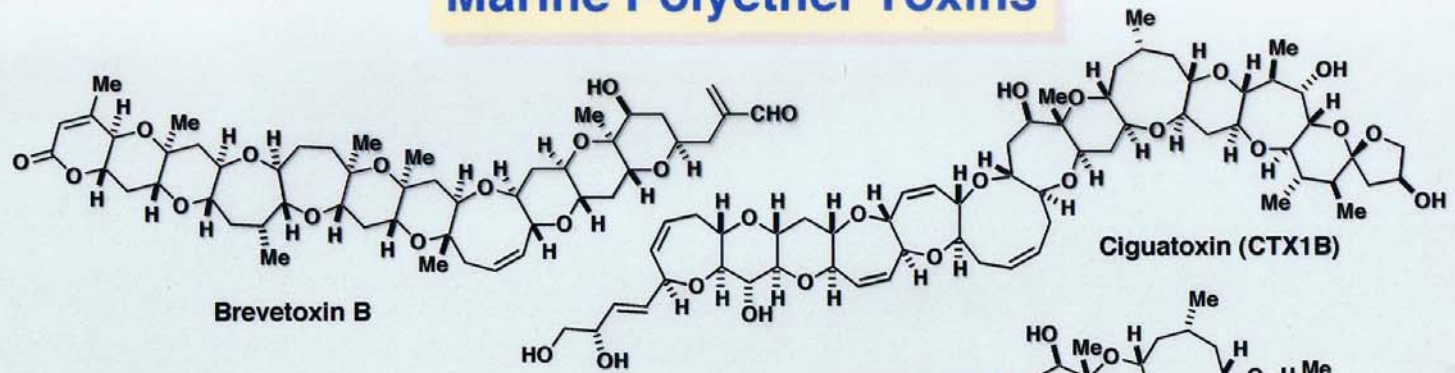
脂質膜

細胞内小器官
(小胞体、核など)

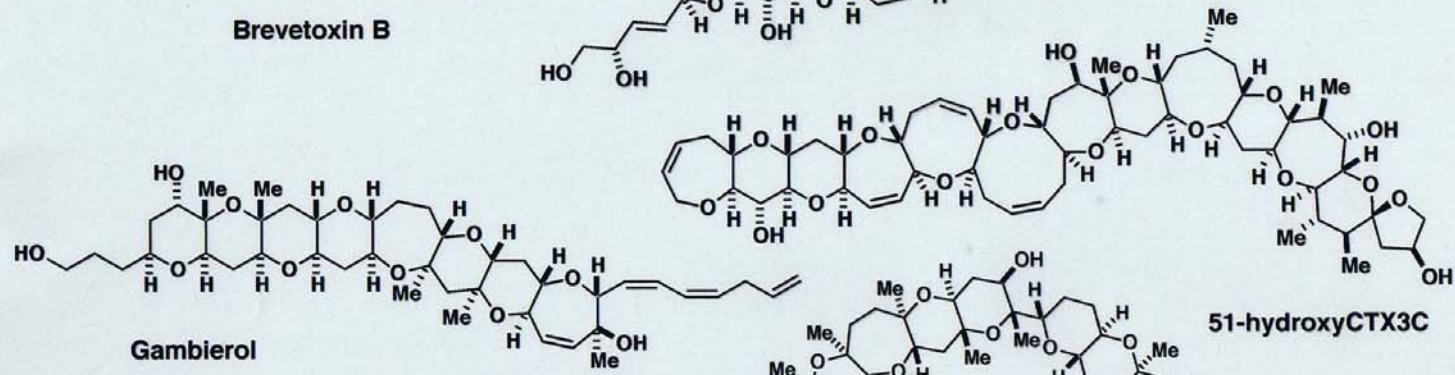
細胞表面での情報伝達／変換／増幅



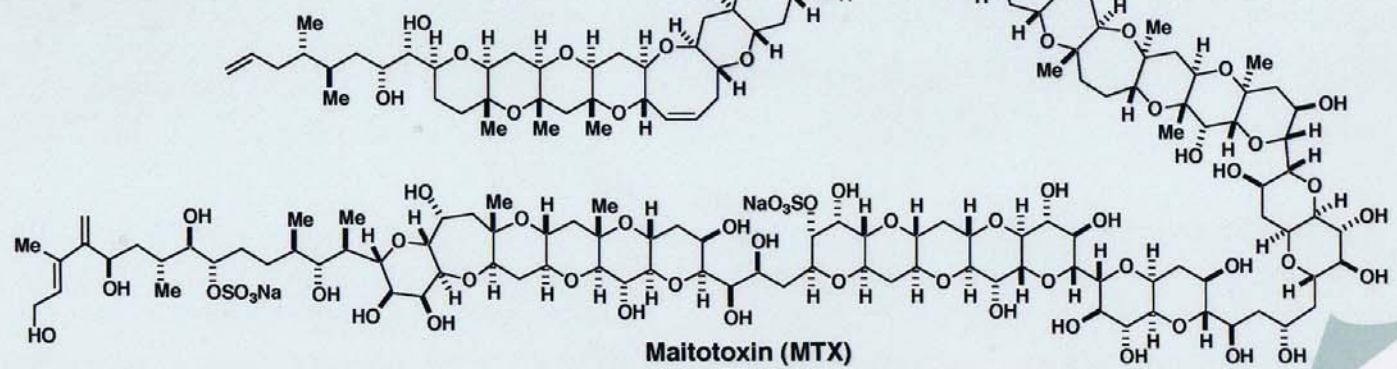
Marine Polyether Toxins

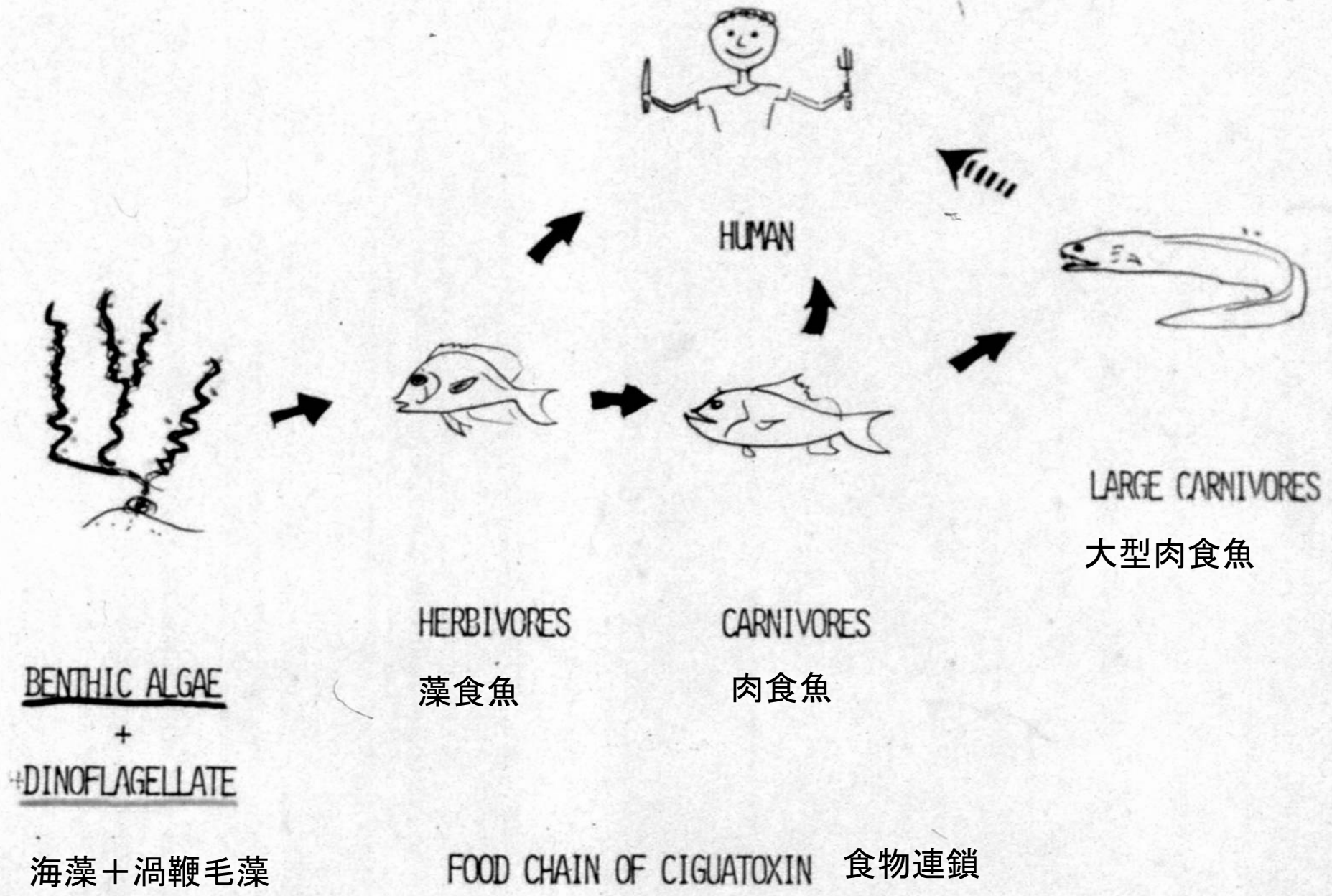


Ciguatoxin (CTX1B)



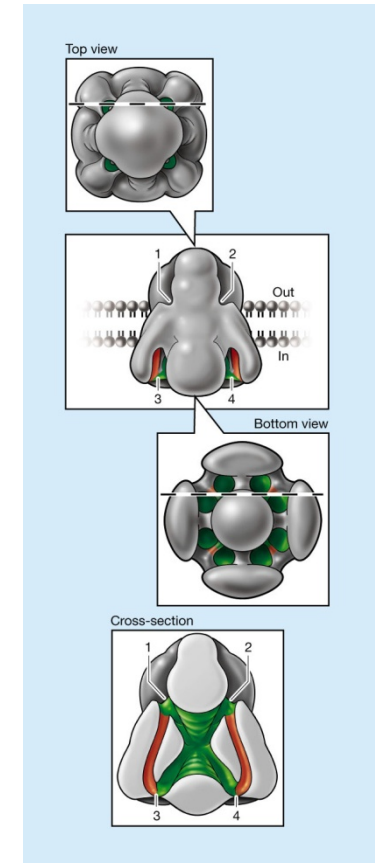
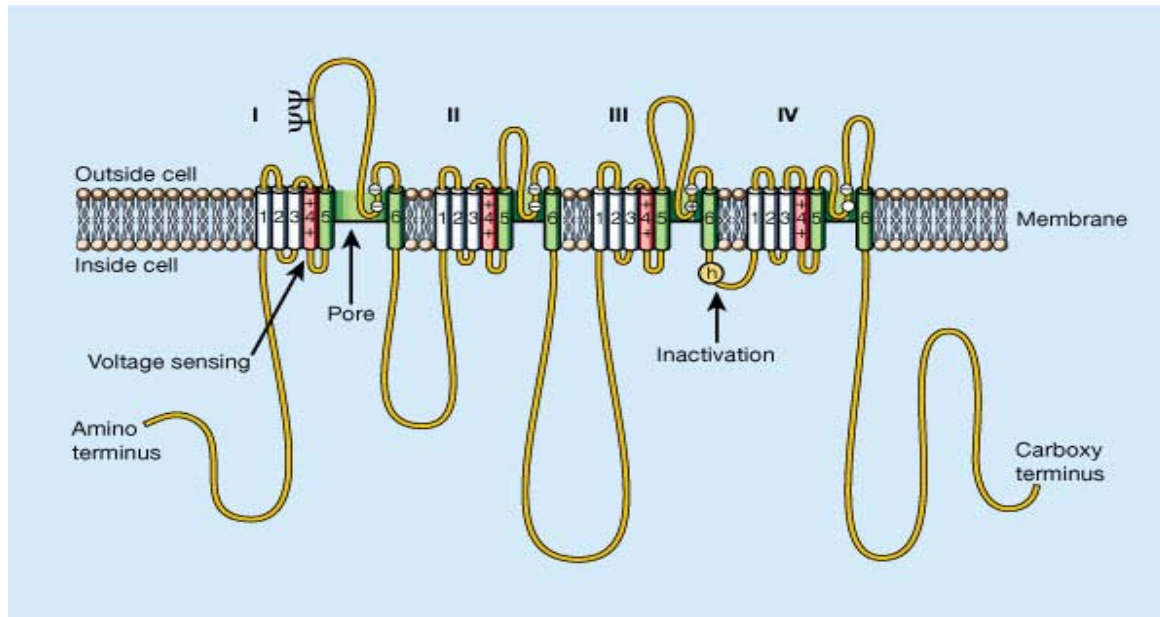
51-hydroxyCTX3C

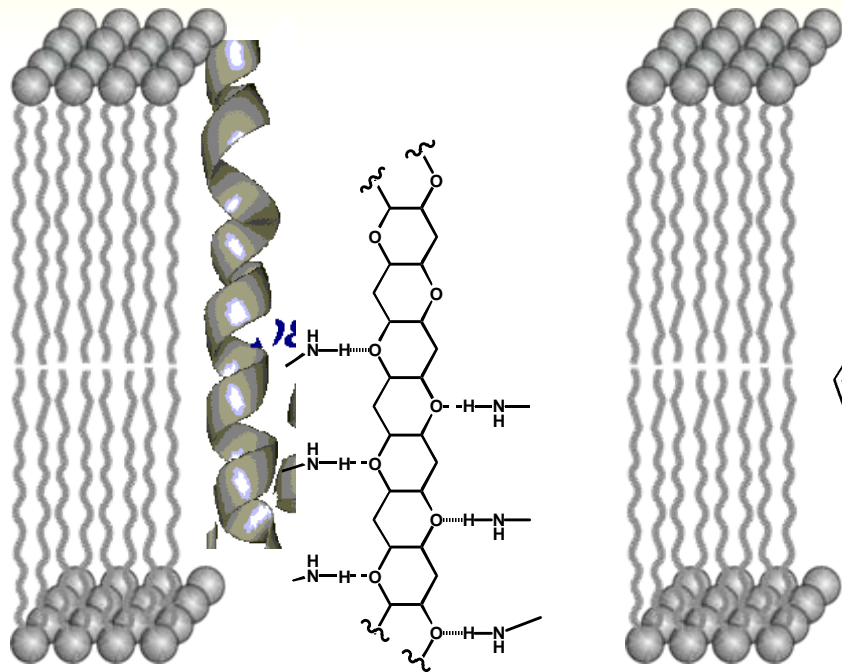




Structure of Voltage-gated Ion Channels

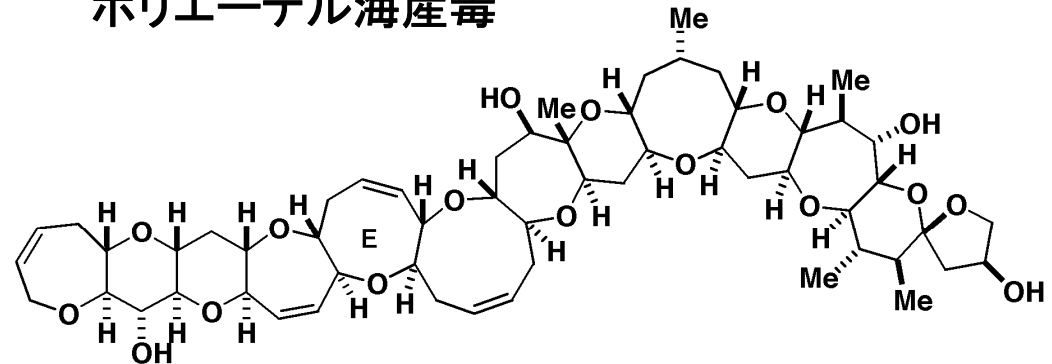
- 1) Four Domains D1-D4, each of which is composed of six transmembrane segments S1-S6.
- 2) S5 and S6 make a pore.
- 3) Hydrophilic S4 with cationic amino acids at every three or four residues is voltage sensor.
- 4) Extracellular loops S5-S6 are targeted by neurotoxins
- 5) Channel functions are modulated at Loop II-III and C-terminal tail by various kinds of proteins.



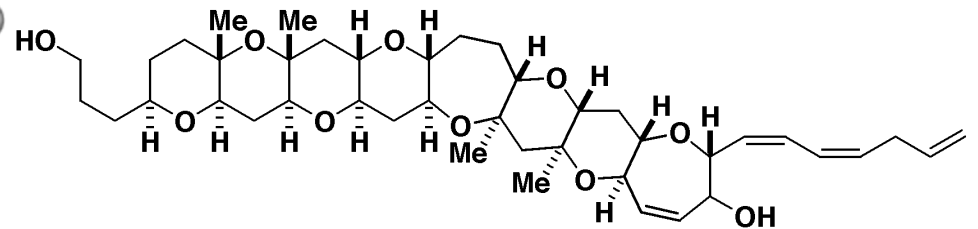


脂質二重膜に再構成された仮想
膜タンパク質-ポリエーテル複合体

膜タンパク質の機能を制御する
ポリエーテル海産毒



シガトキシン (51-hydroxy CTX3C)



ガンビエロール

外来性分子(ポリエーテル)と膜タンパク質の複合体を形成させることにより活性化状態の寿命を延ばし、膜タンパク質の動的変化を追跡する。

Isolated from the tunicate, *Ritterella tokioka* Kott, 1992

Ritterazine B was a major component and exhibited potent cytotoxicity against P388 murine leukemia cells with IC_{50} value of 0.15 ng/mL.

No Selectivity against Human Tumor Cells Panel Screen

Arrest G2→M phase in Cell Cycle

No Inhibition against Protein Kinase C, DNA Polymerase, and Protein Phosphatases

No Interaction with Tubulin

No hemolysis

