

細胞生物学

## II. 細胞を覆う細胞膜

大阪大学 博士研究員 大西真駿

## II. 細胞を覆う細胞膜

1

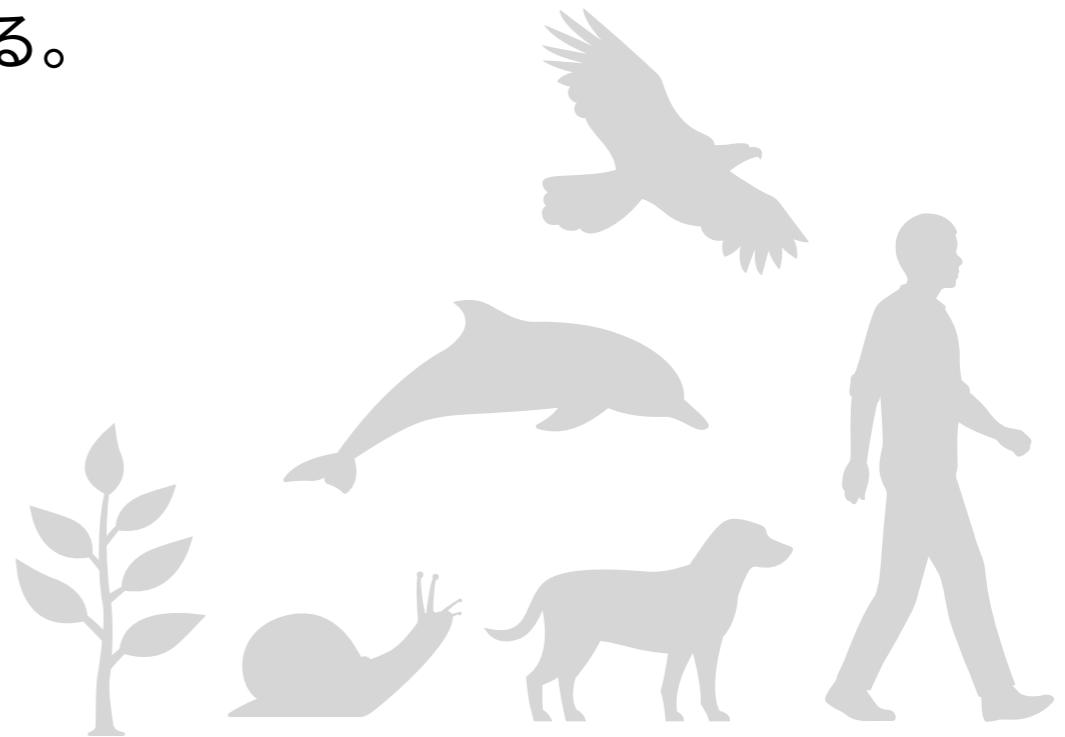
細胞膜を構成する脂質分子

2

ダイナミックな細胞膜

# 生命の主な特徴

- 最小構成単位である細胞から構成される。
- 自己複製能を持つ。遺伝物質を有する。
- 代謝反応を行い、エネルギーを獲得する。
- 外部からの刺激に応答し、反応する。
- 定常開放系である。
- 階層構造を有している。
- ・・・などなど。



# 生命の主な特徴

**最小構成単位である細胞から構成される。**

自己複製能を持つ。遺伝物質を有する。

代謝反応を行い、エネルギーを獲得する。

外部からの刺激に応答し、反応する。

定常開放系である。

階層構造を有している。

・・・などなど。



# 生命の主な特徴

最小構成単位である細胞から構成される。

► 細胞はリン脂質二重層からなる細胞膜で覆われている。



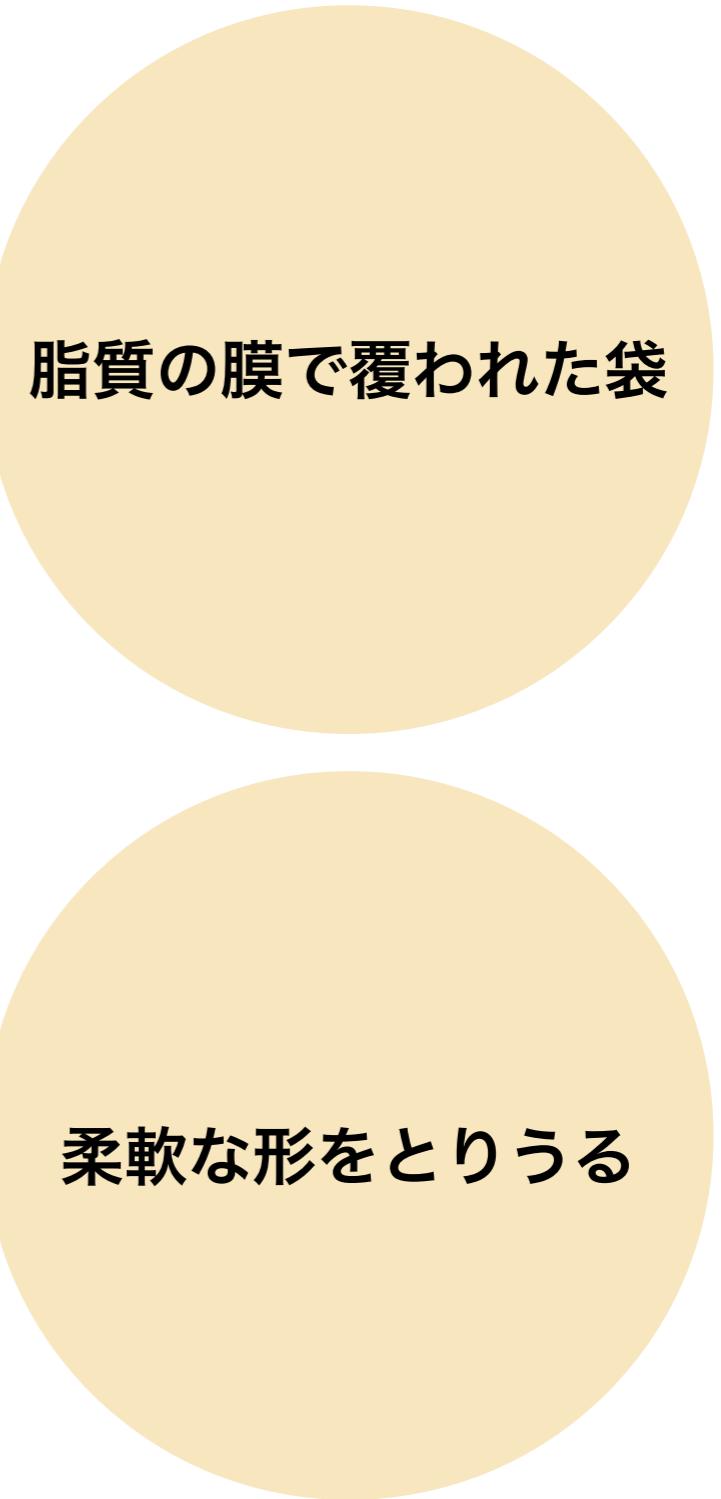
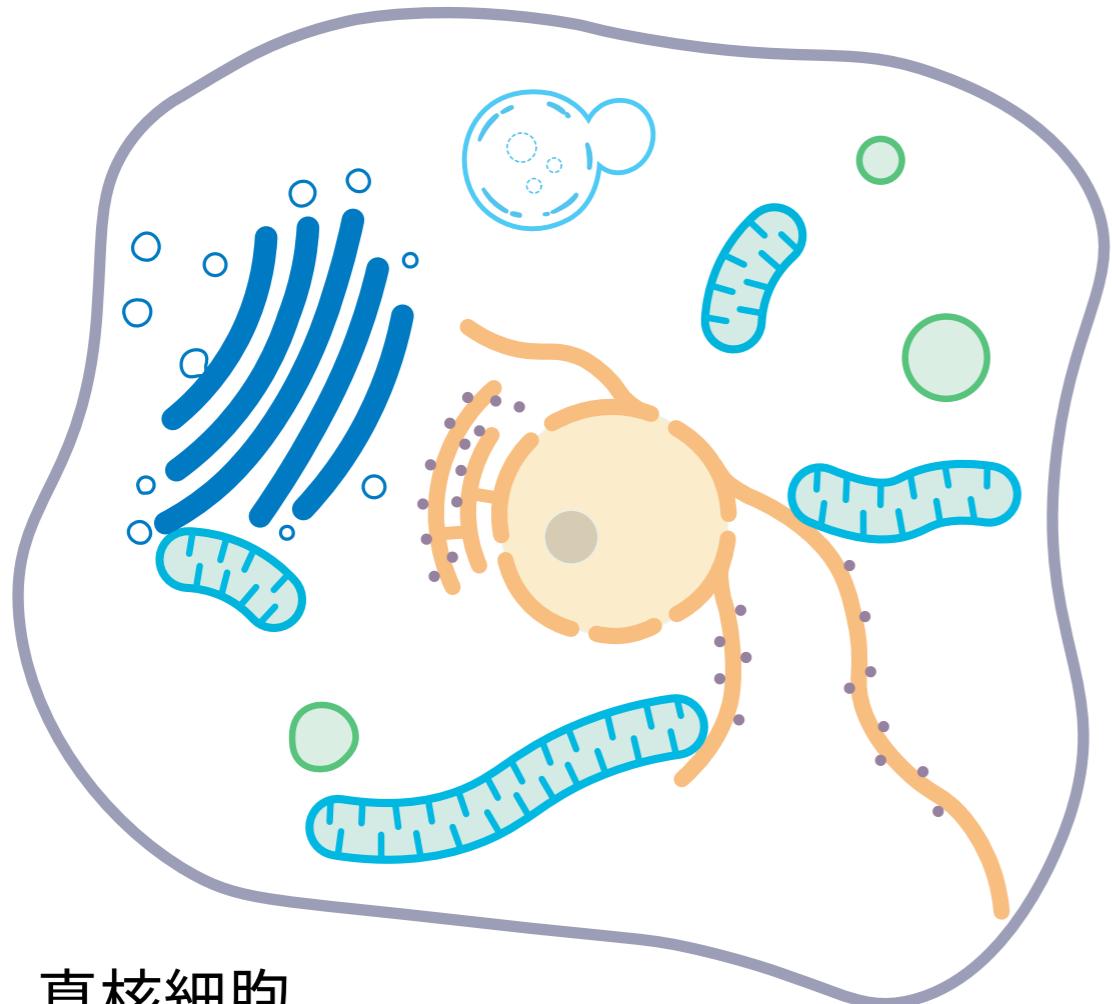
# 生命の主な特徴

最小構成単位である細胞から構成される。

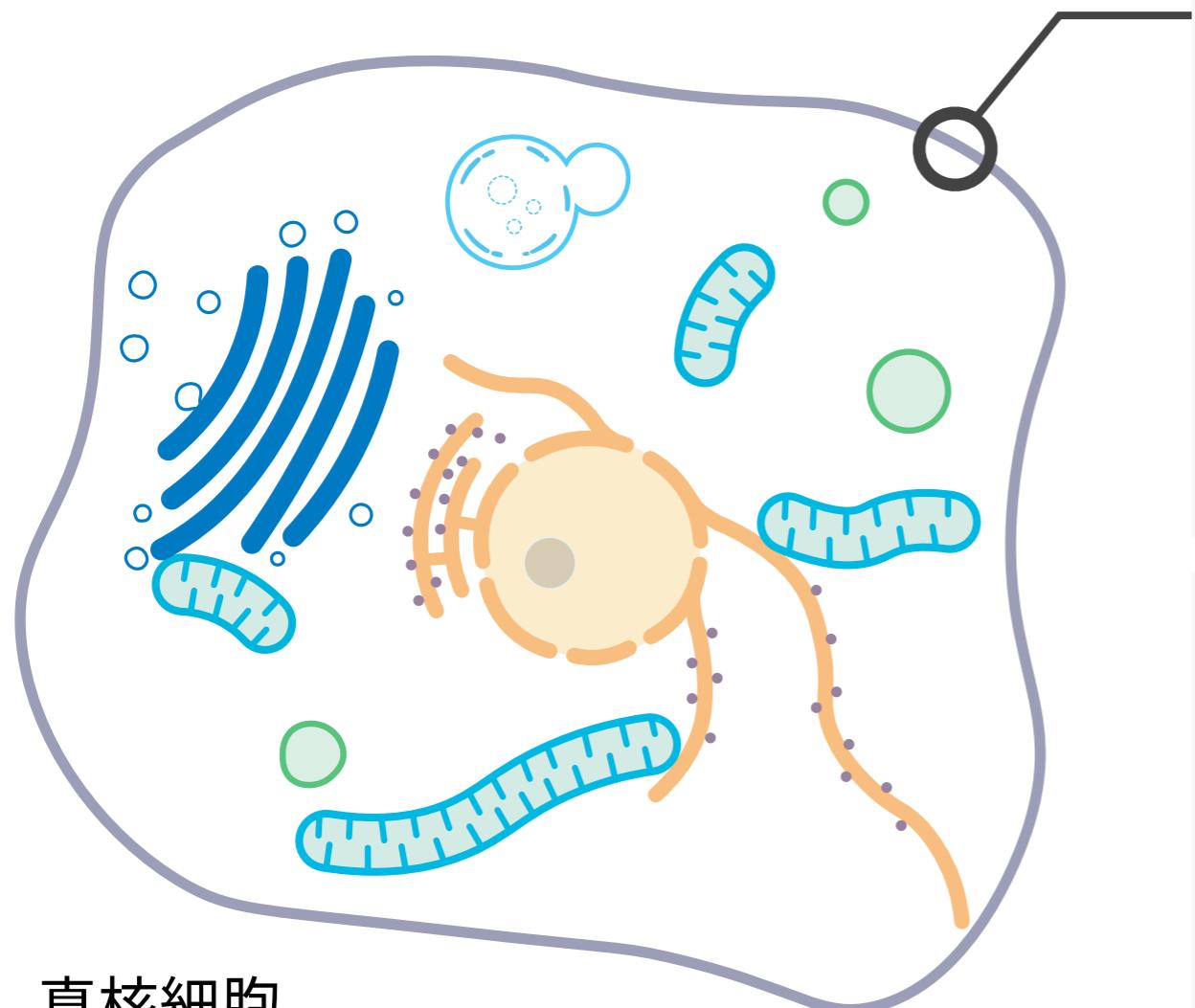
► 細胞はリン脂質二重層からなる細胞膜で覆われている。

- ✓ 細胞内部が流出して外部と混ざるのを防ぐ。
- ✓ 極めて高い選択性を持つ通路（チャネル）があり、特定の物質を取り込んだり排出したりする。
- ✓ 環境変化の情報を受け取り、対応するための受容体を持つ。
- ✓ エネルギー変換に関わる。

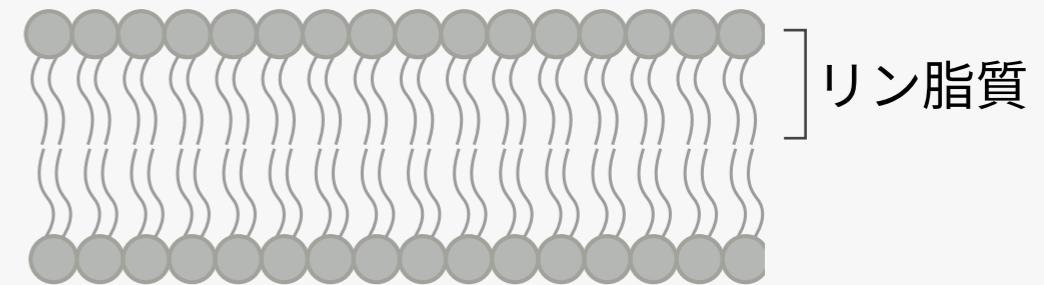
# 細胞は生命の最小構成単位である



# 細胞は細胞膜によって外界と区別される

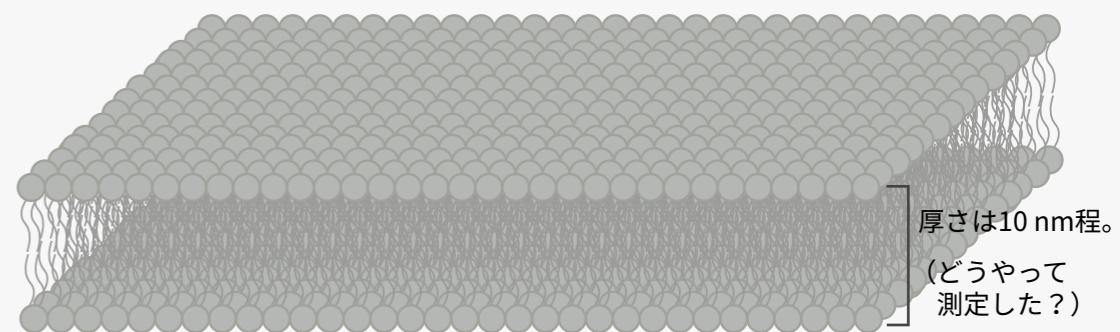


## 細胞膜の構造（断面を見たもの）



- ・リン脂質の二重膜で構成される。
- ・多様な膜タンパク質が埋め込まれている。

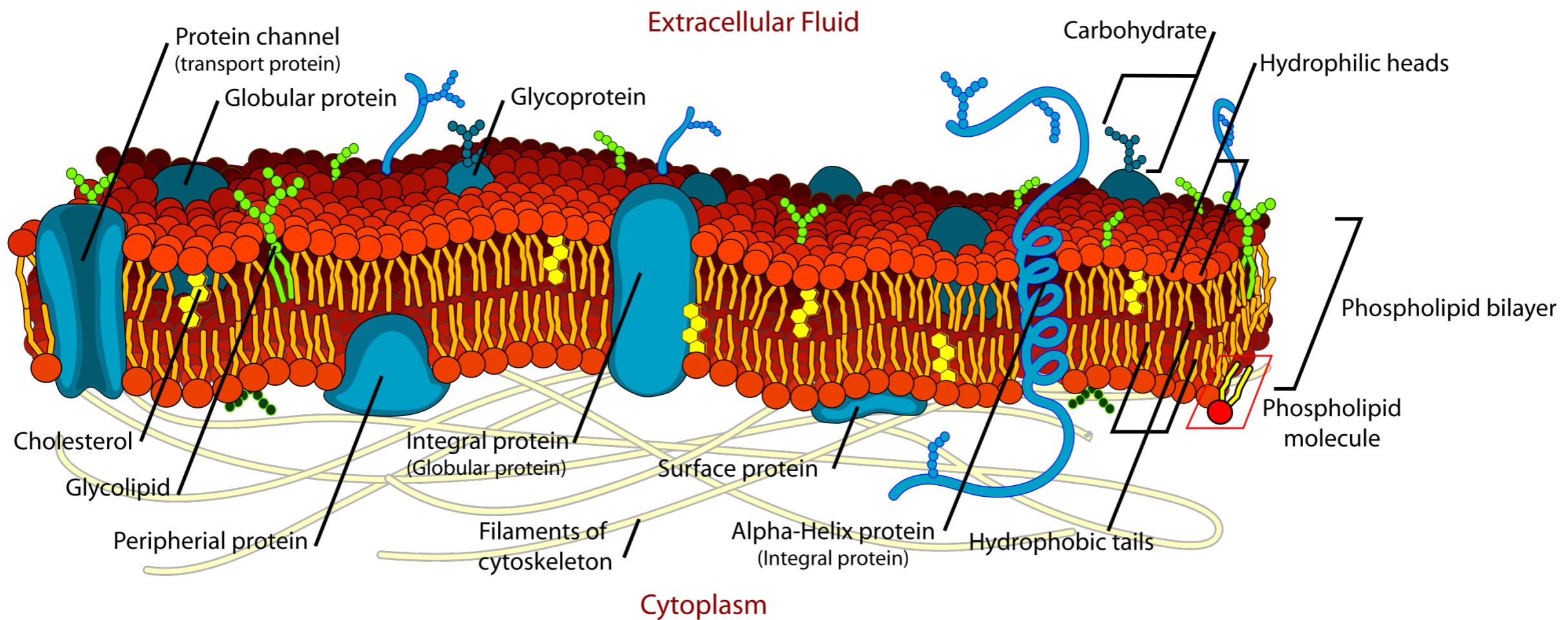
## 細胞膜の構造（三次元的に見たもの）



- ・細胞膜は流動性と弾性を持つ。
- ・リン脂質分子は細胞膜内を流動的に移動する。

# 細胞膜を構成するもの

細胞外

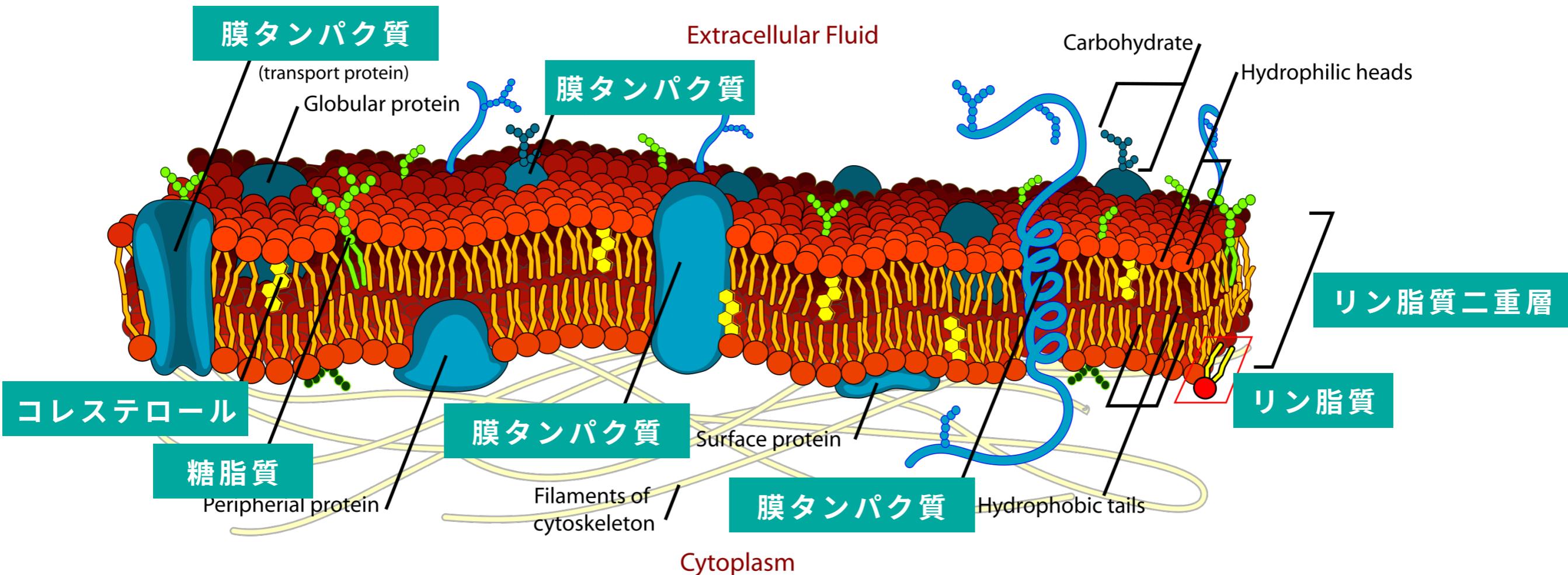


細胞内

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 細胞膜を構成するもの

細胞外



細胞内

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 細胞膜を構成するもの

- 細胞膜中には**脂質や膜タンパク質、糖類**が含まれており、膜の物理的構造と機能はそれらに依存している。
- 細胞膜中の脂質は通常**リン脂質**であり、リンを含み荷電している親水性領域と、長い2本のアルキル鎖を持つ疎水性領域の両者を併せ持つので、『**両親媒性**』であると言われる。
- 細胞膜に含まれる膜タンパク質には、**膜内在性タンパク質、膜表在性タンパク質**がある。
- 膜内在性タンパク質の一つ、**膜貫通型タンパク質**は疎水性ドメインを持っており、リン脂質二重層を貫いている。これらのタンパク質の多くは $\alpha$ -ヘリックス構造を持っている。
- **膜表在性タンパク質**は疎水性ドメインを欠き、脂質膜に埋め込まれていない。膜内在性タンパク質の極性領域や、リン脂質分子の極性頭部と相互作用している。

参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

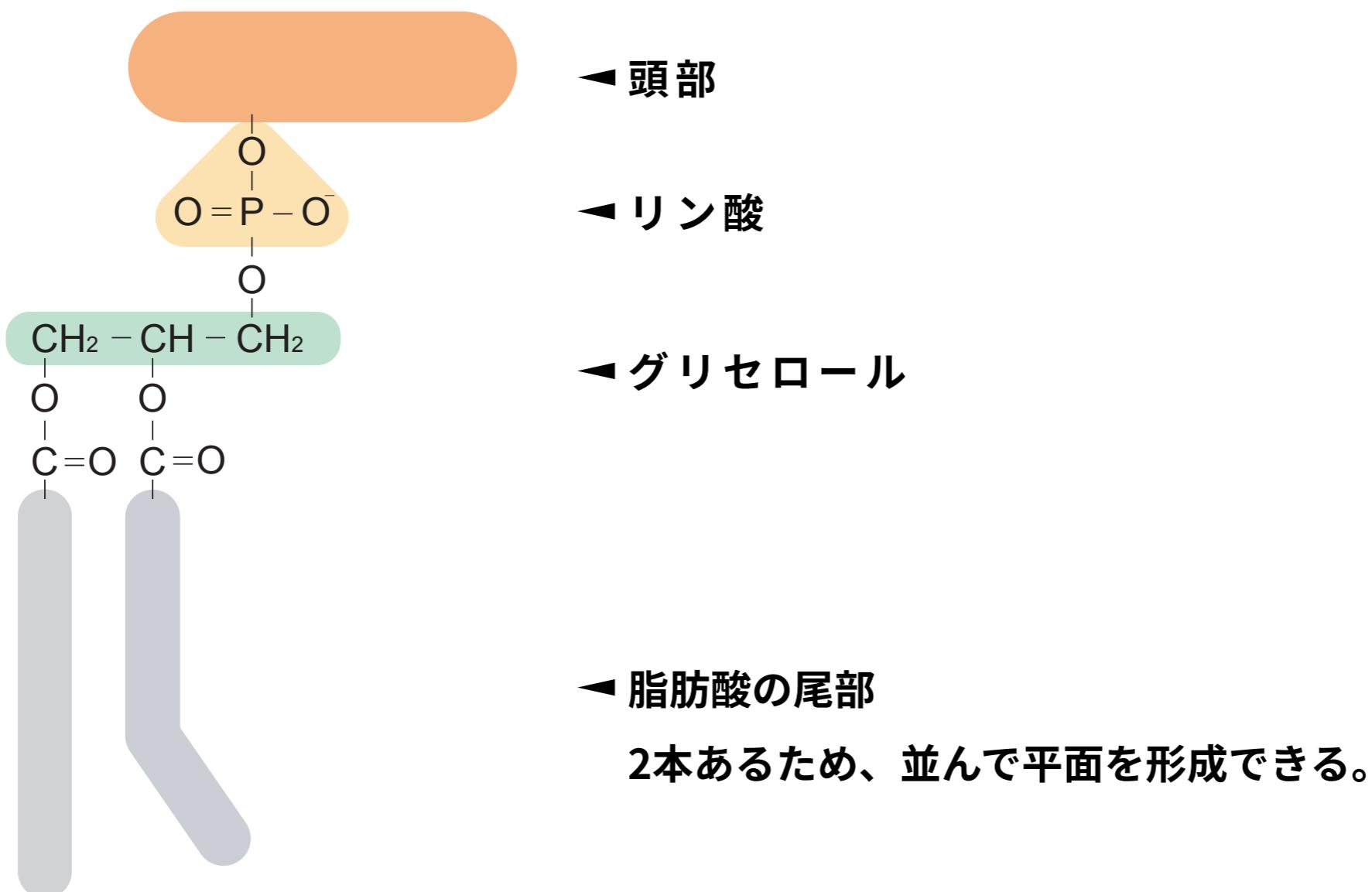
# 細胞膜を構成するもの

- 膜に埋め込まれたタンパク質は、膜を通して物質を移動させたり、細胞の外部から化学的・力学的シグナルなどを受け取ったりする。
- 糖質が脂質や膜タンパク質に共有結合し、**糖脂質**、**糖タンパク質**を形成している場合もある。ある特定の分子の認識機構において重要な役割を果たす。ある種のがん細胞では、特定の糖脂質の糖質部分が変化することが報告されている。

参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

# 脂質膜を構成する脂質分子

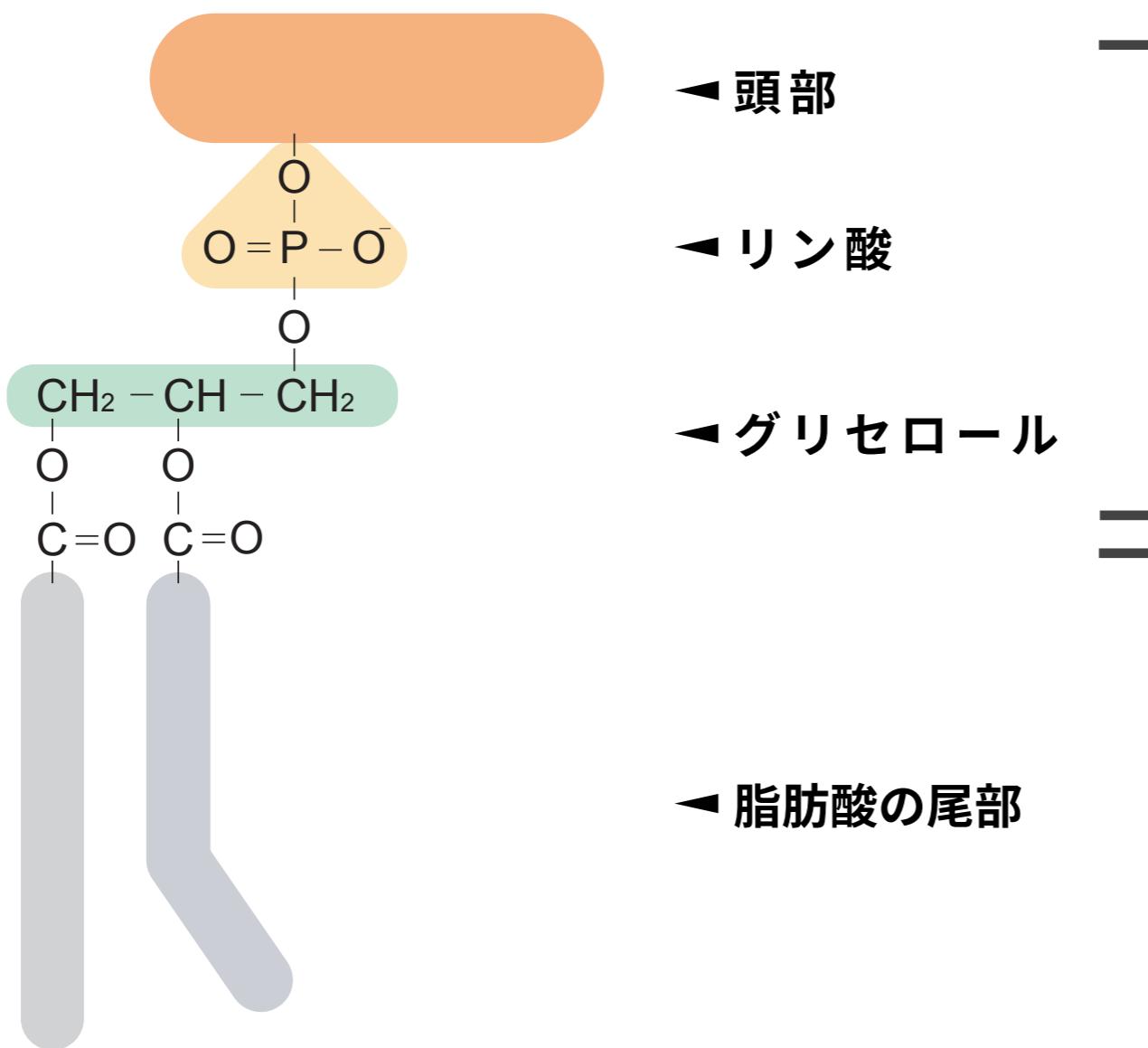
## リン脂質（グリセロリン脂質）



参考：ハロルド ハート他著 ハート基礎有機化学

# 脂質膜を構成する脂質分子

## リン脂質（グリセロリン脂質）



親水性

水分子 ( $H_2O$ ) との間に  
親和性を示す。

極性を持つ：化学結合に電荷の偏りがある

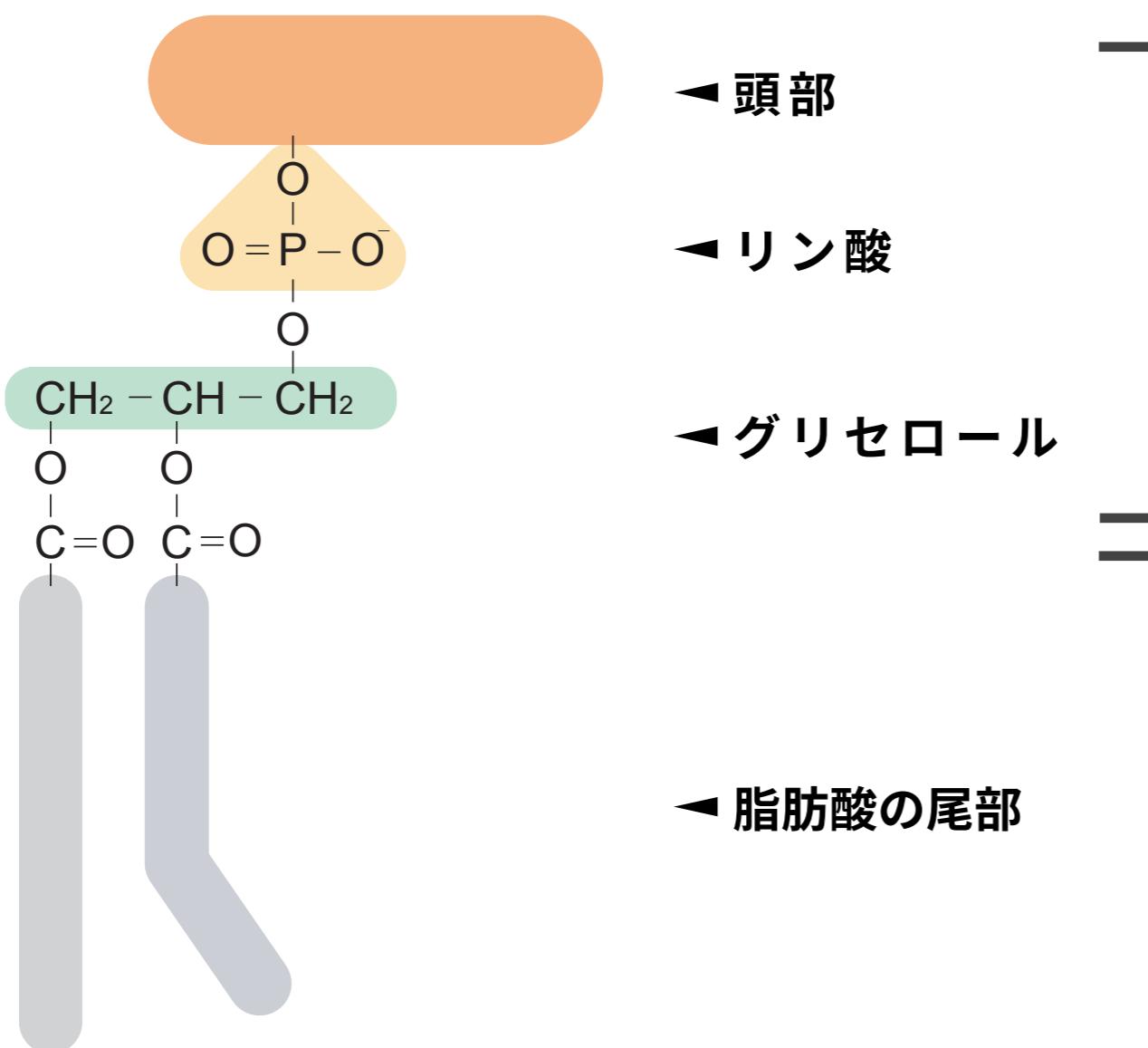
疎水性

水に溶解しにくい。

参考：ハロルド ハート他著 ハート基礎有機化学

# 脂質膜を構成する脂質分子

## リン脂質（グリセロリン脂質）



親水性

水分子 ( $H_2O$ ) との間に  
親和性を示す。

極性を持つ：化学結合に電荷の偏りがある

疎水性

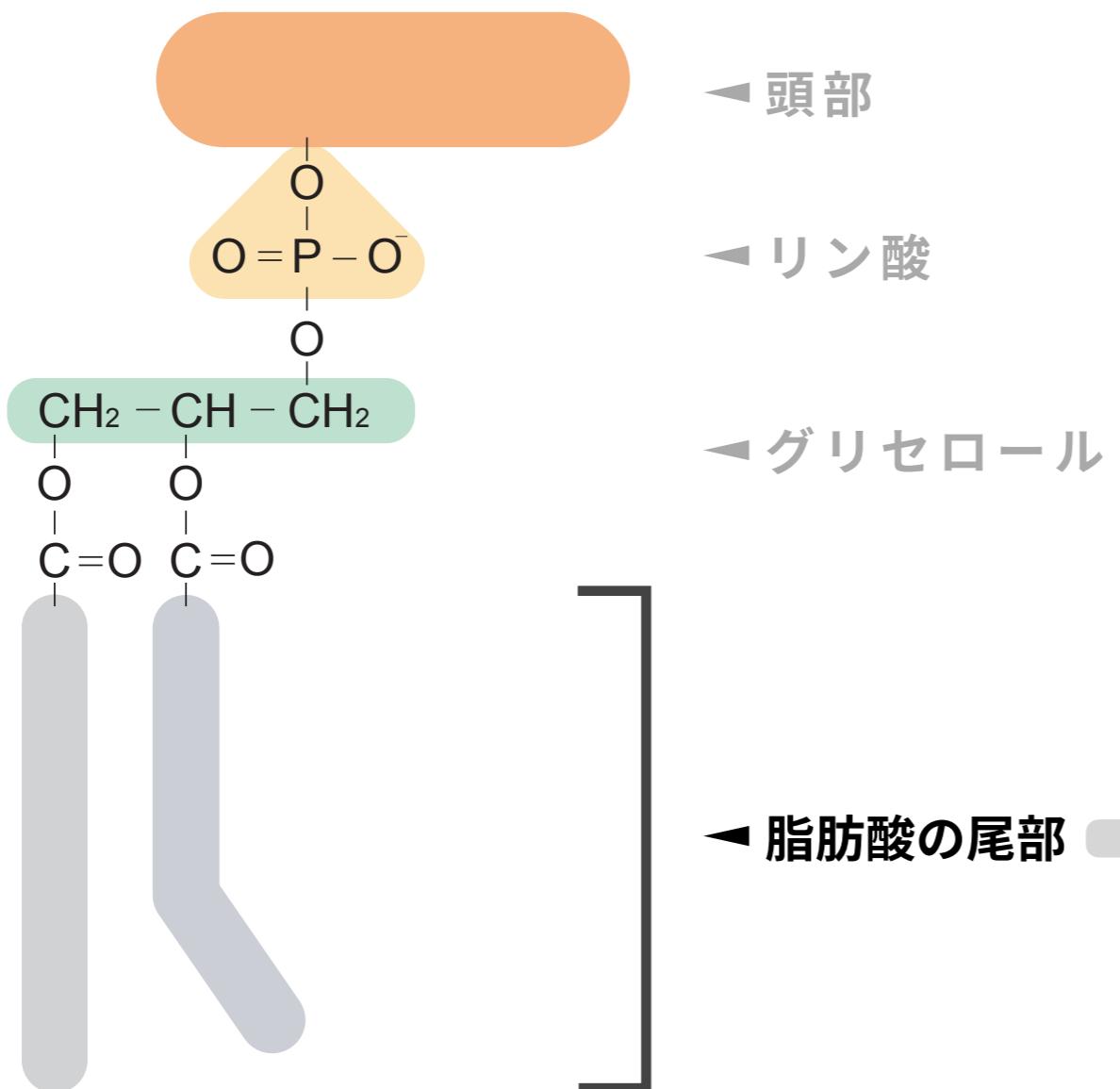
水に溶解しにくい。

脂肪酸の尾部の『鎖長』と  
『不飽和度』が膜の流動性に重要

参考：ハロルド ハート他著 ハート基礎有機化学

# 脂肪酸の鎖長と不飽和度

## リン脂質（グリセロリン脂質）



## 鎖長 (CH<sub>2</sub>の繰り返しの数)

長ければ長いほど、流動性は低下。

なぜ？

## 不飽和度（水素不足指数）

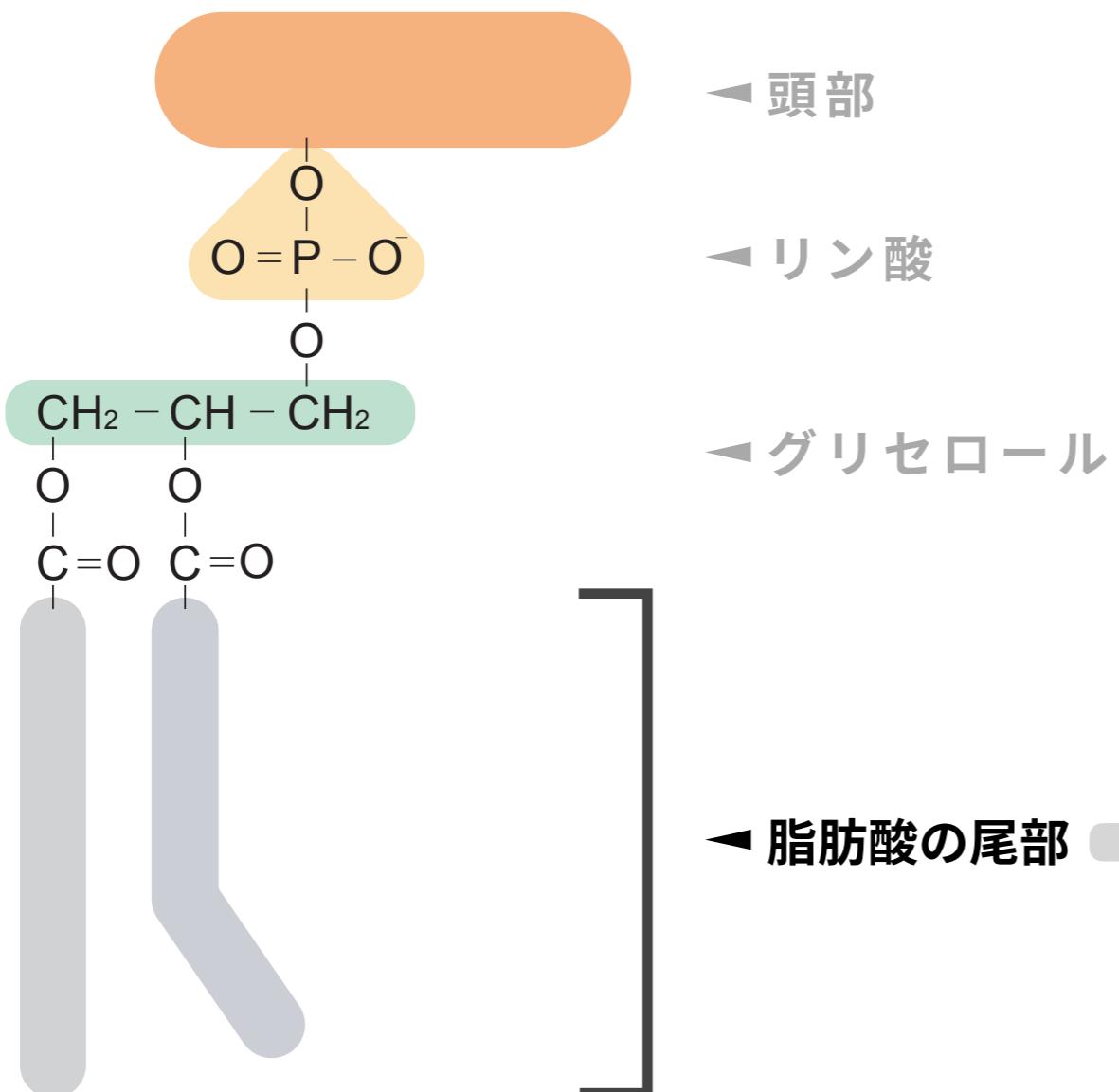
大きいほど、脂肪酸中の二重結合の数が増加し、膜の流動性が増加。

なぜ？

参考：ハロルド ハート他著 ハート基礎有機化学

# 脂肪酸の鎖長と不飽和度

## リン脂質（グリセロリン脂質）



## 鎖長 (CH<sub>2</sub>の繰り返しの数)

長ければ長いほど、流動性は低下。

なぜ？

隣接する分子の間で生じる相互作用が大きくなるため。

## 不飽和度（水素不足指数）

大きいほど、脂肪酸中の二重結合の数が増加し、膜の流動性が増加。

なぜ？

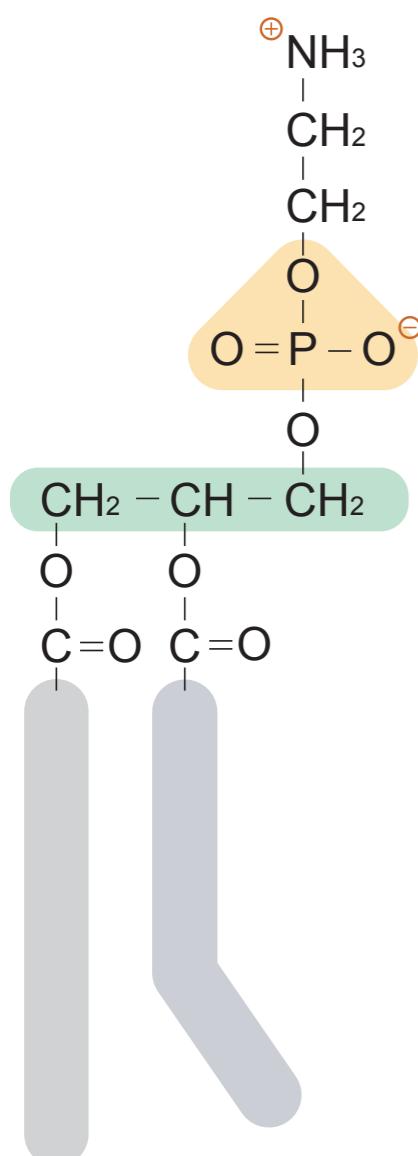
折れ曲がりが多くなり、分子同士が密接して規則正しく並ぶことができない。

結果、分子間力が弱くなり、流動性は高まる。

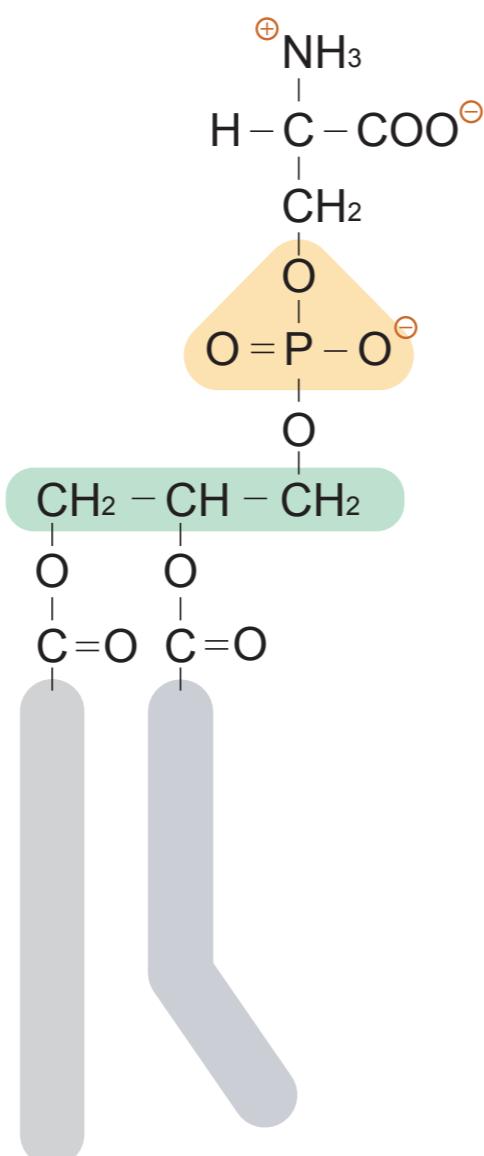
参考：ハロルド ハート他著 ハート基礎有機化学

# 4つの主要なリン脂質

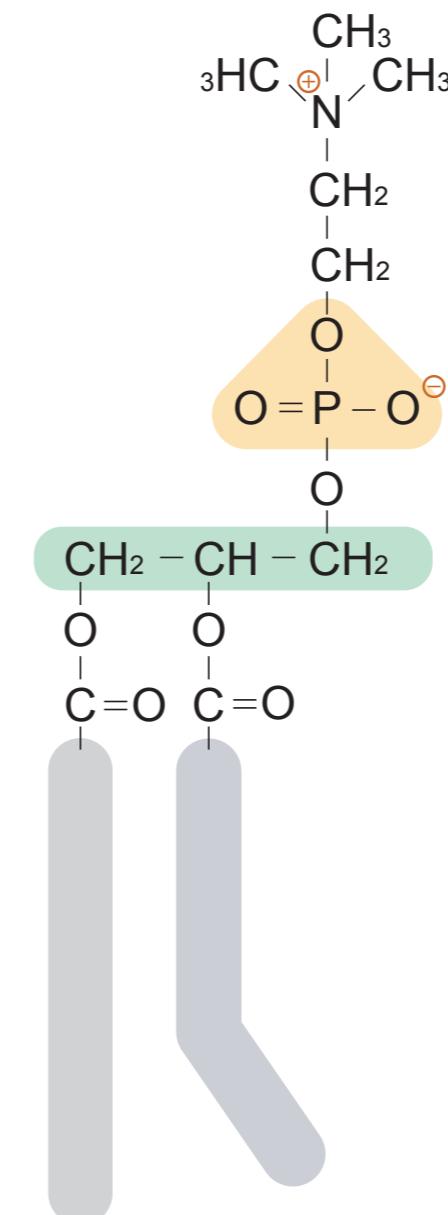
ホスファチジル  
エタノールアミン  
(PE)



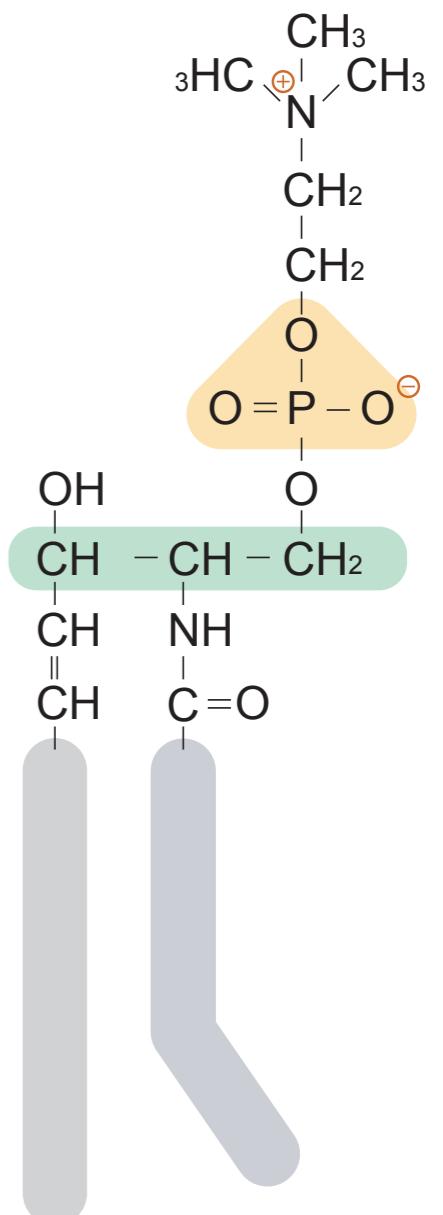
ホスファチジル  
セリン (PS)



ホスファチジル  
コリン (PC)



スフィンゴミエリン



負に帯電している。

神経細胞に多い。

# 脂質の大まかな分類

単純脂質

複合脂質

誘導脂質

# 複合脂質の分類

## 複合脂質4種

リン脂質

グリセロリン脂質

リン酸を含んだグリセロ脂質。

スフィンゴリン脂質

スフィンゴシンを骨格とする脂質。  
スフィンゴミエリン。

糖脂質

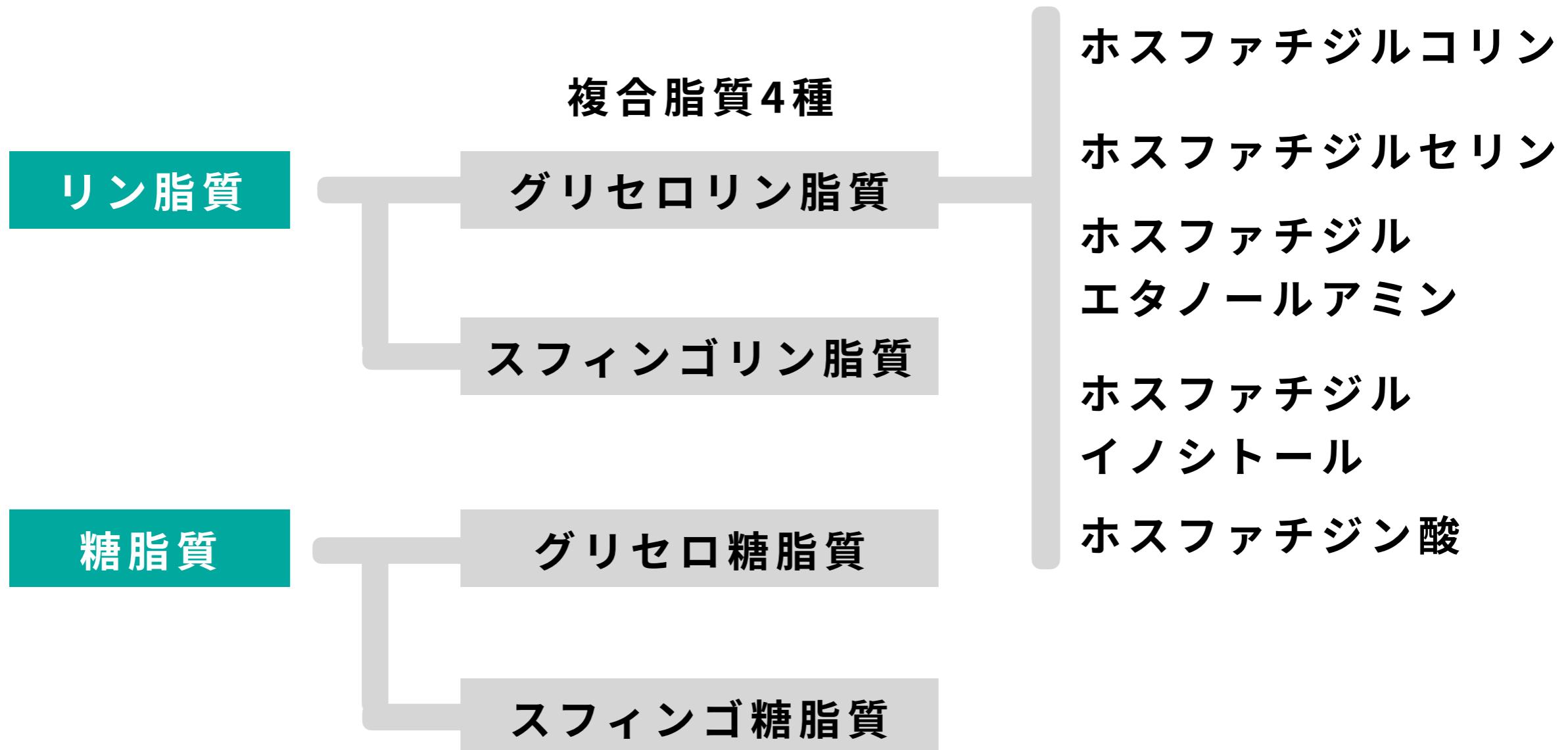
グリセロ糖脂質

動物細胞にはあまり多く含まれない。

スフィンゴ糖脂質

セラミドのアルコール基に糖が付加した  
もの。  
ガングリオシドやセレブロシドなど。

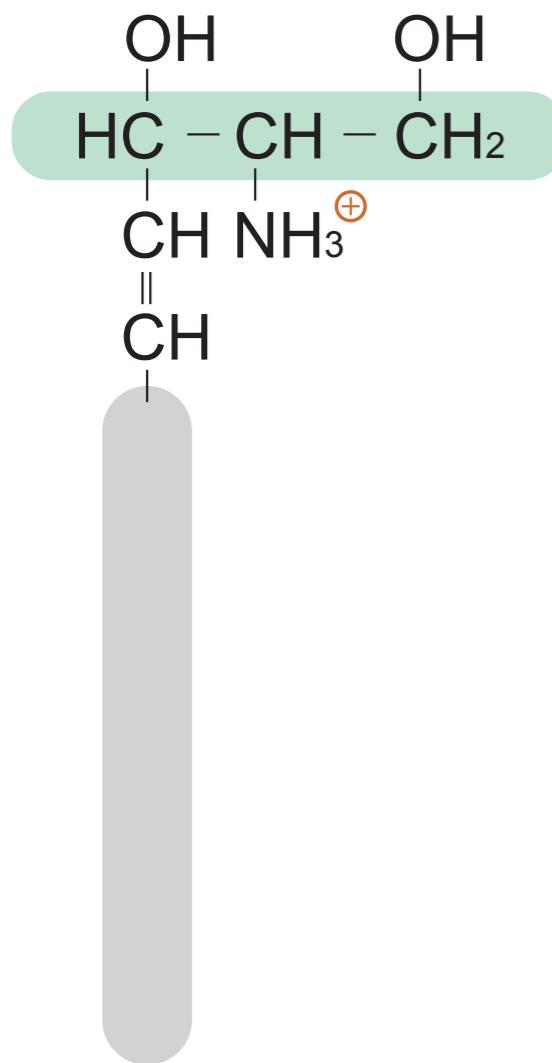
# 複合脂質の分類



# スフィンゴシンの化学構造とセラミドの形成

## スフィンゴシンの構造

長い炭化水素（灰色部分）の鎖と、アルコール基（-OH）、アミノ基を持つ。

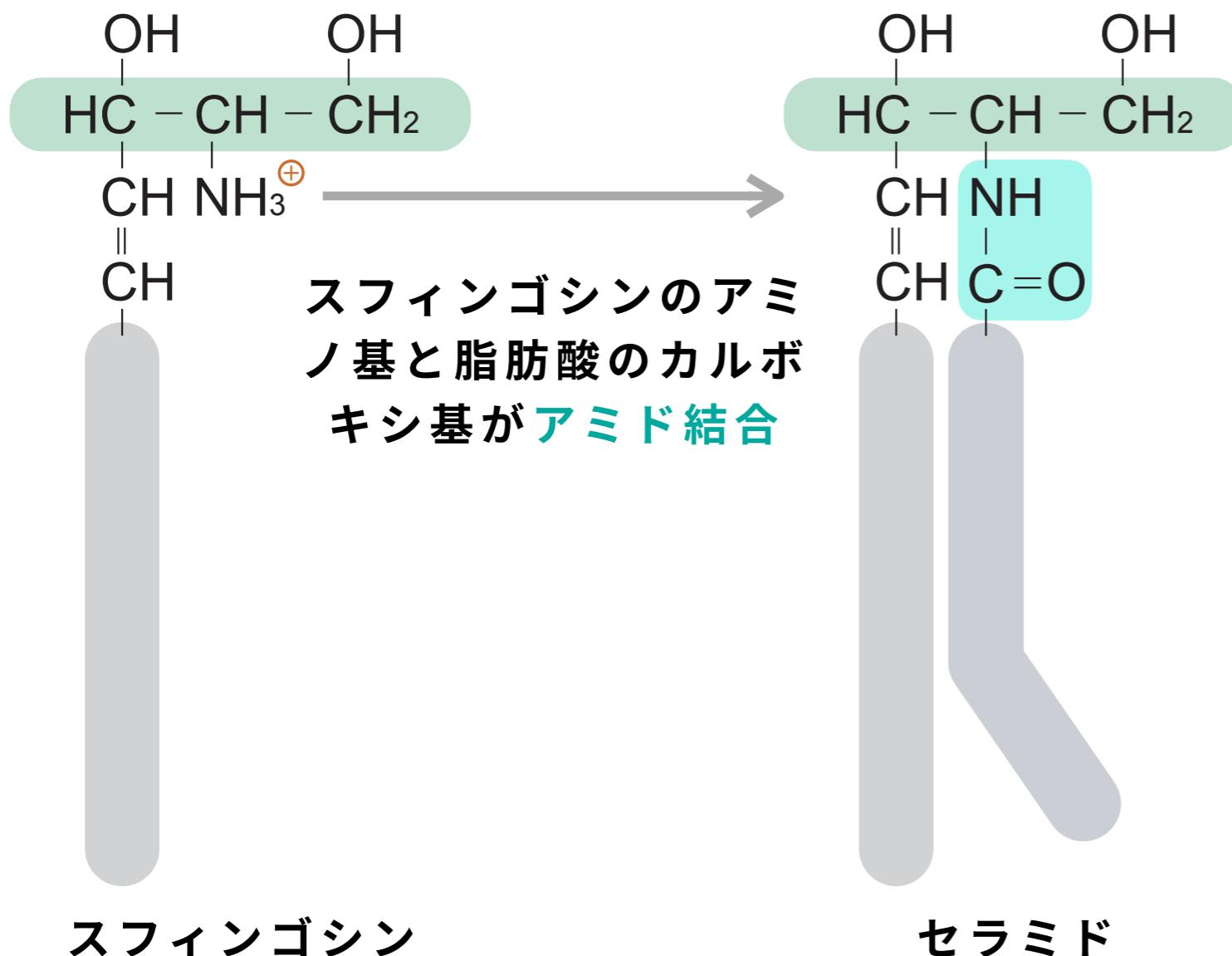


スフィンゴシン

# スフィンゴシンの化学構造とセラミドの形成

## スフィンゴシンの構造

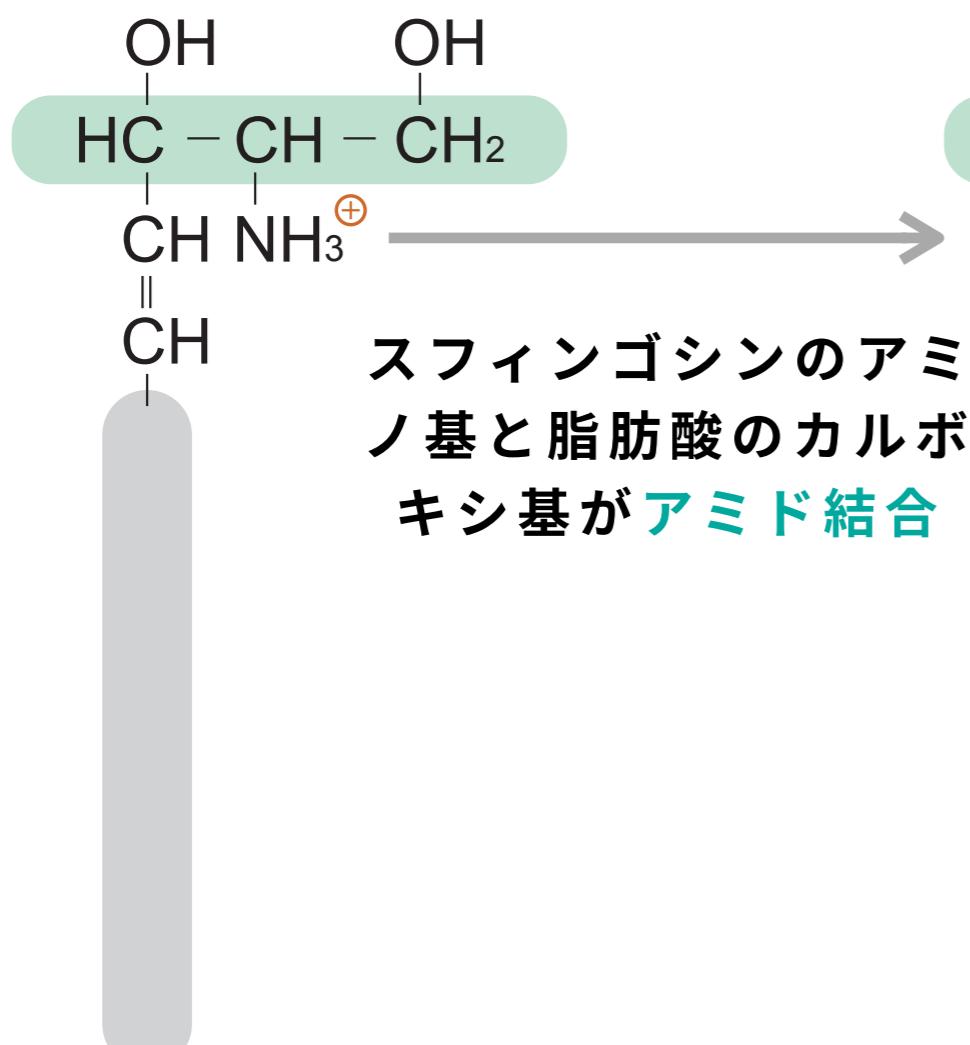
長い炭化水素（灰色部分）の鎖と、アルコール基（-OH）、アミノ基を持つ。



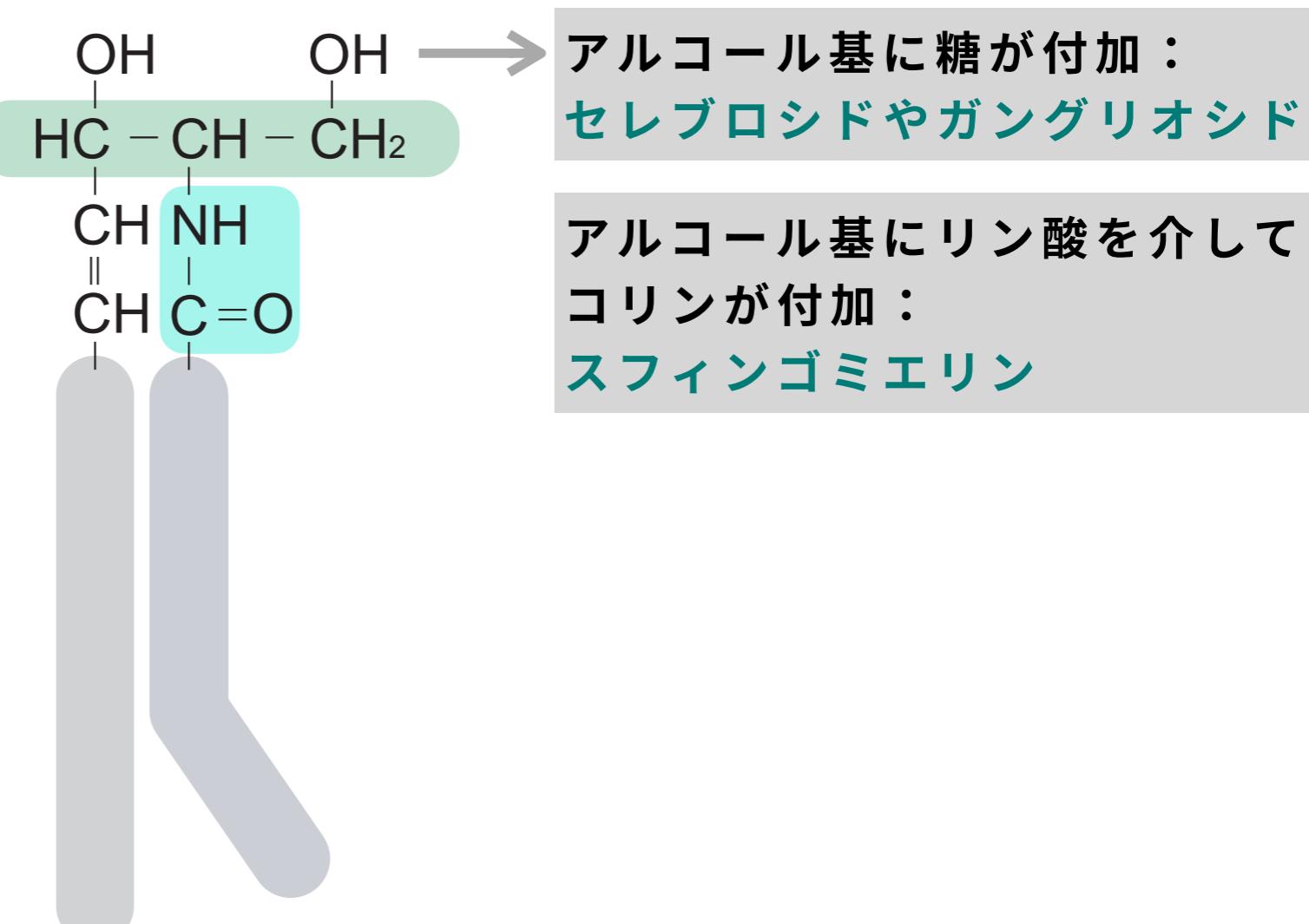
# スフィンゴシンの化学構造とセラミドの形成

## スフィンゴシンの構造

長い炭化水素（灰色部分）の鎖と、アルコール基（-OH）、アミノ基を持つ。



スフィンゴシン



セラミド

## II. 細胞を覆う細胞膜

1

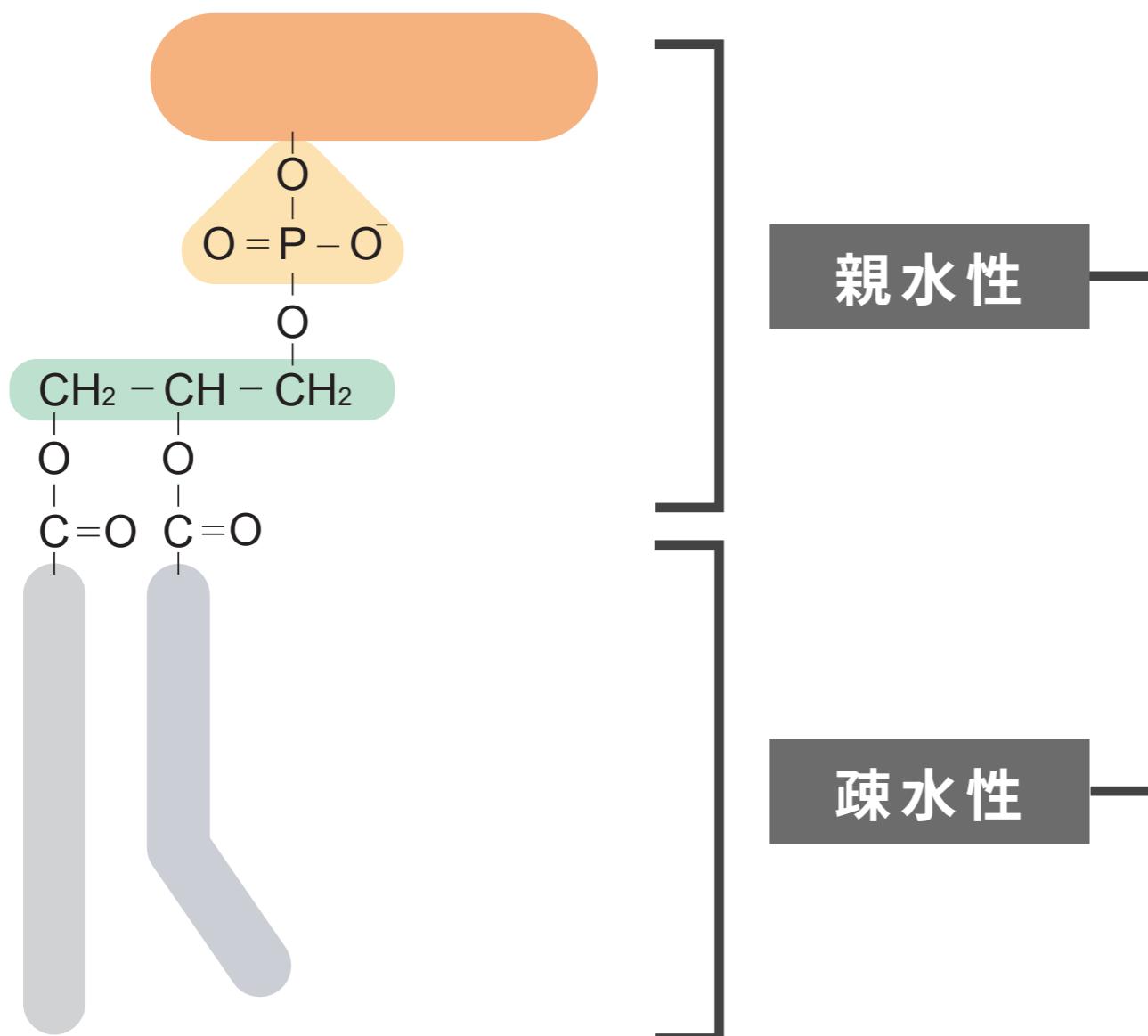
細胞膜を構成する脂質分子

2

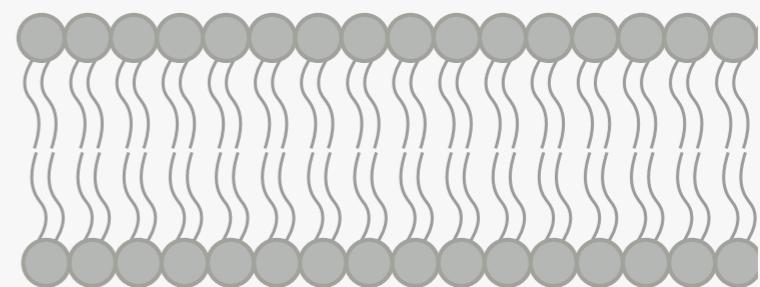
ダイナミックな細胞膜

# 脂質二重膜の形成

## リン脂質（グリセロリン脂質）



## 細胞膜の構造（断面を見たもの）



### 両親媒性

► 生体内は基本的に水性環境。  
脂質分子ははじき出されて脂質分子同士で集合する。  
親水性の頭部を揃えて水の方を向き、疎水性領域は内を向いて並ぶ。

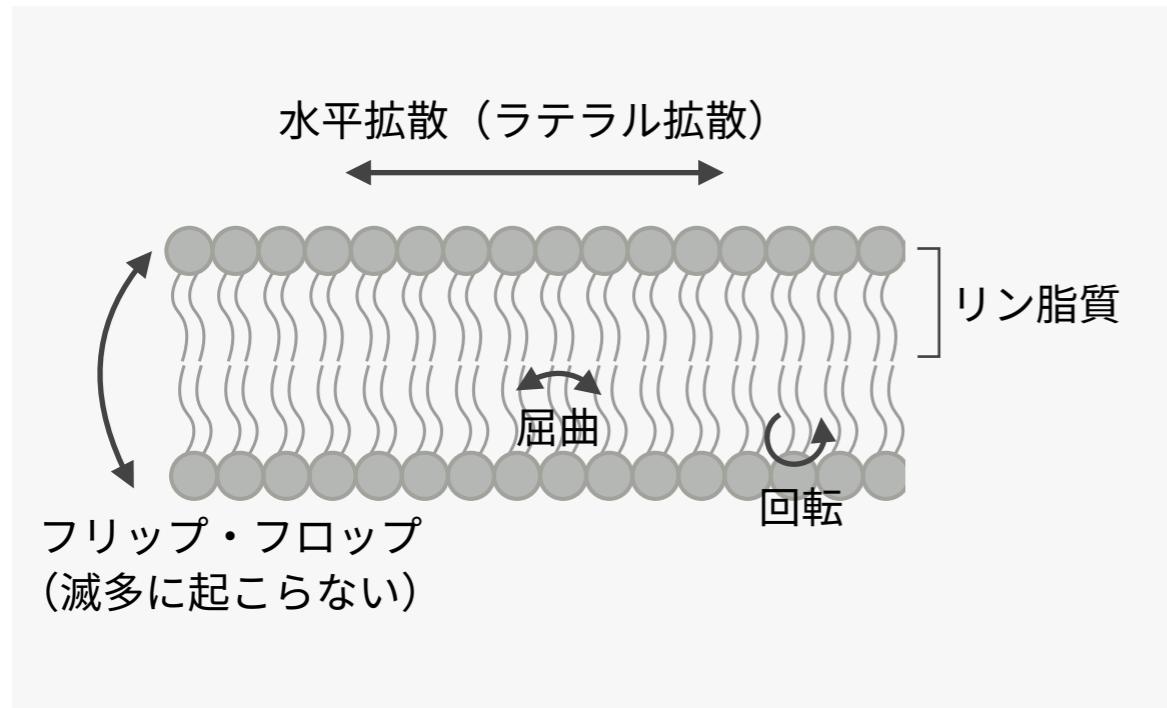
# ダイナミックな細胞膜

## 流動モザイクモデル

シーモア・ジョナサン・シンガー、ガース・L・ニコルソン (Science, 1972) により考案

<https://science.sciencemag.org/content/175/4023/720>

『細胞膜は、リン脂質とタンパク質分子が容易に拡散する二次元液体である』



脂質二分子膜の流動性は温度に依存して変化する

温度を下げるするとある遷移温度で一種の相変化を起こす。

▶ 液状からゲル状固体に変化し流動性が低下。

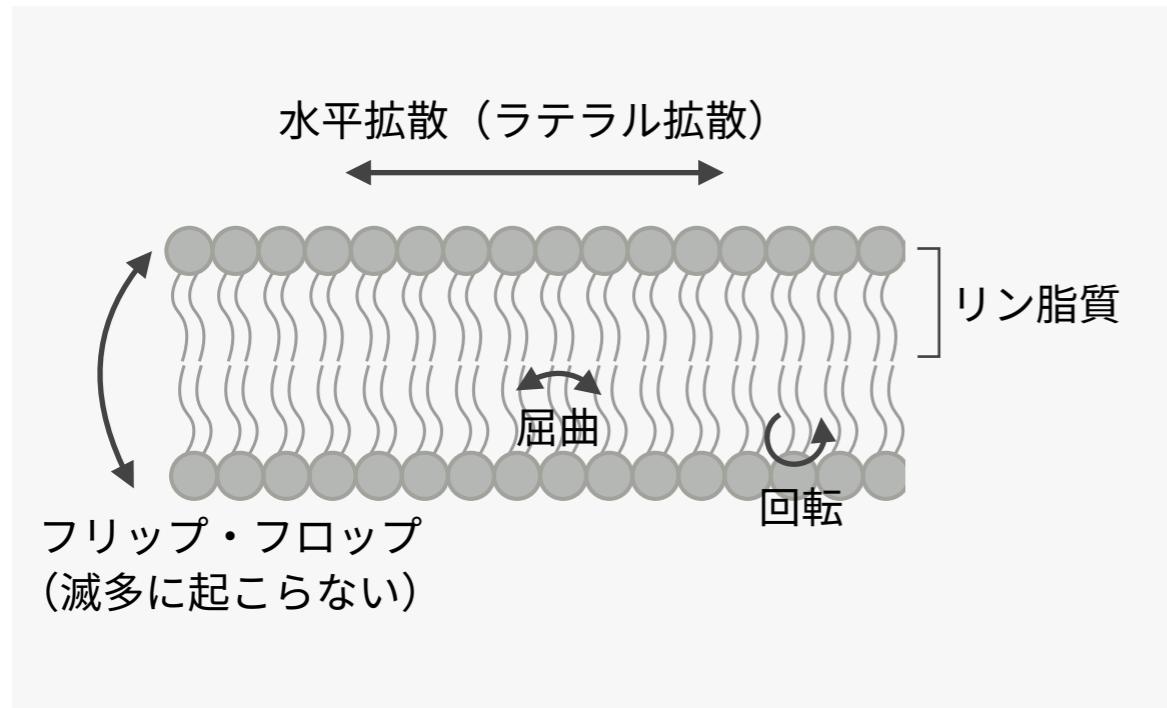
# ダイナミックな細胞膜

## 流動モザイクモデル

シーモア・ジョナサン・シンガー、ガース・L・ニコルソン (Science, 1972) により考案

<https://science.sciencemag.org/content/175/4023/720>

『細胞膜は、リン脂質とタンパク質分子が容易に拡散する二次元液体である』



脂質二分子膜の流動性は温度に依存して変化する

遷移温度は約10°C~40°C。

脂質分子の脂肪酸の鎖長が長いほど、またその飽和度が高いほど高い。

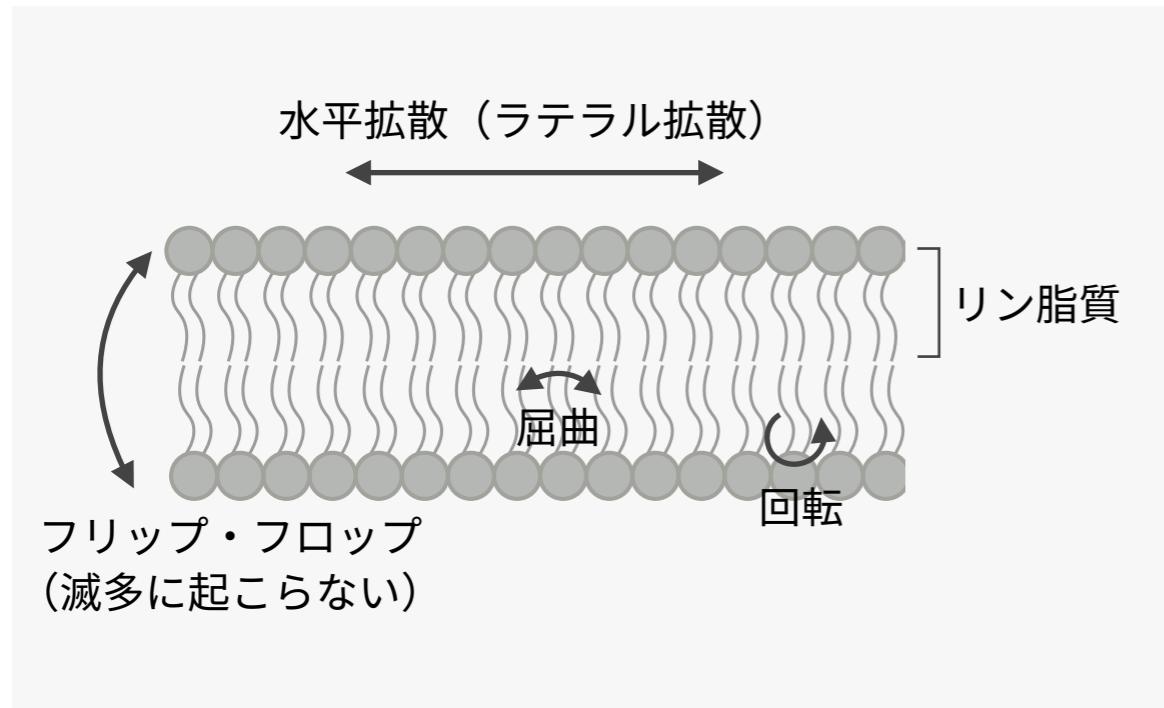
# ダイナミックな細胞膜

## 流動モザイクモデル

シーモア・ジョナサン・シンガー、ガース・L・ニコルソン (Science, 1972) により考案

<https://science.sciencemag.org/content/175/4023/720>

『細胞膜は、リン脂質とタンパク質分子が容易に拡散する二次元液体である』



脂質二分子膜の流動性は温度に依存して変化する

遷移温度は約10°C~40°C。

脂質分子の脂肪酸の鎖長が長いほど、またその飽和度が高いほど高い。

哺乳動物の膜の遷移温度は体温よりはるかに低い → 膜は流動性を保つ

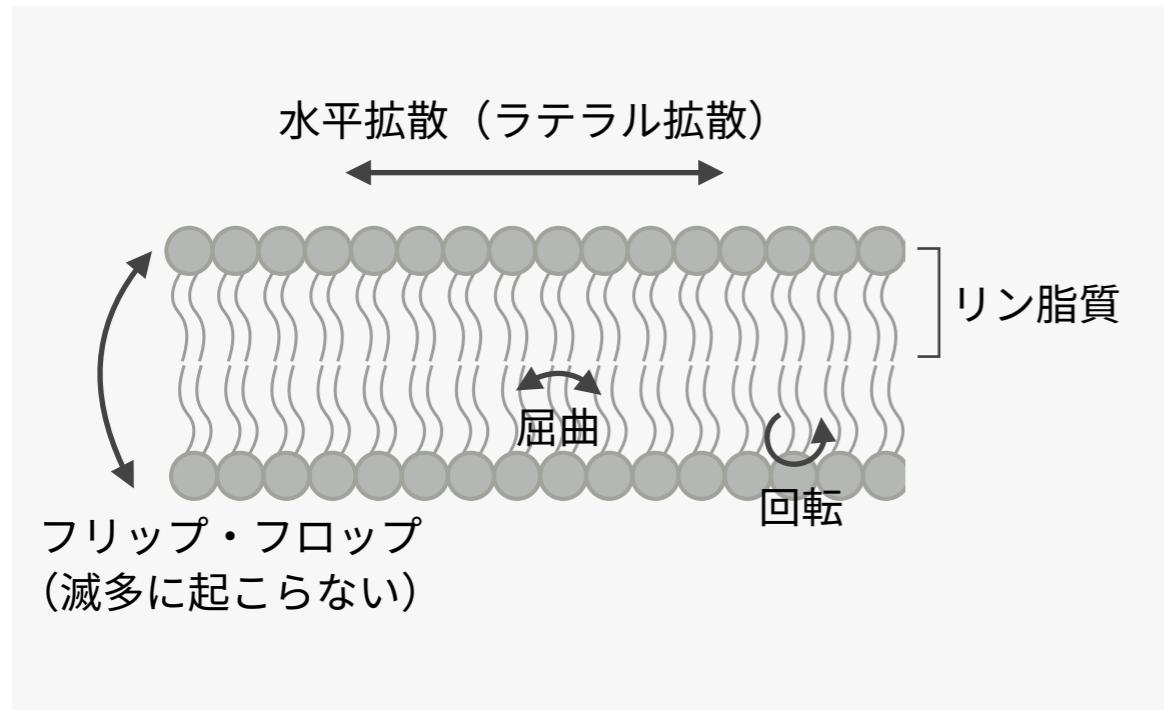
# ダイナミックな細胞膜

## 流動モザイクモデル

シーモア・ジョナサン・シンガー、ガース・L・ニコルソン (Science, 1972) により考案

<https://science.sciencemag.org/content/175/4023/720>

『細胞膜は、リン脂質とタンパク質分子が容易に拡散する二次元液体である』



脂質二分子膜の流動性は温度に依存して変化する

遷移温度は約 $10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。

脂質分子の脂肪酸の鎖長が長いほど、またその飽和度が高いほど高い。

細菌や魚などの変温動物は、脂質生合成と分解により膜の脂肪酸の組成を調整し、周りの温度に合うように膜の流動性を保持すると考えられている

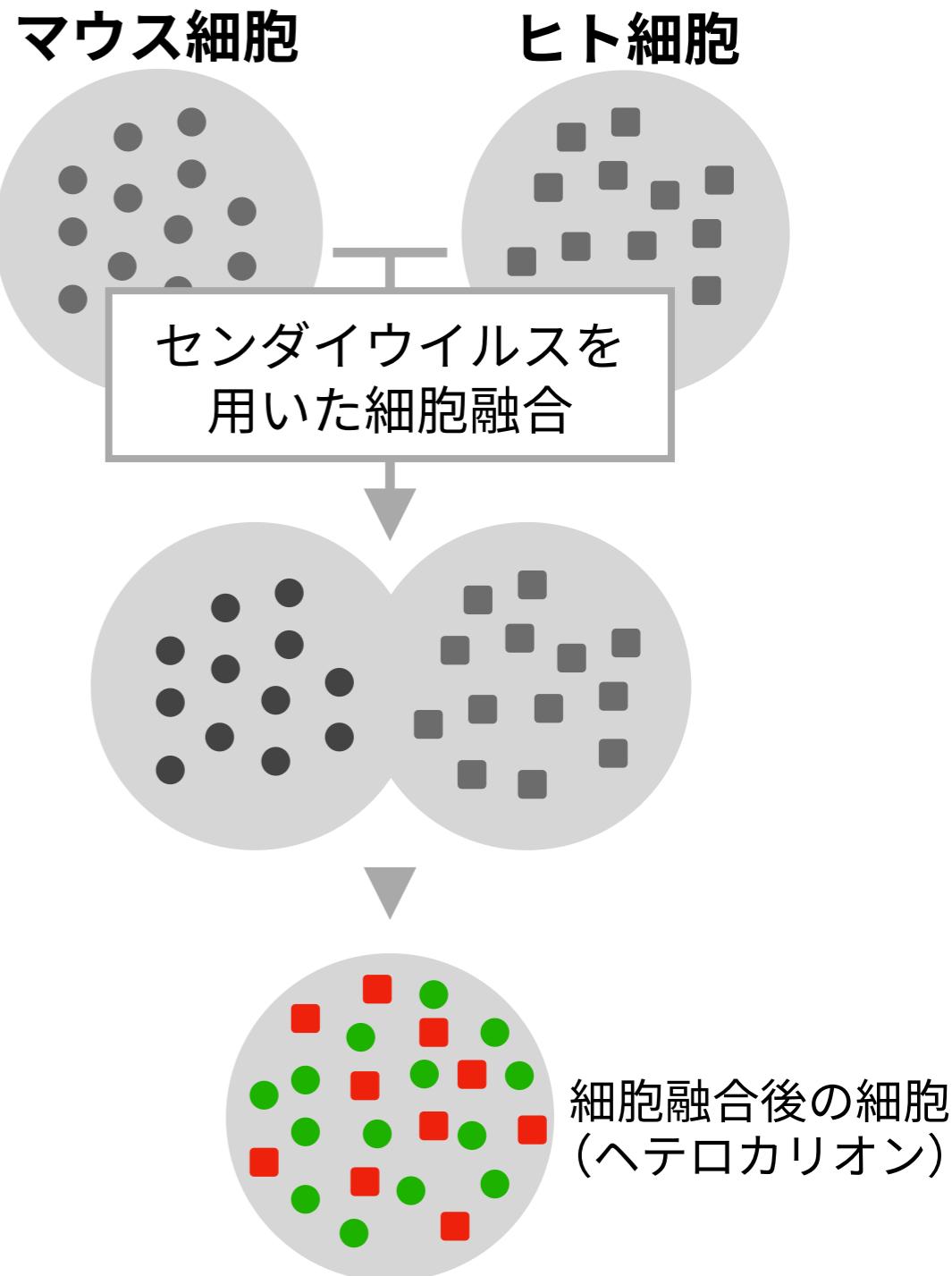
# 膜の流動性を観察するには？

## FryeとEdidinによる報告（1970年）

- ヒト、マウス細胞をセンダイウイルスを用いて融合させる。[https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5\\_5\\_281/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5_5_281/_pdf/-char/ja)
- ヒト、マウス細胞表面のタンパク質を別々の抗体を用いて検出する。
  - ヒトとマウス由来のタンパク質を”染め分ける”ことができる。

### ？ 知りたいこと

- ヒトとマウスのタンパク質が膜上を拡散し、混じり合っているものは全体の何割程度存在するか？
- 1の割合は、インキュベートする時間や温度によって変化するか？



L. D. FRYE, M. EDIDIN, J. Cell Sci., 1970  
<https://jcs.biologists.org/content/7/2/319.abstract>

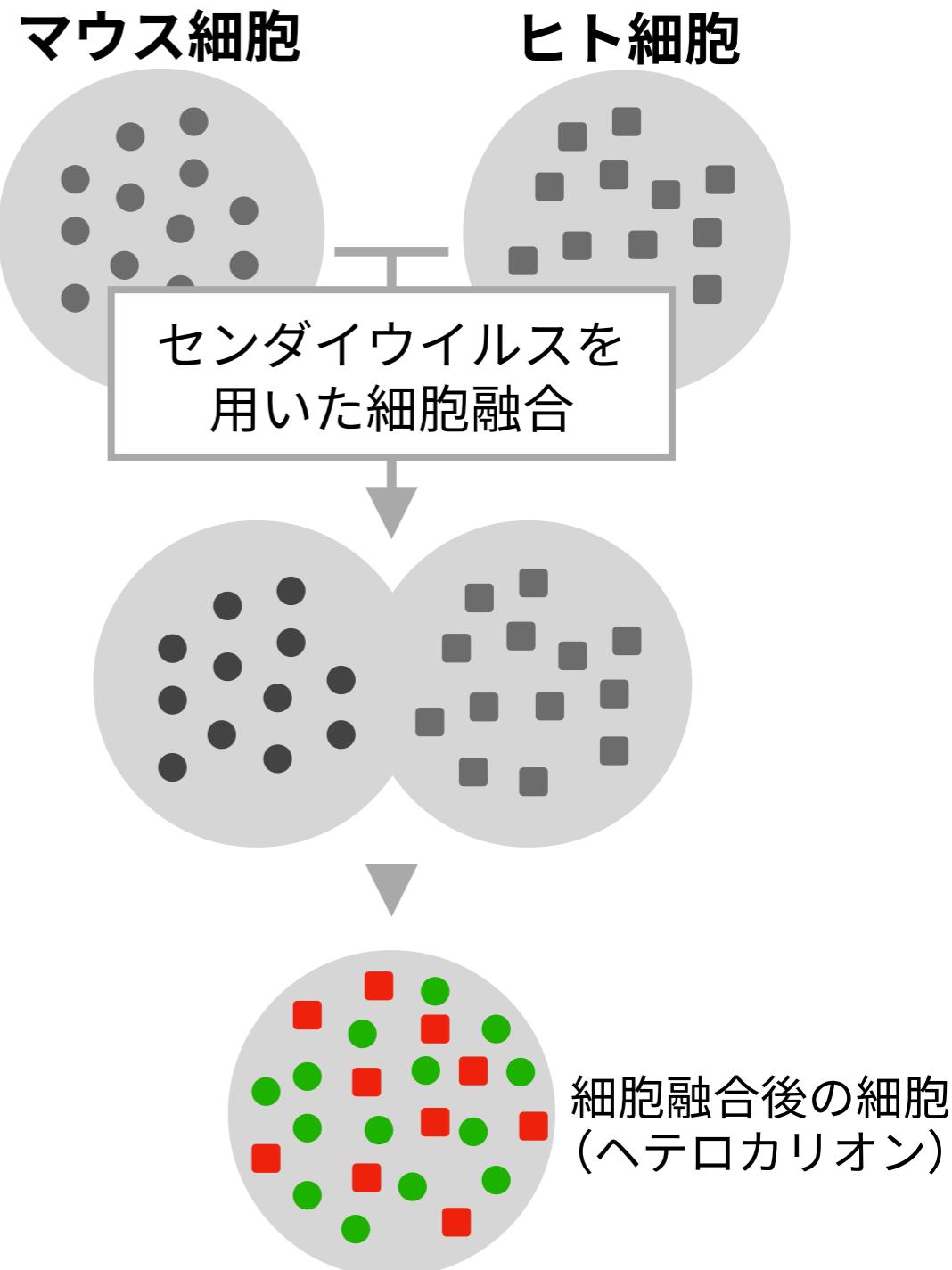
# 膜の流動性を観察するには？

## FryeとEdidinによる報告（1970年）

- ヒト、マウス細胞をセンダイウイルスを用いて融合させる。[https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5\\_5\\_281/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5_5_281/_pdf/-char/ja)
- ヒト、マウス細胞表面のタンパク質を別々の抗体を用いて検出する。
  - ヒトとマウス由来のタンパク質を”染め分ける”ことができる。

### 観察すべきこと

- 細胞融合の後、混じり合っているものが全体の何割存在するか計測する。
- 1の割合が、インキュベートする時間や温度を変化させた時に増加したり減少したりするか調べる。



L. D. FRYE, M. EDIDIN, J. Cell Sci., 1970  
<https://jcs.biologists.org/content/7/2/319.abstract>

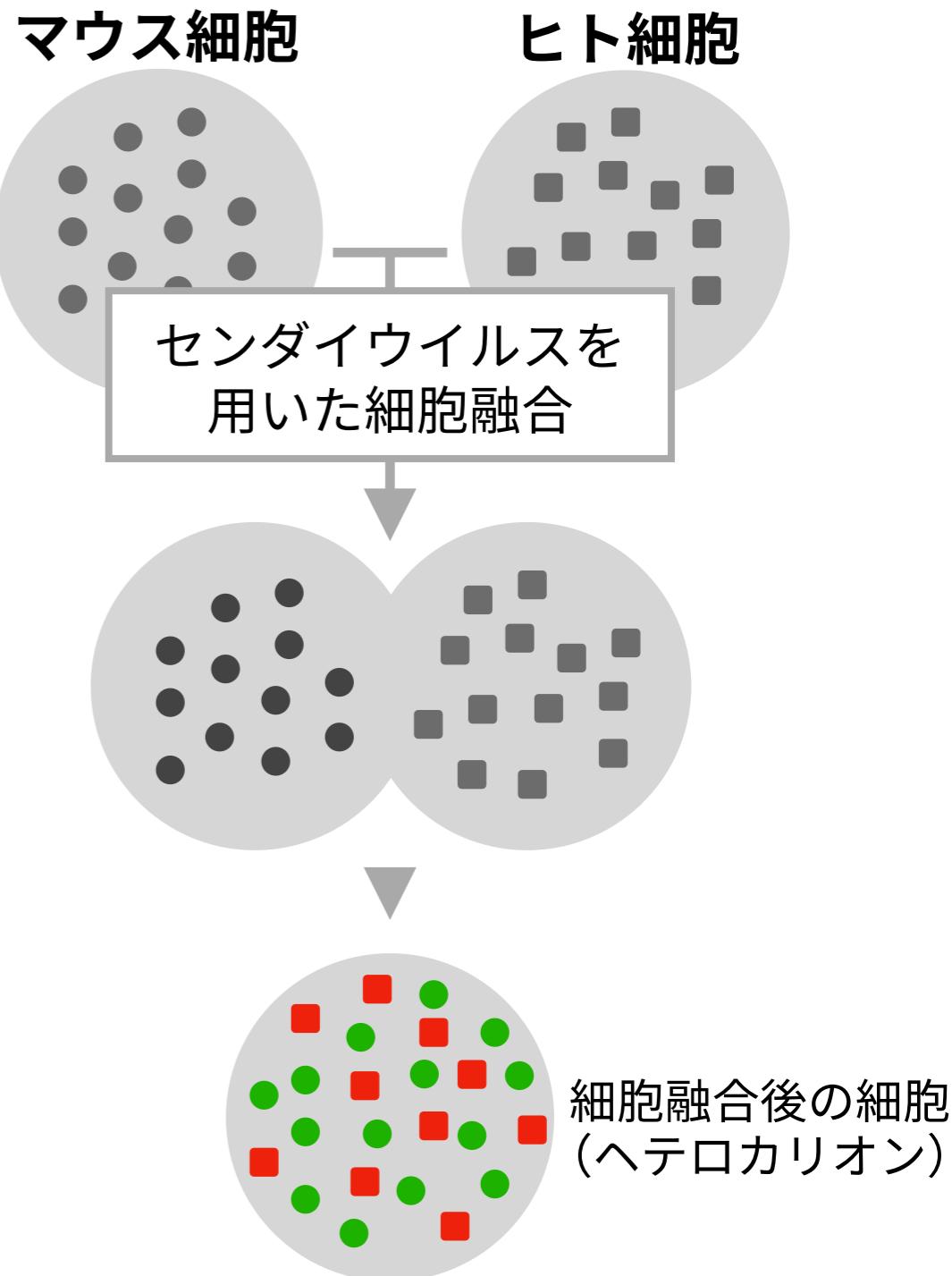
# 膜の流動性を観察するには？

## FryeとEdidinによる報告（1970年）

- ヒト、マウス細胞をセンダイウイルスを用いて融合させる。[https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5\\_5\\_281/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/membrane1976/5/5/5_5_281/_pdf/-char/ja)
- ヒト、マウス細胞表面のタンパク質を別々の抗体を用いて検出する。
  - ヒトとマウス由来のタンパク質を”染め分ける”ことができる。

### わかったこと

- ヒトとマウスのタンパク質は徐々に拡散し、時間と共に両者は混ざり合った。（混ざり合ったものの割合が増加した。）
- 温度を下げることで、両者が混じり合ったものの割合が減少した。



L. D. FRYE, M. EDIDIN, J. Cell Sci., 1970  
<https://jcs.biologists.org/content/7/2/319.abstract>

# 脂質分子の流動性を評価する他の方法

## 蛍光褪色後回復法

### Fluorescence recovery after photobleaching : FRAP

- 細胞表面を蛍光色素で標識し、一部をレーザー照射により退色させる
- しばらくすると退色した部分 蛍光が回復してくる（退色した色素としていない色素がそれぞれ拡散することによる）
- 退色範囲の 蛍光が回復するかを観察する。

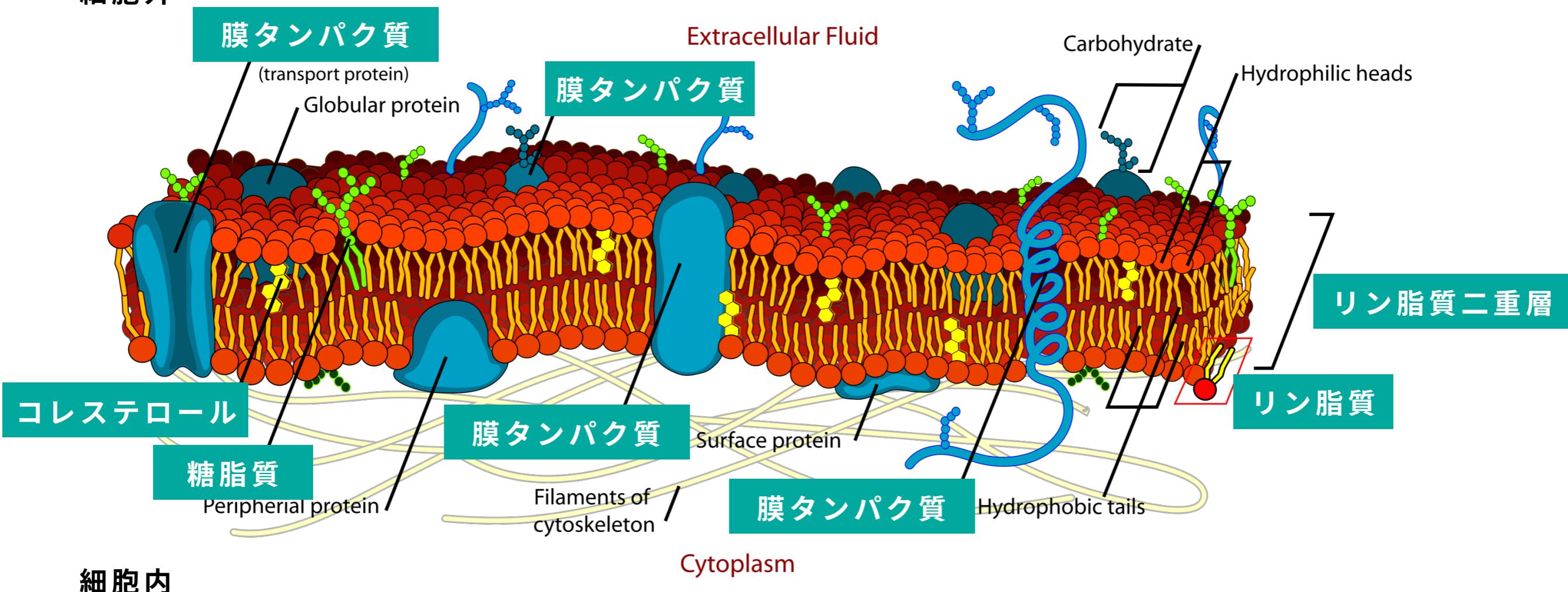
## 光退色後蛍光回復時間

特定の蛍光分子で標識した細胞の一部に強いレーザー光などを照射し、その部分の蛍光物質を破壊した後に観察を続けると、障害を受けなかった領域から分子が拡散して蛍光が回復する。それまでの時間。これを測定すると、細胞内の分子拡散速度や移動方向などを観察できる。

# 膜の流動性を調節するには？

## コレステロールの重要性

細胞外

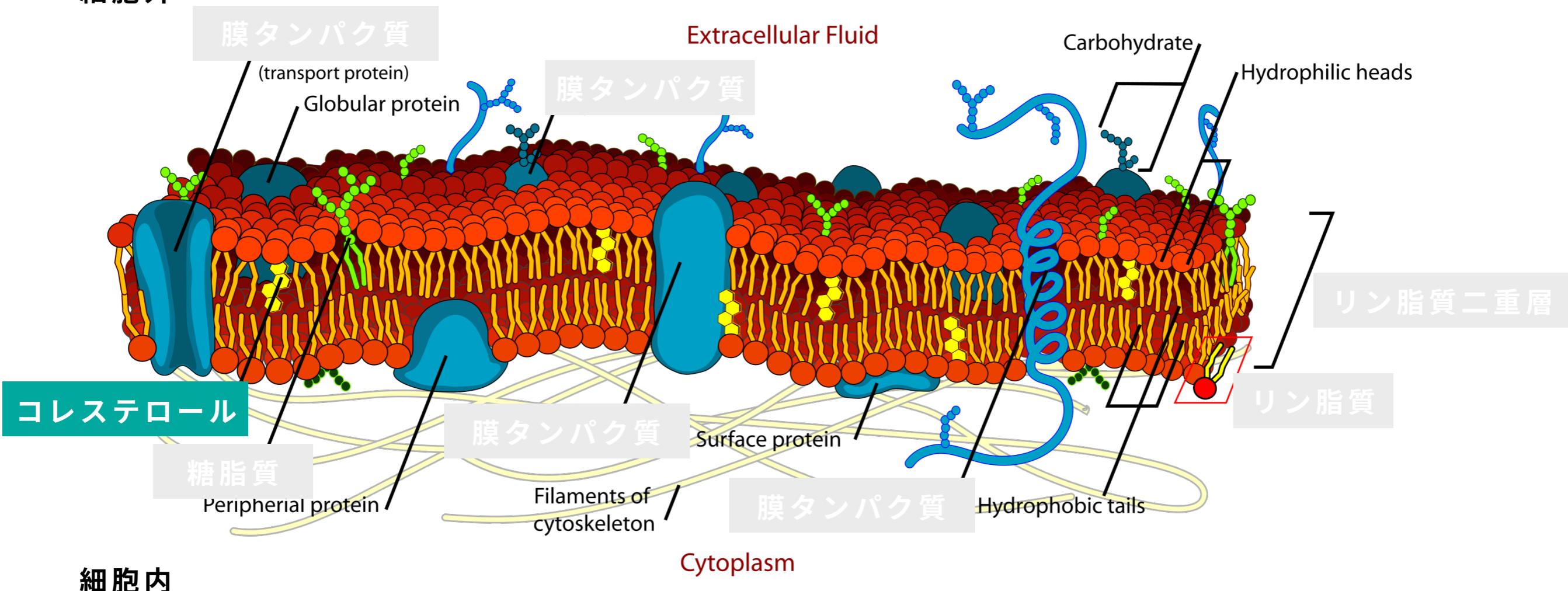


Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 膜の流動性を調節するには？

## コレステロールの重要性

## 細胞外

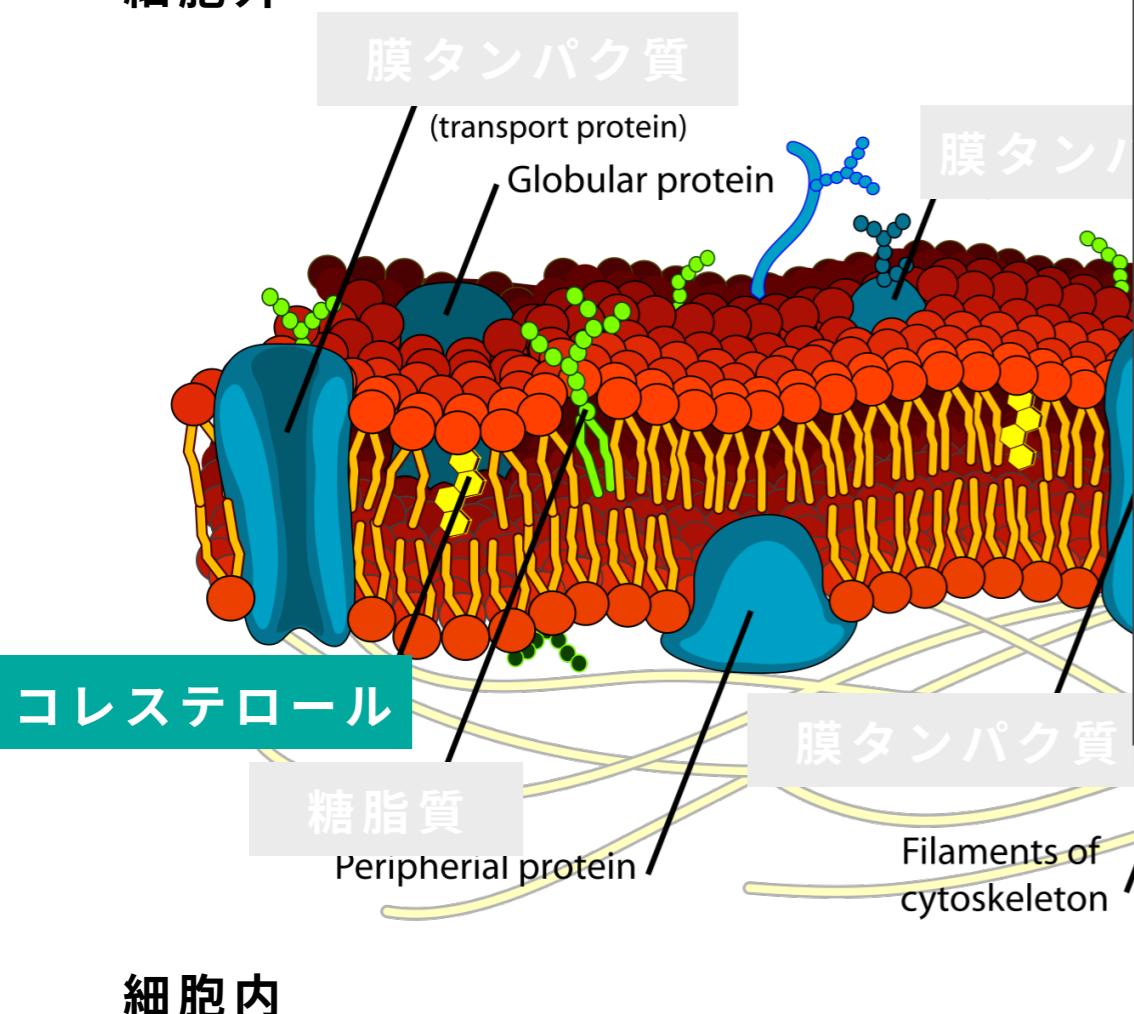


Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 膜の流動性を調節するには？

## コレステロールの重要性

細胞外



## コレステロールの化学構造



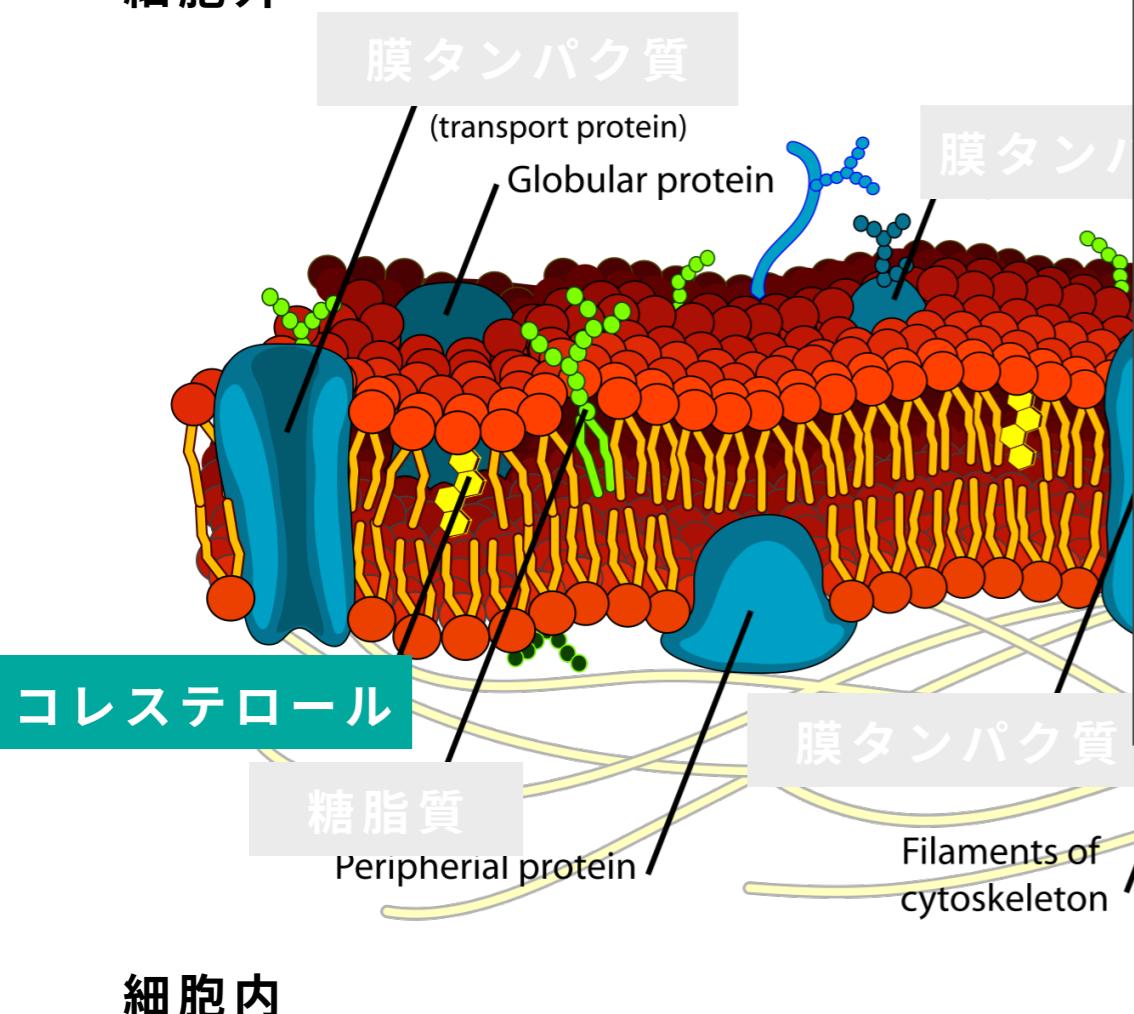
biorender.com

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 膜の流動性を調節するには？

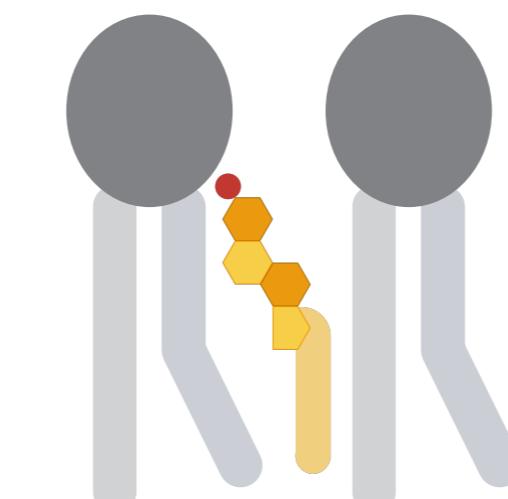
## コレステロールの重要性

細胞外



## コレステロールと膜の流動性

コレステロールの**ヒドロキシ基**が  
リン脂質の極性頭部と相互作用する。  
コレステロールは不飽和脂肪酸による  
隙間を埋め、これが膜の流動性の低下  
につながる。



biorender.com

細胞内

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

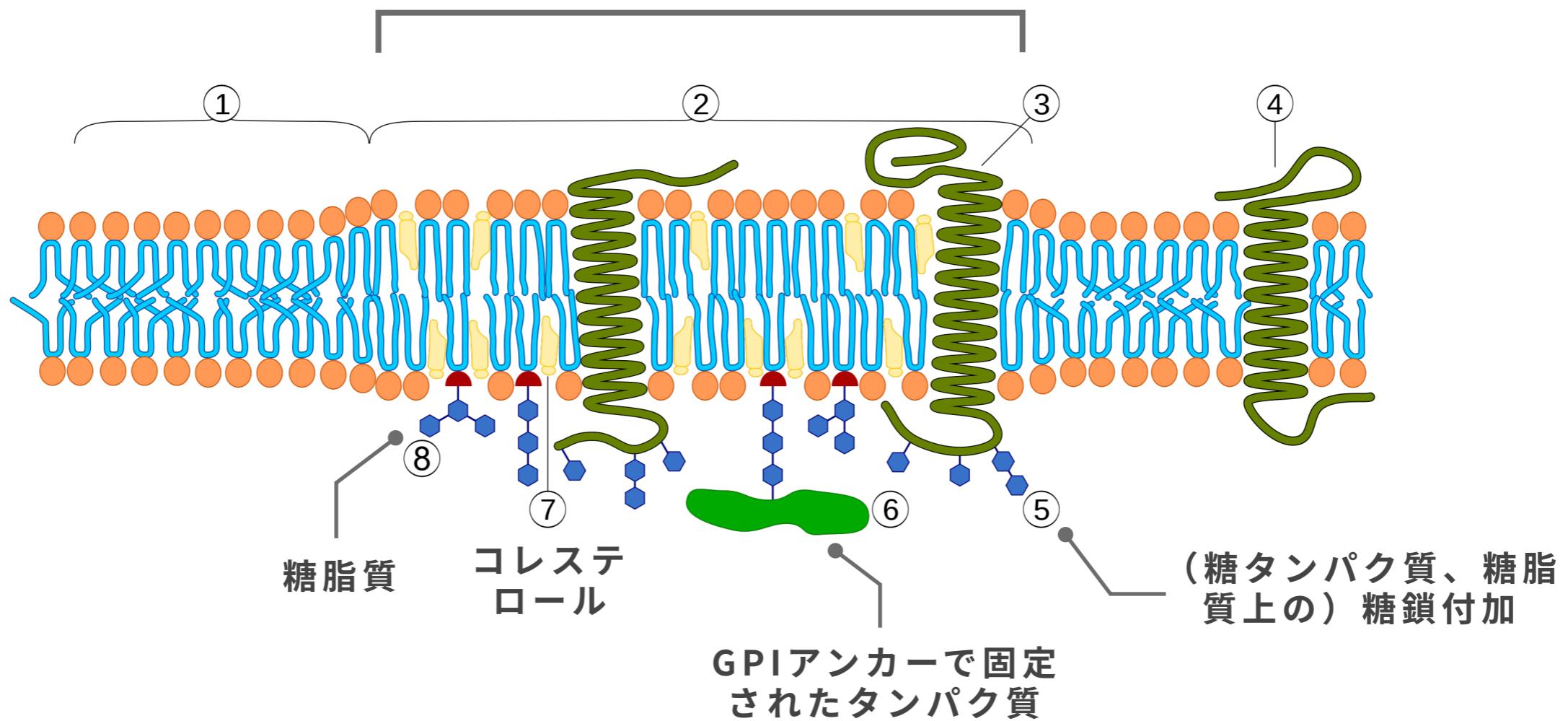
# 脂質分布の不均一性

## 脂質ラフト

特定の脂質が限局して存在する膜上のミクロドメイン。

Pike LJ., J. Lipid Res., 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645198>

特定の脂質（特にコレステロールや糖脂質）に富んだラフト。他の領域に比べ流動性が低い。



Artur Jan Fijałkowski, <https://ja.wikipedia.org/wiki/脂質ラフト>より引用、編集

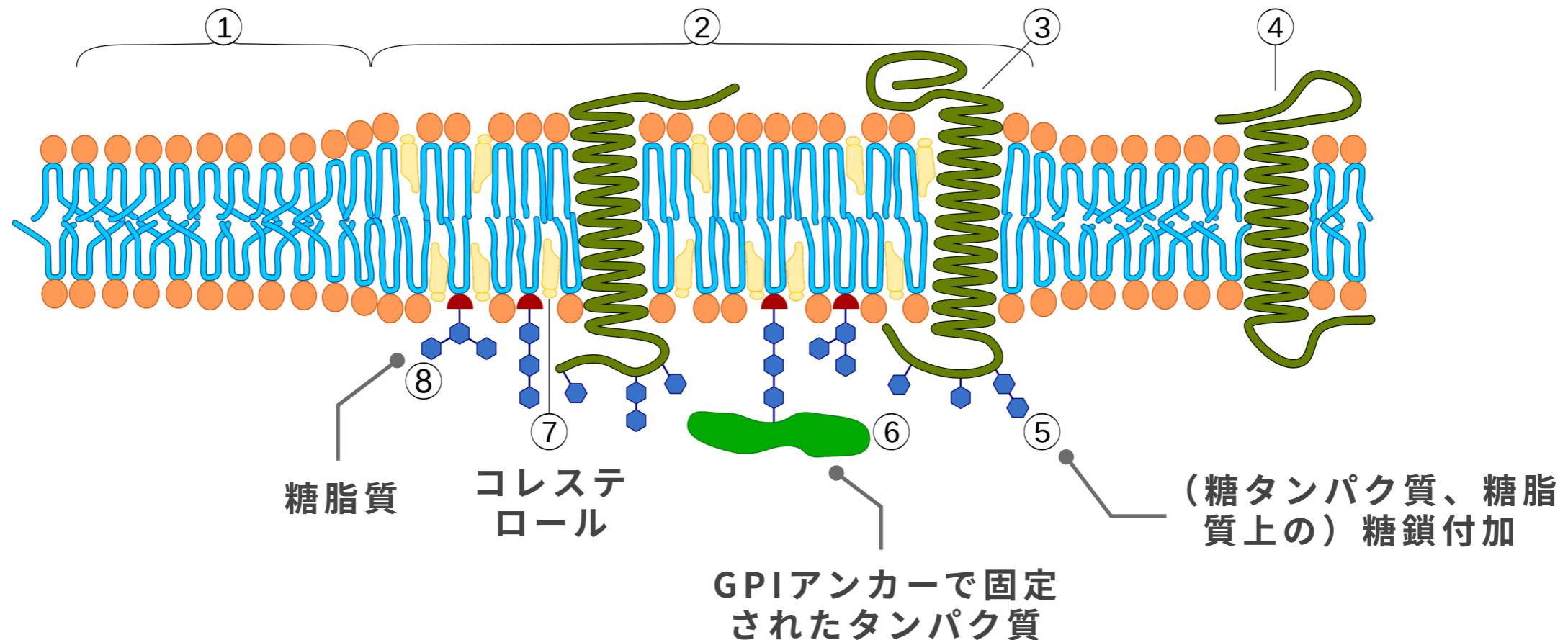
# 脂質分布の不均一性

脂質ラフト

特定の脂質が限局して存在する膜上のミクロドメイン。

Pike LJ., J. Lipid Res., 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645198>

特定の脂質（特にコレステロールや糖脂質）に富  
ラフト。他の領域に比べ流動性が低い。  
→ 直鎖状の脂質分子が多い。  
コレステロールの含量が多い。



Artur Jan Fijałkowski, <https://ja.wikipedia.org/wiki/脂質ラフト>より引用、編集

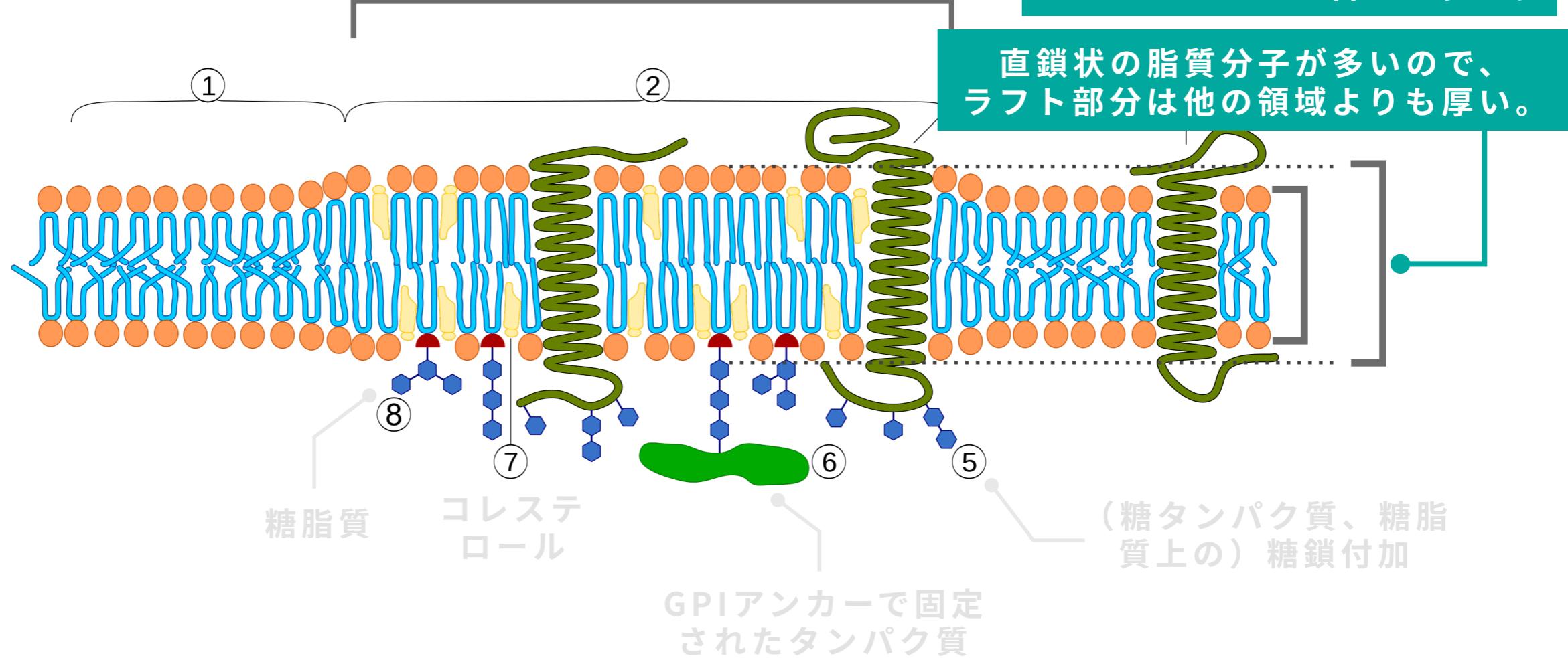
# 脂質分布の不均一性

脂質ラフト

特定の脂質が限局して存在する膜上のミクロドメイン。

Pike LJ., J. Lipid Res., 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645198>

特定の脂質（特にコレステロールや糖脂質）に富むラフト。他の領域に比べ流動性が低い。 $\rightarrow$  直鎖状の脂質分子が多い。コレステロールの含量が多い。



Artur Jan Fijałkowski, <https://ja.wikipedia.org/wiki/脂質ラフトより引用、編集>

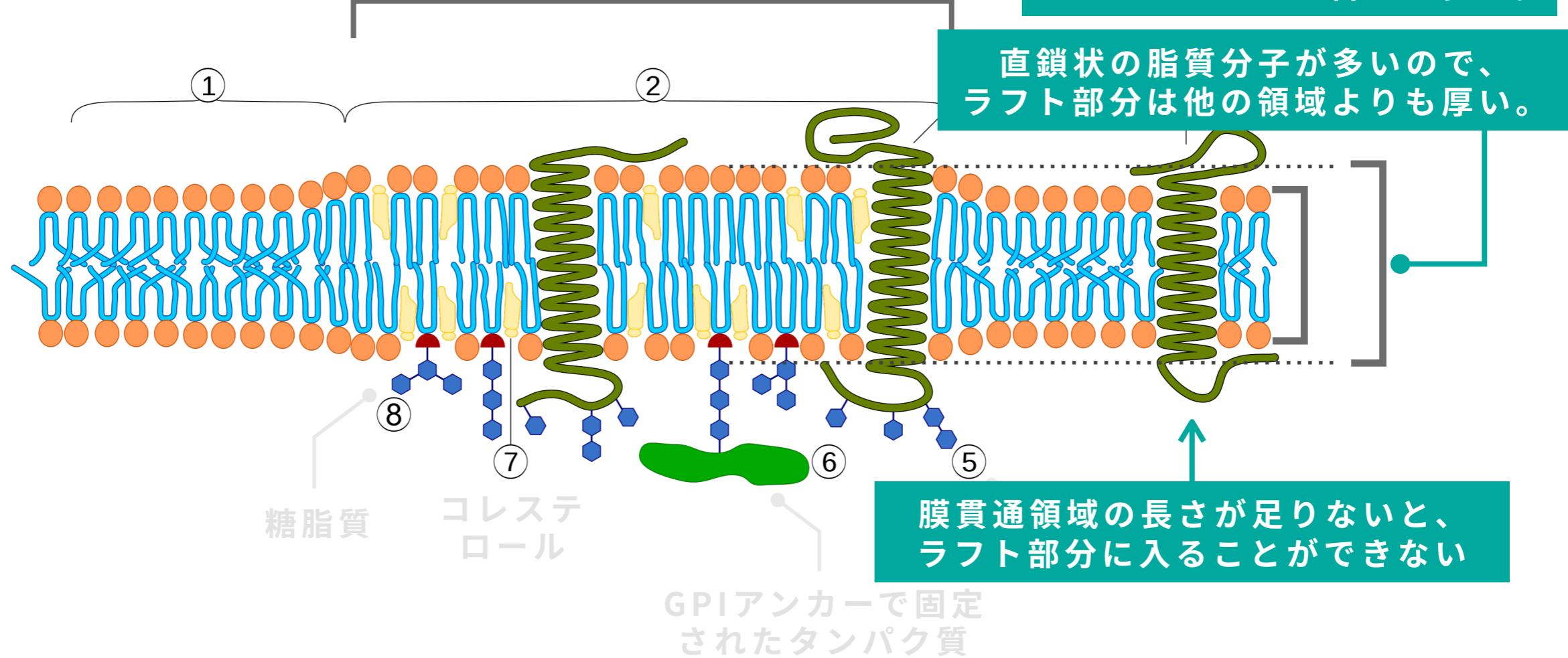
# 脂質分布の不均一性

脂質ラフト

特定の脂質が限局して存在する膜上のミクロドメイン。

Pike LJ., J. Lipid Res., 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664519/>

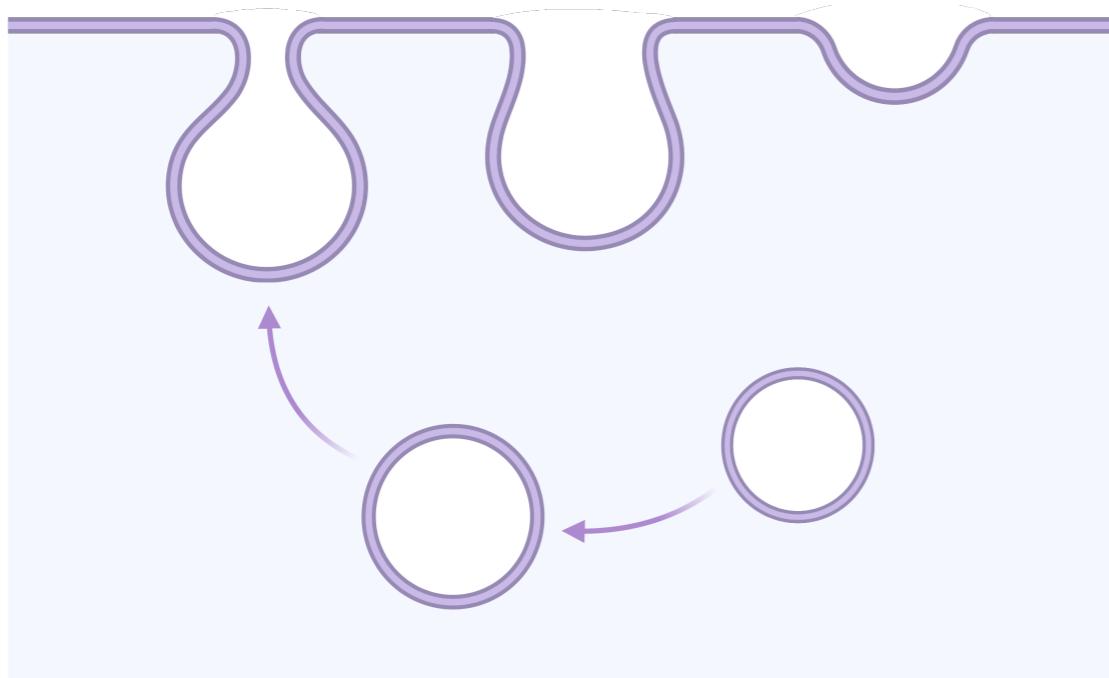
特定の脂質（特にコレステロールや糖脂質）に富むラフト。他の領域に比べ流動性が低い。 $\rightarrow$  直鎖状の脂質分子が多い。コレステロールの含量が多い。



Artur Jan Fijałkowski, <https://ja.wikipedia.org/wiki/脂質ラフト>より引用、編集

# 細胞膜の合成

エキソサイトシス



新しい膜断片が小胞体などで合成される。

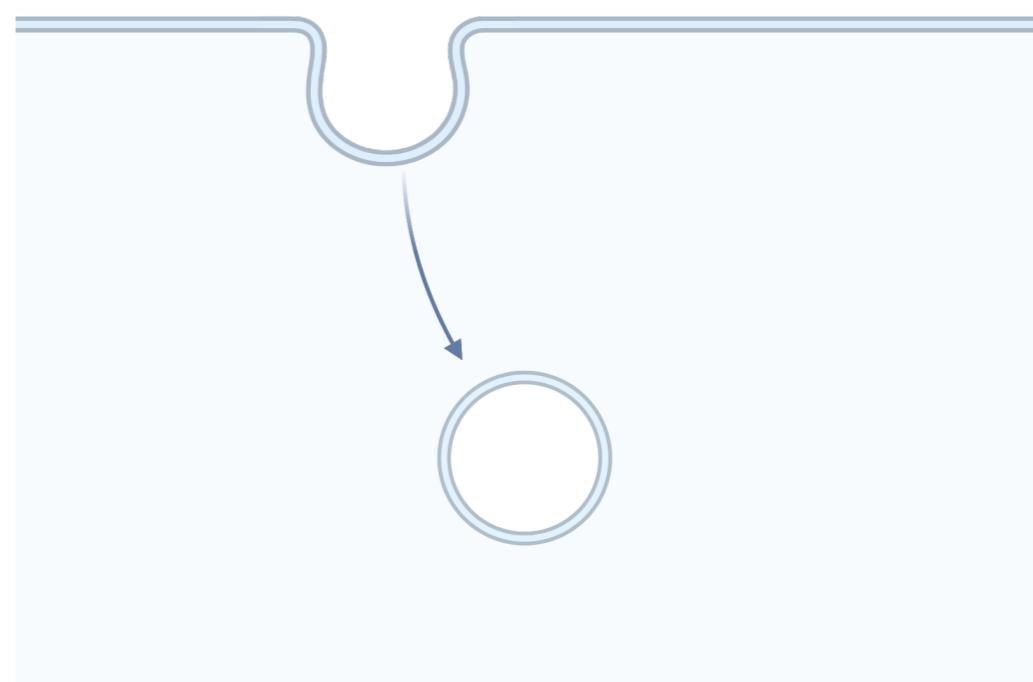


膜タンパク質が小胞体膜に挿入される。



エキソサイトシスにより、小胞体由来の  
膜が新しく細胞膜に追加される。

エンドサイトシス



膜脂質はエンドサイトシスにより、  
細胞膜から分離される。

# 参考文献

デイビッド・サダヴァ著 丸山 敬、石崎 泰樹訳  
カラー図解 アメリカ版 大学生物学の教科書 第1巻 細胞生物学

David Sadava, David Hillis, H Heller 著  
Life: The Science of Biology

井出 利憲著  
分子生物学 講義中継シリーズ

ハロルド ハート、デービッド・J. ハート、レスリー・E. クレーン著  
ハート基礎有機化学

Bruce Alberts, Julian Lewis, Martin Raff, Peter Walter, Keith Roberts, Alexander Johnson  
Molecular Biology of the Cell 5th edition

東京大学生命科学教科書編集委員会  
理系総合のための生命科学 第5版～分子・細胞・個体から知る“生命”的しくみ