

遺伝子の調節：細胞に含まれるDNA量

真核生物		ゲノムサイズ X1000	タンパク質指令 遺伝子数(推定)
出芽酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	最小のモデル真核生物	12,059	約 6300
シロイヌナズナ <i>Arabidopsis thaliana</i>	顕花植物のモデル生物	約 142,000	約 26,000
線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i>	発生を完全に配載できる単純な動物	約 97,000	約 20,000
キイロショウジョウバエ <i>Drosophila melanogaster</i>	動物発生の遺伝学に貢献	約 137,000	約 14,000
ヒト <i>Homo sapiens</i>	最も精力的に研究されている哺乳類	約 3,200,000	約 24,000

ゲノムサイズや遺伝子数は、特に細菌と古細菌の場合、同じ種でも系統によって異なる。表のデータは配列決定された特定の系統のもの。遺伝子には何通りものタンパク質を生じるものが多いので、ゲノムによって規定されるタンパク質の総数は遺伝子数よりかなり多い。

組み換えDNA技術からゲノム配列決定

- 1975年：カリフォルニアのアシロマにおいて、組換えDNA実験の安全性に関する激しい論争が、研究者の自主的な会議において展開され、組換えDNA実験の本格的な幕開けとなった。
- 1979年：3月我が国においても、組換えDNA実験の開拓に向け「大学等の研究機関等における組換えDNA実験指針」が文部省大臣告示。
- 1980年：東京大学医科学研究所および大阪大学微生物病研究所に、組換えDNA実験施設が設置された。
- 1983年：東京大学遺伝子実験施設を皮切りに、逐年、組換えDNA実験施設が整備されるようになった。(施設予定地から江戸時代の土器が出土)
- 1990年：米国によってヒトゲノム計画は発足。
- 1995年：独立生活を営む生物(細菌)の最初の完全なゲノム配列決定。
- 2003年：ヒトのゲノム配列の完全版が公開。

ゲノミクス から プロテオミクス
配列解読 から インフォマティクス

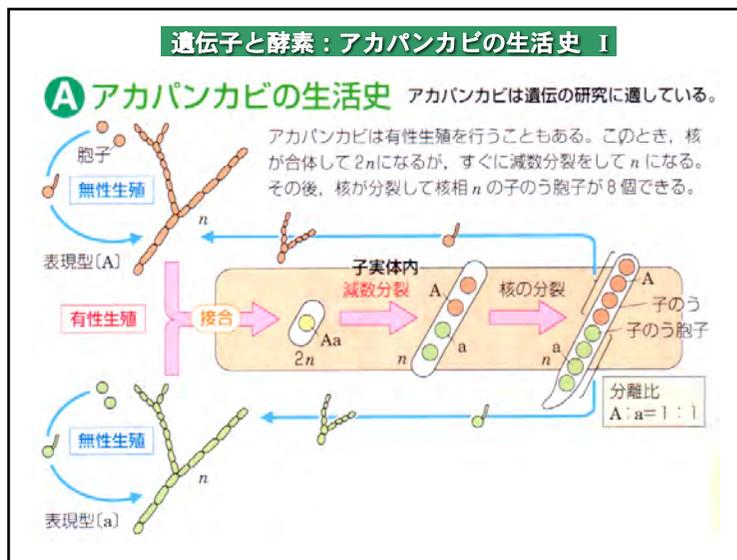
結局 生命現象理解のために、
タンパク質の機能解析をおこなう

細菌ゲノム決定のタイムテーブル



ASM News vol.66, p.727- (2000)



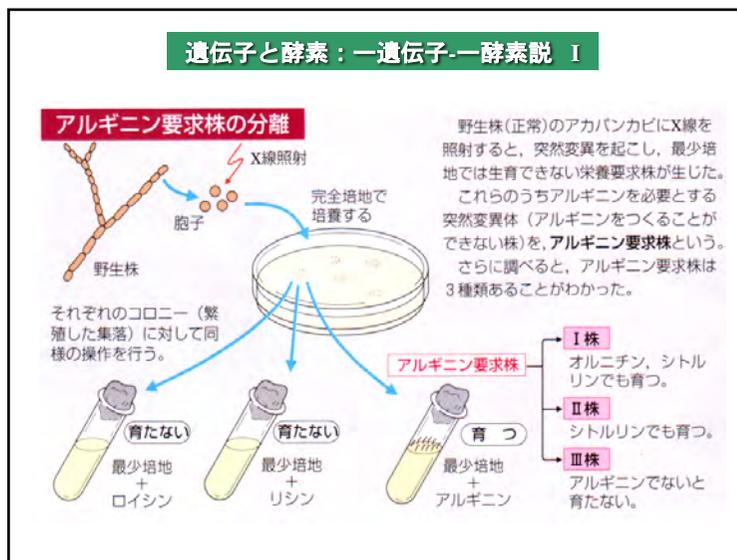


遺伝子と酵素：アカパンカビの生活史 II

子実体 有性生殖を行うときに形成され、たくさんの子のうが包まれている。

子実体 有性生殖を行うときに形成され、たくさんの子のうが包まれている。

性質① 一世代が短いため、実験結果を短時間で得られる。
 性質② 菌糸が単相(n)なので、表現型は遺伝子型に等しく、遺伝子の変化が直接わかる。
 性質③ 1つの遺伝子の異常による変異株を野生株と交雑すると、生じる株は、変異株：野生株=1：1になる。
 ※この性質により変異株が1つの遺伝子の異常によるものかどうかわかる。



遺伝子と酵素：一遺伝子-酵素説 II

[最少培地と完全培地] アカパンカビでの例
 最少培地 野生株が育つのに必要最少限の栄養を含む培地

最少培地	スクロース、 NH_4^+ 、 NO_3^- 、 PO_4^{3-} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 、ビオチンなど	+	完全培地
			ビオチン以外のビタミンやアミノ酸など

[アルギニン要求株の種類] +: 育つ -: 育たない

変異株	最少培地に加えた物質		
	オルニチン	シトルリン	アルギニン
I株	+	+	+
II株	-	+	+
III株	-	-	+

※各変異株と野生株を交雑すると、変異株：野生株=1：1となるので、この変異は1つの遺伝子によるものと考えられる。
 ※-の多い順に物質は合成される。

遺伝子と酵素：一遺伝子-一酵素説 III

アミノ酸の合成能力 1つの遺伝子が1つの酵素合成を支配する。

[アルギニン合成過程]

※酵素は化学反応を促進する働きがある(P.32)。たとえば、酵素Bは、オルニチンからシトルリンを合成するとき働く。そしてこの酵素は、遺伝子Bによってつくられる。

[アルギニン要求株での酵素の有無]

	酵素A	酵素B	酵素C	遺伝子型	実験結果からの推定
野生株	+	+	+	ABC	変異を起こしていないので、最少塩基からアルギニンを合成できる。
アルギニン要求株	I株	-	+	aBC	遺伝子Aが変異を起こして酵素Aを合成できない。そのため、オルニチンをつくらない。
	II株	+	-	AbC	遺伝子Bが変異を起こして酵素Bを合成できない。そのため、オルニチンからシトルリンをつくらない。
	III株	+	+	-	ABc

+ 酵素を合成できる。 - 酵素を合成できない。 変異した遺伝子を小文字で示す。

遺伝子と酵素：ヒトの代謝異常

ヒトの代謝異常 フェニルアラニンやチロシンは生体で不可欠のアミノ酸であるが、過剰に摂取した分は水や二酸化炭素に分解される。

フェニルケトン尿症
遺伝子Aを欠くため酵素Aが合成されない。そのためフェニルアラニンが血中に蓄積され、発育不全などの障害が現れる。一部はフェニルケトンに変化し、尿中に排出される。フェニルケトン尿症の乳児にはフェニルアラニンを制限したミルクを与えること、障害を減らすことができる。

白化病(アルビノ)
遺伝子Bを欠くため酵素Bが合成されない。そのため毛・皮膚・虹彩などに黒色素であるメラニンがつかられない。

アルカプトン尿症
遺伝子Cを欠くため酵素Cが合成されない。アルカプトン(ホモゲンチジン酸)が蓄積され、尿中に排出される。アルカプトンは空気に触れると黒くなる。

※これは1組の対立遺伝子で決まる劣性形質。

タンパク質はアミノ酸が直線状に結合したもの

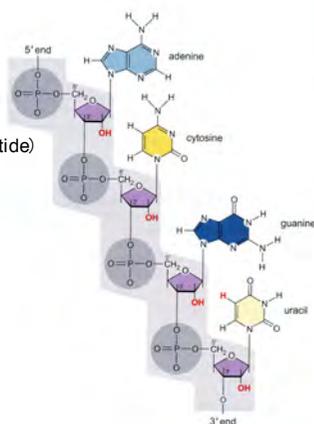
1951年 F. Sanger
インシュリンの化学構造の決定 →
タンパク質は特定のアミノ酸配列を持つポリペプチドである

DNA二重らせんモデルが示した遺伝子の機能

- ◆自己複製・遺伝のしくみ
- ◆遺伝子のはたらきのしくみ
- ◆遺伝情報とはDNAのヌクレオチド配列である
- ◆遺伝子DNAはアミノ酸配列を規定することでタンパク質の合成を支配
- ◆タンパク質が生命現象を演出

もう一つの核酸：RNA

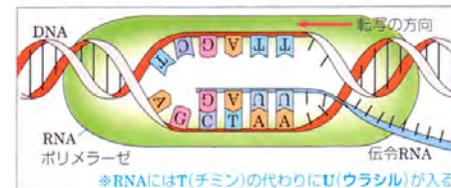
- ◆ リボ核酸 (ribonucleic acid)
DNAはデオキシリボ核酸
- ◆ ポリリボヌクレオチド (polyribonucleotide)
DNAはポリヌクレオチド
- ◆ 糖がリボース：2'がOH
DNAは糖がデオキシリボース
- ◆ 4種の塩基：A, G, C, U
DNAの塩基はA, G, C, T
- ◆ 主に細胞質に存在
DNAは核
- ◆ 1本鎖
DNAは2本鎖
- ◆ 細胞中の存在比 (大腸菌)：6%
DNAは1%



蛋白質の合成： 合成過程 II

① 転写 DNAの遺伝情報を伝令RNAに写す。

核内でDNAの二重らせんがほどけ、一方のDNA鎖を鋳型にして、相補的な塩基配列をもつ伝令RNA (mRNA)がつけられる。このようなRNA合成は、RNAポリメラーゼ(転写酵素)によって進む。



② 伝達 伝令RNAが核外へ出る。

核膜孔を通過して細胞質中へ出た伝令RNAにリボソームが結合する。

③ 運搬 アミノ酸をリボソームへ運ぶ。

運搬RNA (tRNA)は、対応するアミノ酸と結合 (アミノ酸の活性化)して、アミノ酸をリボソームへ運ぶ。

④ 翻訳 伝令RNAをアミノ酸配列に読み換える。

◆ 伝令RNA上のトリプレット* (コドン)と相補的な塩基配列のトリプレット(アンチコドン)をもつ運搬RNAが、リボソーム上で伝令RNAと結合する。

タンパク質合成へのRNAの関与を示す観察

タンパク質合成の場所 細胞質
DNAの存在場所 核
↓
DNAはタンパク質合成の直接の鋳型にはなれない
RNAの存在場所 細胞質
↓
RNAがタンパク質合成の鋳型
RNAは1本鎖
↓
RNAが情報の中間体という考え

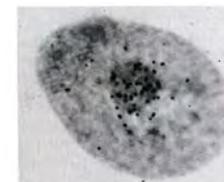
表 3-4 いろいろな材料から得たRNAの塩基組成

RNA 源	主な塩基の組成			
	アデニン	ウラシル	グアニン	シトシン
大腸菌	0.24	0.22	0.32	0.22
<i>Protinus vulgaris</i> (細菌)	0.26	0.19	0.31	0.24
<i>Englema</i> (藻類)	0.22	0.21	0.30	0.27
カブ黄色モザイクウイルス	0.23	0.22	0.17	0.38
ポリオウイルス	0.30	0.25	0.25	0.20
ラット腎臓	0.19	0.20	0.30	0.31

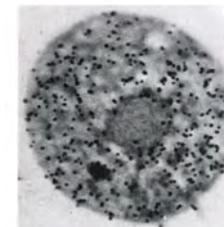
RNAの塩基組成はランダム
↓
RNAは1本鎖

RNAは核で作られ細胞質へ移行する

テトラヒメナ細胞
↓
H³-シチジン 15 min
↓
オートラジオグラフ



テトラヒメナ細胞
↓
H³-シチジン 12 min
↓
Cold-シチジン 88 min
↓
オートラジオグラフ



セントラルドグマ

遺伝情報の流れに関する仮説 1956年 F. Crick
DNAはRNAの鋳型、RNAがタンパク質のアミノ酸配列を決定

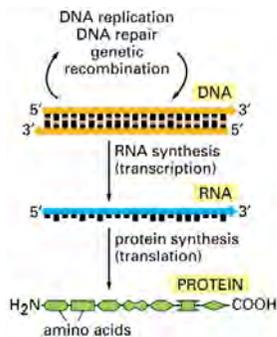


Figure 6-2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition

17

蛋白質の合成：トリプレット説

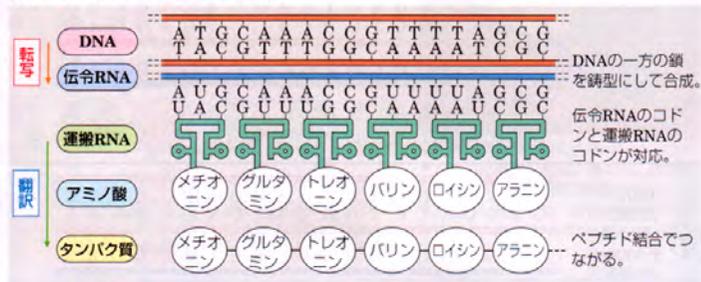
[トリプレット説] $4^2 < 20 < 4^3$

塩基の数	指定できる暗号の数	
1個	U, C, A, G	4種類
2個	UU, UC, UA, UG, CU, CC, CA, CG,	16種類
3個 (トリプレット)	UUU, UCU, UAU, UGU, UUC, UCC, UAC, UGC,	64種類

タンパク質を構成するアミノ酸は20種類ある。これらのアミノ酸を4種類の塩基で指定するためには、3個の塩基の組み合わせ(トリプレット)が必要であると考えた。

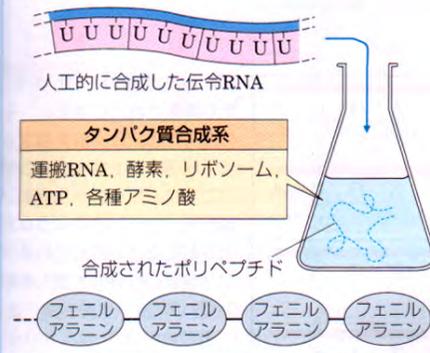
蛋白質の合成：DNA-RNA-蛋白質の関係

[DNA, RNA, タンパク質の関係]



ニレンバーグの実験 (1961年)

蛋白質の合成： コドンの解読 I



実験結果 UUUU...の塩基配列をもつ伝令RNAから、フェニルアラニンのみからなるポリペプチドが合成された。
結果の考察 3個の塩基がアミノ酸を指定しているので、この実験の伝令RNAのもつ遺伝暗号はUUUである。
結論 UUUはフェニルアラニンを指定する。

蛋白質の合成：コドンの解読 II

コラーナの実験 (1963年)

実験①
伝令RNA: ACACACACACACA
合成されたポリペプチド: トレオニン, ヒスチジン, トレオニン, ヒスチジン, トレオニン

実験②
伝令RNA: CAACAACAACAAC
合成されたポリペプチド: グルタミン, アスパラギン, アスパラギン, アスパラギン, アスパラギン, トレオニン

実験①
実験結果 ACACAC...の配列をもつ伝令RNAから、トレオニンとヒスチジンが交互に並ぶポリペプチドが合成された。
結果の考察 ACAまたはCACが、トレオニンまたはヒスチジンを指定する。

実験②
実験結果 CAACAA...の配列をもつ伝令RNAから、グルタミンのみ、アスパラギンのみ、トレオニンだけのポリペプチドが合成された。
結果の考察 CAAまたはAACまたはACAが、グルタミンまたはアスパラギンまたはトレオニンを指定する。

結論 実験①と実験②で、ACAとトレオニンが共通であるので、ACAはトレオニンを指定する。CACはヒスチジンを指定する。

蛋白質の合成：アミノ酸コード表

		2番目の塩基				
		U (ウラシル)	C (シトシン)	A (アデニン)	G (グアニン)	
1番目の塩基	U	UUU フェニルアラニン (Phe)	UCU セリン (Ser)	UAU チロシン (Tyr)	UGU システイン (Cys)	U
		UUC	UCC	UAC	UGC	C
		UUA	UCA	UAA 終止コドン	UGA 終止コドン	A
	C	UUG ロイシン (Leu)	UCG	UAG	UGG トリプトファン (Trp)	G
		CUU	CCU	CAU ヒスチジン (His)	CGU	U
		CUC	CCC	CAC	CGC	C
A	CUA	CCA	CAA	CGA	A	
	AUC イソロイシン (Ile)	ACC	CAG グルタミン (Gln)	CGG	G	
	AUA	ACA	AAU アスパラギン (Asn)	AGU セリン (Ser)	U	
G	AUG メチオニン (Met)	ACG	AAU	AGC	C	
	GUU	GCU	AAA リシン (Lys)	AGA アルギニン (Arg)	A	
	GUC	GCC	AAG	AGG	G	
	GUA	GCA	GAU アスパラギン酸 (Asp)	GGU	U	
	GUG	GCG	GAC	GGC	C	
			GAA	GGA	A	
			GAG	GGG	G	

アダプター仮説とtRNAの発見

アダプター仮説 F. Crick 1955年

- ◆ RNA (塩基) とアミノ酸の特異的相互作用が困難 → RNAがタンパク質合成の直接的鋳型となる可能性はない
- ◆ RNA (塩基) とアミノ酸を仲介する分子 (アダプター) を仮定
- ◆ アダプターは低分子のRNA: アダプターRNAと鋳型RNAの相補的塩基対
- ◆ アダプターとアミノ酸の結合は特異的酵素が担う

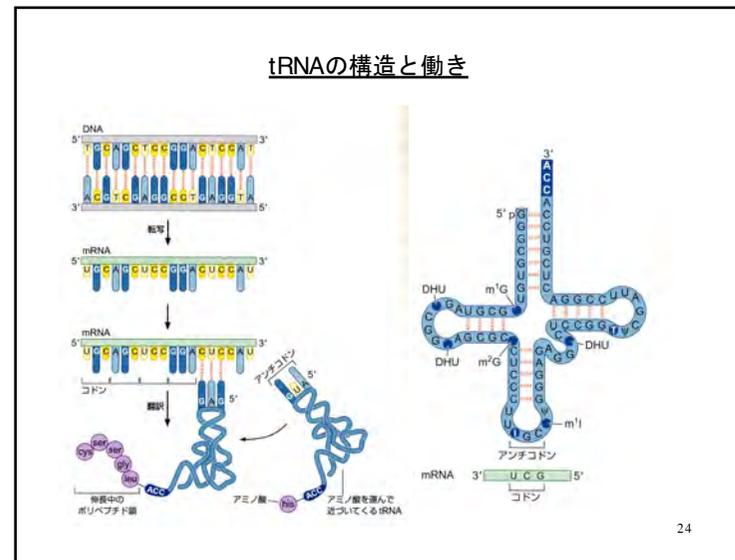
フェニルアラニンに特異的な tRNA (tRNA^{Phe})

→

フェニルアラニンに特異的な アミノアシルtRNA合成酵素

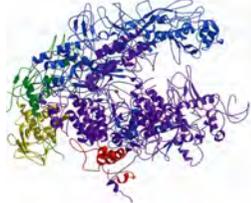
tRNAの発見 P. C. Zamecnik & M. B. Hoagland 1958年

- ◆ アミノ酸はタンパク質に取り込まれる前に低分子RNAと共有結合 → transfer RNA (tRNA) = アダプター

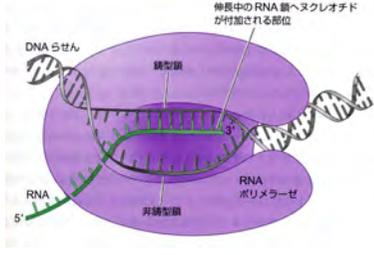


RNAポリメラーゼと転写

- ◆複数のサブユニット (大腸菌: $\alpha_2\beta\beta'$)
- ◆生物種間での各サブユニットの1次構造の類似性
- ◆高次構造の類似性



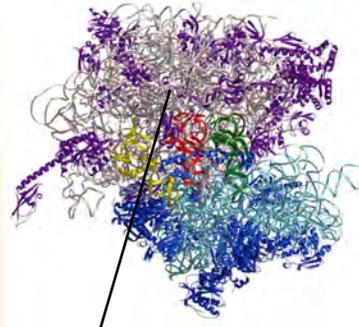
バクテリアのRNAポリメラーゼ



RNAポリメラーゼによるDNAの転写

25

リボソームの構造



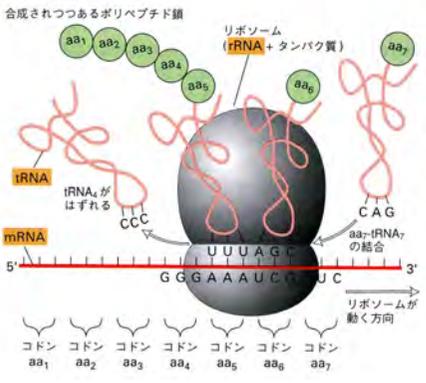


ペプチド合成の場はRNAのみ → リボソームはRNA酵素?

26

遺伝子発現におけるRNAの役割

- ◆ mRNA: タンパク質合成の鋳型 (アミノ酸配列を指令)
- ◆ tRNA: mRNAとアミノ酸のアダプター
- ◆ rRNA: リボソームの構成成分



27

