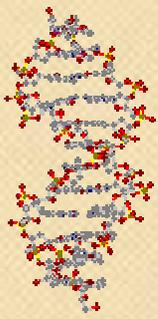


第2回 遺伝子の構成

- 原核生物遺伝子
- 真核生物遺伝子
- ミトコンドリアのDNA

分子生命化学教室
荒牧弘範

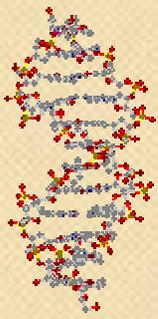


DNAの発見

DNAが発見されたのは1869年で、比較的、昔のことである。
このときは物質としてのDNAが発見されたのであって、機能は不明だった。



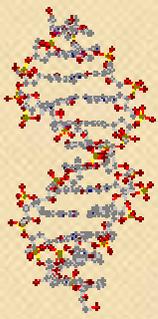
ミーシャーが、膿(白血球の死んだもの)から抽出する。



DNAの発見

有名なホッペザイラーは、細胞説の化学的な裏付けをテーマとして、研究室で取り組んでいた。

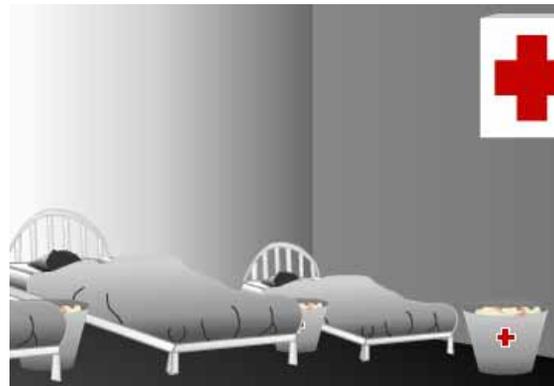
研究室に入ってきたミーシャーに、白血球の細胞の化学的成分の研究を命ずる。

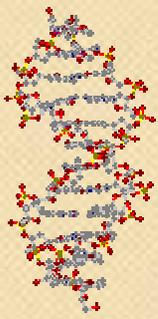


DNAの発見

白血球を生体から集めるのに苦勞したミーシャーは、病院の包帯に付着した膿に注目した。

膿は白血球の死体である。病院通いをして交換して捨てられた包帯を集めた。





遺伝子の本体

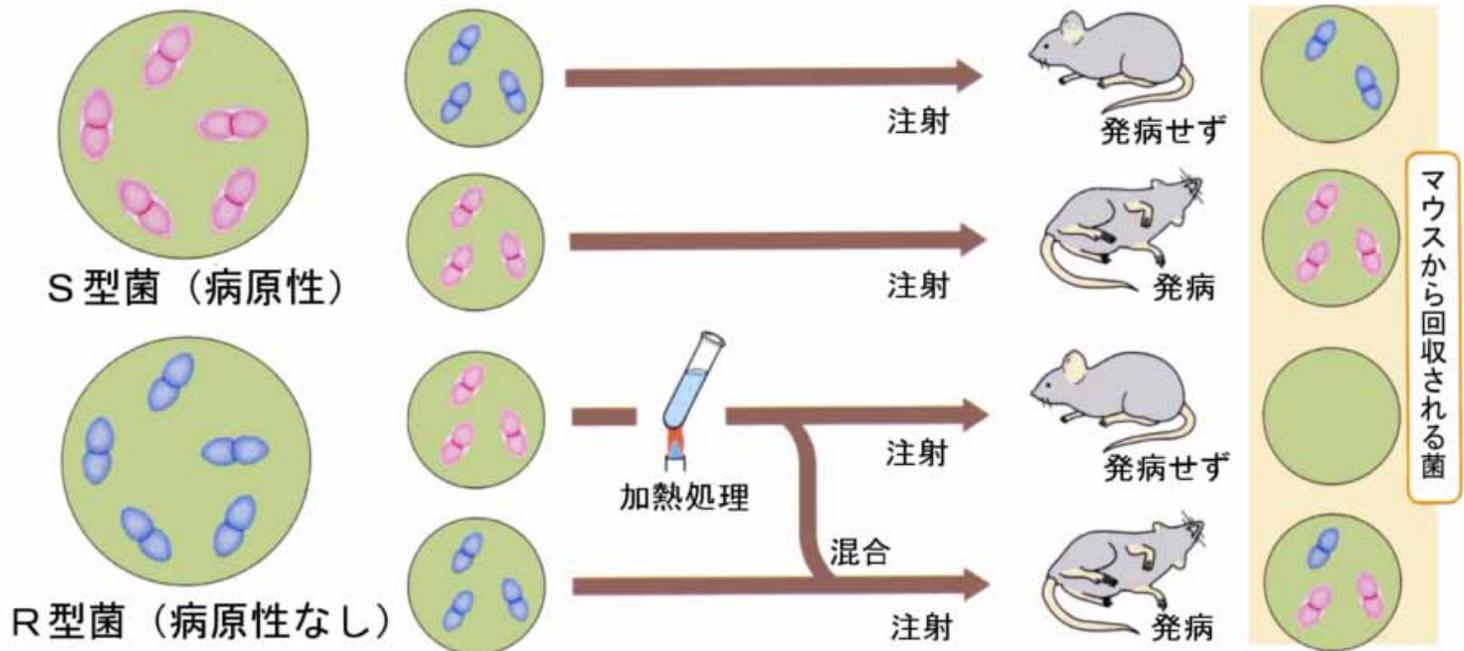
遺伝という現象は複雑なので、タンパク質が遺伝子の本体であろうと漠然と考えていた。

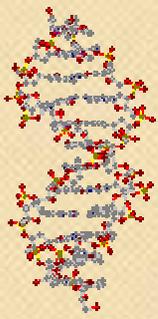
遅れてDNAが遺伝情報を担っているのではないかという研究があらわれる。

細菌やウイルスが使われた。

遺伝子の本体

グリフィスは、肺炎双球菌を使って形質転換因子があることを示す。



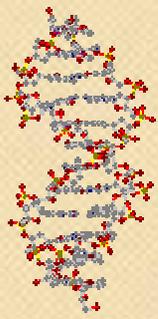


遺伝子の本体

病原性のなかったR型が、死んだS型菌と混ぜることによって、病原性が現れ、S型菌に変わっていた。

何らかの因子が、病原性(およびコロニーの形と莢膜のあるなし)という形質を転換させた。

因子の本体は、わからなかった。



遺伝子の本体

アベリーは、形質転換因子が何かを
求めるため、分解実験をおこなった。

プロテアーゼ(タンパク質
分解酵素)で処理



形質転換
おこる

RNAase (RNA分解酵素)
で処理

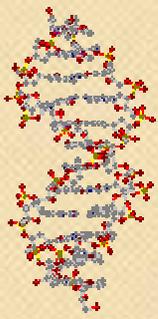


形質転換
おこる

DNAase (DNA分解酵素
)で処理



形質転換
おこらない



遺伝子の本体

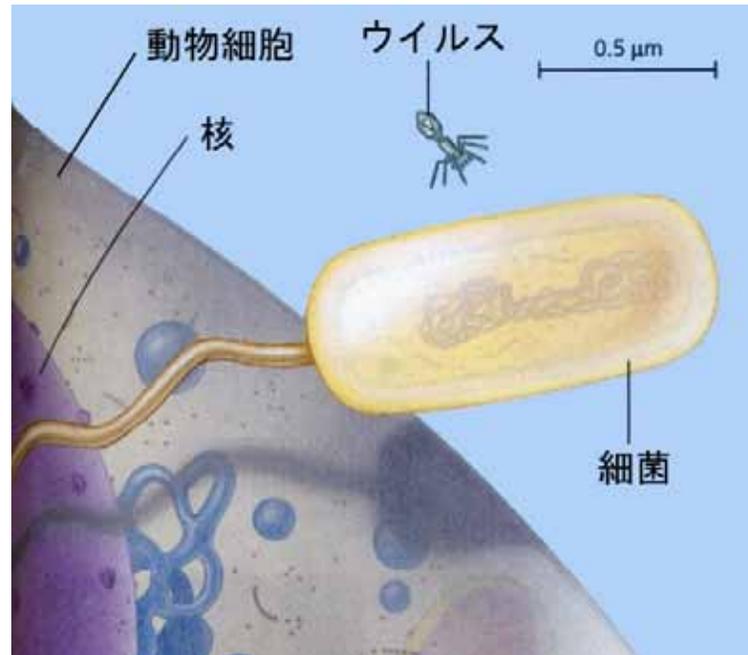
アベリーの実験は、形質転換因子の本体がDNAであることを示している。

しかしながら、この結果はすぐには受け入れられなかった。

4種類しかないヌクレオチドからなるDNAが遺伝子だとは信じられなかったからである。

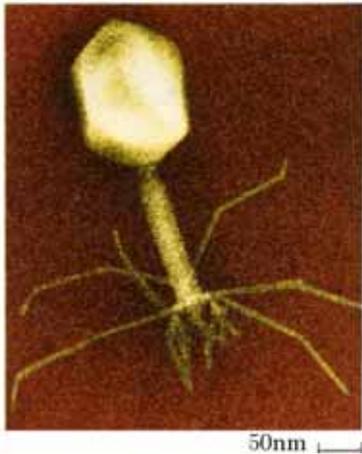
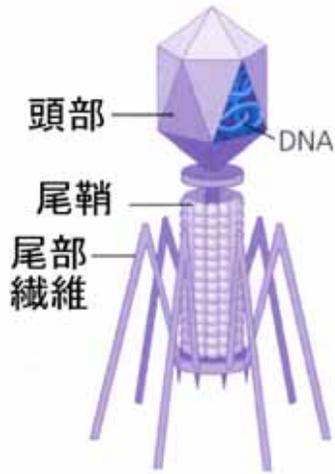
バクテリオファージ

決定的な証拠はバクテリオファージを使った実験から得られた。



バクテリオファージは細菌を食うウイルスで、特有な形態をしている。

バクテリオファージ



バクテリオファージは大腸菌の表面に取り付いて、形質因子を大腸菌内に注入。

大腸菌のタンパク合成工場を乗っ取って増殖する。

ハーシェイ・チェイスの実験

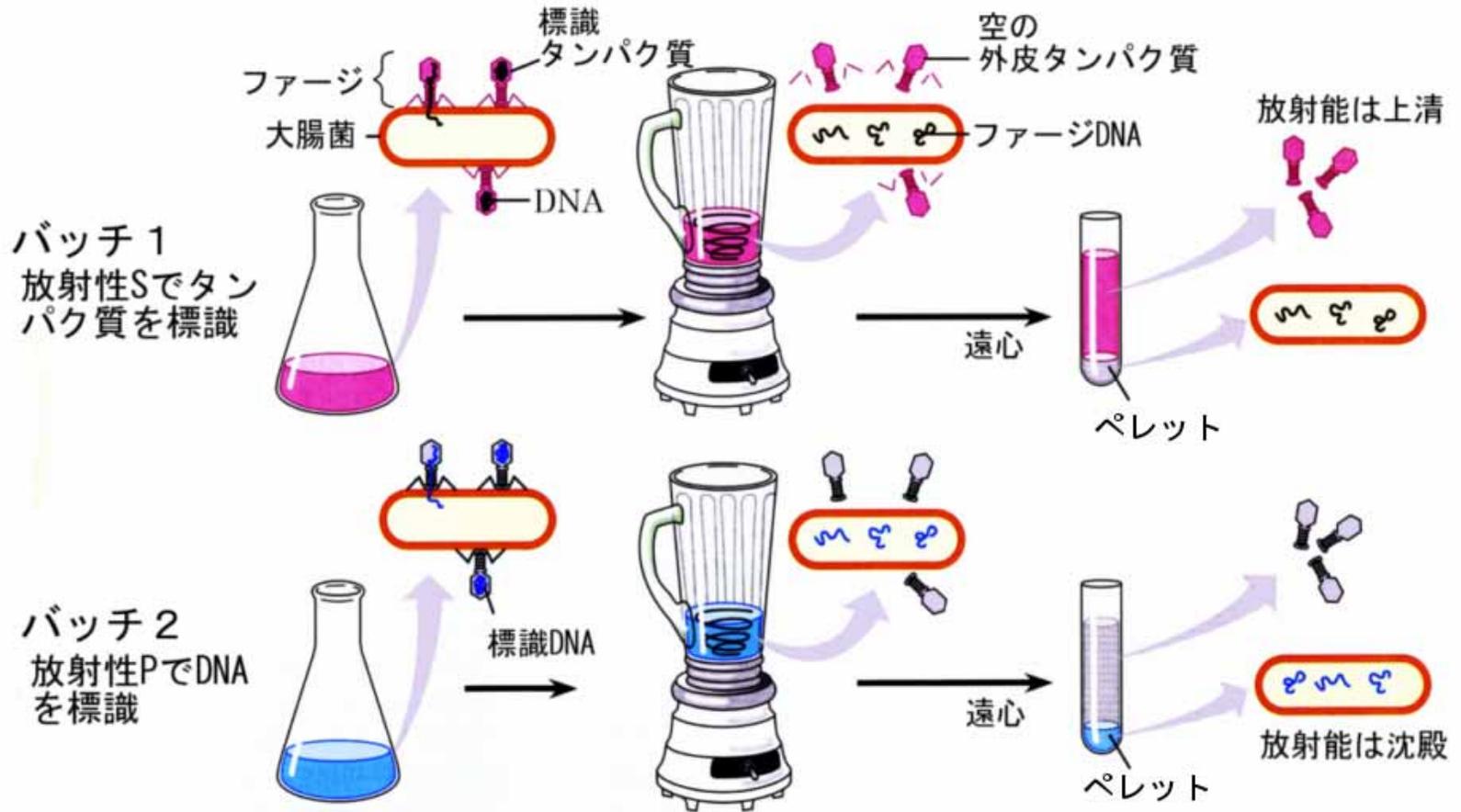


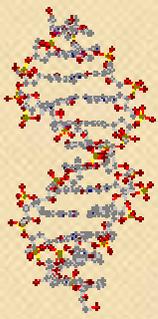
取り付いたバクテリオファージが何を注入するかを確かめる実験をおこなった。

まず、外皮のタンパク質を放射性同位元素Sで標識したメチオニンで標識したファージと、DNAを放射性同位元素Pで標識したファージを用意する。



ハーシェイ・チェイスの実験

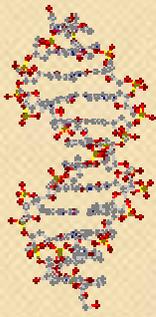




ハーシェイ・チェイスの実験

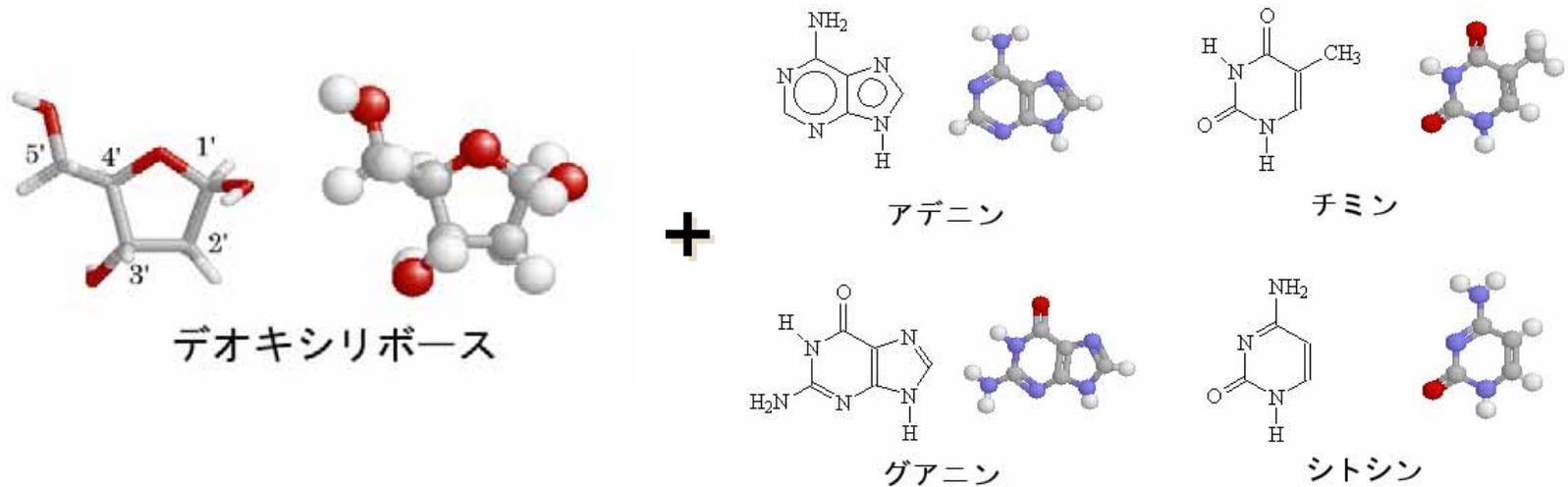
ハーシェイ・チェイスの実験は、ファージはDNAを大腸菌内に注入し、これをもとに外皮タンパク質をつくっていることを示している。

遺伝子の本体はDNAだという決定的な証拠が得られた。



DNAの構造

ヌクレインとして発見されたDNAは、ヌクレオチドのポリマー。



= **ヌクレオシド**

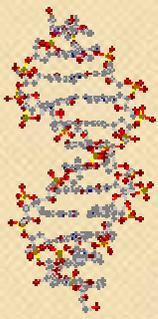
ヌクレオシドにリン酸がついたものがヌクレオチド

DNAの構造



シャルガフはDNAの塩基の組成を調べ、4種の塩基の比は等しくないが、AとTおよびGとCの量が等しいという関係があることを見つける。

したがってプリン塩基(A + G) = ピリミジン塩基(T + C)という関係があることを明確にした。



DNAの構造



ワトソンとクリックの出会い

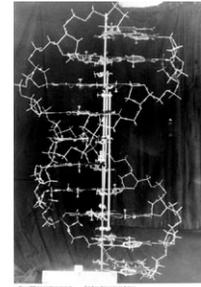
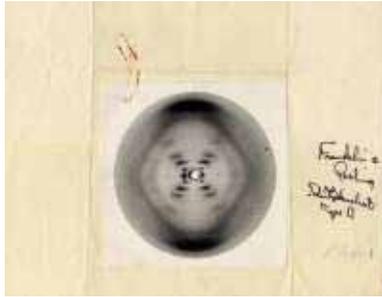


DNAの構造を解くことが生命の謎に肉薄できることで意気投合し、DNAの構造模型を組み始める。

あるとき、塩基が相補的に水素結合をつくれることに気が付く。

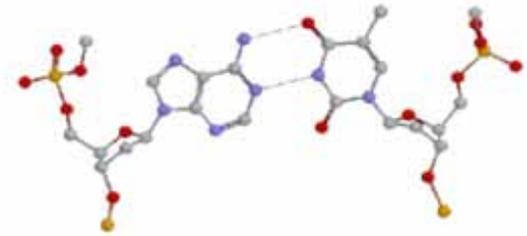
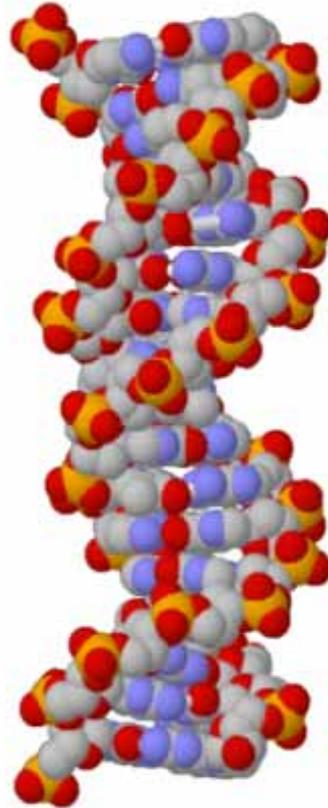
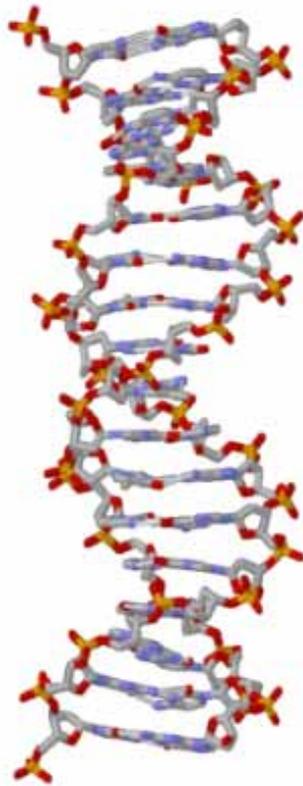
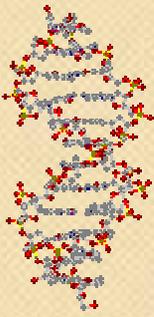
DNAの構造

フランクリンの撮影したX線回折像とシャルガフの通則にピッタリかなう構造をくみ上げることに成功。

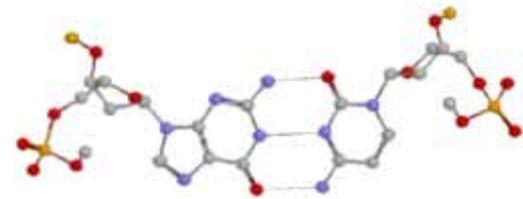


二重らせん構造模型を提出(1953年)

DNAの構造

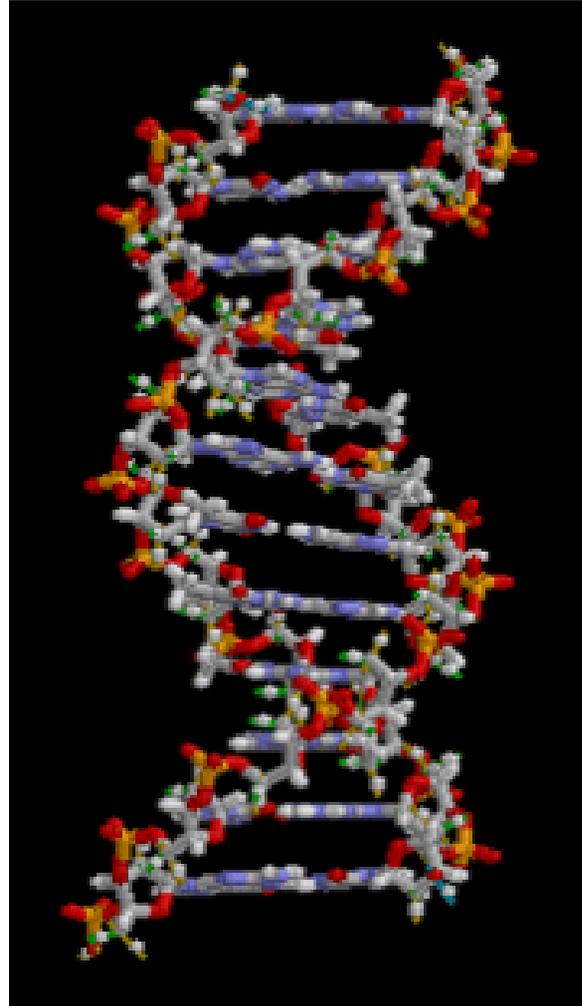


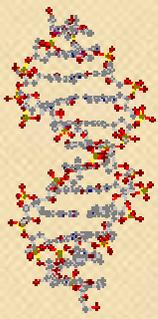
アデニン:チミン



シトシン:グアニン

DNAの構造

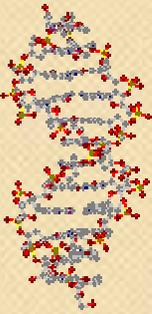




DNAの構造

フランクリンの撮影したX線回折像とシャルガフの通則にピッタリかなう構造を組み立てることに成功。

片方が決まれば塩基の相補性によって、もう一方も自動的に決まることで複製のメカニズムの説明がついた。

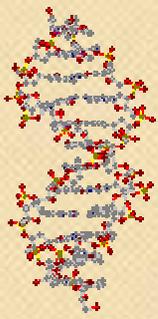


遺伝子の実体

遺伝子の実体はDNAであった。



DNAの構造(二重らせん)が解明され、遺伝情報の受け渡しが説明できた。

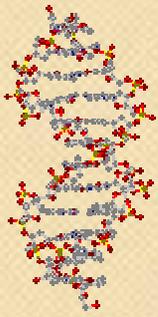


DNAからタンパク質へ

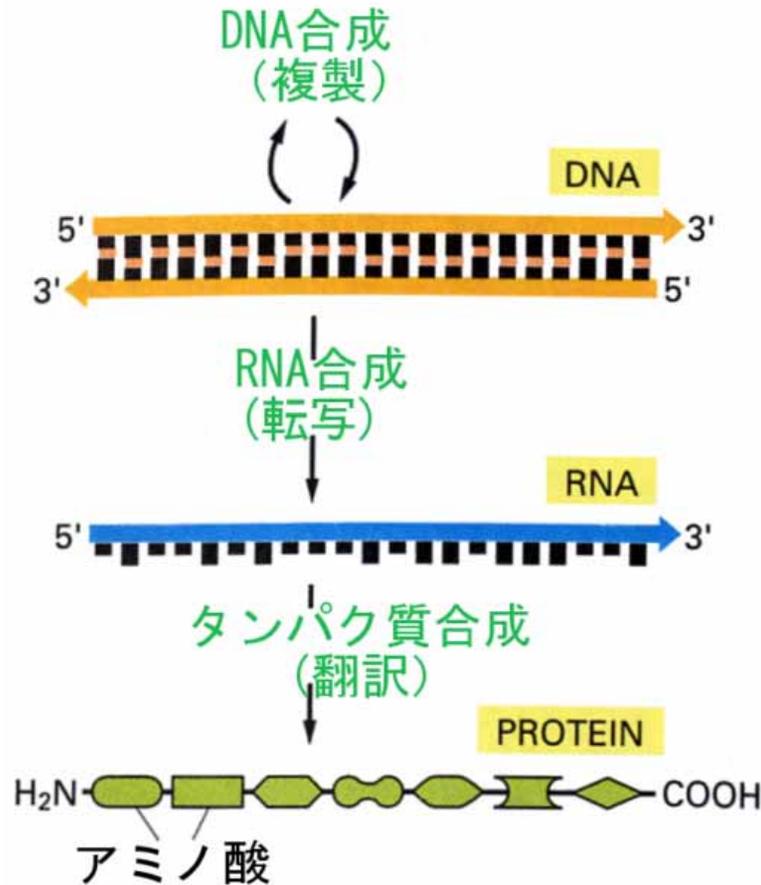
4種類しかない塩基でどうやって20種類のアミノ酸を決めているのか。

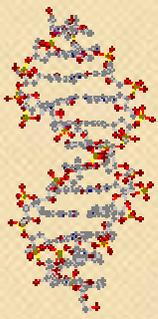
3つの塩基が1つのアミノ酸を指定していると考えれば、説明がつく。

実際にこの仮説が正しいことが証明される。塩基の3つ組をコドンという。



DNAからタンパク質へ セントラルドグマ



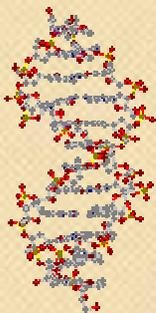


DNAからタンパク質へ

実際に合成したmRNAを使ってタンパク質を無細胞系で合成させ、これを分析して暗号を解読。

最初にUUUがフェニルアラニンをコードしていることがわかる。

暗号対応表が解明される。



DNAからタンパク質へ

		2番目の塩基					
		T	C	A	G		
1番目の塩基	T	Phe	Ser	Tyr	Cys	T	3番目の塩基
		Phe	Ser	Tyr	Cys	C	
		Leu	Ser	Stop	Stop	A	
		Leu	Ser	Stop	Trp	G	
	C	Leu	Pro	His	Arg	T	
		Leu	Pro	His	Arg	C	
		Leu	Pro	Gln	Arg	A	
		Leu	Pro	Gln	Arg	G	
	A	Ile	Thr	Asn	Ser	T	
		Ile	Thr	Asn	Ser	C	
		Ile	Thr	Lys	Arg	A	
		Met	Thr	Lys	Arg	G	
	G	Val	Ala	Asp	Gly	T	
		Val	Ala	Asp	Gly	C	
		Val	Ala	Glu	Gly	A	
		Val	Ala	Glu	Gly	G	

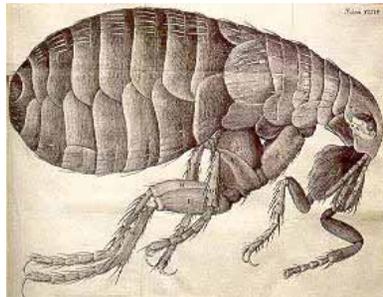
ジャーマンアイリス

恋の便り、燃える思い



フックによる細胞の発見

イギリスのフックが
複式顕微鏡を使って
動物や植物の微細
構造を図版にした本
「Micrographia」を出版
(1665年)。



MICROGRAPHIA:
OR SOME
Physiological Descriptions
OF
MINUTE BODIES
MADE BY
MAGNIFYING GLASSES.
WITH
OBSERVATIONS and INQUIRIES thereupon.
By R. HOOKE, Fellow of the ROYAL SOCIETY.

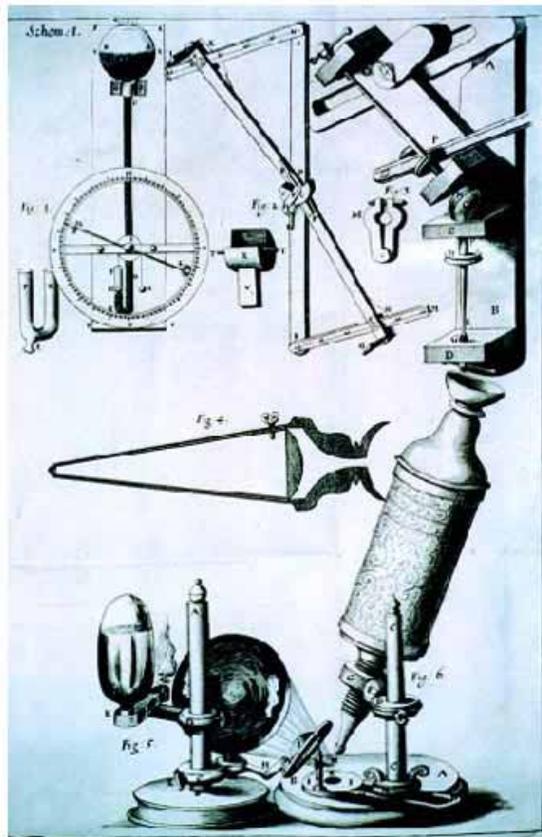
*Non posse oculo quantum contendere LUCERNAM,
Non Lumen LUCERNÆ contentum Lippus orangi. Horat. Ep. lib. 1.*



LONDON, Printed by J. Martyn, and J. Allestry, Printers to the
ROYAL SOCIETY, and are to be sold at their Shop at the Bell in
S. Pauls Church-yard. M DC LX V.

フックによる細胞の発見

この本の中で、コルクの顕微鏡像があり、その空所を細胞(cell)と名づけた。



レーウェンフックの観察

オランダの織物職人だったレーウェンフックは、独特な単式顕微鏡を製作して微生物などを観察(1674年)。



Leeuwenhoek
Microscope
(circa late 1600s)

レーウェンフックの町

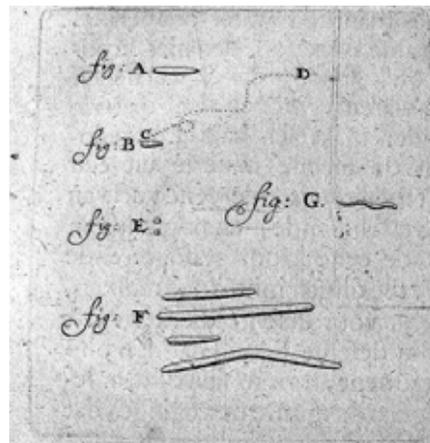


Vermeerの描いたDelftの景色

レーウェンフックの観察

彼は原生生物、細菌、淡水性の藻類などを観察し、王立科学アカデミーへレターとして報告し続ける。

ヒトの精子も発見している。



生物学の基本的な枠組み

細胞説

すべての生物は細胞からできている。



シュライデン

細胞には核があり、その中の染色体上に遺伝子がある。



テオドール・シュワン

細胞説

いろいろな植物を顕微鏡で観察して、植物は細胞という基本構造からできていることを述べる (1838)。

いろいろな動物を顕微鏡で観察して、動物は細胞という基本構造からできていることを述べる (1839)。



細胞説 (cell theory)

細胞説



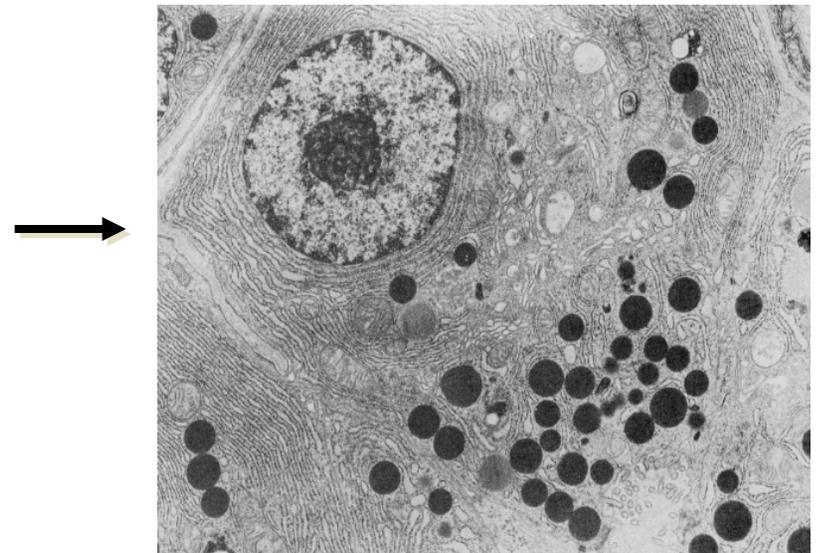
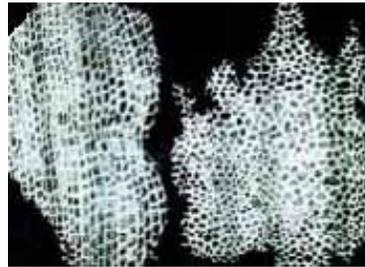
1850年代になってから、ヴィルヒョーが、すべての細胞は細胞からのみ生じる、と明確に表明。

現在ではこれも加えて、細胞説は、

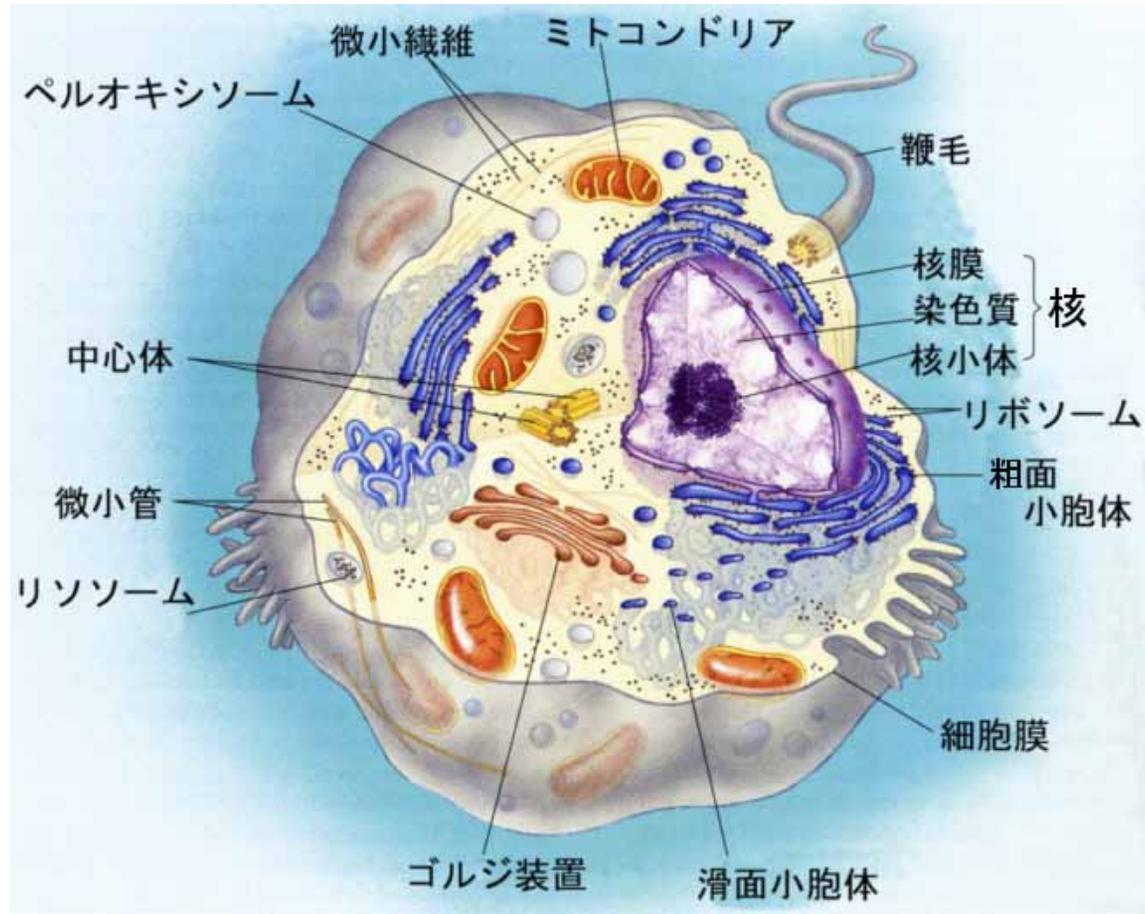
- 1) すべての生物は細胞から構成されている
- 2) 細胞はすでに存在する細胞からのみ生成される
- 3) 細胞は生命の最小単位である

細胞像の変遷

フックの細胞(実際は抜け殻)から、光学顕微鏡を経て電子顕微鏡まで。



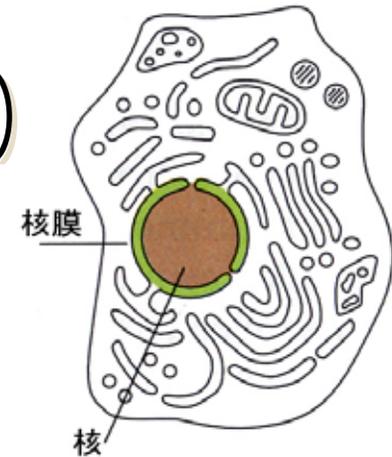
動物細胞の構造



核

核の構造

- 核膜 (nuclear envelope)
- 染色質 (chromatin)
- 核小体 (nucleolus)



核膜には、核膜孔 (nuclear pore) がたくさん開いている。

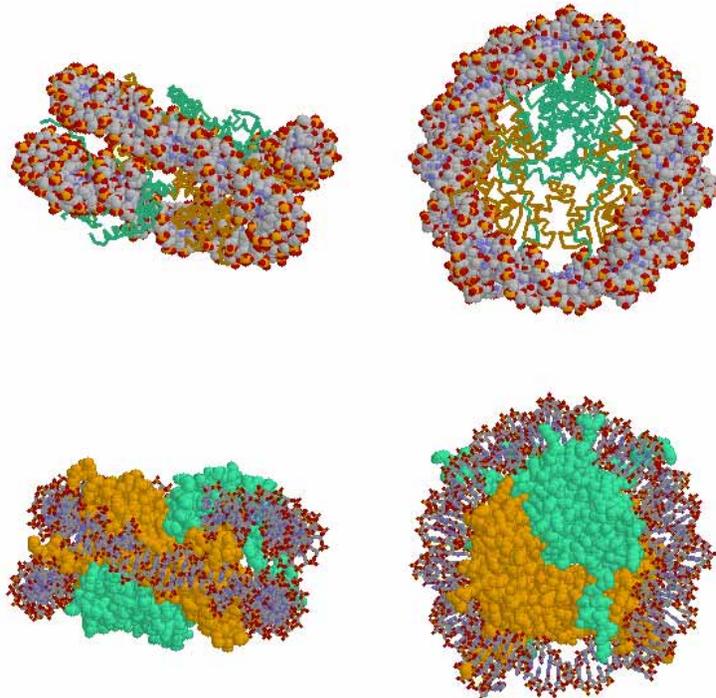
染色質(クロマチン)

ふだんの核の染色質は無定形に見える(実際は遺伝情報の読み出しがおこなわれている)。

細胞分裂の時には、染色体という構造をとる。

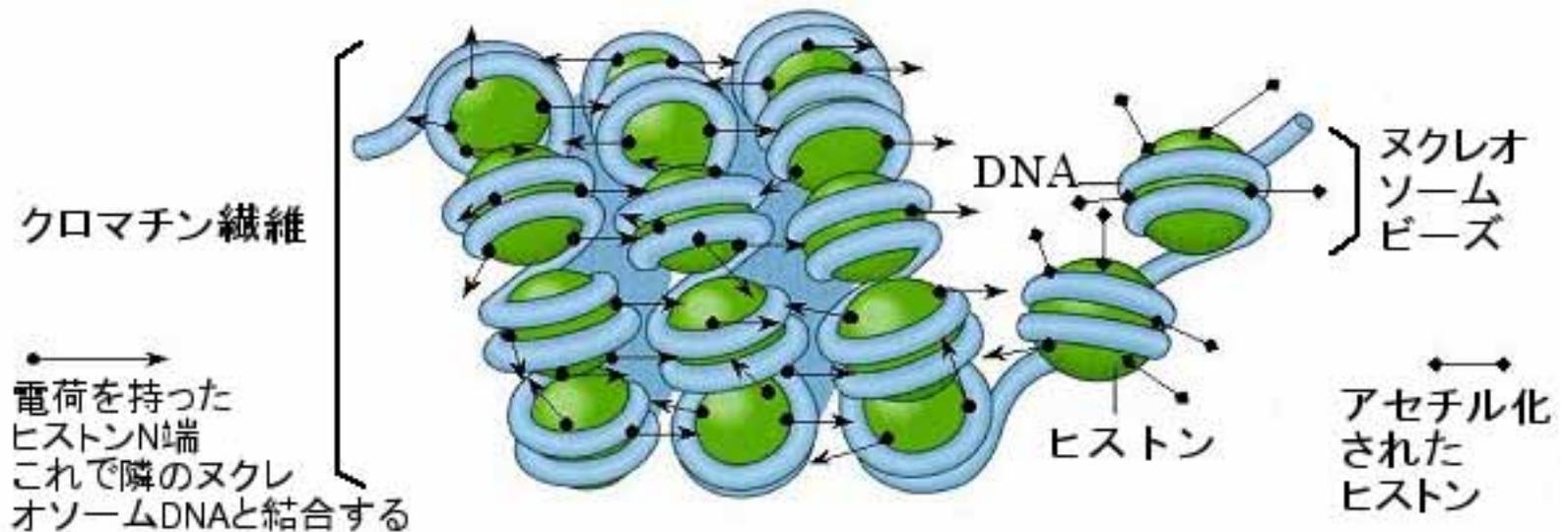
ヌクレオソーム

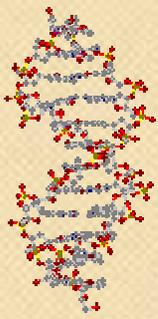
クロマチンの構造は、ヒストン八量体にDNA鎖が巻きついたヌクレオソームが基本構造。



ヌクレオソーム

ヌクレオソームが下のような繊維構造を取る。これがクロマチン。

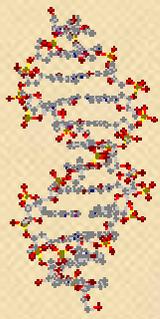




DNAと染色体

染色体の数は種によって決まっている。ヒトの染色体の数は46本(23対)で、半数は父親、半数は母親から。

1本の染色体は一続きのDNA分子なので、46本のDNA分子が、ふだんはクロマチン繊維の形で核の中に分散して。

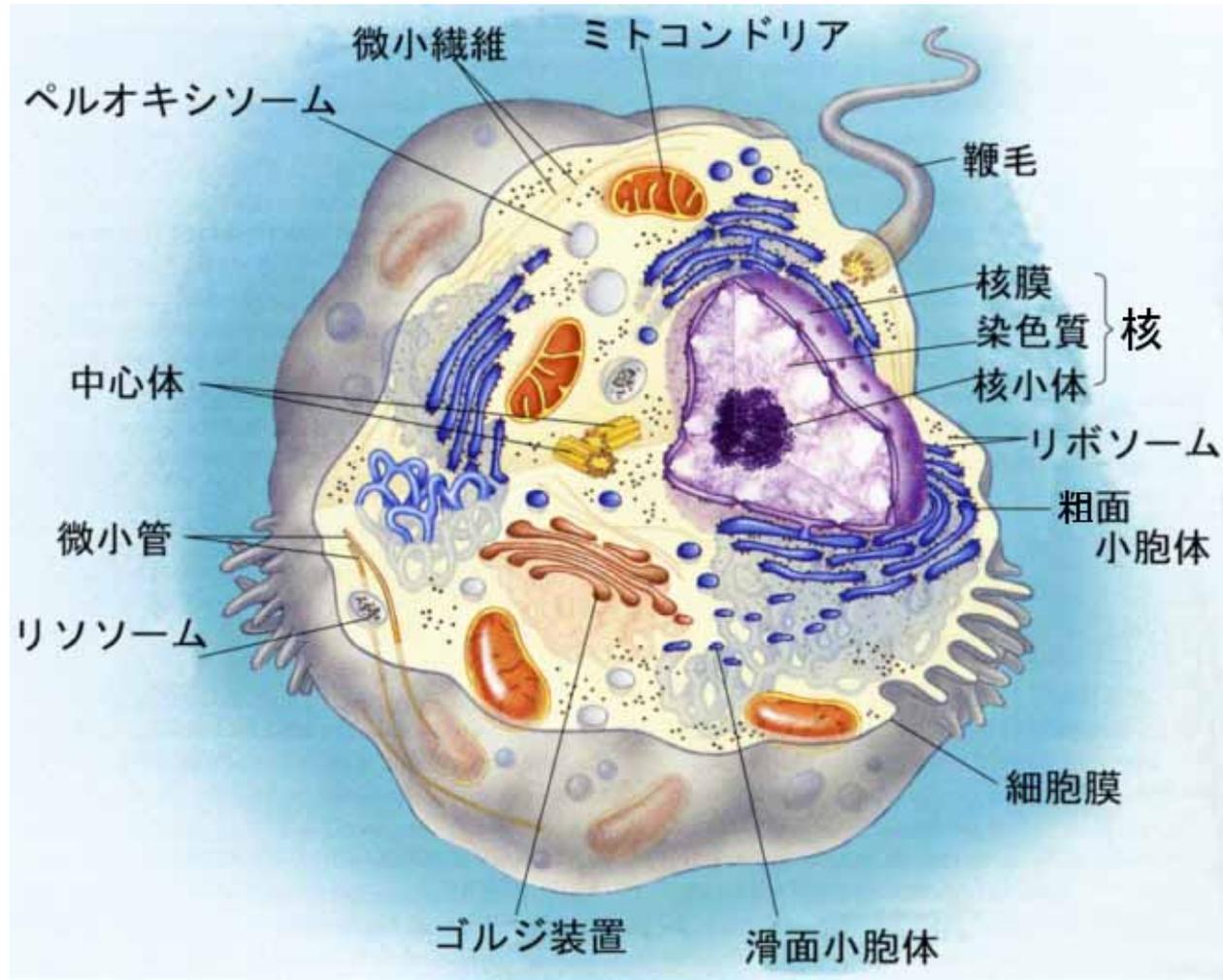


DNAと染色体

細胞分裂の時には凝集して染色体という形をとる。

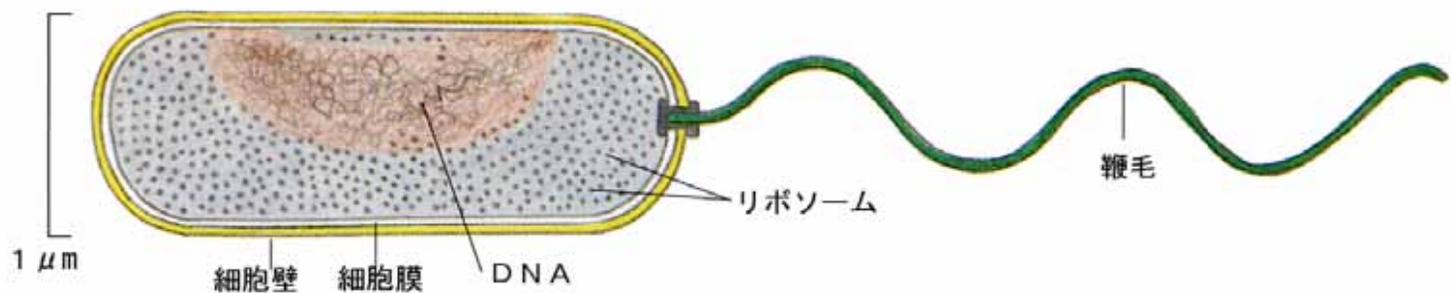
なお真核生物では、DNA = 遺伝子では必ずしもない。

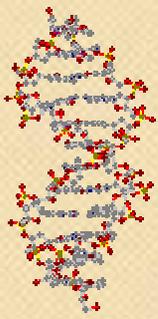
動物細胞(真核細胞)の構造



原核細胞

原核生物の細胞は、これとは異なり核膜がない、細胞小器官が発達していない。

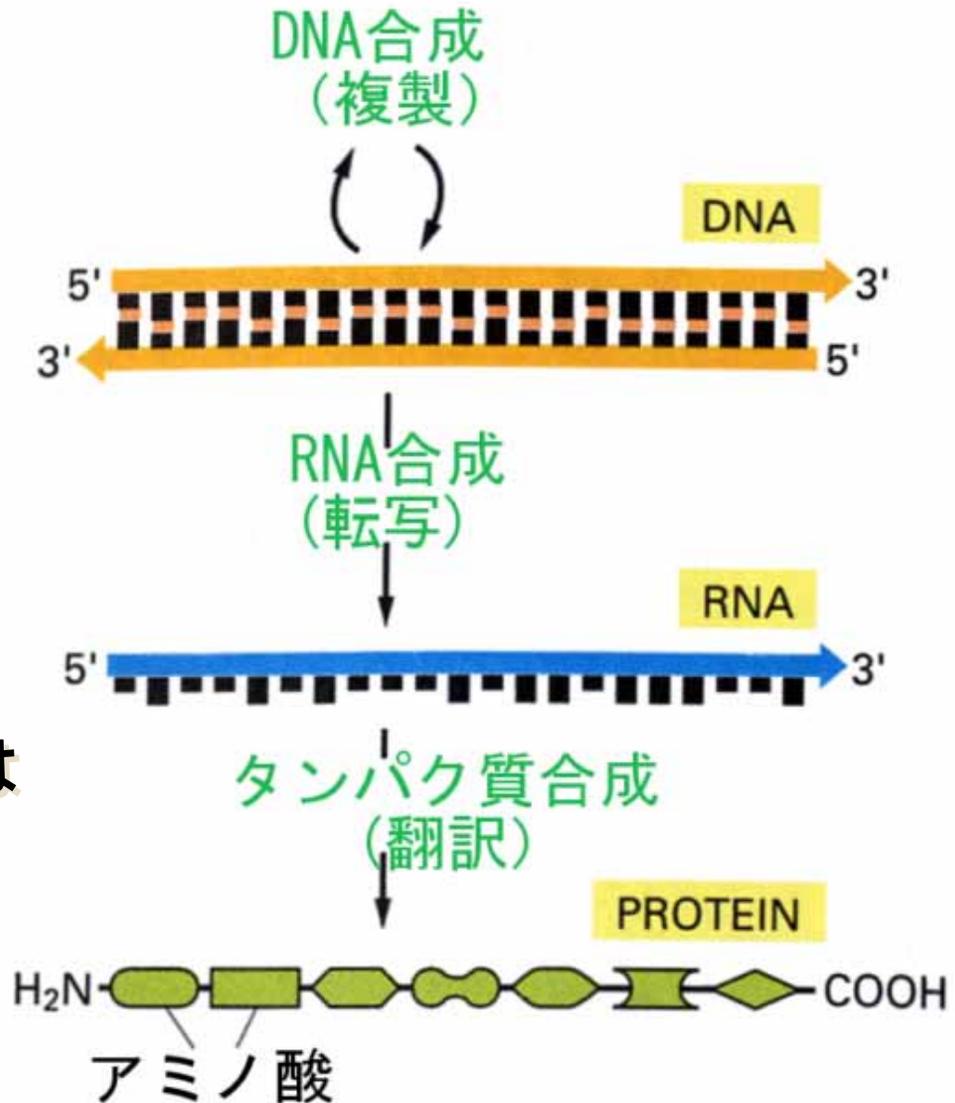




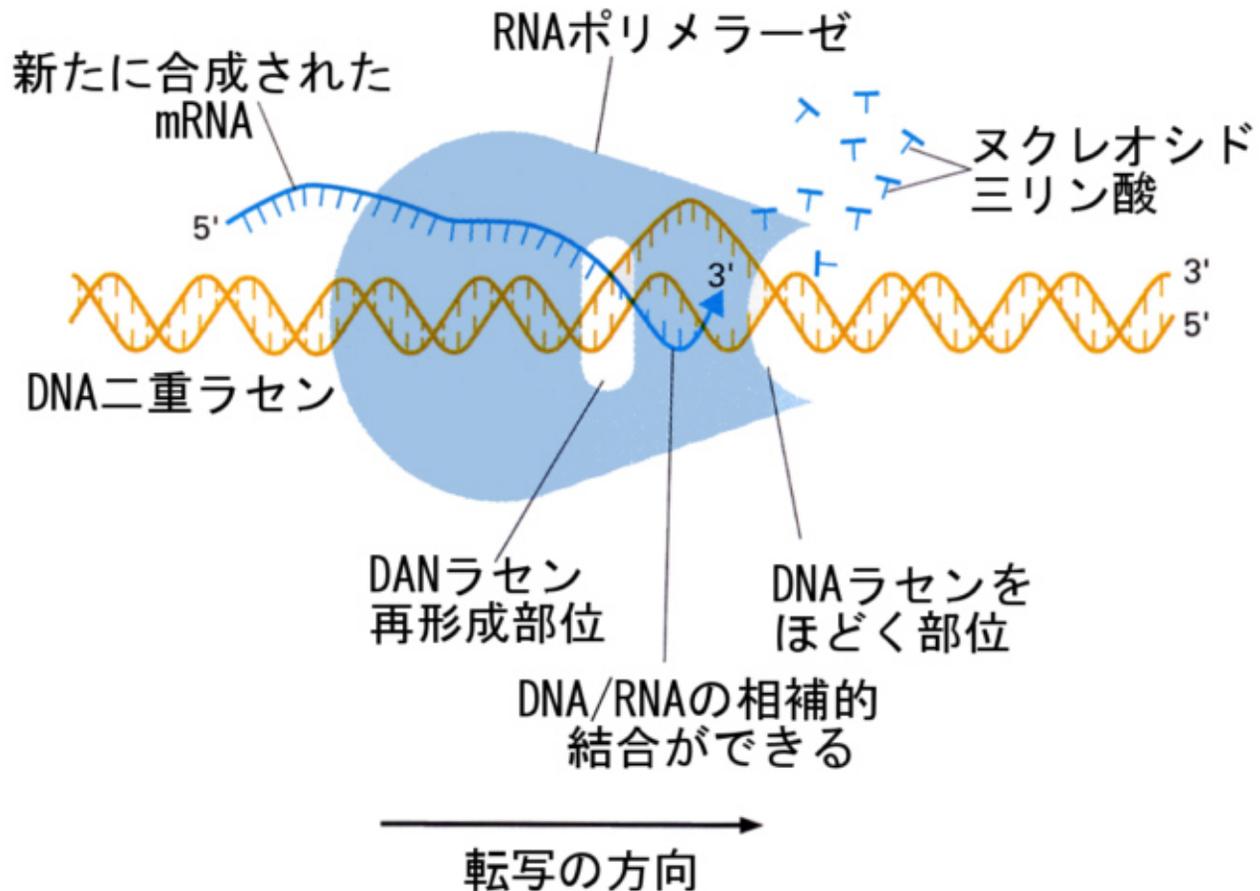
遺伝子の発現

ふたたびセントラルドグマ

実際に
転写しているのは



RNAポリメラーゼによる転写



RNAポリメラーゼというタンパク質がDNAと結合して転写をしている。

転写の過程

一つの遺伝子は一本のポリペプチド鎖をコードしているのだから始まりと終わりがあり、これに対応する開始コドンと終止コドンがある。

DNAには開始コドンから終止コドンまで一まとまりのセンテンスが、カセットテープに複数の曲が録音されているように、線状に並んでいる。

転写の過程

それでは必要な遺伝子の情報の読み出し、すなわち頭出しをどのようにしておこなっているのだろうか。

テープの頭出しって、結構面倒、細胞はそれをどうやっているのだろうか。

でもその前にRNAについて。

RNA

RNAはリボ核酸の略で、DNAと次の3つの点が異なる。

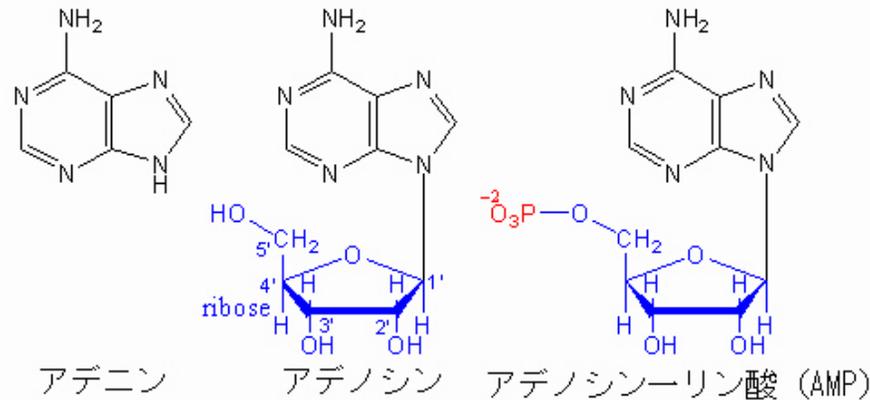
DNAでは五炭糖がデオキシリボースだが、RNAではリボースである。

塩基の4種類がTACGではなく、UACGである。

二重らせん構造を取らず、一本鎖のままである。

RNA

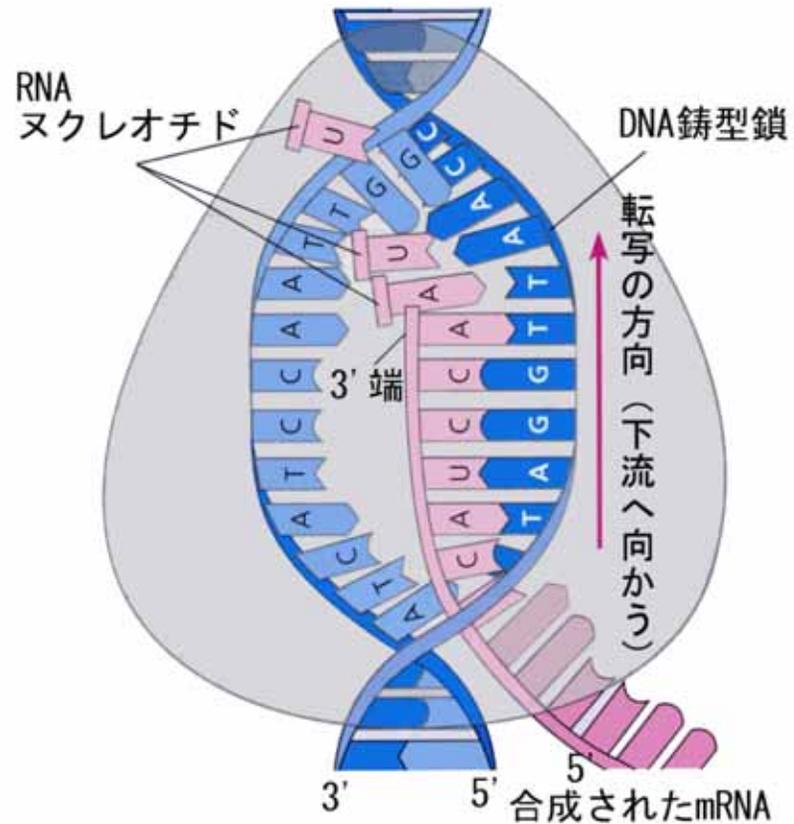
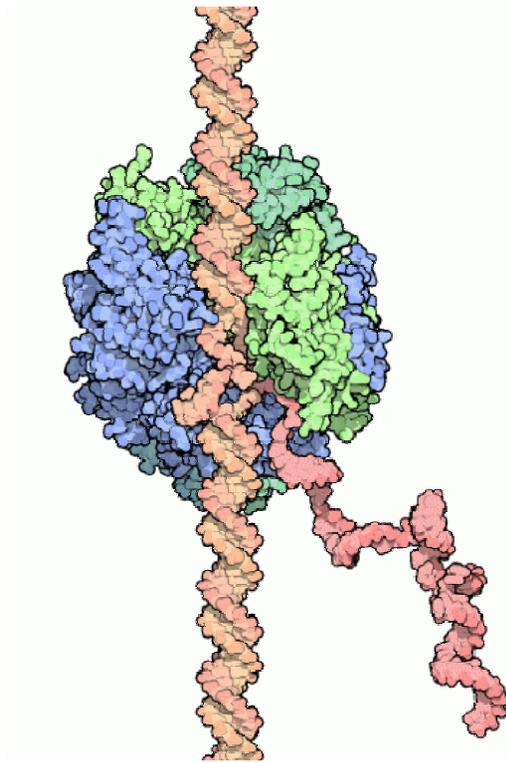
DNAでは五炭糖がデオキシリボースだが、RNAではリボースである。



塩基がチミン (T) ではなく、ウラシル (U) である。

RNAポリメラーゼ

転写は酵素であるRNAポリメラーゼによって触媒



RNAポリメラーゼ

RNAポリメラーゼは、DNAの二重らせんをほどこきながら、二本鎖のうち鋳型となる鎖の塩基の配列を読んで、これと相補的な塩基をもったヌクレオチドを取り込み結合していく

RNAの鎖の伸長は必ず5' 3'の方向

転写の過程

(5') ATGGAATTCTCGCTC (3') (コード鎖、sense strand)
(3') TACCTTAAGAGCGAG (5') (鋳型鎖、antisense strand)



(5') AUGGAAUUCUCGCUC (3') (転写された一本鎖RNA)

RNAの鎖の伸長は必ず5' 3'の方向

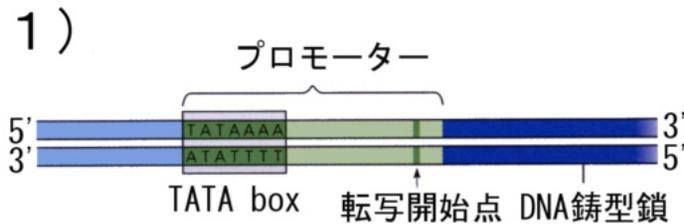
転写(頭だし)の過程

DNAの塩基配列にはアミノ酸配列をコードしている領域と、転写の調節に参与する領域がある。

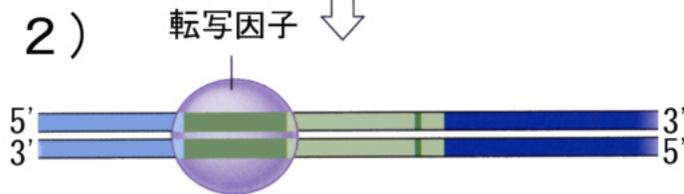
開始コドン(ATG)のすぐ上流にプロモーターと呼ばれている領域がある。

真核生物では、プロモーター領域にTATAAAという配列が共通して存在する(開始コドン上流30塩基を中心)。

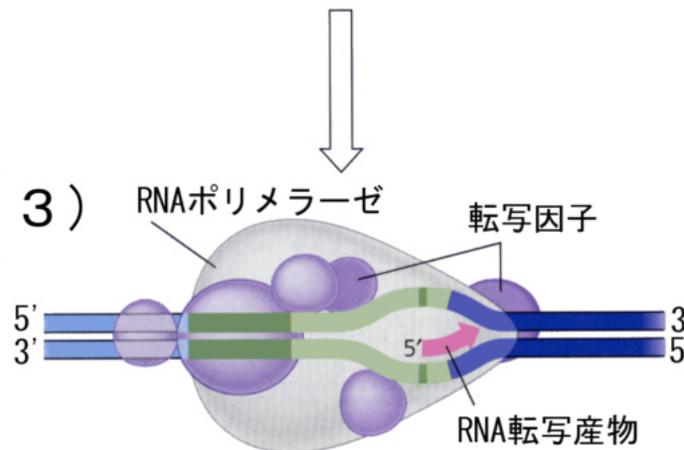
転写 (頭だし) の過程



この領域をTATA boxとかホグネス配列とか呼ぶ。



TATA boxに転写因子(タンパク質)が結合。



これを目印にRNAポリメラーゼ(やその他の転写因子)が結合。

転写の方向

プロモーターはRNAポリメラーゼの着地点であるとともに、この酵素がDNA上を滑っていく方向も規定する。

したがって、二本鎖のうちのどちらが鋳型鎖になるかは、プロモーターの配置によって決まる。

転写の調節

すべての情報がいつの転写されて、タンパク質ができるなるわけではない。転写の量的な調節がおこることが多い。

そのため、同じ遺伝子組成の生物でも、置かれた環境によって表現型に量的な変異があらわれる(環境変異、彷徨変異)。これは遺伝子突然変異とは異なり、遺伝はしない。

チドリソウ

信頼、軽快

