

## 第2回 DNAと遺伝子、タンパク質合成の基礎

人の全身の細胞には時計遺伝子 (clock gene) の設計図により作られる時計タンパク質 (体内時計、あるいは分子時計) が存在し、その働きによって様々な生体内タンパク質の機能が遺伝子発現レベルで調節されています<sup>1),2)</sup>。

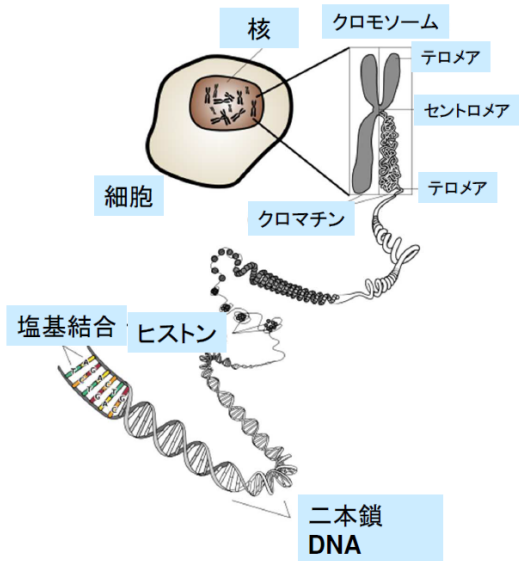
その調節機構について説明する前に、第2回講座では遺伝子と染色体の構造や遺伝情報の伝わり方について、また関連する用語と特に本講座において知っておいていただきたいキーワードについて概説したいと思います。

### 遺伝子 DNA と染色体の構造

人の身体を構成する細胞の数は約 37 兆個です (2013 年までは 60 kg 体重の人で 60 兆個と言われていました)。基本的に赤血球を除いたほとんど全ての細胞に核があり、その核 1 つずつの中にデオキシリボースという五炭糖に結合した塩基 (アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T)) がリン酸を橋渡しにして約 30 億個繋がり、2 本鎖の状態です DNA (Deoxyribonucleic acid, デオキシリボ核酸) と呼ばれる高分子物質として存在しています (図表 1 および図表 2)。因みに、RNA (Ribonucleic acid, リボ核酸) は五炭糖がデオキシリボースではなくてリボースです。DNA を構成している 4 つの塩基 (A/G/C/T) は 3 つの並びで一つのアミノ酸を意味する暗号 (コード) となっており、この 3 つの塩基配列を「コドン」、または「トリプレットコード」と呼びます。そして、この情報が読み取られる結果、リボソームという「細胞小器官」でタンパク質が合成されます (後述の「セントラルドグマについて」の項で詳細に説明します)。そのため、DNA は「人体の設計図」として認識されています。なお、私たちの身体には多くのタンパク質があり、筋肉や臓器の材料、ホルモンなどのほか、化学物質の受容体や抗体など様々な役割を担っていますが、これら一つのタンパク質は 20 種類のアミノ酸が特定の順序で結合し、また特定の形に折りたたまれたり、糖など異なる分子が結合することで特有の機能を獲得しています。

## 遺伝子と染色体

- ・高等動植物など細胞内に核を有する真核生物では、DNAは核に含まれ、細胞分裂のときには染色体となって、子孫の細胞に分配される。
- ・染色体(22種類の44本からなる常染色体と1組(XY)の性染色体)をつくっている物質はクロマチンと呼ばれる。
- ・クロマチンはDNAとヒストン(タンパク質)からなり、少量のRNAを含む。
- ・DNA分子はヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付いて、ヌクレオソームと呼ばれる構造をつくり、折り畳まれて核や染色体を構成する。(次から次へとヒストンに巻き付いているので、らせん状に回転し、最終的に1本の染色体に凝縮されている。)
- ・遺伝子は染色体上に存在する遺伝情報を有する部分で、タンパク質の設計図に相当する特定の塩基配列である。
- ・1個の細胞に含まれる遺伝情報全体(全配列)がゲノム(genome)で、遺伝子(gene)は染色体の構成要素である。ゲノムは遺伝子(gene)と染色体(chromosome)の合成語。

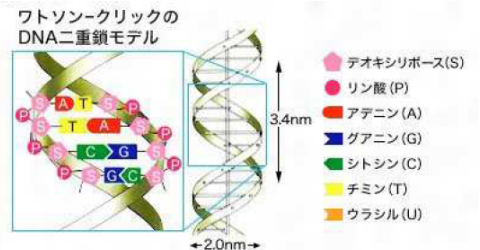


図：strv基礎医学研究室・清水隆文の図を一部改変

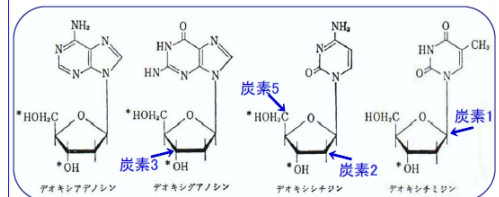
図表1

## 遺伝子DNAの構造と複製

- ・DNAはデオキシリボ核酸(Deoxyribonucleic Acid)のことで、その構成成分の塩基は、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種。(RNAはリボ核酸(Ribonucleic Acid)のことで、A、G、Cとウラシル(U)。)
- ・DNAはデオキシリボヌクレオチド[右図のオレンジ色を除く6色の図形で構成されるP-S-A(デオキシアデノシン)やT-S-P(デオキシチミジン)などのことで、塩基とデオキシリボース(S、五炭糖)、およびリン酸(P)が結合した基本単位]が多数繋がった高分子物質。
- ・DNA分子の縦の繋がりはリン酸(P)を介してデオキシリボヌクレオチドが長く(約30億個)結合しており、横の繋がりは2本の30億個が塩基間で結合して2本鎖となって螺旋状に巻いた構造をしている。
- ・2本の鎖はAとTの間で、またGとCの間で水素結合により形成されている。(RNAではAとU、GとCが水素結合している。)
- ・ヒトは2万~2万2千の遺伝子をもつと考えられ、一つの遺伝子は約1000余りの塩基対からなり、平均して分子量が数百万と推定される。
- ・DNAは細胞分裂の前に正しく同じものに複製され、子孫細胞に伝わる。
- ・DNA分子の複製のときには、2本鎖の螺旋構造は部分的に巻き戻されて1本鎖となり、それぞれの鎖を鋳型として、DNA合成酵素により新しい鎖が合成される。



図：小学館 日本大百科全書(ニッポニカ)

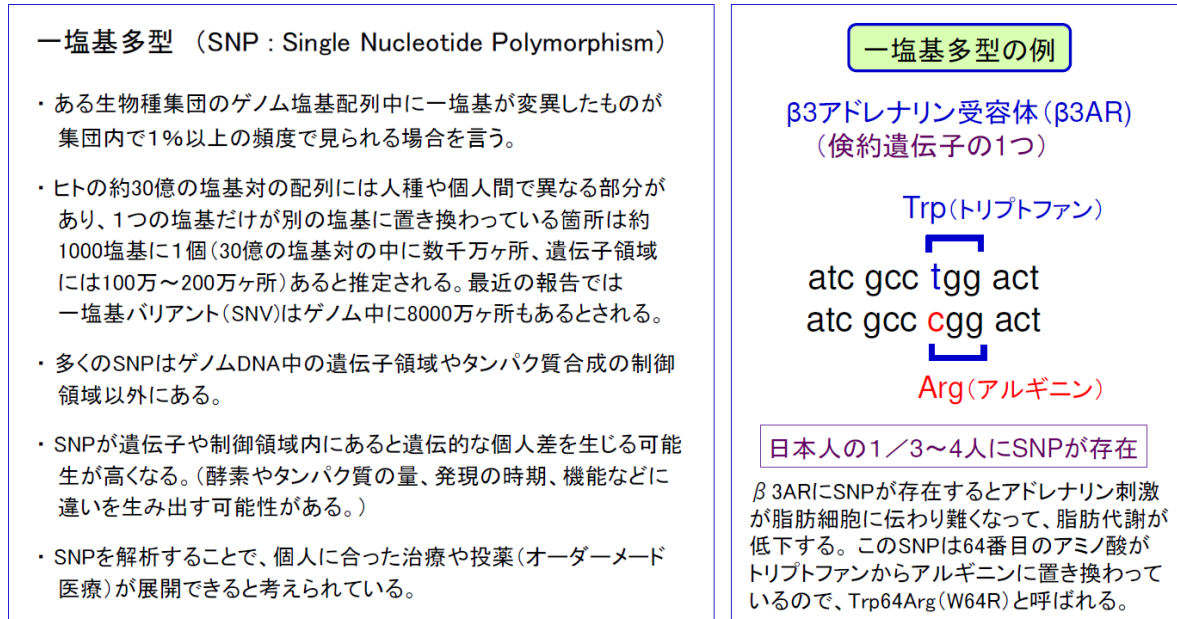


- ・デオキシリボヌクレオチドは五炭糖のデオキシリボースの炭素1の位置に塩基(アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T))が結合し、さらに\*の部分にリン酸(P)が結合したものである。
- ・それぞれは隣のデオキシリボヌクレオチドと炭素3と炭素5の間でリン酸を介して結合(例えば、GCの並びでは、デオキシグアノシンの炭素3とデオキシチミンの炭素5がリン酸(P)を介して結合)している。
- ・RNAは五炭糖(リボース)の炭素2に存在するのがOHで、塩基はチミン(T)ではなく、ウラシル(U)なのがDNAと異なる。

図表2

DNA 分子はヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付いたヌクレオソームとよばれる構造をつくり、折り畳まれて核や染色体を構成しています。遺伝子 (gene) は染色体の構成要素であり、染色体上に一定の順序で線状に配列されている約 1000 余りの塩基対からなる部分を指します。遺伝子はタンパク質の設計図になっており、ヒトは 2 万~2 万 2 千の遺伝子をもつと考えられています。1 個の細胞に含まれる全ての遺伝情報 (全配列) のことをゲノム (genome) と呼びますが、この言葉は遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) を組み合わせた合成語になります (図表 1)。

遺伝情報を担う DNA の塩基配列は、人の間で約 99.9% は同じですが、0.1% 程度 (割合は少ないが 300 万ヶ所) に差異があり、それが個人の外見や性格、能力、種々疾患の発症などの違いに反映しています。そして、ある集団 (例えば日本人) においてその塩基配列の違いが 1% 以上の頻度で出現している場合を「多型」と呼び、様々な多型の中で 1 個の塩基だけが他の塩基に置き換わっているものを「一塩基多型」(スニップ、SNP: Single Nucleotide Polymorphism) と呼びます (図表 3)。なお、塩基配列の違いの頻度が 1% 以下の場合に変異と呼ぶのが普通ですが、頻度の多いタイプを野生型、少ないタイプの変異型と表現することもあります。(最近では差異を強調しないように、変異を「バリエーション」と言うことが多くなっています。発生頻度が 0.01% 以下までを含めた場合は一塩基バリエーション (SNV: Single Nucleotide Variant) と言います。)

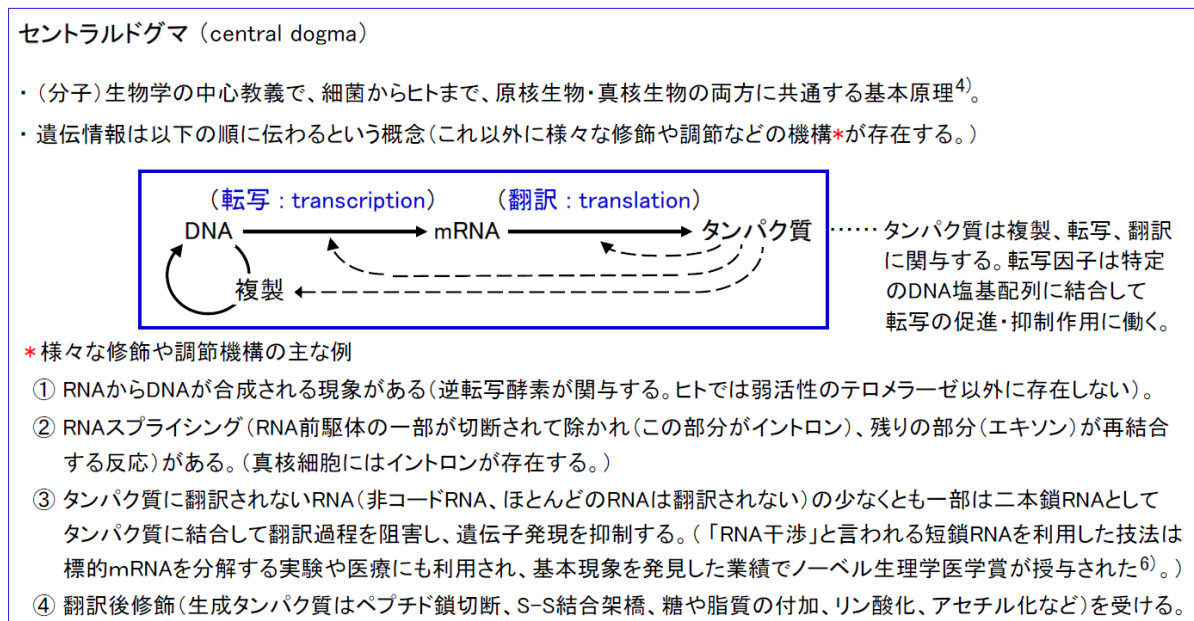


図表3

SNP はゲノム中の遺伝子領域、すなわちタンパク質合成に関わる塩基配列中だけでも 100~200 万ヶ所あるとされますが、日本人の数人に一人に認められる β3 アドレナリン受容体 (β3AR) の SNP を例に説明しますと (図表 3)、遺伝子配列の 1ヶ所で「t」が「c」に代わっているために、アミノ酸をコードする 3 文字の塩基「tgg」が意味しているトリプトファン (Trp) というアミノ酸を持つ β3AR ではなく、「cgg」が意味するアルギニン (Arg) に置き換わった β3AR(W64R)になります。β3AR はアドレナリンの受容体として脂肪細胞 (白色脂肪組織や褐色脂肪組織) に存在し、アドレナリンが分泌されたときに感受して脂肪の分解亢進を伝える役割を果たします (その遺伝子は節約遺伝子と呼ばれます)。しかし、Trp (1 文字表記は W) が Arg (同 R) になっている β3AR(W64R) はアドレナリンとの結合性が低下して脂肪の燃焼効率が悪くなるので、(この SNP だけを考えた場合では) 少し太りやすい体質になります<sup>3)</sup>。このようなバリエーションが進化の過程に生じた背景には様々な理由があると考えられます。そのため、単純に多くの人々が持つ遺伝子の型だから優性と考えるのは不適切と言えるでしょう。生物において「多様性」が大事というのは多くの方々の共通認識です。

## セントラルドグマについて

セントラルドグマ<sup>4)</sup>という分子生物学の基本原則があります(図表4)。それはDNAの遺伝情報(塩基配列)は必要に応じてメッセンジャー(mRNA)に写し取られ(この過程を「転写」と言います)、さらにその塩基配列に従ってタンパク質が合成される(「翻訳」と言います)という考え方です。個々のタンパク質はその設計図になる遺伝子を基にして造られるので、それぞれを表現する際に混乱を生じないように、遺伝子は小文字で、タンパク質は大文字で記載するのが一般的です。(生物種によって表現法が違ったり、イタリック体を使うこともあります。本講座では「遺伝子 Clock」と「タンパク質 CLOCK」のように使い分けます。)



図表4

転写は酵素(RNAポリメラーゼII)によって触媒されるので、この酵素の活性化や抑制に関わる物質が遺伝子の発現調節に関わることとなります。転写の調節機構は複雑で様々な因子が影響を及ぼしますが、その代表的な物質が核内に存在する転写調節タンパク質(核内受容体などの転写因子)です。DNAの特定の配列を認識して二本鎖DNAに結合し、RNAポリメラーゼIIを中心とする転

写関連タンパク質の働きを調節します。次回に説明するクロック (CLOCK) やビーマル (BMAL) などの体内時計タンパク質も特定の DNA 配列に結合する転写調節タンパク質です。このように翻訳を経て最終的に合成されたタンパク質が転写の促進や抑制に関与することはよくみられる現象です。一般に、代謝経路の最終生成物やその少し前の生成物が代謝経路上流の反応を阻害することを「フィードバック阻害」(生成物阻害) と言い、体内時計タンパク質の増減する機構もこのような仕組みが基本になっています。さらに、核内に到達可能な脂質や脂溶性のホルモン、ビタミンなども転写調節タンパク質の働きに影響しますので、食事に含まれる栄養素も転写の過程に関わることとなります (※)。

次に、核内で生成した mRNA は核膜を通過して細胞質内に移動し、タンパク質合成が行われるリボソームに結合します。リボソームでは mRNA の 3 つの塩基配列 (コドン、図表 3 の  $\beta$ 3AR の「tgg」や「cgg」) に応じて tRNA (トランスファー RNA) によって運搬されてきたアミノ酸 (図表 3 の  $\beta$ 3AR では「Trp」や「Arg」) が繋がってペプチド、さらにタンパク質が造られることとなります。翻訳の過程でも様々な調節機構が存在し、最終生成物のタンパク質も調節に関与しています。ところで、従来のワクチンとは異なり短期間で多量の供給が可能になったファイザー/ビオンテック社製やモデルナ社製の新型コロナウイルスワクチンはタンパク質ではなく mRNA ワクチンで、人の細胞内において翻訳されるのを利用するものです。すなわち、標的タンパク質の基になる mRNA を脂質ナノ粒子に埋め込んだ成分を注射することで異物と認識するウイルス断片タンパク質を体内で造らせ、さらにそれに対する中和抗体を産生させる作戦です。このワクチンを超低温で保存する必要があるのは、DNA と違って RNA は五炭糖の炭素 3 の位置に OH が存在するので、隣の糖とのリン酸結合が切断されやすいためです (栄養科学研究所注: mRNA ワクチンについては 2021 年 5 月 24 日付で栄養科学研究所 HP に掲載された記事にも記載があります。興味を持たれた方は是非そちらもご覧ください)。

セントラルドグマは 1958 年にフランシス・クリック<sup>4)</sup>により提唱された概念ですが (DNA のらせん構造は 1953 年にジェームス・ワトソンとクリックが発見<sup>5)</sup>)、それ以外にも様々な修飾や調節の反応、また例外と言えるような機構も存在しています。RNA から DNA が合成される逆転写反応は生物界に広く存在しますし、転写産物からイントロン (DNA 中の遺伝情報をもたない部分) が切り出されてエクソン (タンパク質合成の情報をもつ部分) になるスプライシングと言われる過程や翻訳された後でタンパク質の修飾される過程があることもそ

の後に明らかにされました。さらに1998年になって、タンパク質に翻訳されないRNA（非コードRNA、non-coding RNA）が類似のRNA配列に結合して分解をしたり、翻訳を抑制したりすることがわかりました<sup>6)</sup>。

このほかに、遺伝子の発現制御にはエピジェネティクス (epigenetics) と呼ばれる、DNAの塩基配列（突然変異を含む）とは独立した後天的に決定される仕組み（塩基配列は変化しないのに化学修飾によって生じる調節）が存在しています。主に環境要因によって影響を受けるこの調節機構（前述した栄養素による転写調節（※）の一部も含まれる）については今後の本講座の中で適宜説明したいと思います。

### 参考文献

- 1) Gekakis, N., *et al.*: Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism, *Science*, **280**, 1564-1569 (1998)
- 2) Dunlap, J.C.: Molecular bases for circadian clocks, *Cell*, **96**: 271-290 (1999)
- 3) Walston, J., *et al.*: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 343-347 (1995)
- 4) Crick, F.H.: On protein synthesis, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **12**, 138-163 (1958)
- 5) Watson, J.D., and Crick, F.H.: Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **171**, 737-738 (1953)
- 6) Fire, A., Mello, C.C., *et al.*: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*, *Nature*, **391**, 806-811 (1998)