

### 1) 遺伝子調節の外観

多細胞生物では細胞の型が異なっても DNA は同じである。異なるのは細胞内に蓄えられている RNA やタンパク分子が異なるからである。この違いには DNA の塩基配列の変化は関与しない。これらの細胞は元は1つの細胞から分裂し、やがて様々な細胞に分化 differentiation するから違うのである。

具体的に異なる細胞間にはどのような違いがあるか？

- 1 染色体の構造タンパク, RNA ポリメラーゼ, リボソームタンパクなどは共通である
- 2 特定の細胞でのみ機能し, そこには多量に存在するが, それ以外では存在しないタンパク質がある。ヘモグロビンは赤血球細胞にしか存在しない。
- 3 mRNA の発現量は細胞の型ごとに異なる。
- 4 mRNA の違いも著しいが, 出来たタンパク質のパターンはそれ以上に違う。それは違う mRNA をそれぞれのようにスプライシングし, 修飾するからである。

細胞骨格, 染色体の構造タンパク, 小胞体やゴルジ体の膜に不可欠なタンパク, リボソームタンパク, 代謝経路で働く酵素などは, 全ての細胞に共通で, これらのタンパク質をハウスキピングタンパク housekeeping protein, これを指令する遺伝子はハウスキピング遺伝子 housekeeping gene と呼ぶ

遺伝子発現は DNA → RNA → タンパク質の過程のいろいろな段階で調節される。

- 1 転写調節 transcriptional control 遺伝子をいつ, どれだけ調節するか
- 2 RNA プロセシングの調節 転写産物 RNA 前駆体をスプライシングなどでどう加工するか。
- 3 RNA 輸送と局在化の調節 完成した mRNA のどれを細胞質に搬出するか。搬出した後細胞質のどこに送るか
- 4 翻訳調節 細胞質のリボソームでどの mRNA を翻訳するか。
- 5 タンパク質の活性調節 合成されたタンパク分子の活性化, 不活性化

大部分の遺伝子では転写調節が最も重要である。



Fig. 7-5 真核生物の遺伝子発現調節にかかわる6つの段階。調節段階1~5で働く調節機構を, 本章で論じる。段階6のタンパク質の活性調節には, タンパク質のリン酸化を伴う可逆的な活性化/不活性化(第3章)と, タンパク質分解による不可逆的な不活性化(第6章)が含まれる。

### モチーフ ● motif

構造やパターンの要素。いろいろな意味で使われる。特に, 各種のタンパク質のアミノ酸配列中に認められる小さい構造領域(ドメイン)を指すために多く使われる。

### 2) 遺伝子

調節に働くタンパク質の DNA 結合モチーフ

転写調節は通常転写開始の段階で行われる。プロモーターには転写が始まる 開始部位 initiation site とその上流にある約 50 の塩基配列がある。この塩基配列中には RNA ポリメラーゼがプロモーターに結合するのに必要な部分がある。またプロモーターの他にも遺伝子の on, off に必要な調節 DNA 配列 regulatory DNA sequence がある。

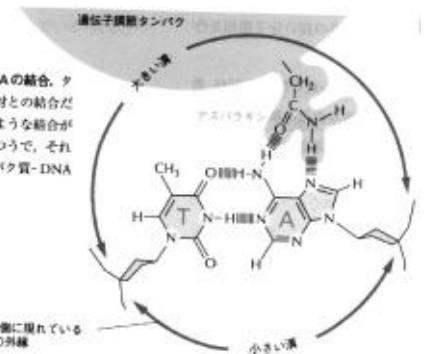


図8-19 遺伝子調節タンパクとDNAの結合。タンパク質とDNAのうち1組の塩基対との結合だけを示す。実際の接触面では, このような結合が10個から20個も形成されるのがふつうで, それぞれ異なるアミノ酸が関与し, タンパク質-DNA相互作用を強くしている。

二重らせんの外側に現れている第一リン酸骨格の列線

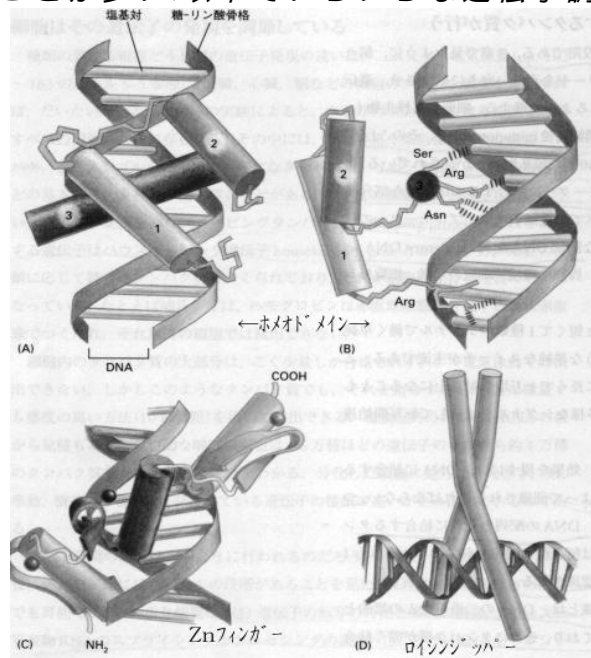
調節DNA配列はそれだけでは機能せず、遺伝子調節タンパクによって認識されなければならない。つまり転写を調節するスイッチは、調節DNA配列と遺伝子調節タンパク gene regulatory protein なのである。

DNAの二重らせんの標的となる塩基配列部分の表面は特徴ある形をしていて、そのうちの大きい溝にタンパク質がはまることで認識する。このような構造をDNA結合モチーフ DNA-binding motif という。タンパクは二量体を作ってDNAと結合することが多い。以下でいろいろな遺伝子調節タンパクの作るDNA結合モチーフを示す。

1 ヘリックス-ターン-ヘリックス(HTH) 最初に確認されたDNA結合モチーフ

2 ホメオドメイン H1の発生に重要なホメオティック遺伝子、から合成されるタンパク。全ての真核生物に存在する。HTHモチーフに似る。

3 Znフィンガー-群 HTHモチーフにZn原子を含むタンパク群  
 4 ロイジンジッパー- 遺伝子調節タンパクのタンパク質の二量化に関与する部分と、DNAの結合に関与する部分が同じもの



### 3) 遺伝子スイッチの働く仕組み

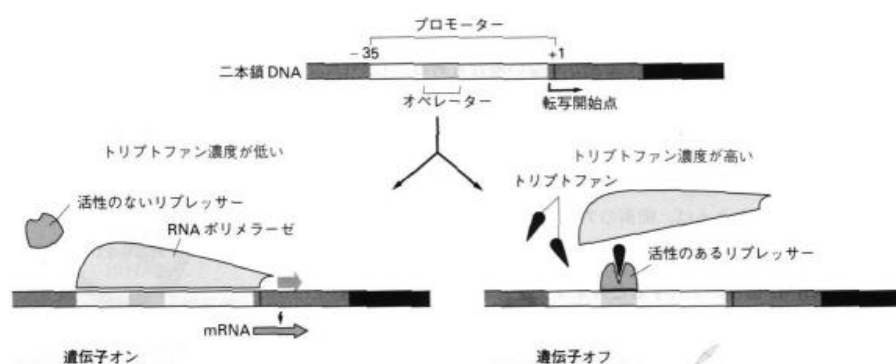
#### 細菌の遺伝子スイッチ

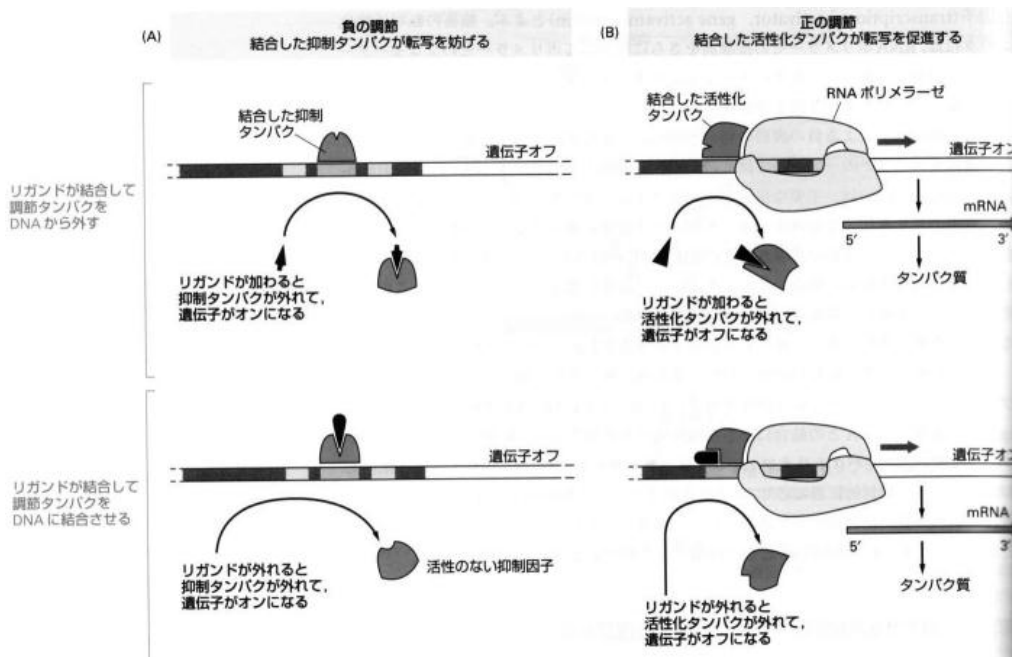
細菌やウイルスの遺伝子調節は単純で良く解明されている。大腸菌ではトリプトファンというアミノ酸を作る整合性経路の酵素は5つの遺伝子によって指令されるが、遺伝子は染色体上で1つにまとまっている。5つの遺伝子は1つのプロモーターから転写されて1本のmRNA分子が作られ、1本のmRNAから5つのタンパクが翻訳される。このように、1本のmRNAに転写される複数の遺伝子をオペロン operon という。オペロンは最近には多いが、真核生物にはなく、各遺伝子はここに調節されている。

この遺伝子スイッチの働きは詳しくわかっている。プロモーター内に、遺伝子調節タンパクが認識する短い塩基配列 オペレーター operator がある。この配列にタンパク質が結合すると、RNAポリメラーゼのプロモーターへの結合が妨げられ、このオペロンの転写が阻害され、トリプトファン合成酵素は作られない。この遺伝子調節タンパクはトリプトファンリプレッサーと呼ばれる。トリプトファンリプレッサーはアロステリックタンパクで、トリプトファンが結合すると三次構造が変化し、オペレーター-DNAに結合できるようになる。細胞内の遊離トリプトファン濃度が下がると、トリプトファンリプレッサーはトリプトファンと結合できず、ゆえにDNAにも結合できない。この時トリプトファンオペロンは転写される。つまりトリプトファンリプレッサーは触媒酵素のスイッチを切り替える装置といえる。

トリプトファンリプレッサー自身を指令する遺伝子は常に少量ずつ転写され、合成されている。このように、調節を受けない遺伝子発現を 構成的 constitutive な遺伝子発現という。

トリプトファンリプレッサーのように遺伝子のスイッチを off にする、遺伝子を抑制するタンパクを リプレッサー repressor と呼ぶ。逆に、遺伝子のスイッチを入れる、遺伝子を活性化するタンパクをアクチベーター activator という。





### 真核生物の遺伝子転写スイッチ

真核生物の転写の調節、細菌の転写調節と3つの重要な点で異なる。

- 1 真核生物の遺伝子調節タンパクは、それが影響をおよぼすプロモーターから離れた DNA に結合して働くときがある。
- 2 真核生物の RNA ポリメラーゼ はタンパク質指令遺伝子を全て転写するが、独力では転写を開始できず、転写基本因子 general transcription factor が転写開始前にプロモーター上に集合している必要がある。
- 3 真核生物 DNA はヌルチンとして凝縮されている。

真核生物の遺伝子活性化因子が結合する DNA の結合部位は、エンハンサー enhancer と名付けられた。しかし、なぜ"遠隔作用"出来るのか。最も簡単なモデルは、DNA がループになり、エンハンサーに結合した活性化因子が、プロモーターに結合したタンパク質(RNA ポリメラーゼ のタンパク複合体)と結合するというものである。

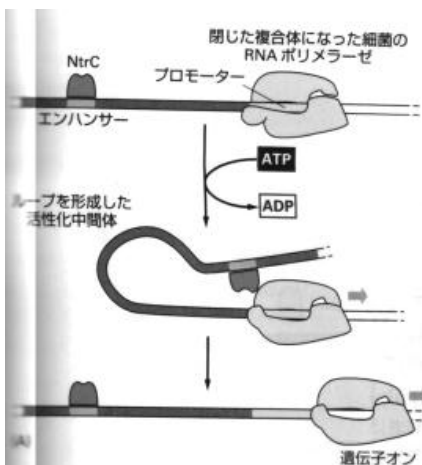


Fig. 7-40 離れた位置からの遺伝子の活性化。(A) NtrC は細菌の遺伝子調節タンパクで、RNA ポリメラーゼがプロモーターに結合した初期状態から開始複合体への移行(第6章)を促し、転写を活性化する。細菌の転写開始としては例外的だが、NtrC で促進されるこの移行は ATP 加水分解によるエネルギーを必要とする。(B) NtrC と RNA ポリメラーゼの相互作用、および両者の間にループを形成した DNA が見える電子顕微鏡写真。DNA のループ形成による転写の活性化は細菌ではめずらしいが、真核生物では普通である。(B; 写真提供: Harrison Echols, Sydney Kustu)

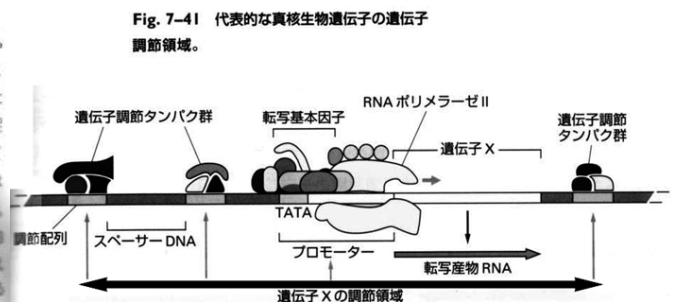


Fig. 7-41 代表的な真核生物遺伝子の遺伝子調節領域。

真核生物の遺伝子調節タンパクは、プロモーターからかなり離れた DNA と結合しても転写を調節できるので、遺伝子の転写調節に参与する塩基配列は長い DNA 鎖に散在している。この領域のことを遺伝子調節領域 gene control region(分かれています)という。遺伝子調節領域は転写基本因子とポリメラーゼが集合するプロモーター promoter と、遺伝子調節タンパク崖都合し、速度を制御する調節配列 regulatory sequence を含む。

遺伝子調節タンパクの多くはエンハンサー配列に結合して遺伝子の転写を制御(正の調節,負の調節)する。つまり遺伝子調節タンパクは生体の中で遺伝子を特異的に on,off に切り替えるのだ。

遺伝子の転写を活性化する遺伝子調節タンパク,遺伝子活性化タンパク gene activator protein の多くは 2 種類の領域からなるモジュール構造を持つ。DNA 結合ドメインと,活性化ドメインの 2 つである。DNA 結合ドメインが,前述の特異的調節 DNA(エンハンサー配列など)を識別する。活性化ドメインは転写の開始を促進する。

具体的には,転写基本因子と RNA ポリメラーゼに多くのタンパクが集まった集合体をプロモーターに引き寄せ,そこに固定し,相互作用させて転写を開始させる。

遺伝子活性化タンパクはまた,遺伝子の調節配列やプロモーターのクマチン構造を変えて転写開始を促す場合もある。

遺伝子活性化タンパクは転写開始の複数の段階に作用するし,複数の因子が同時に反応を促進することもある。

また遺伝子抑制タンパクも遺伝子の転写を調節するが,DNA への結合をふさいで RNA ポリメラーゼが結合できないようにするのはではなく,いろいろな働きがある。

#### A) 競合的 DNA 結合

遺伝子活性化タンパクの結合を阻害

#### B) 活性化表面の遮蔽

活性化タンパクの活性化ドメインに結合し,活性化機能を妨げる。

#### C) 基本転写因子との直接的相互作用

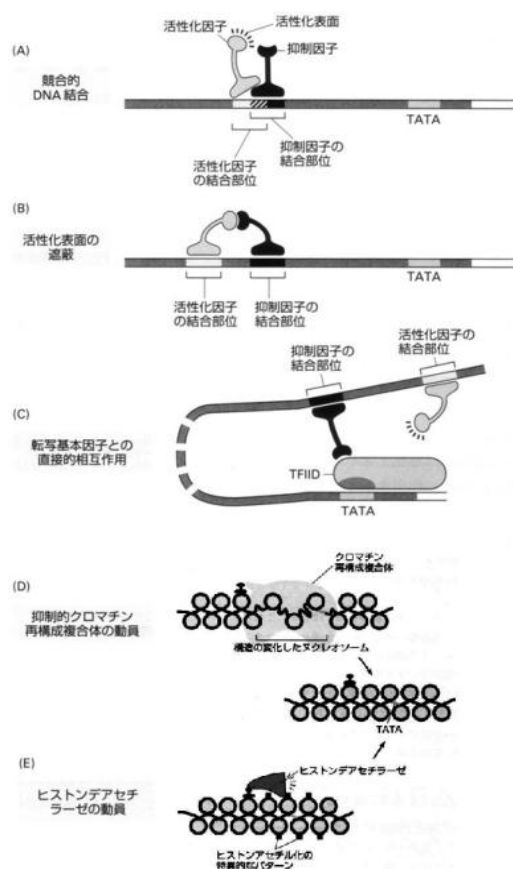
基本転写因子に結合し,複合体形成を阻害

#### D) 抑制的クマチン再構成複合体の動員

遺伝子活性化タンパクはクマチンを開くことで転写開始を促進するが遺伝子抑制タンパクはヌクレオソームを転写前の状態に戻すクマチン再構成複合体を動員する。

#### E) ヒストンアセチラーゼの動員

TFID のプロモーターへの親和性を下げる。



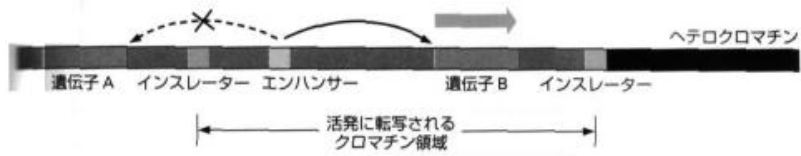
真核生物の抑制タンパクの働き方5種

これらの遺伝子調節タンパク,遺伝子活性化タンパク,遺伝子抑制タンパクは単独では機能せず,DNA 上で複合体を形成する。単独では DNA には結合しないが,すでに結合している調節タンパクには会合する遺伝子調節タンパクを,活性化補助因子 coactivator や抑制補助因子 corepressor という。

ところで,複数の遺伝子の調節領域が互いに干渉しない仕組みはどうなっているか。これにはインスレーター insulator element ,境界配列説が有力である。

クマチンのうち高濃度に凝縮された方のクマチン,ヘテロクマチンでは遺伝子の発現量が特に低く,転写されないこともある。しかし,この遺伝子と調節領域に隣接してインスレーターが含まれていると,正常に発現する。また,エンハンサーの働きを阻止することもある。このような働きが出来るためにはインスレーターは標的遺伝子のエンハンサーとプロモーターの間に位置する必要がある。

つまり,インスレーターは遺伝子の発現できる領域を規定し,外からの影響を和らげるとともに,遺伝子の調節領域が標的領域外へと作用するのを防いでいる。実際にはインスレーター結合タンパクはインターバンドとループ(染色体がほどけているところ)の間にあるため,この説と合致する。



**Fig. 7-61** 模式的に示すインスレーターの特性。インスレーターはヘテロクロマチンの拡大を妨げる一方(図の右側)、エンハンサーの作用を一方だけに阻止する(図の左側)。これによって遺伝子 B は適切な調節を受け、そのエンハンサーは遺伝子 A の転写に影響をおよぼさない。