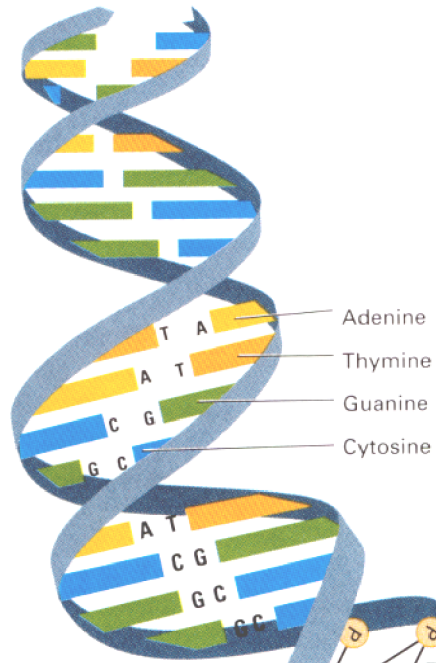


突然変異の分子的基础

1. 遺伝子発現
2. 遺伝子突然変異

(A)



Guanine

Cytosine

Adenine

Thymine

Phosphate

Deoxyribose sugar

Base

Oxygen

Hydrogen

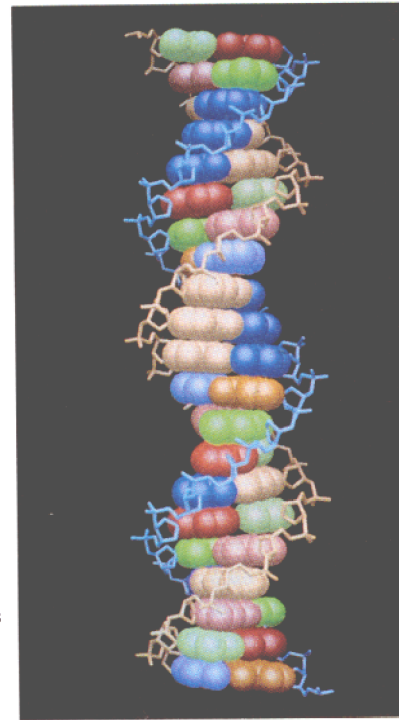
Phosphorus

C in sugar-phosphate chain

C and N in bases

34 Å per complete turn (10 base pairs per turn)

(B)

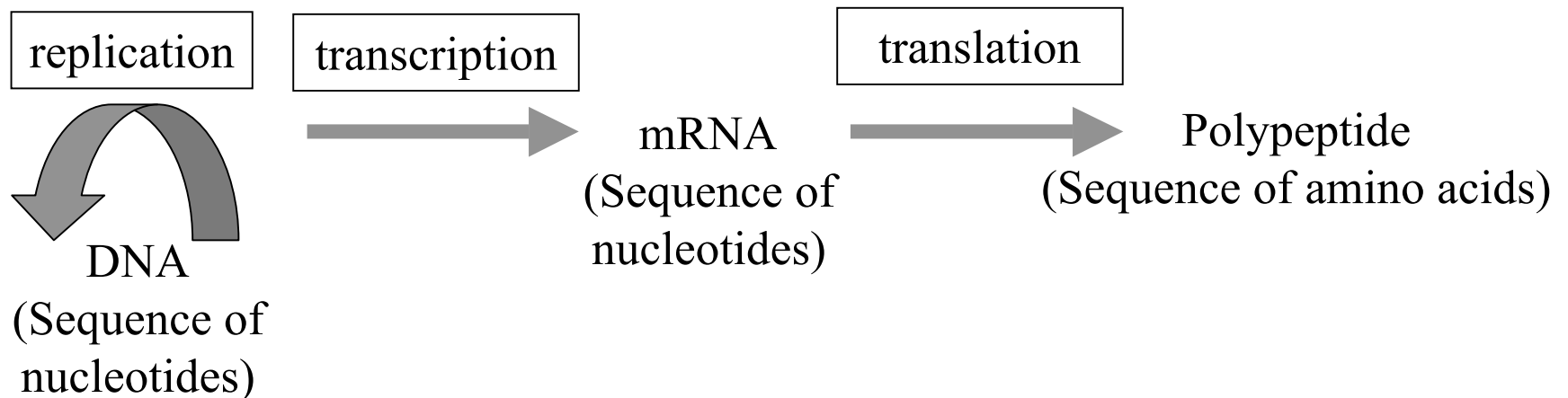


Diameter 20 Å

1. 遺伝子発現

1.1 Central Dogma

- DNAの遺伝情報は自己複製(self replication)し、そのヌクレオチド(nucleotide)配列は mRNAに転写(transcription)され、ポリペプチド(polypeptide)に翻訳(translation)される。この遺伝情報の流れは原則的に一方向で、逆流はない。
- 例外的にレトロウイルスではmRNAからDNAへの逆転写(reverse transcription)が起こる。

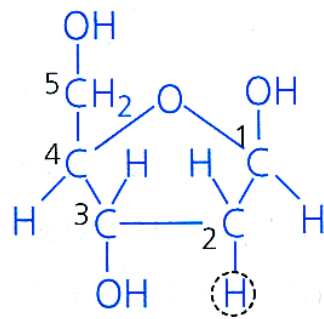


1.2 転写 (transcription)

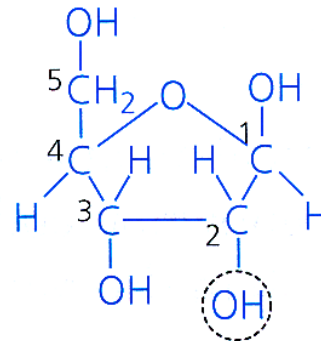
- 相補的な塩基対合(A-U, T-A, G-C, C-G)によりDNAから messenger RNA (mRNA)が合成される。
- DNA二重鎖の一方(sense strand; 3'→5')が転写され、他方(antisense strand)はDNA複製の鋳型となる。
- RNA転写酵素(RNA polymerase)がDNA上のpromoter領域に結合し、DNA二重鎖を部分的に解き、転写を開始する。転写した mRNAはすぐにDNA鎖から離れる。
- RNA転写酵素が転写終結配列(terminator)に出会うと転写は終了する。

A:adenin:
U:uracil
G:guanine
C:thymine

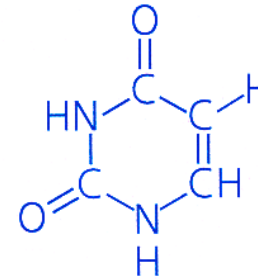




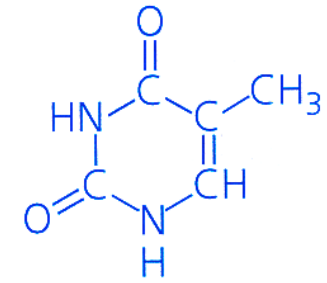
deoxyribose



ribose

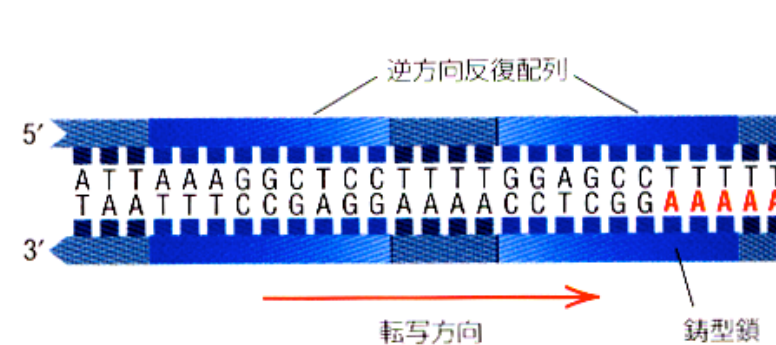


uracil



thymine

(A) DNA



(B) mRNA の終端

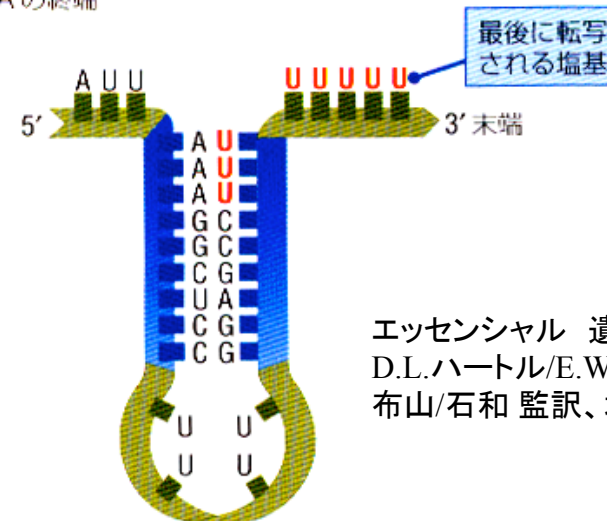
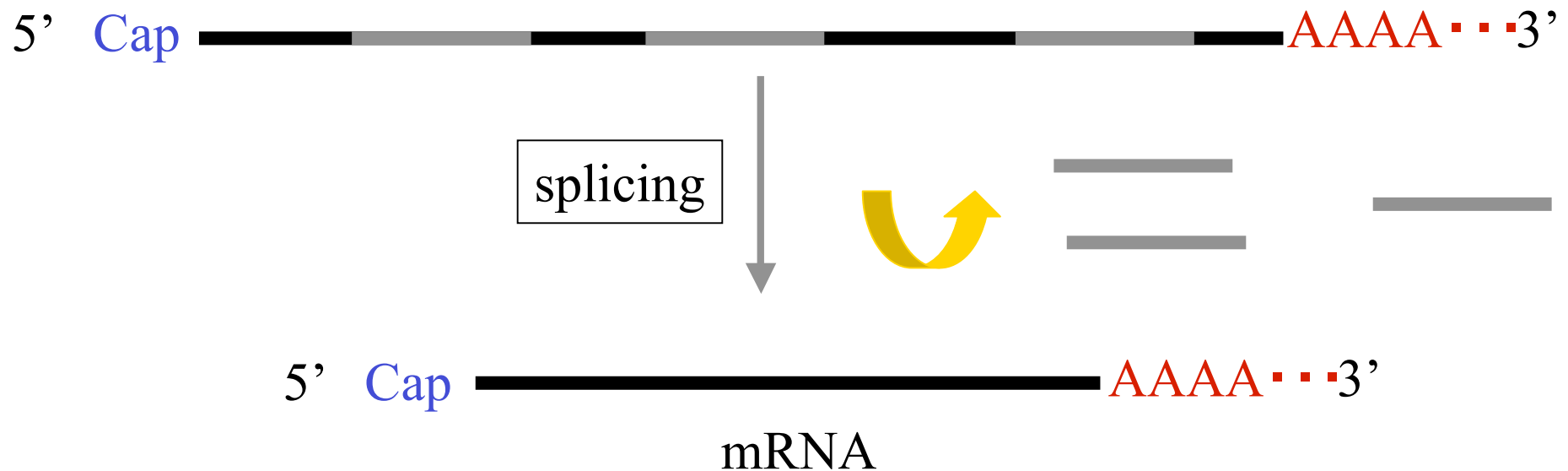


図9.10 (A) 大腸菌のトリプトファン合成遺伝子群にみられる転写終結領域の塩基配列。逆方向反復配列(青色)は終結部位に典型的である。(B) ステム・ループ構造をつくるようにたたまれたRNA転写物の3'末端。この例や他の多くの原核生物型遺伝子の転写産物の末端でみつかうUを赤色で示す。RNAポリメラーゼは、ここには示されていないが、転写産物でループが形成されると転写を終了する。

エッセンシャル 遺伝学
D.L.ハートル/E.W.ジョーンズ共著
布山/石和 監訳、培風館

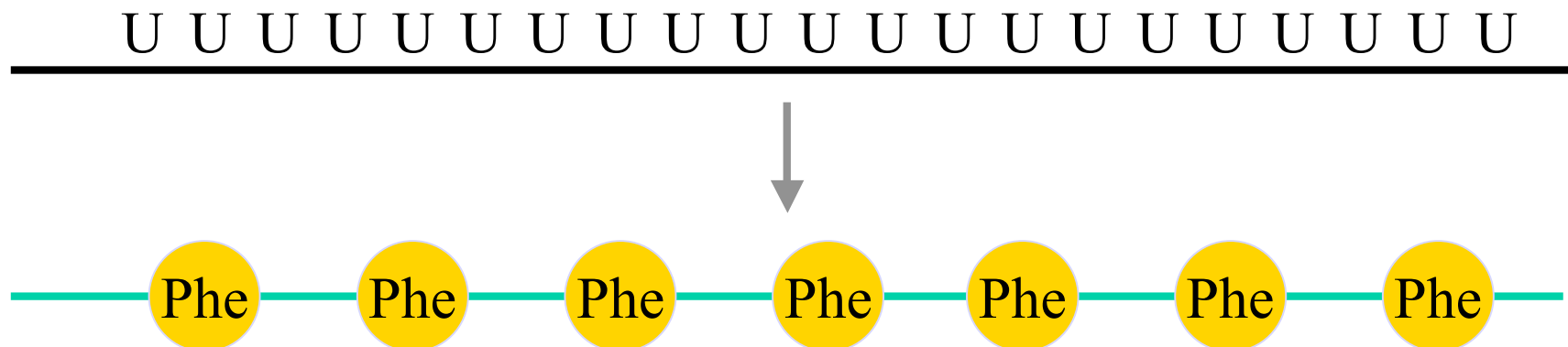
1.3 RNAプロセッシング (RNA processing)

- 真核生物では転写後、RNAは修飾されてmRNAになる。
- 5'端にメチル化グアニンがCapとして添加される。
- 3'端にPoly-A tailが付加される。
- 不必要な部分 (イントロン、intron) が切出され、構造配列 (エキソン、exon) が継ぎ合わされ (スプライシング、splicing) 一本の翻訳される mRNA になる。



1.4 遺伝暗号 (codon)

- mRNAの塩基配列をコドン(codon)という。
- コドンはトリプレット(triplet)である。
- 64通りのコドンがあり、61通りはアミノ酸に対応し、AUGは開始、UAA, UAG, UGAはnonsenseで停止の暗号になる。
- 一つのアミノ酸に複数のコドンに対応する(縮重degeneracy)
- コドンとコドンは互いに重ならない。
- コドンは、合成したmRNAやトリプレットを用いて解読された。



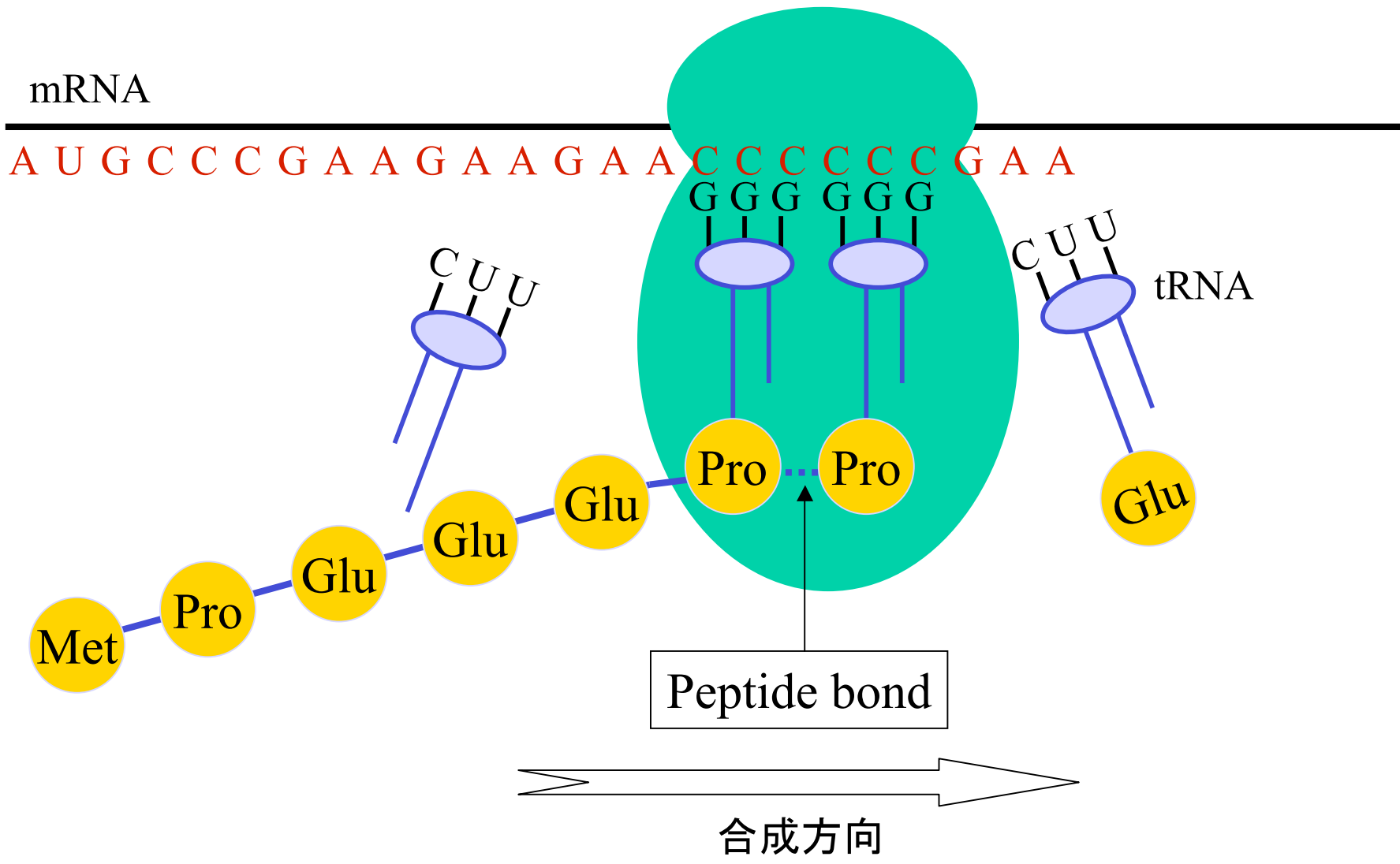
コドン表

1. Ala: Alanine
2. Arg: Arginine
3. Asn: Asparagine
4. Asp: Aspartic acid
5. Cys: Cysteine
6. Glu: Glutamic acid
7. Gln: Glutamine
8. Gly: Glycine
9. His: Histidine
10. Ile: Isoleucine
11. Leu: Leucine
12. Lys: Lysine
13. Met: Methionine
14. Phe: Phenylalanine
15. Pro: Proline
16. Ser: Serine
17. Thr: Threonine
18. Trp: Tryptophan
19. Tyr: Tyrosine
20. Val: Valine

UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp
CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }
AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asp AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }
GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }

1.5 翻訳 (translation)

- mRNAとリボソーム(ribosome)が複合体をつくり、アミノ酸と transfer RNA (tRNA)が結合したアミノアシル-tRNAを取込み、ペプチドによりポリペプチドを合成する。
 - tRNA: 特定のアミノ酸に対応し、DNAから転写される。それぞれアンチコドン(anticodon)という特定の3つの塩基の並びを持つ。
- リボソーム: 大小のサブユニットがあり、多数のタンパク質と ribosomal RNA (rRNA)で構成されている。
- 翻訳はmRNAのAUGで開始し、UAA, UAG, UGAで停止する。
- 一本のmRNAに複数のリボソームが結合して翻訳が連続して進行する。
- リボソームは正確に3塩基ずつmRNA上を移動する。
- 結合したアミノアシル-tRNAからtRNAがはずれ、ポリペプチド鎖が合成される。



1.6 遺伝暗号 の解読

- 大腸菌の細胞抽出液に合成mRNAを加えると、リボソームにmRNAに対応した放射性同位元素で標識してあるアミノアシルt-RNAが取り込まれる。

UUUUUUUUUU...	Polyphenylalanine
UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG	Leucine
GAA, GAG	Glutamic acid
AUG	Methionine
(CU) _n	Leucine+Serine
(AUC) _n	Polyioleucine Polyserine Polyhistidine

2. 遺伝子突然変異 (gene mutation)

2.1 突然変異の分子的变化

ヌクレオチドの置換

- Silent mutation: アミノ酸に変化をもたらさない
AGGからCGG (アルギニン)
- Neutral mutation: 機能的に同種のアミノ酸に変わる
AAAからAGA (リジンからアルギニン)
- Missense mutation: 機能しないアミノ酸に変わる
GAGからGUG (グルタミン酸からバリン; 例、鎌状赤血球貧血症)
- Nonsense mutation: タンパク質合成の停止暗号に変わる
CAGからUAG

Frame shift

- ヌクレオチドの挿入や欠失は、3の倍数でないかぎり、翻訳における読み枠のずれ(frame shift)を起こし、大きな変化をもたらす。

A U G A A U C U C U U U G U G G G U A G G
Met Asn Leu Phe Val Gly Arg ...

insertion

A U G A A U G C U C U U U G U G G G U A G G
Met Asn Ala Leu Cys Gly Stop ...

deletion

A U G A A U U C U U U G U G G G U A G G
Met Asn ...

鎌状赤血球貧血症 (Sickle-cell anaemia)

Haemoglobin { 2 α polypeptides (141 amino acids)
+
2 β polypeptides (146 amino acids)

β -chain

Hb^A (normal): Val-His-Leu-Thr-Pro-**Glu**-Glu-...
GTGCACCTGACTCCTG**A**GGAG ...

Hb^S (abnormal): Val-His-Leu-Thr-Pro-**Val**-Glu-...
GTGCACCTGACTCCTG**T**GGAG ...

2.2 突然変異の発生

- 突然変異は環境に特別な原因が無くても、自然に生じる。
- 突然変異率は、細胞分裂一回当りに起こる1遺伝子の突然変異の頻度で表わされる。
- 高等生物では突然変異率を推定することは困難であるので、サンプル集団における突然変異体の数で推定する。通常、配偶子100万当りに起こる特定の遺伝子の突然変異の頻度で表わす。
- 自然突然変異率は、生物種や遺伝子によって大きく異なる。
- 電離放射線(X線、 α 、 β 粒子、 γ 線、宇宙線)、紫外線、化学物質(アルキル化剤、塩基類似体)などは、突然変異の発生を高める突然変異原(mutagen)である。
- 突然変異原の大部分は発癌性物質(carcinogen)がある。
- 突然変異は、適応とは無関係にランダムに起こる事象である。
- 有害な優性の突然変異は集団から速やかに除去され、劣性のものは隠れた状態で集団中に留まる。
- 自然選択において中立なDNAの変異は、集団中に機会的に保持されるので、生物進化の時間的尺度となりうる。

電離放射線

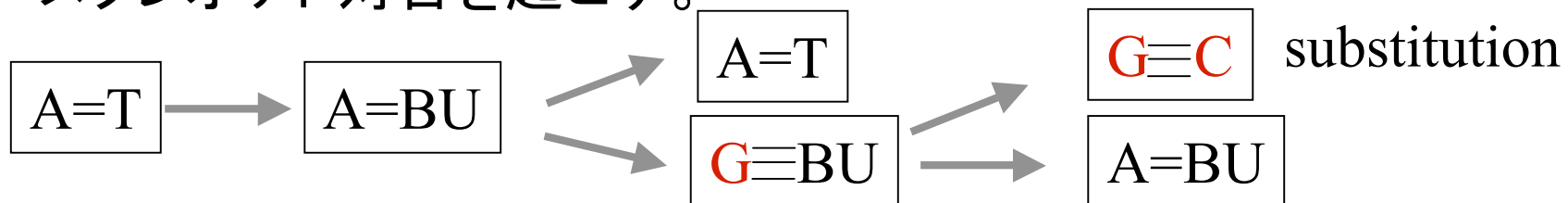
- 電離放射線は、DNAの糖・リン酸骨格に作用したり遊離基 (free radical) を生じ、DNA一本鎖切断、二本鎖切断、ヌクレオチド配列の変化を誘発する。
- 放射線量と突然変異率に正の相関があるので、絶対安全な放射線量はない。

紫外線

- 紫外線は、DNAに吸収されチミン二量体 (thymine dimer) を形成し、DNAの構造を歪める。このため、転写や複製が一時的に停止する。
- 可視光の照射で、チミン二量体は除去・修復される。

塩基類似体

- 5-BUのような塩基類似体はDNAに取り込まれると正規ではないヌクレオチド対合を起こす。



2.3 突然変異の修復

- DNAはいろいろな原因で絶えず損傷を受けている。
- 誤った複製はいろいろな機構（proofreading, mismatch repair, photoreactivating enzyme, excision repair・・・）で修復されるので、DNAの複製は極めて正確である。
- 上記のような相補鎖を利用した修復ができない場合、間違いが多いが（error-prone）、とにかくDNA複製を完了させるような修復（translesion DNA synthesis）が起こる。
- 修復されなかった複製の誤りが突然変異となることがある。

Proofreading

DNA polymerase

ATGAT
TACTTAGCGA

ATGAT
TACTTAGCGA

ATGAT
TACTTAGCGA