

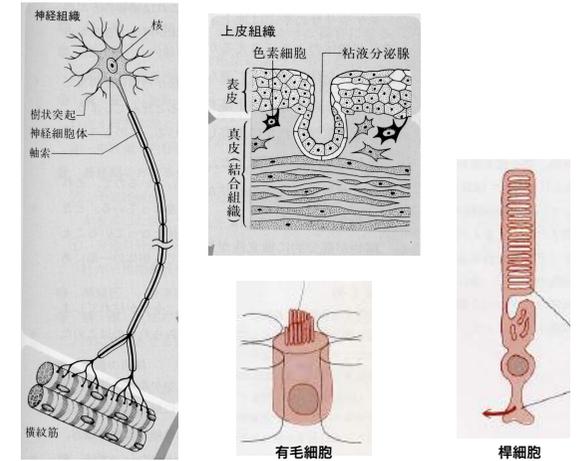
遺伝子発現の調節 (第8章)

遺伝子は必要な時に必要な場所で転写され発現する
 転写、翻訳から翻訳後修飾まで多様な段階で調節される
 DNAに結合するタンパク質がスイッチの役を果たす
 転写調節のかなめの配列は生物間で保存されている
 発現は多くの転写因子の絶妙な組み合わせの賜物である
 非翻訳領域のRNA が転写調節に関与している

典型的な細胞の模式図

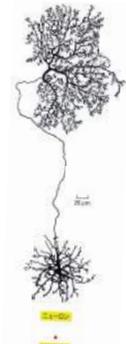


Essential 細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011)表紙イラスト

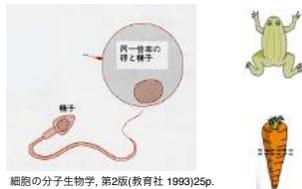


細胞の分子生物学, 第2版(教育社 1993)25p.

出発は1個の受精卵



Essential 細胞生物学, 原書第3版 (南江堂 2011)270p.



細胞の分子生物学, 第2版(教育社 1993)25p.

発生：分裂と分化

Essential 細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005)269p.

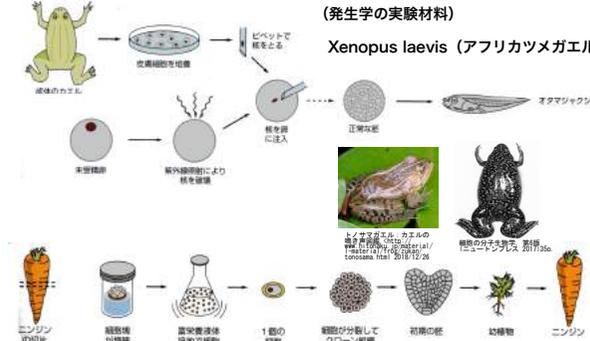
すべての情報はDNAの中に
 housekeeping genes

すべての情報が常に発現しているわけではない

遺伝子の全能性 (totipotency)

(発生学の実験材料)

Xenopus laevis (アフリカツメガエル)



(カルス)

Essential 細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005)269p.

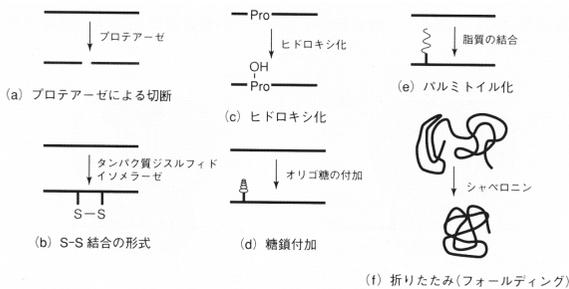
発現調節の基本は転写レベルで

- 2: スプライシング プロセッシング (RNA 合成) alternative splicing
- 3: 不明の部分が多い
- 4: 徐々に明らかに
- 5, 6: 翻訳後修飾 前駆体として合成 (プレプロインスリン) など (修飾: x-decoration ○modification, processing)



Essential 細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011)272p.

翻訳後の修飾

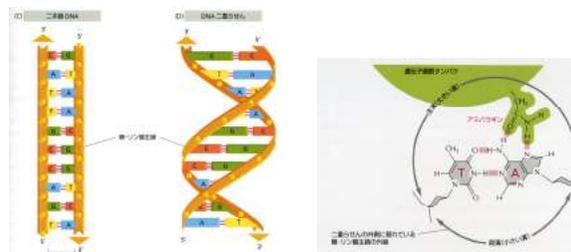


(a): ペプシンとペプシノーゲン (b): インスリン, 免疫グロブリン (c): コラーゲン

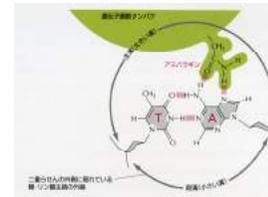
(d): 多くの糖タンパク質 (e): 膜結合型タンパク質 (GPI アンカー) (f): 正しい立体構造をとるよう機能

人体の構造と機能II 生物学 スタンダード栄養・食物シリーズ3 (東京化学同人 2003)jp208

major groove と minor groove



Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011)173p.



Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011)274p.

多くの水素結合が形成される

DNA の基本構造が生物間で不変で塩基の種類も限られるので
 DNA に結合できるアミノ酸配列も生物間でよく似ている

スイッチとは？

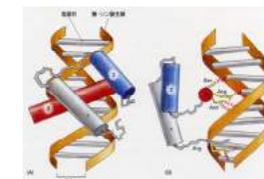
転写の主役は
 RNAポリメラーゼ

DNA は露出されている必要あり

物理化学的な衝突確率

最終的に
 RNAポリメラーゼを
 「呼び込む」
 (recruit)

あるいは排除する



Homeodomain

Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011)274p.



Zn finger

Leucine zipper

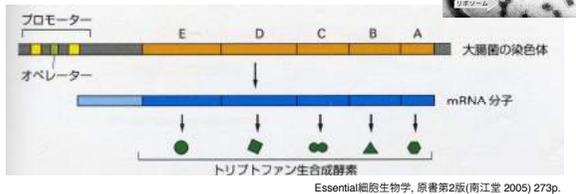
Essential細胞生物学, 原書第3版 (南江堂 2011)274p.

バクテリアのオペロン

代謝に必要な酵素の遺伝子がまとめて存在する

必要な場合にまとめて転写され不要な場合に抑制される

ポリシストロニックとモノシストロニック
(シストロンcistron = 遺伝子の単位)



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 273p.

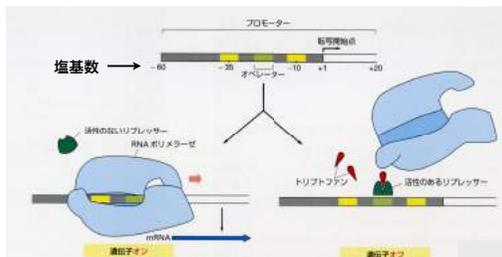
リプレッサーの働き

repressor

オペレーターとリプレッサー

トリプトファンと結合するアロステリックタンパク質 allosteric protein

細胞内のトリプトファン濃度によるnegative feedback



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 274p.

アクチベーターの働き

activator

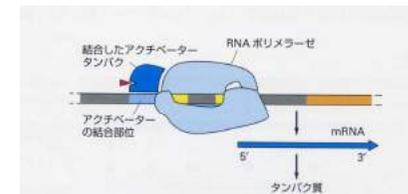
転写活性化因子

CAP (catabolite activator protein) 異化生成物

cyclic AMP グルコースの枯渇により細胞内濃度上昇

ATP → cAMP (構造はp75)

adenylate cyclase と cAMP phosphodiesterase による制御



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 274p.

オペロン説

ジャコブとモノー (仏、1960s)

大腸菌の培養

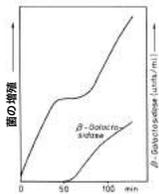
グルコースでも増殖可能
ラクトース (乳糖) でも増殖可能

両方の糖を培地に加えると....

まずグルコースを利用する
グルコースを消費するとラクトースを利用し始める

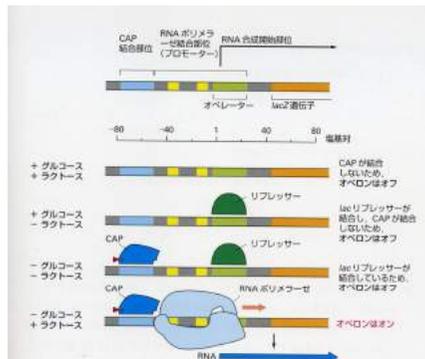
乳糖の利用に必要な遺伝子は
グルコースが存在する環境では
発現が抑制されている

グルコース効果
カタボライトリプレッション



アクチベーターとリプレッサー

リプレッサーは常時発現 ガラクトースにより解離



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 275p.

3種類のRNAポリメラーゼ

原核生物は1種類のみ

転写基本 (基本転写) 因子と転写開始複合体

速く離れたエンハンサー配列

クロマチンリモデリング

表 8-1 真核細胞の3種類のRNAポリメラーゼ

ポリメラーゼの種類	転写される遺伝子
RNAポリメラーゼI	rRNA 遺伝子の大部分
RNAポリメラーゼII	タンパク質を指令する遺伝子すべて、いくつかの低分子RNA (スプライソソームの成分など) の遺伝子
RNAポリメラーゼIII	tRNA 遺伝子 5S rRNA 遺伝子 いくつかの低分子の構造RNA 遺伝子

Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 276p.

転写開始 (前) 複合体

転写基本因子 A - H

TATA box AT リッチな配列は湾曲する

TBP (TATA binding protein) I, II, III に共通

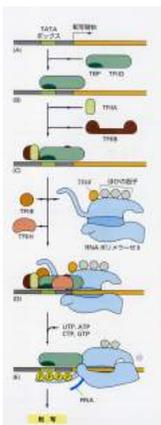
TFIID
RNAポリメラーゼIIの Transcription Factor で
4つめに名前をついた因子

しっぽ: CTD C-terminal Domain, (YSPTSPS)n

リン酸化でプロモーターから離れる

転写開始

TATA boxの代わりに CpG islandも



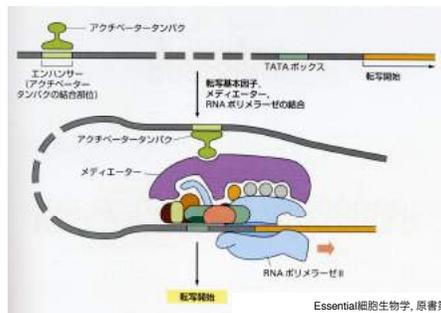
Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 277p.

エンハンサー配列

数千塩基離れていても 下流でも ORFの中でも

シスに働く (同じDNA配列上)

「つなぎ」のタンパク質 介在因子 (メディエーター)



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 279p.

クロマチン構造の安定性と転写調節

DNA二重らせんの
一部



「糸に通したビーズ」
状のクロマチン



ヌクレオソームが
密に並んだ 30 nm
繊維



DNAが露出する必要

Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 186p.

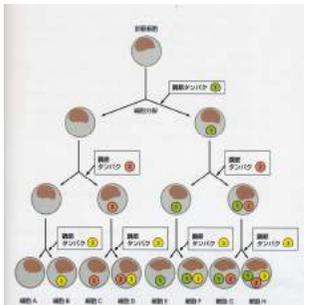
発生と分化のカギになる遺伝子

単純に分裂を繰り返す細胞から調節タンパク質の作用の有る無しにより徐々に細胞の運命が決まってくる



未分化な線維芽細胞に組み込まれたたった1つの遺伝子(myoD)が筋芽細胞へと舵を切る

Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 286p.



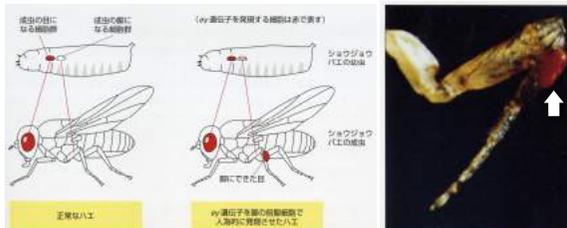
Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 287p.



Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 288p.

positive feedback loop

マスター (制御) 遺伝子Pax 6



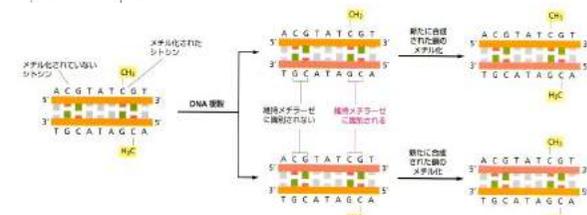
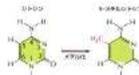
Essential細胞生物学, 原書第2版(南江堂 2005) 289p.

個体発生の様式はほ乳類とは全く異なる (成虫原基)

たった1つの遺伝子の導入で「眼」が形成される

マウスのPax6をハエに入れても「眼」ができる

DNAメチル化による発現抑制



メチル化により遺伝子の発現が抑制される

DNA の複製後に新たにできたCG は親鎖がメチル化されていれば同様にメチル化される
世代を超えて維持される場合、ゲノムインプリンティングと呼ばれる
TATA領域を持つ代わりにCpG領域が転写制御する

Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011) 288p

メチル化は発生段階でリセットされる

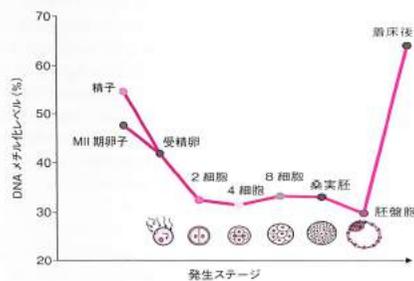
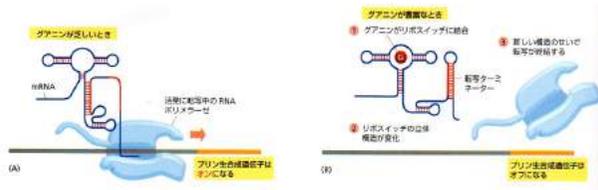


図 2.17 ヒトの初期胚における DNA メチル化のダイナミクス
Gao, H. et al. (2014) Nature, 511: 606-610 を一部改変。
エビジェネティクス、大山路(裳華房 2016) 34p.

de novo (新規) メチル化 ←→ 維持メチル化

転写制御に関わるRNA

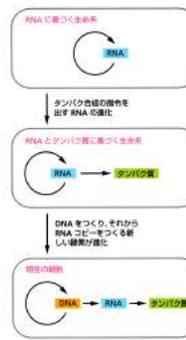
リボスイッチ



Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011) 290p.

酵素反応の最終産物 (ここではグアニン) が前段の酵素の転写を減衰させる
mRNA が2次構造の変化を起こしRNA ポリメラーゼが解離する

RNA ワールド



生命 (細胞) の起源を考えると、自己触媒と自己複製の機能を担う分子としてはRNA がもっともふさわしいのではないかと?

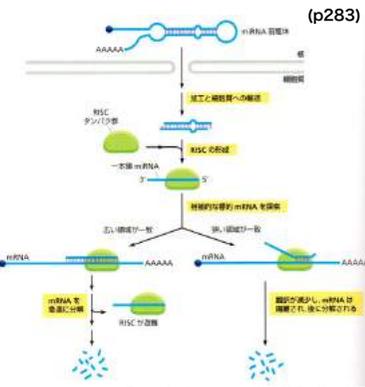
自己触媒の機能がタンパク質へ
自己複製の機能がDNA へ

Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011) 264p.

転写制御の新たな旗手

翻訳されない、サイズが小さいことからごく最近まで見向きもされていなかった。(ジャンクの一部)

mRNA の非翻訳領域には共通配列も多くこれを認識できれば1種類のmiRNAが多種類のmRNAの転写調節をこなせる。



miRNA の転写調節はどうか?

Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011) 292p.
RISC: RNA-induced silencing complex

RNAi: 実験的な転写抑制に利用できる

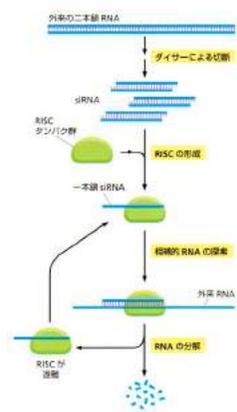
siRNA: small interfering RNA

もともとは外来の2本鎖RNA分解のための機構

菌類から高等生物まで存在

目的とする (抑制したい) 遺伝子の2本鎖RNAを顕微注射などで細胞内に直接導入するとRISC複合体がこれを取り込み、mRNAが分解されてタンパク質の合成が起こらなくなる。

プラスミドを用意するだけで手軽に成果



Essential細胞生物学, 原書第3版(南江堂 2011) 293p.

最近のトピックス

エクソソーム (exosome)

ほとんどの細胞で分泌される直径50から150nm程度の小胞
内部に様々なタンパク質や脂質、RNAが含まれていて、別の細胞に (血流を介して) 運ばれることにより受容細胞に機能的変化や生理的变化を引き起こす“メッセージ物質”の役割を担う。
分泌量は微量だが、小胞表面に特異的のマーカを発現しているため、特異抗体で分離して回収できる。質量分析や次世代シーケンサの感度向上と相まって検出可能になってきた。
内包されるmiRNAのサブセットが、これらに分泌する腫瘍細胞種によってそれぞれ異なることから、採血だけでがんを早期発見できる可能性があり、研究者、検査業企業がしのぎを削っている。