

強者の戦略

【生物: 第3回: 「京大入試生物は変化してきた・・・」
2009年京都大学前期試験より】

ヒトが持っている遺伝子の数は、約 24000 個だそうです。ちなみにイネは約 29000 個、キイロシヨウジョウバエは約 14000 個、大腸菌は約 4300 個ですから、ヒトが持っている遺伝子数はかなり少ないと考えられます。

一遺伝子一酵素説という有名なセオリーがありますね。ビードルとテイタムがアカパンカビの栄養要求株の実験から提唱したセオリーで、1つの遺伝子が1つの酵素タンパク質の支配するという内容でした。実際には遺伝子が酵素以外のタンパク質を支配していたりしますが、ざっくりと「遺伝子の数 \approx タンパク質の種類数」だとすると、ヒトは 24000 種類のタンパク質しか作れない。これは明らかにおかしい。もっとたくさんの種類のタンパク質を作っています。そこで少ない遺伝子から多くの種類のタンパク質が作られる仕組みを考察してみましょう。

【①: Gene Rearrangement (遺伝子再構成)】

抗体の多様性がなぜ産出されるか、利根川進博士らが解明した方法です。抗体の可変部を形成する塩基配列には遺伝子断片のプールが5つあって、それぞれのプールからランダムに1つずつのDNA断片が取り出され、それらをつなぎ合わされることで、抗体を作成する1つの遺伝子が完成します。遺伝子断片の組合せは150万種類以上存在し、抗体の多様性が創出される主原因の一つです。なお抗体の種類数(理論値)は実際にはさらに多く存在しますが、それには「体細胞超変異」と呼ばれる特定領域の遺伝子突然変異の多発現象も関与しています。

【②: Leaky Scanning (読み漏らし)】

m-RNA をアミノ酸に翻訳するとき、最初に出

現した開始コドン(AUG)から翻訳が始まるのが一般的です。しかし、最初に出現した開始コドンが読み漏らされて二番目以降のAUGから翻訳されることがあります。この場合、フレーム(読み枠)が最初のものとはずれていけば全く異なるアミノ酸配列が得られることとなります。つまり、1つの遺伝子(塩基配列)から何通りものポリペプチド鎖が作られるのです。

【③: Read Through (読み飛ばし)】

翻訳は、終止コドンと呼ばれるUAA, UAG, UGAのいずれかのコドンが出た段階で終了するのが一般的です。しかし、その終止コドンに対応するt-RNAに変異がおこると、何か適当なアミノ酸が当てはめられてそのまま翻訳が継続されることがあります。つまり終止コドンの存在が無視されて翻訳が続いてしまうのです。

【④: RNA Editing (RNA編集)】

エディトソームという核タンパク質が、m-RNAの塩基配列を勝手に置換させたり、塩基を欠失させたり挿入したりしてしまいます。つまりm-RNAの塩基配列があるタンパク質の作用でどんどん変化してしまうということで、セントラルドグマの立場からすると、まるで何を言わんや、という状態ですね。もはやお手上げ状態です。

【⑤: Alternative Splicing

(選択的スプライシング)】

m-RNA がスプライシングされる際、イントロン部分だけが切り捨てられて、エキソンだけからなる成熟m-RNAが作られるのが本則です。しかしスプライシングの時にエキソンも含めて「イントロン+エキソン+イントロン」と切り捨てられることがあります。どこのエキソンが一緒に切り落とされるかはランダムなようで、これにより様々な種類のタンパク質が作られてしまいます。

強者の戦略

これらの予備知識をふまえた上で、今回の京都大学の問題について見ていきましょう。

問1の穴埋め問題ですが、[ウ]以外は完答必須ですよ。[ウ]でなやんだ人がいたかもしれません。「DNA上でRNAポリメラーゼが最初に結合する場所」を問うています。間違っても開始コドンなどと答えぬようにしましょう。

問1の解答例

- [ア] DNAポリメラーゼ
(DNA鎖の延伸を行う酵素ということ)
- [イ] RNAポリメラーゼ
(RNA鎖の延伸を行う酵素ということ)
- [ウ] プロモーター
(mRNA合成開始に関する、DNA上の特定の短い塩基配列。RNAポリメラーゼがここに結合する。)
- [エ] 核
- [オ] 細胞質
- [カ] リボソーム

さて、本題の問5ですが、エキソンとイントロンの並び方は以下のようになっています。

222 - 153 - 141 - 135 - 219 - 350

(00 = エキソン, - = イントロン)

選択的スプライシングでは、「イントロン+エキソン+イントロン」の単位で切り落とされるので、中程の4つのエキソンが切り落とされる可能性があります。逆に、両端のエキソンは絶対に切り落とされません(このことは、選択的スプライシングの知識が無くても困らないように、問5の問題文の4行目に記載されている)。

(1) 通常の組織では320アミノ酸のタンパク質に対して、組織Xでは365アミノ酸のタンパク質

が作られているので、組織Xでは「エキソンのどこかが切り落とされなかった」ことがわかります。アミノ酸数の差は45なので、塩基数では $45 \times 3 = 135$ 塩基のエキソンが切り落とされなかったこととなります。これは転写開始点から数えて4番目のエキソンですね。

(2) 問題文によると、組織Xの遺伝子Gから作られるタンパク質は、365アミノ酸のタンパク質以外に、その約半分の大きさの異常タンパク質が作られていると書かれています。これは「遺伝病」で組織Xの遺伝子Gに1塩基の置換がおこったためとされています。それに対し、同じ遺伝病の患者でも組織X以外の遺伝子Gからは正常な320アミノ酸のタンパク質のみが作られています。つまり、組織X以外の遺伝子Gでは、365アミノ酸のタンパク質も、その約半分の大きさの異常タンパク質も作られていないのです。

ですから組織Xの遺伝子Gでは、切り落とされなかった135塩基のエキソンで1塩基の置換がおこったこととなります。このエキソンは転写開始点側から4番目のエキソンで、かつ全塩基対のほぼ真ん中付近であるため、題意に矛盾することはありませんね。

問5の解答例

(1) 組織Xでは6つ全てのエキソンが選択された。それに対して、組織X以外の組織では、転写開始点から4番目の135塩基のエキソンが切り落とされ、それ以外の5つのエキソンが選択されたから。

(2) [a] 4番目

[b] 遺伝子Gのほぼ真ん中付近である4番目のエキソンで1塩基が置換し、その場所に終止コドンが出現した。そのため、そこまでで翻訳が打ち切れ正常の約半分の大きさの異常タンパク質が作られた。