

第9章 タンパク質の生合成

第8章ではDNAからタンパク質までの大まかな道筋を描いたが、実際にタンパク質が細胞の中でどのように合成されるかについては深く立ち入らなかった。この章ではmRNAへの転写からタンパク質合成までの過程をもう少し詳しく見ていこう。

細胞内でのタンパク質合成の過程は、核の中でおこるDNAからmRNAへの転写と、核外へ出たmRNAを使っておこなわれる翻訳の過程に分けられる。

<http://chemed.chem.purdue.edu/genchem/topicreview/bp/1biochem/synthesis9.html>

1. 転写の過程

DNAに遺伝情報が塩基の4文字で書かれている事は分かったが、この情報がタンパク質の合成に利用されるためにはmRNAへ転写されなければならない。一つの遺伝子は一本のポリペプチド鎖をコードしているのだから始まりと終わりがあり、これに対応する開始コドンと終止コドンがある。つまり、DNAには開始の花文字から句点までの一まとまりのセンテンスが、カセットテープに複数の曲が録音されているように、線状に並んでいることになる。それでは必要な遺伝子の情報の読み出し、すなわち頭出しをどのようにしておこなっているのだろうか。

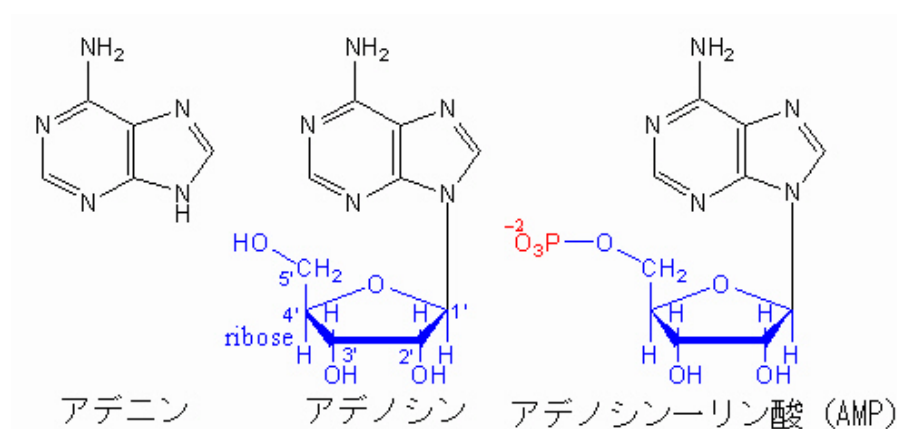
1) RNA

ここでRNAのことに少し触れなくてはならない。RNAはDNAと同じく核酸の一種で次の3点がDNAと異なる点である。

- 1) DNAでは五炭糖がデオキシリボースだが、RNAではリボースである。
- 2) 塩基の4種類がTACGではなく、UACGである。
- 3) 二重らせん構造を取らず、一本鎖のままである。

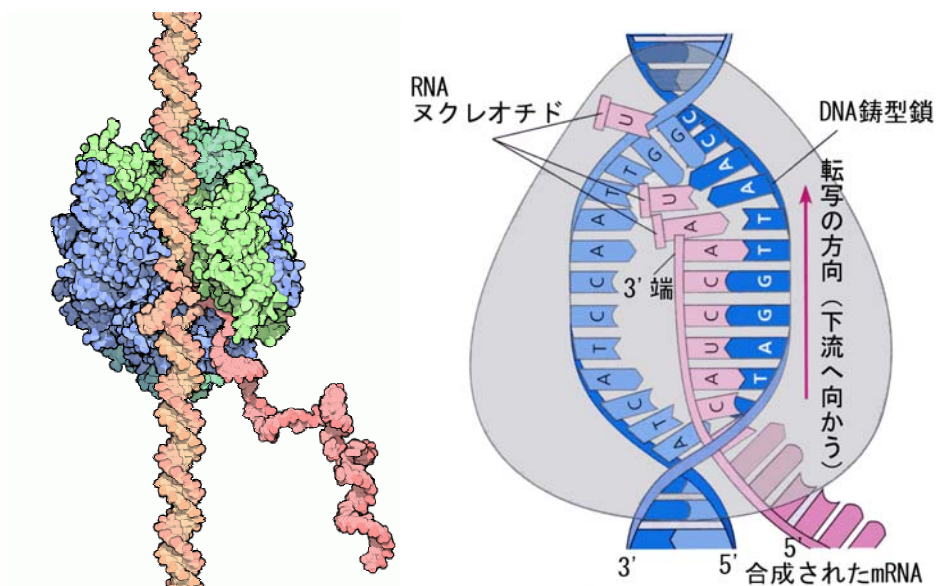
リボースとデオキシリボースの違いは、2'に水酸基がついているか、いないかである。

また、チミン (T) とウラシル (U) の違いは、メチル基のあるなしで、U でも T と同じように、A との間に相補的な水素結合が 2 本できる。



2) RNA ポリメラーゼ

DNA から mRNA への転写は、酵素である RNA ポリメラーゼによって触媒される。RNA ポリメラーゼは、DNA の二重ラセンをほどこしながら、二本鎖のうち鋳型となる鎖の塩基の配列を読んで、これと相補的な塩基をもったヌクレオチドを次々と呼び込んで結合をつくっていく。RNA の鎖の伸長は必ず 5' → 3' の方向におきるので、鋳型鎖の配列にしたがってこの方向に塩基をつないでいくと、コード鎖と同じ塩基の配列 (ただし T は U となる) をもった mRNA ができることになる。



DNA
二本鎖

$\left\{ \begin{array}{l} (5' \rightarrow 3') \text{ ATGGAATTCTCGCTC } \quad (\text{コード鎖、sense strand}) \\ (3' \leftarrow 5') \text{ TACCTTAAGAGCGAG } \quad (\text{鋳型鎖、antisense strand}) \end{array} \right.$

↓ (転写)

転写された
一本鎖の mRNA

(5' → 3') AUGGAAUUCUCGCUC

RNA ポリメラーゼは複雑な構造をした酵素タンパク質で、12 個のポリペプチド鎖から構成されている。上左の図のように二本鎖の DNA を包み込むように結合し、DNA に沿って動きながら右下に見えるピンク色の mRNA を合成していく。

3) プロモーターと転写の開始点

それではどうやって、頭出しをしているのだろうか。その秘密は、DNA の塩基配列にある。DNA の塩基配列にはアミノ酸配列をコードしている領域と、転写の調節に関与する領域がある。調節領域には、タンパク質が結合するための目印が塩基の 4 文字で書きこまれている。

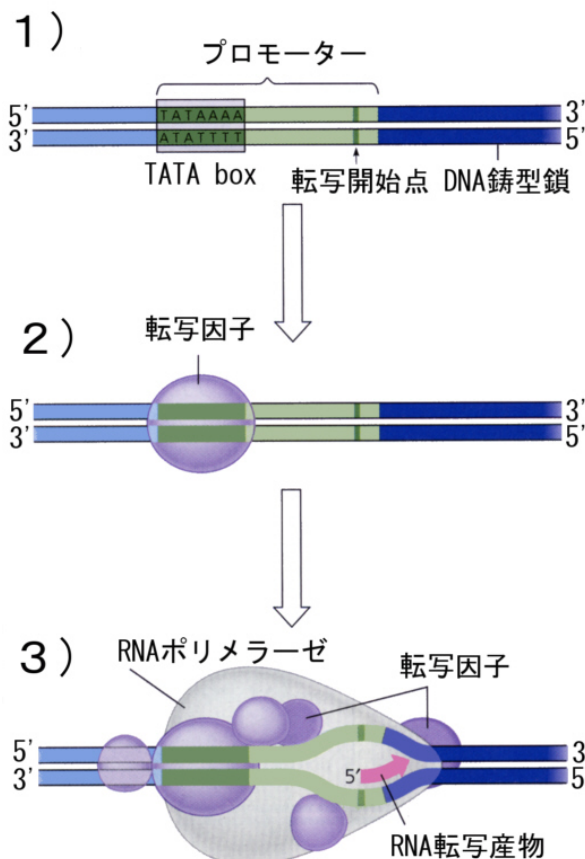
RNA ポリメラーゼが結合するこの領域は、開始コドン (ATG) のすぐ上流にあり、プロ

モーターと呼ばれている。真核生物では、このプロモーター領域のうち、開始コドン上流 30 塩基を中心に TATAAA という配列が共通して存在する。そのため、この領域のことを TATA box とかホグネス配列とか呼んでいる (右図の 1))。

転写の開始は、まず TATA box に転写因子 (タンパク質) が結合することから始まる (右図の 2))。これを目印に次に RNA ポリメラーゼ (やその他の転写因子) が結合し、転写開始点からの転写が開始される (右図の 3))。

RNA ポリメラーゼが、転写終了を示すターミネーターまで達すると、転写は終了する。

プロモーターは RNA ポリメラーゼの着地点であるとともに、この酵素が DNA 上を滑っていく方向も規定する。したがって、二本鎖のうちのどちらが鋳型鎖になるかは、プロモーターの配置によって決まる。



4) プロセッシング

真核生物の場合は、転写されたままでは mRNA としては未完成で、タンパク質合成に使うことはできない。転写産物が成熟した mRNA になるために、いろいろな修飾を受ける。この修飾の過程をプロセッシングと呼んでいる。

プロセッシングの一つは余分な構造の付加で、5' 側に CAP 構造、3' 側に A が連続した polyA tail が付加される。したがって、開始コドンから終了コドンまでのコード領域は、この間に含まれていることになる。

もう一つはスプライシングと呼ぶ過程である。これは、真核生物の遺伝子では、開始コドンから終了コドンまでの間に、タンパク質のアミノ酸配列の情報をもった領域と情報をもたない領域が混在しているからである。前の領域をエクソンと呼び、後者をイントロンと呼んでいる。RNA ポリメラーゼは、転写開始点からターミネーターまで、連続して転写してしまうので、エクソンもイントロンも両方とも含んだ転写産物ができてしまう。

そのため、アミノ酸配列の情報をもたないイントロン部分を切り出す必要がある。この切り出しの過程がスプライシングである。テレビ番組を録画したあと、広告の部分を編集によって切り取って、本編だけをつなぎ合わせるのと同じことである。

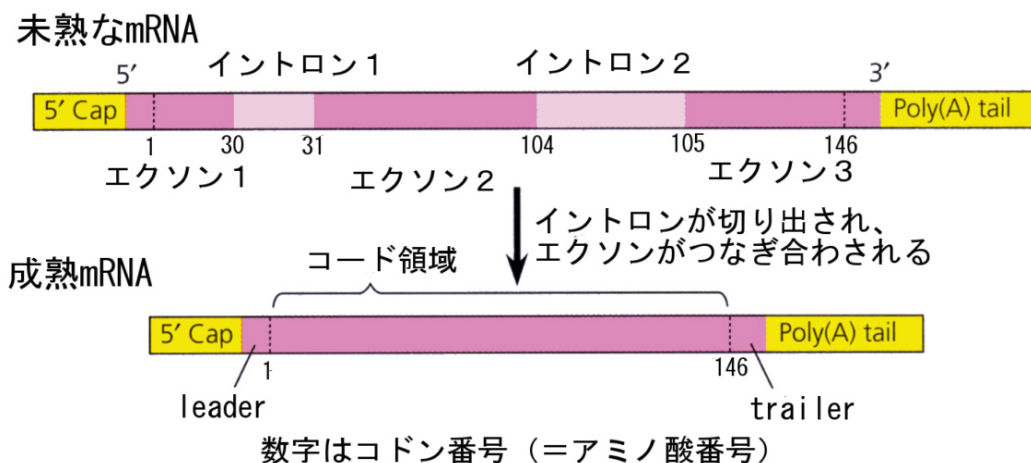
これらの過程は核の中でおこる。こうして、最終的に成熟した mRNA が核膜孔を通して、サイトゾールに送られる。

次の塩基の配列はヒト β グロビンの遺伝子である。赤色の 3 箇所を含む最初の部分がプロモーター領域で、3 番目の赤い部分が TATA box、水色の ACATT が転写開始点である。紺色で示した ATG は開始コドンで、マゼンダ色の部分がエクソンで 3 つあり、間に挟まれた 2 箇所がイントロンである。3 番目のエクソンの紺色の TAA が終止コドンである。その後の水色の部分は転写されるが翻訳されない部分で、赤色の部分に polyA tail が付加される。

```
CCCTGTGGAGCCACACCCCTAGGGTTGGCCAATCTACTCCCAGGAGCAGGGA
GGGCAGGAGCCAGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCT
TACATTTGCTTCTGACACAACCTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACC
ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGC   エクソン 1 (コドン 1-30)
AAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGTTGGTATCA   インtron 1
AGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCATGTGGAGAC
AGAGAAGACTCTTGGGTTTCTGATAGGCACTGACTCTCTCTGCCTATTGGT
CTATTTTCCCACCCTTAGGCTGCTGGTGGTCTACCCCTGGACCCAGAGGTT   エクソン 2 (コドン 31-104)
CTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCC
TAAGGTGAAGGCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCT
GGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCCACACTGAGTGAGCTGCA
CTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATGGGA   インtron 2
CCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAG
```

GAAGGGGAGAAGTAACAGGGTACAGTTTAGAATGGGAAACAGACGAATGAT
 TGCATCAGTGTGGAAGTCTCAGGATCGTTTTAGTTTCTTTATTTGCTGTT
 CATAACAATTGTTTTCTTTGTTAATTCTTGCTTTCTTTTTTTTCTTCT
 CCGCAATTTTTACTATTATACCTAATGCCTTAACATTGTGTATAACAAAAG
 GAAATATCTCTGAGATACATTAAGTAACTTAAAAAAAACCTTACACAGTC
 TGCCTAGTACATTACTATTTGGAATATATGTGTGCTTATTTGCATATTCAT
 AATCTCCCTACTTTATTTTCTTTATTTTAAATTGATACATAATCATTATA
 CATATTTATGGGTTAAAGTGTAATGTTTTAATATGTGTACACATATTGACC
 AAATCAGGGTAATTTGCATTTGTAATTTAAAAATGCTTCTTCTTTTA
 ATATACTTTTTGTTTATCTTATTTCTAATACTTTCCCTAATCTCTTCTT
 TCAGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTGCACCATTCTAAAGA
 ATAACAGTGATAATTTCTGGGTTAAGGCAATAGCAATATTTCTGCATATAA
 ATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAAT
 AGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAG
 GCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCATAC
 CTCTTATCTTCTCCACAGTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGG
 CCCATCACTTTGGCAAAGAATTCACCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGA
 AAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCAAGTATCACTAAGCTC
 GCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCCTTGTCCCTAAGTCCA
 ACTACTAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCC
 TAATAAAACATTTATTTTCATTGCAATGATGTATTTAAATTATTTCTGA
 ATATTTTACTAAAAAGGGAATGTGGGAGGTGAGTGCATTTAAACATAAAG
 AAATGAAGAGCTAGTTCAAACCTTGGGAAAATACACTATATCTTAAACTCC
 ATGAAAGAAGGTGAGGCTGCAAACAGCTAATGCACATTGGCAACAGCCCTG
 ATGCCTATGCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGATTCAAGTAGAGGCTTGAT
 TTGGAGGTTAAAGTTTGTCTATGCTGTATTTACATTACTTATTGTTTTAG
 CTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTC
 AGCCTTGACTCCACTCAGTTCTTGTCTTAGAGATACCACCTTTCCCCTGA
 AGTGTTCCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACT
 CAGCCTTAGTTGTCTGTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAA
 ACAGGG GGCATGGTTTGACT.....

エクソン 3 (コドン 105-146)

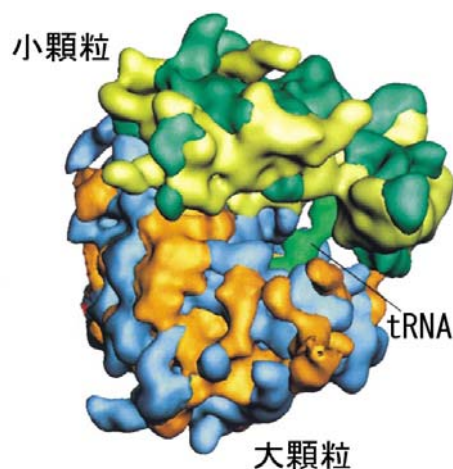


遺伝情報が DNA に書き込まれているからといって、すべての情報が転写されて、タンパク質になるわけではない。もしもそうだったら、すべての細胞が同じ形をして、同じ機能を発揮してしまうことになる。そうならないのは、転写の調節がおこなわれているからである。また転写される場合でも、転写の量的な調節がおこることが多い。そのため、同じ遺伝子組成の生物でも、置かれた環境によって表現形に量的な変異があらわれることがある。このような変異（環境変異とか彷徨変異と呼ばれる）は遺伝子突然変異とは異なり、遺伝はしない。

2. リボソームと tRNA

1) リボソーム

すでに第7章で述べたように、タンパク質の合成の場はリボソームである。リボソームは rRNA とタンパク質の複合体で、大顆粒と小顆粒からなるダルマ型をしているが、それ



ぞれの顆粒の表面や顆粒の連結部が複雑なかたちをしていて、そこに mRNA や tRNA が結合できる場所になっている。これらの結合部位のおかげで、mRNA の塩基の配列情報とアミノ酸の配列情報の対応を、アダプターである tRNA のはたらきを借りて取れるようになっている。簡単に言えばリボソームは、塩基語からアミノ酸語への翻訳機なのである。

左の図で小顆粒の緑と黄緑色の部分はそれぞれタンパク質と rRNA、大顆粒の黄色と水色はタンパク質と rRNA で、このように入り組んだ複合体となっている。

さらに詳しくは下記サイトを参照してください。

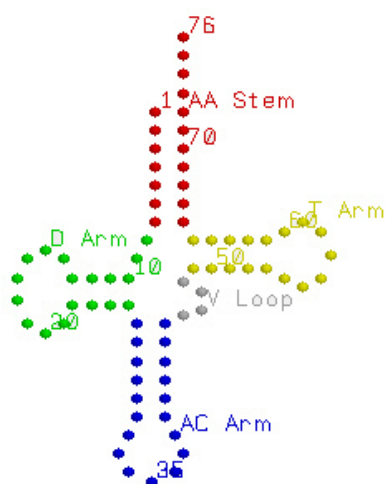
<http://ntri.tamuk.edu/cell/ribosomes.html>

<http://www.blc.arizona.edu/marty/411/Modules/ribtRNA.html>

2) tRNA の構造

クリックのアダプター仮説は実に秀逸な仮説だった。アダプターという考えによって塩基の配列とアミノ酸の配列の対応が取れることになるからである。アダプターの実体を探したところそれが **tRNA** であることが明らかになった。

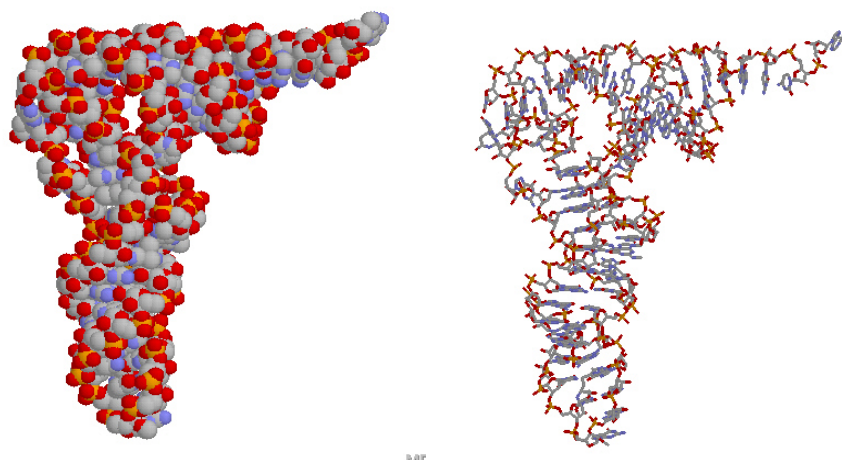
アダプターである **tRNA** には2つの機能が必要である。1つは **mRNA** のコドンを認識すること、もう1つはアミノ酸を結合することである。しかもその両者は正しく対応しなければならない。

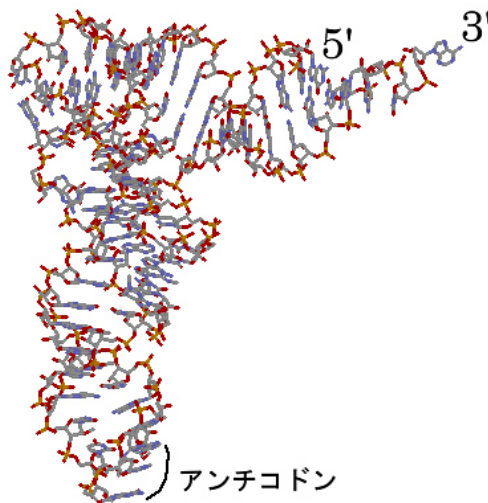


tRNA は、73 から 93 個のヌクレオチド (対応するアミノ酸によって異なる) が連結した構造をしているが、一本鎖の中に相補的な塩基間の水素結合が4ヶ所があるために、その部分が柄となった三つ葉のクローバ形をしている。大部分のヌクレオチドは共通しているが、下の図で **AC アーム** と書いてある部分にアンチコドンと呼ばれる連続した3つのヌクレオチドが含まれていて、この部分が **mRNA** を認識するところである。3' 側に共通の **CCA** という配列があり、その先にアンチコドンに対応した特定のアミノ酸が結合して

いる。

実際には、上の図の赤い柄の部分には右に折れ曲がっているし、他の部分もラセン構造をとっているため、全体としては下図のように、**L 字**をひっくり返した形をしている。





アダプターの働きをするアンチコドンとアミノ酸の結合部は、この逆 L 字形の両端にあり、長い棒の先にアンチコドン部があり、短い棒の先端にアミノ酸が結合する。上の図はフェニルアラニン (Phe) の tRNA である。3 番目の図は 5' と 3' がわかりやすくなるように少し回転させてある。3' 側に先端に Phe が結合する。アンチコドンと書いてある部分の 3 段の塩基が、mRNA のコドンと相補的に結合するアンチコドンである。

20 種のアミノ酸の運搬には、それぞれのアミノ酸に対応した tRNA が必要だが、コドンのそれぞれに対応して tRNA があるわけではない。多くのアミノ酸では複数のコドンと対応していて、3 番目の塩基はどの塩基でもよいようになっている。3 番目の塩基に対応するアンチコドンの 1 番目の塩基は修飾を受け、4 種の塩基に対応できるようになっている。

http://info.bio.cmu.edu/Courses/BiochemMols/tRNA_Tour/tRNAMain.htm

<http://www.tulane.edu/~biochem/nolan/lectures/rna/trnaz.htm>

<http://anx12.bio.uci.edu/~hudel/bs99a/lecture21/>

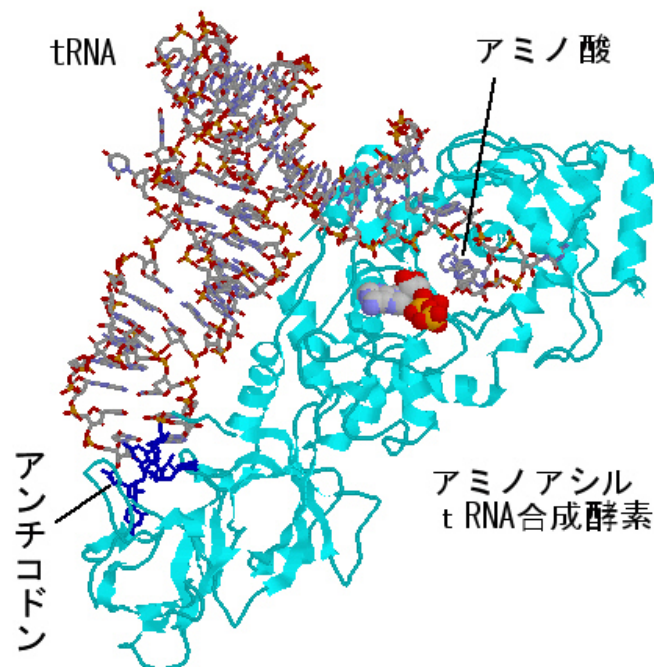
3) tRNA にアミノ酸を付加する

細胞の中では常にタンパク質合成が起こっているので、原料となる tRNA は常に供給されている必要がある。食べ物から取り込んで分解されたアミノ酸は細胞に供給される。このアミノ酸は、アミノアシル tRNA 合成酵素という酵素によって tRNA に結合され、合成の場に次々と供給される。アミノアシル tRNA 合成酵素は、逆 L 字形の tRNA とピッタリと結合してアンチコドン部を読み取り、これに合うアミノ酸を取り込んで 3' 側の CCA の A にリン酸を介して結合をつくる。

<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/trna.htm>

<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/chime/aatrna/trna-index>

[html](#) (アミノアシルtRNA合成酵素)



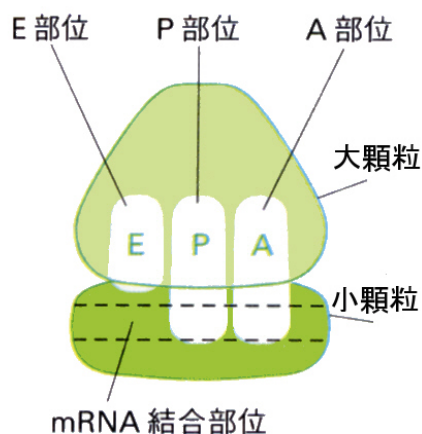
3. 翻訳の過程

さあ、これで mRNA の情報と、tRNA の原料と、の合成の場であるリボソームが用意された。あとはどのように合成が進んでいくかという点だけである。翻訳の過程は、ステップバイステップでひとつずつアミノ酸をペプチド結合でつないでいく過程である。それがリボソームの表面で起こるのである。

1) リボソームの座席表

リボソームのコンピュータモデルを上図で示したが、話を簡単にするために下のようにさらに模式的に描くことにする。話の都合上、この図ではダルマさんをひっくり返して、小顆粒を下に描いている。

小顆粒には mRNA の結合部位があり、小顆粒と大顆粒にまたがって、3つの凹みがある。スポーツタイプの自動車の座席によくある、バケットシートを想像するとよい。右から順にA部位、P部位、E部位と並んでいる。A部位のAはアミノアシル tRNA の略であ



り、アミノ酸を3'末端に結合した tRNA だけが座ることができるシートである。次の P 部位の P はペプチジル tRNA の P であり、ペプチド鎖を結合した tRNA だけが座ることができる。さいごの E は exit 出口の略で、アミノ酸もペプチド鎖も結合していない tRNA だけがリボソームから出て行くために一時的に座るシートである。

2) 翻訳の開始

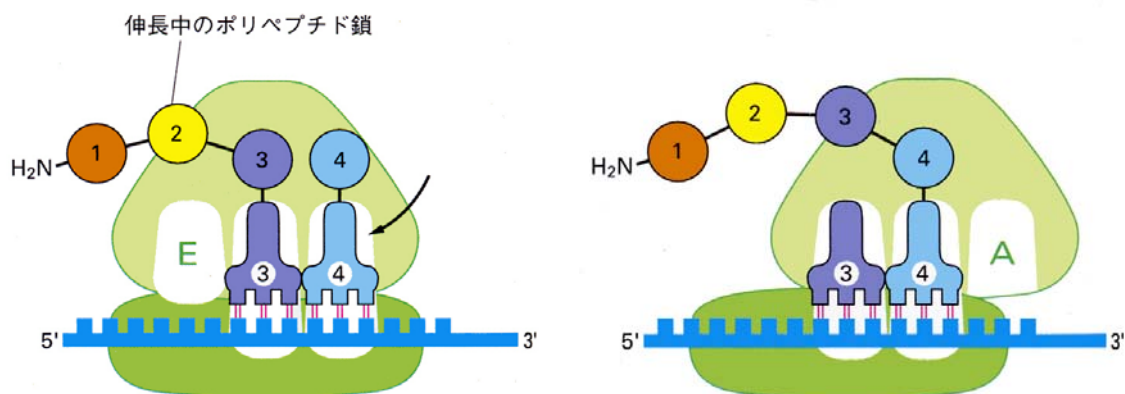
核からやってきた mRNA はまず小顆粒の mRNA 結合部位の結合する。次に読み始めのコードンに対応するメチオニン（読みはじめなので少しお化粧をしている）を結合した tRNA が、アンチコードンで mRNA 上の対応するコードンと結合し、ここに大顆粒が加わり、ダルマ型のリボソームと mRNA とお化粧メチオニン tRNA の複合体ができる。お化粧をしているので、この tRNA は A 部位ではなく P 部位に座る。

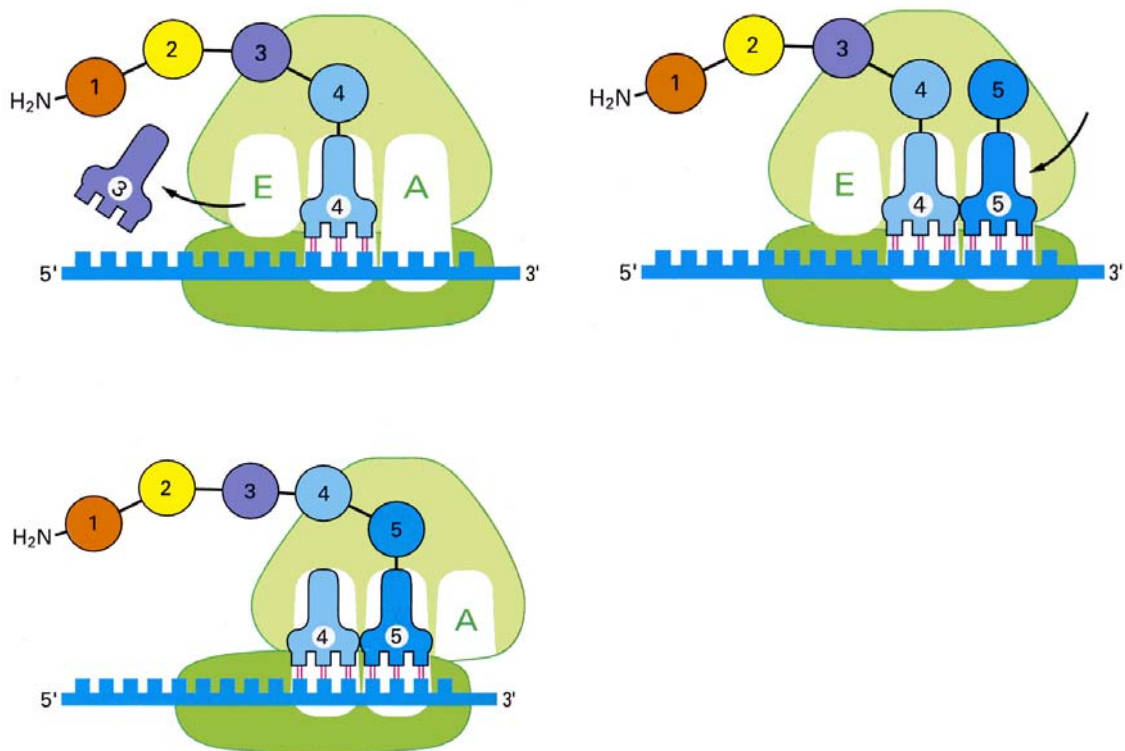
右隣の A 部位は空席となっているので、ここにメチオニンの次のコードンに対応するアンチコードンをもった tRNA が結合する。メチオニンは tRNA から離れて、隣の A 部位の tRNA に結合しているアミノ酸とペプチド結合を作る。そうすると P 部位に座っていた tRNA はもはや何も結合していないので、ルールに従い E 部位に移りリボソームから出て行く。

A 部位に座っていた tRNA はジペプチドを結合しているので、やはりルールに従い左隣の P 部位に移る。こうして、P 部位にジペプチドを結合した tRNA が結合し、A 部位が空席になったリボソームとなる。

3) ペプチドの伸長

あとはこれの繰り返しが起こり、アミノ酸が次々と付加されてペプチド鎖の伸長がおこる。下の図は1がお化粧メチオニンで2がその次のアミノ酸で、以下さらに3つのアミノ酸が付加される様子を模式的に描いたものである。





リボソームが終止コドンまでくると、終止因子と呼ぶタンパク質分子がこのコドン进行認識して A 部位に座る。その結果、翻訳はそれ以上進まず、完成したポリペプチド鎖が切り離されるとともに、mRNA、大小のリボソーム顆粒、RNA がバラバラになる。こうして、DNA の遺伝情報（コドン）を正確にアミノ酸に置き換えたポリペプチド鎖が完成する。読み取り開始から終わりまで、平均して 20 秒から 60 秒ほどかかる。

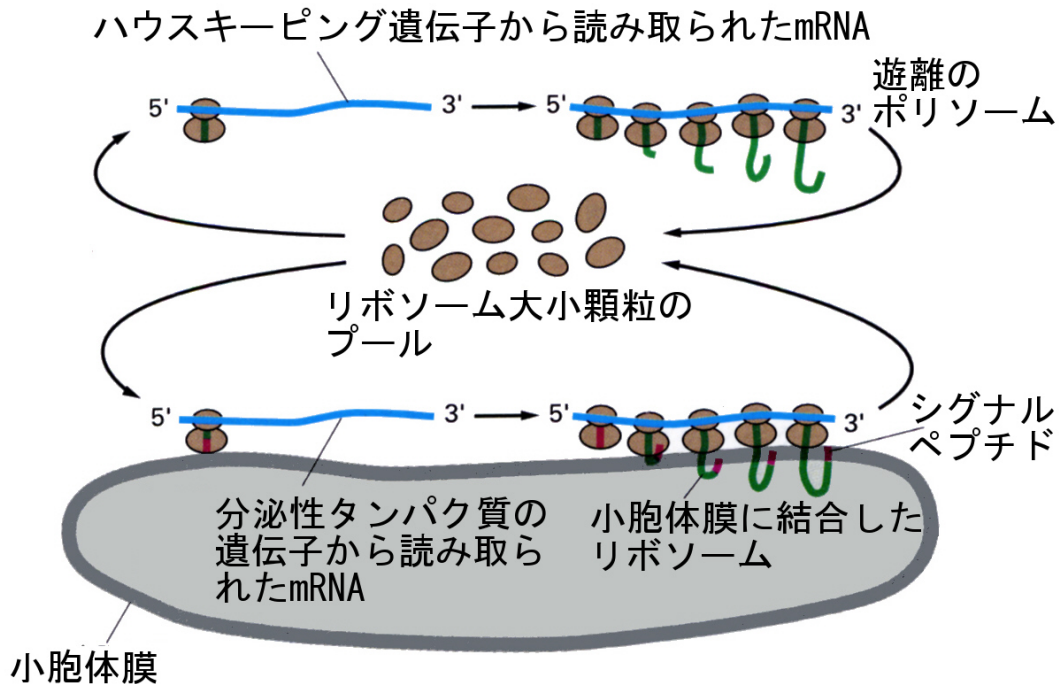
ふつうは、上に述べたように 1 本の mRNA に 1 個のリボソームがついて、1 本のポリペプチド鎖ができるのではなく、1 本の mRNA にたくさんリボソームがついて次々とポリペプチド鎖を合成して行く。

このように 1 本の mRNA にたくさんのダルマさんがつながったようなものをポリリボソーム（あるいは単にポリソーム）と呼んでいる。細胞の内部で使われるタンパク質は、翻訳が終わるとタンパク質の高次構造をとって機能を持つようになり、サイトゾールへ供給される。

<http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867402006190>（アドバンスト）

4. 合成されたタンパク質の行方

3節で述べたタンパク質は、細胞内部で使われるハウスキーピング (house-keeping) 遺伝子から翻訳されるタンパク質であったが、消化酵素やホルモンのように細胞の外部へ分泌されるタンパク質、あるいは膜タンパク質の場合は、これとは少し異なる過程をたどる。



上の図にあるように、分泌性タンパク質や膜タンパク質遺伝子の最初の部分には、特別な指令が書き込まれている。この部分が翻訳されると、メチオニンから始まる 20 から 30 個のアミノ酸からなる特別なペプチド、シグナルペプチドと呼ばれる配列になる。このシグナルペプチドは、特別なやり方で小胞体の表面に開いた孔の縁に結合する。その結果、合成されたポリペプチド鎖は、孔を通して小胞体の腔所の内部へ入っていく。

小胞体内に入ると、シグナルペプチドは切り離され、糖が付加されたりして、すでに述べたようにゴルジ体へ送られる。

細胞内でつくられたタンパク質は、小胞体へ入るものの他にも、その使用目的に応じた適切な場所に送り込まれるために、ソートされる。たとえば、リボソームの構成要素となるタンパク質は核へ向かい、核膜孔を通して核内に入り、そこで rRNA と複合体をつくる。また、ミトコンドリアに入ってエネルギー産生を担う酵素となるものもある。ソーティングの詳しいことは、この学習の範囲を越えているので、ここでは省略する。

<http://ww2.mcgill.ca/biology/undergrad/c201b/lect016gb/>