

# 遺伝子産物(タンパク質)の形を観る

構造生物学とは何か？

## 目次

C	O	N	T	E	N	T	S
組織委員会挨拶							2
文部省挨拶							3
<b>Aセッション 遺伝子・RNA・タンパク質</b>							
遺伝子 DNA の形を観る					甲斐荘正恒	8	
機能をもった RNA					片平 正人	24	
タンパク質の合成工場 リボソーム					田中 勲	38	
正確な遺伝暗号の翻訳					濡木 理	51	
<b>Bセッション 遺伝子に働く遺伝子産物</b>							
遺伝子の発現を調節する					西村 善文	66	
光で傷ついた遺伝子を光のエネルギーで直す					三木 邦夫	79	
遺伝子の修復					白川 昌宏	89	
遺伝子を組み替える					森川 耿右	99	
<b>Cセッション シグナルの伝達</b>							
リン酸化と脱リン酸化によるシグナル伝達					箱嶋 敏雄	112	
SH2、SH3 によるシグナルの認識機構					稲垣 冬彦	122	
がん細胞内でのシグナル伝達					横山 茂之	132	
<b>Dセッション タンパク質の機能と設計</b>							
タンパク質はどのようにして相手をみわけるか					嶋田 一夫	144	
呼吸するタンパク質					月原 冨武	154	
タンパク質を設計する					中村 春木	165	
<b>Eセッション 特別講演</b>							
構造生物学の過去・現在・未来					京極 好正	178	
演者紹介							194

# 遺伝子を組み替える

森川 耿右

(株)生物分子工学研究所構造解析部門長

## はじめに

遺伝子の本体である DNA は、実際にはそれほど安定な分子ではなく、放射線、化学薬剤などの外的な要因によって常に損傷をこうむっています。しかし、すべての生物はこの危機を克服するシステム、すなわち、さまざまな修復機構を備えています。こうして、生物は自らの遺伝情報を安定に保持し、子孫に伝えています。DNA の二重鎖の切断は、遺伝情報の大量欠失をとまなうとりわけ重大な損傷ですが、その損傷の修復は DNA の組替えを通じて行われます。

DNA 組替えには、もうひとつの重要な生物

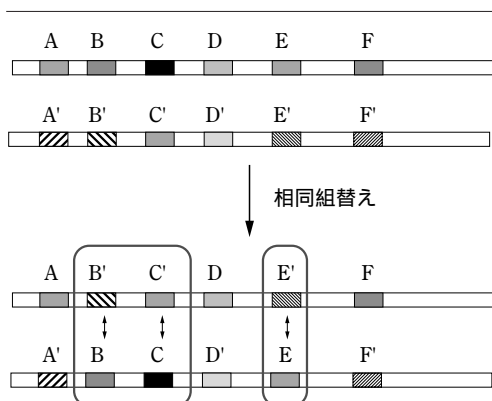


図1 遺伝子の相同組替え

学的意義があります。すなわち、減数分裂の過程で、父方の遺伝情報と母方の遺伝情報が染色体単位でランダムに分配されると同時に、相同染色体上の情報が相同組替え反応によって混合されます。この過程で生物個体の個性が決定されます。このように、DNA 組替えは生物の多様性を支配するきわめて重要な現象です。

このような組替えは、2本の DNA の相同領域間で起こることから相同組替えと呼ばれています。分子レベルでは、この DNA の相同組替え反応は、1964年にホリデーが提案した普遍的 DNA 中間体を経ることがわかっています。構造生物学的な観点からは、このホリデー分岐と呼ばれる4本の二重鎖の腕をもつ構造とさまざまなタンパク質の相互作用が、DNA の組替え現象の本質といっても過言ではありません。私どもは、この DNA 組替えの分子機構を立体構造の立場から原子レベルで解明しようとしています。

## 相同組替えとは

遺伝子の相同組替え現象を要約すると図1のようになります。2本の DNA の相同領域、例えば A と A' は厳密な意味では完全に同一の配列である必要はありませんが、そのような

DNA 間で部分的に組替えが起こります。B と B' も完全に同じであれば、組替えてもまったく同じですが、厳密にいうと違うため遺伝子情報の混合が起こります。この現象が、生物の多様性のもととなっており、複製・転写と同じく、生物にとってもっとも重要な現象のひとつです。この相同組替えは、その他の機能として、損傷をこうむった DNA を正常な DNA と一括して交替しています。白川先生が紹介された除去修復は、DNA 二重鎖中の損傷を直接認識して切りだす仕組みですが、相同組替えによる修復は、2本の鎖がともに切断された場合、それを正常な DNA 鎖に戻すときに使われます。その詳細なメカニズムが、現在、徐々に解明されつつあり、分子生物学の重要なトピックになっています。

相同組替えの分子機構は複雑で、ヒトなどの高等生物の場合、DNA の相同組替えに関与する分子は、初期過程を除いてほとんどわか

っていません。今のところ謎のままです。一方、細菌の組替え機構は、関与するタンパク質も少なく、構造生物学の立場から研究することが比較的容易です。

### ホリデー分岐構造と DNA の相同組替え

ここで、DNA の相同組替えの普遍的な中間体であるホリデー分岐構造を 2 次元的に表すと図 2 のようになります。DNA は相同なので、自由に分岐点を移動させることができます。ただし、3 次元的には複雑に折り畳まれて特徴的立体構造をもつはずで、その DNA 構造とタンパク質の特異的相互作用が、遺伝子組替えを語る本質です。

私どもが対象にしている大腸菌のような原核細胞の遺伝子組替え機構は、図 3 に示したような段階で進行します。初期過程では、RecA タンパク質の作用によって 2 本の DNA 二重鎖が対合し、ホリデー分岐構造が形成されます。

次の後期過程において、Ruv(Resistance of UV; 紫外線抵抗性) A、RuvB、RuvC 遺伝子由来の 3 種のタンパク質が重要な役割を果たします。RuvA タンパク質はホリデー分岐構造を特異的に認識し結合します。すると、次に RuvB タンパク質が DNA の分岐点に結合することができ、RuvA-RuvB-DNA の 3 分子複合体が形成されます。RuvB タンパク質は ATP 分解活性をもったモータータンパク

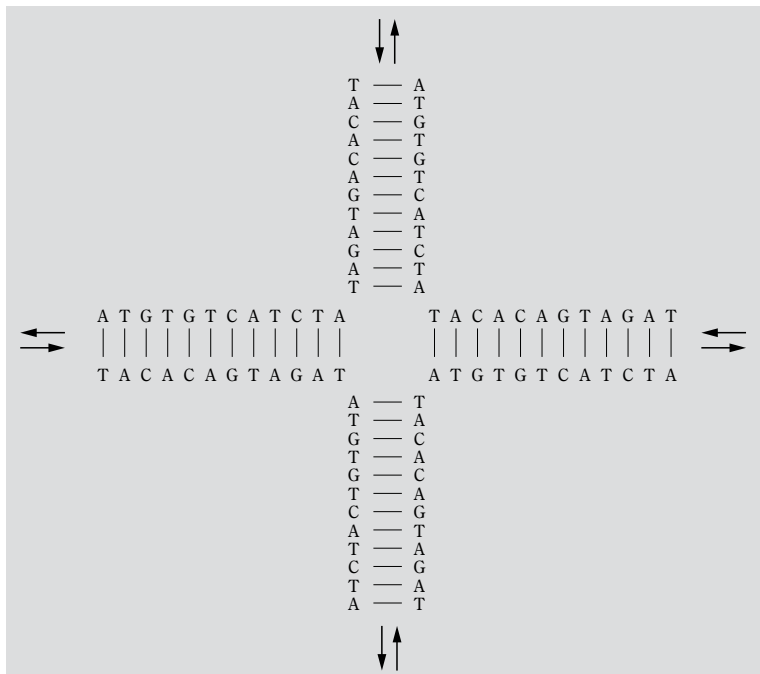


図 2 DNA ホリデー分岐構造の 2 次元図