

ミトコンドリア翻訳系から遺伝暗号の起源を探る
渡辺公綱
(東京薬科大学・客員教授、東京大学名誉教授)

遺伝暗号は生物の最も基本的な法則であり、それは全生物共通(普遍暗号)と考えられてきたが、ミトコンドリアだけでなくマイコプラズマ、酵母のような自立生物においても、幾種類かの非普遍暗号が発見されるにつれ遺伝暗号は生物の進化によって変化するものであるという概念が定着した。我々は種々の動物ミトコンドリアの非普遍暗号の解読機構を解明することにより、初期遺伝暗号を推定し、遺伝暗号の起源を探りたいと考えている。

動物ミトコンドリアでは、6種類のコドンが非普遍暗号として知られており(UGA, 終止コドン→Trp、AUA, Ile→Met、AAA, Lys→Asn、AGA/AGG, Arg→Ser, Gly または終止コドン、UAA, 終止コドン→Tyr)、それらが指定するアミノ酸は動物門によって変化する。我々は種々の動物門からこれらのコドンに対応するミトコンドリア tRNA を往復循環カラムクロマトグラフィー(RCC)法により単離し、これらの tRNA の塩基配列を液体クラマトグラフィー・マススペクトロメトリー(LC/MS)法により、修飾塩基を含んだ形で決定し、特にアンチコドンとコドンの対応関係を精査している。この過程で数種類の修飾塩基を見出し(7メチル G(m^7G)、5-カルボキシメチルアミノメチル(2-チオ) U ($cmnm5(s^2)U$)、5-タウリノメチル(2-チオ) U ($tm^5(s^2)U$)、5-ホルミル C (f^5C)、プソイド U (Ψ)、その殆どのものはアンチコドン1字目(34位)に存在することを明らかにした。現在までの知見によれば、非普遍暗号が関与するコドンーアンチコドンの相互作用は次の通りである。

アンチコドン1字目 の m^7G_{34} :	コドン3字目の4つすべての塩基と対合する。
アンチコドン1字目 の $cmnm5(s^2)U_{34}$ 、 $tm^5(s^2)U_{34}$ 、 f^5C_{34} :	コドン3字目の A ₃ と G ₃ に対合する。
アンチコドン2字目 の Ψ :	コドン2字目の A ₃ との対合を強める。

このように非普遍暗号の解読は、アンチコドンの修飾塩基が関与するものばかりであったが、最近我々はイカ・ミトコンドリアで未修飾の C₃₄ がコドン3字目の G₃ と A₃ に対合することを発見した。すでに既往研究により未修飾 U₃₄ はコドン3字目の4つすべての塩基と対合すること、未修飾の A₃₄ も線虫ミトコンドリア tRNA^{Arg}_{AGC} ではコドン3字目の4つすべての塩基と対合すること、未修飾の G₃₄ は昆虫ミトコンドリア tRNA^{Ser}_{GCU} でコドン3字目の U₃, C₃, A₃ の3塩基と対合すること、などが明らかにされている。これらの知見を総合すると、アンチコドン1字目の4種類の未修飾塩基 (U₃₄, C₃₄, A₃₄, G₃₄) がコドン3字目のどの塩基 (U₃, C₃, A₃, G₃) をも認識する能力を持つとの見解に達した。初期の暗号解読系では、修飾塩基は存在していなかった(修飾酵素がまだ生じていなかった)と推測されるので、未修飾の tRNA だけ

けで作動していたと考えられる。現存する遺伝暗号表で最も簡単な哺乳動物ミトコンドリアの暗号表をモデルとすると、初期遺伝暗号表は以下のようなものだったと推測される。

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

Non-universal codon

Family box

8個のファミリー ボックスは未修飾 U₃₄ をもつ tRNA で解読されるのは自明であるが、ではコドンボックスが上下2個の2コドンセットで分割されている場合、上半分が G₃₄ をもつ tRNA で解読され、下半分は U₃₄ (場合によっては C₃₄) をもつ tRNA で解読されるはどうしてだろうか。我々はこの場合はリボソーム A 部位において 2 個の tRNA の competition が起こるためではないかと考えている。すなわちコドンボックスの上半分の場合、リボソーム A 部位において G₃₄-U₃, G₃₄-C₃ 塩基対が U₃₄-U₃, U₃₄-C₃ 塩基対より形成され易いとすれば、その 2 コドンセットは G₃₄ をもつ tRNA で解読される。一方コドンボックスの下半分の場合、U₃₄-A₃ または C₃₄-A₃ 塩基対が G₃₄-A₃ 塩基対より形成され易ければ、その 2 コドンセットは U₃₄ (または C₃₄) をもつ tRNA で解読される。このようにして初期遺伝暗号が確立されたのではないだろうか。

この仮説を検証することが今後の課題である。

本研究は東京薬科大学生命科学部・横堀伸一博士と東京大学工学系研究科・鈴木勉博士のグループとの共同研究によるものである。