

植物代謝から見た除草剤の作用点 (2) 代謝と酵素

2023年7月13日, Physical Review Lettersのオンライン版に「Linear Response Theory of Evolved Metabolic Systems」と題した論文 (Yamagishi & Hatakeyama 2023) が掲載された。

私は, そのプレスリリース (山岸・畠山 2023) のタイトル「生き物の代謝系は様々だが, その応答は普遍的である—代謝経済学による線形応答関係の発見—」に興味を引かれた。そこでは, 物理学で知られているシンプルな関係式で代謝を説明できる, つまり, ニュートンの万有引力のような物理学における普遍的法則が, 生物の営みにおいても成立するというのである。さらに, そこで開発した手法は

経済学からヒントを得たというのだから凄い。なお, その理論を導入することによって, 様々な代謝応答の予測が可能となり, 新薬開発に役立つと述べている。

除草剤の作用点について様々な情報を収集しているうちに, このコラムにおいて個別の作用点の解説に進む前に, 一呼吸置いて, 植物代謝のイロハについて, 除草剤の作用点の大半を占める酵素の視点から知識を共有することにした (田宮ら 2005, 日本生化学会 1997, 水谷ら 2022)。少々お付き合いいただきたい。

1. 一次代謝と二次代謝

一次代謝は, 全ての生物のほぼ全ての部位で普遍的にみられるもので, 植物においては, 光合成や呼吸等のエネルギー代謝や, 4大主要成分である核酸, タンパク質, 糖質, 脂質の生産や分解に関わる。一方, 二次代謝は, 一部の生物や器官・組織・細胞レベルで偏在・局在するまたは誘導されるもので, 各種ストレス応答等の環境適応や, 植物ホルモン等の自己制御に関わる。

既存除草剤の作用点は, 不明となっているHRACコード“0”を除くと, 全部で25ヶ所ある。そのうち酵素の関与が明確なものは19ヶ所あり, そのうち18ヶ所が一次代謝であ

表-1 酵素の種類

HRACコード	酵素名等(網掛け・カッコ内は酵素以外または不明)	酵素番号	主な代謝系(*1)	存在場所
1	アセチル CoA カルボキシラーゼ	EC 6.4.1.2	脂肪酸生成(1)	葉緑体, 細胞質
2	アセト乳酸/アセトヒドロキシ酸合成酵素(*2)	EC 2.2.1.6	アミノ酸生成(1)	葉緑体
3	(微小管重合阻害)		細胞分裂	(細胞分裂時)
4	(インドール酢酸様活性(合成オーキシン))		植物ホルモン	
5	光合成(光化学系II)	EC 1.10.3.9	光合成(1):電子輸送	葉緑体
6	光合成(光化学系II)	EC 1.10.3.9	光合成(1):電子輸送	葉緑体
9	EPSP 合成酵素	EC 2.5.1.19	アミノ酸生成(1)	葉緑体, 色素体
10	グルタミン合成酵素	EC 6.3.1.2	光呼吸(1), 光合成(1), アミノ酸生成(1)	色素体, 細胞質
12	フィトエン脱飽和酵素系でのカロテノイド生成	EC 1.3.5.5	カロテノイド生成(1)	葉緑体, 色素体
13	1-デオキシ-D-キシルロース-5-リン酸合成酵素	EC 2.2.1.7	イソプレノイド生成(2)	色素体
14	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	EC 1.3.3.4	クロロフィル・ヘム生成(1)	葉緑体, ミトコンドリア
15	超長鎖脂肪酸伸長酵素(細胞分裂)	EC 2.3.1.199	脂肪酸生成(1)	細胞質, 小胞体
18	ジヒドロプロテイン酸合成酵素	EC 2.5.1.15	葉酸(2)・核酸(1)の代謝	ミトコンドリア, 細胞質
19	(オーキシン移動阻害)		植物ホルモン	
22	(光合成(光化学系I):ラジカル形成)		光合成(1):ラジカル形成	葉緑体
23	(有糸分裂/微小管形成阻害)		細胞分裂	(細胞分裂時)
24	(脱共役)		呼吸(1)	ミトコンドリア
27	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ	EC 1.13.11.27	プラストキノン生成(1)	細胞質(, 葉緑体)
28	ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ	EC 1.3.99.11	ヌクレオチド生成(1)	ミトコンドリア
29	細胞壁(セルロース)合成	EC 2.4.1.12	セルロース生成(1)	細胞膜
30	脂肪酸チオエステラーゼ	EC 3.1.2 (.14 etc.)	脂肪酸生成(1)	葉緑体
31	セリン/スレオニン特異的ホスファターゼ	EC 3.1.3.16	各種調節・制御(翻訳後修飾)(1)	細胞質
32	ソラネシルニリン酸合成酵素	EC 2.5.1.11	光合成(1)	葉緑体
33	ホモゲンチジン酸ソラネシルトランスフェラーゼ	EC 2.5.1.117	光合成(1)	葉緑体
34	リコペンβシクラーゼ	EC 5.5.1.19	カロテノイド生成(1)	葉緑体
0	(作用点不明)			

*1:1=一次代謝, 2=二次代謝, *:「合成酵素」は「シンターゼ」ともいう。

る。残り1ヶ所の作用点はHRACコード“13”であるが、この代謝系のイソプレノイドは、一次と二次の中間的代謝物とされること、またこの作用点の酵素である1-デオキシ-D-キシルロース-5-リン酸合成酵素はメチルエリスリトールリン酸 (MEP) 経路の初期段階に位置することから、酵素が関与する既存除草剤の作用点は全て一次代謝であるとも言える。なお、パラコートで知られるHRACコード“22”の作用点は、酵素は関与しないものの、除草剤が光化学系Iから電子を“横取り”して、活性酸素の生成を引き起こすことで、一次代謝である光合成に作用する (表-1)。

除草剤の最大の特徴は、植物を枯殺することである。そのことは、上述のようにその作用点の多くが植物の生命維持に必須の一次代謝であることから容易に想像できる。一方、二次代謝を阻害した場合は、植物の生長バランスを崩すものの、直接的に枯殺しない。除草剤の中には、二次代謝である植物ホルモン作用 (HRACコード“5”) やオーキシン移動阻害 (HRACコード“19”) もある。これらは代謝系やホルモンバランスの攪乱から、さらに他の代謝系等に影響して、最終的に植物を死に至らしめる。そのため、これらを作用点に持つ除草剤は一般に遅効的に作用する。

また、植物成長調整剤に位置付けられている抑草剤には既存除草剤を利用したものもあり、作用点も複数ある。一方、抑草剤に特化したものにはジベレリン生合成阻害を作用点とするものが多く、これも二次代謝なので、生育の停止や抑制が主たる作用であり、枯死させないのが特徴となる。

2. 酵素

酵素の名称は酵母に由来し、1897年、“enzyme”と名付けられた。それに先立って1833年、デンプンを分解する物質としてジアスターゼを発見して以来、数多くの酵素が発見されており、その数は生物界で数千種類にも及ぶとされている。

酵素は、生体内における化学反応を助けるタンパク質、簡単に言えば“生体触媒”である。つまり、反応前の物質 (基質) でも、反応後の物質 (代謝物) でもなく、そのものは化学変化を受けずに反応を媒介する。なお、広義には生体触媒に微生物や植物細胞を含めることもあるが、ここでは酵素について扱う。

酵素は化学触媒と様々な点で異なる。第一に反応速度が速いことである。酵素がない時に比べて $10^6 \sim 10^{12}$ 倍、化学触媒よりも数桁速くなると言われている。これらの化学反応ではエネルギーの峠を一度超える必要がある。それを“活性化エネルギー”というが、酵素は化学触媒に比べて、この活性化エネルギー、つまり峠の高さを極めて低くすることができるからである。

第二に反応条件が極めて穏やかなことである。生体内で

起こることなので当たり前かもしれないものの、通常、常温 (100°C 未満)、中性 (pH)、大気圧で反応が進む。逆に言えば、その条件を逸脱する、例えば高温や強酸・強アルカリ条件では、タンパク質である酵素は変性して失活してしまう。もちろん例外はあり、深海の微生物の酵素はむしろ低温や高圧条件でよく働く。

第三に特異性である。これは基質だけに限らず代謝物も然りである。結果として化学合成では不可避免的な副反応が生じにくい。中学校や高校で、酵素反応は“鍵と鍵穴”の関係に似ていると学んだ方も多と思うが、これはこの特異性のことを示している。しかし、酵素の場合、金属でできた鍵と鍵穴のように固いものではなく、実際は柔らかく、時には形を大きく変えながら反応を触媒することによりこの特異性を確保している。

第四に調整能である。酵素における量の制御や活性の調節の仕組みは様々である。具体的には、アロステリック効果、各種修飾、拮抗・不拮抗・非拮抗阻害、フィードバック阻害、さらにこのコラムで取り上げてきたエピジェネティックス等である。結果として代謝物の量を調節することによって、生体のホメオスタシスの維持や成長を支えている。

また、この酵素の本体には酸化還元や転移等の苦手な反応がある。その場合、“補因子”が必要である。補因子には金属イオンや有機分子があり、後者のことを“補酵素”と呼ぶ。その中の有名なものにCoA (Coenzyme A, 補酵素A) がある。また、ビタミンの多くは補酵素の前駆体であり、有名なものに葉酸、パントテン酸、ビオチン等がある。なお、これらの酵素の特性を工業利用する研究も、発酵・醸造、固定化酵素、さらにはバイオテクノロジー等の分野において盛んに行われており、実用化も進んでいる。

3. 酵素番号

農業に登録番号やCAS番号があるように、酵素にもEC番号 (酵素番号) があり、国際生化学分子生物学連合の命名法委員会 (NC-IUBMB) が管理している。

酵素番号の付け方にはルールがある。仮に「EC ①.②.③.④」とすると、①は反応の特異性である。それぞれ1. 酸化還元, 2. 転移, 3. 加水分解, 4. 脱離, 5. 異性化, 6. 合成, 7. 転送, を示す (図-1)。NC-IUBMBは設立後65年が経過しているが、1~6までは当初からあったものの、7. 転送は2019年に新たに追加された。その中で、既存除草剤の作用点は、2が8つ、1が6つ、3と6が2つ、5が1つある。前述したように、酵素本体は、1 (酸化還元) や2 (転移) は苦手なので、補因子が関与することが多いのではと推測している。今後詳細に調べてできるだけ紹介したい。

②と③は下位の分類で、②は基質特異性、③はそれに加



図-1 酵素の種類と HRAC コード

えて補酵素による反応様式の違いを表す。④はそこに分類された酵素の通し番号で、リストに加えられた順に番号が振られている。

なお、新規に酵素を発見した際は、生物で新種を発見したときと同様に、まず論文発表する。その後にNC-IUBMBに申請し、そこで承認されて初めて新しい酵素番号が付与される。

4. 除草剤と酵素

酵素について、除草剤との関係から考える際には、2つの視点がある。1つは作用点、もう一つは異物代謝である。

前述のように、作用点はHRACコード“0”を除いて、全部で25ヶ所あり、そのうち酵素の関与が明らかなのは19ヶ所ある。それら酵素は複数個所に存在することもあるが、葉緑体(約14)、細胞質(7)、ミトコンドリア(4)の順に多い。葉緑体に“約”と付けたのは、HRACコード“27”の作用点はプラストキノン生合成であるものの、私が調べたところ、存在場所として細胞質以外に葉緑体が見つからなかったためである。

なお、「緒」のNo.2(與語 2021b)やNo.12(與語 2023)において、HRACコード“34”の作用点を「カロチノイド生合成(標的部位不明)」としていた。しかし、標的部位は既に明らかになっており、「リコペンβ-シクラーゼ」である。HRACのGlobal Herbicide Classification LookupのHRACコードの記載も2020年には改訂されており、お詫びしてここで訂正する。また、この作用点が四半世紀前(Schnurr *et al.* 1998)から注目されていたことは驚きである。なお、今回以降、「カロチノイド」は「カロテノイド」と表記する。

もう一つの異物代謝については、4つの反応が存在する。P450等による酸化還元等の第1相反応、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ等による抱合の第2相反応、ABCトランスporter等による液胞等への輸送の第3相反応(與語 2021a)、そして最近加えられた液胞内の代謝等の第4相反応である。P450一つとっても分子種、すなわち酵素の数が

植物では300にも及ぶとともに、その反応や基質の特異性も多岐にわたるため、ここでは詳細を割愛する。

今回は植物代謝と酵素について、除草剤の作用点の視点から概説した。1. 一次代謝と二次代謝のところでも少し述べたが、植物ホルモン関連の作用点に限らず、除草剤は作用点によって分類されるものの、実際はその後に続く、二次的・三次的影響がカスケード的に進行した結果として、植物は枯死に至る。また、除草剤によっては、複数の作用点を有するものもあろうかと私は推測している。次号以降、個々の作用点について執筆する中で、様々な角度から情報収集して、そのようなことにも言及できればと考えている。

参考文献等

- 田宮信雄ら訳 2005. ヴォート生化学(上・下)第3版, pp. 1262
- 日本生化学会編 1997. 細胞機能と代謝マップ 1. 細胞の代謝・物質の動態. 東京化学同人, pp.302.
- 水谷正治ら編 2022. 基礎から学ぶ植物代謝生化学(第3版) pp. 326
- Schnurr, G. *et al.* 1998. Interaction of 2-(4-Methylphenoxy) triethylamine and Related Compounds with Its Herbicide Target in the Carotenoid Biosynthetic Pathway. *Journal of Pesticide Science*, 23, 113-116.
- Yamagishi, J. F. and Hatakeyama, T. S. 2023. Linear Response Theory of Evolved Metabolic Systems. *Physical Review Letters*, 131, 028401.
- 山岸純平・畠山哲央 2023. 生き物の代謝系は様々だが、その応答は普遍的である—代謝経済学による線形応答関係の発見. 東京大学プレスリリース. https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0109_00086.html (2023年7月26日確認)
- 與語靖洋 2021a. 除草剤は植物体内をどのように振舞うか? 植調 55(6), 24-25
- 與語靖洋 2021b. 除草剤のRACコード. 植調 55(8), 21-22
- 與語靖洋 2023. 植物代謝から見た除草剤の作用点(1)代謝マップ(俯瞰図(素案)). 植調 57(4), 21-23