

セントラルドグマと形質発現

公益財団法人日本植物調節剤研究協会
技術顧問

與語 靖洋

DNAは生物の遺伝情報である遺伝子，すなわち“生命の設計図”を保持する。今から70年前の1953年，核酸の分子構造に関するワトソンとクリックの論文がNatureに掲載された (Watson and Crick 1953)。僅か1ページの論文であるが，そこには皆さんが中学校や高校の生物の授業で習った二重らせんの図が描かれている。さて，“セントラルドグマ”をご存じだろうか。これは1957年に上記のクリックが，ロンドン大学で実験生物学に関するシンポジウムの一部として「タンパク質合成」と題した講義を行った際に提唱した概念である (Cobb 2017; Crick 1958)。簡単に言えば，「DNA⇒mRNA⇒タンパク質」の仕組みである。前回の遺伝に関する概説 (與語2022) に引き続き，今回はこのセントラルドグマと形質発現について，周辺の機構と合わせて概説する。

1. 関連の用語あれこれ

最初にこれから記載する内容で使う専門用語を分子量が小さい順に並べて若干解説する (図-1)。

- **塩基**：DNAやRNAの主要な構成成分であり，それぞれ4種類ある。DNAではチミン (T) とアデニン (A)，シトシン (C) とグアニン (G)，RNAではTの代わりにウラシル (U) とA, CとGが相補的 (セット) になる。
- **ヌクレオチド**：塩基に糖とリン酸がつながったもので，DNAやRNAの構成単位である。
- **RNA (リボ核酸)**：ヌクレオチドが1本1組で鎖状に繋がったものであり，mRNA, tRNA, rRNA等，生物の遺

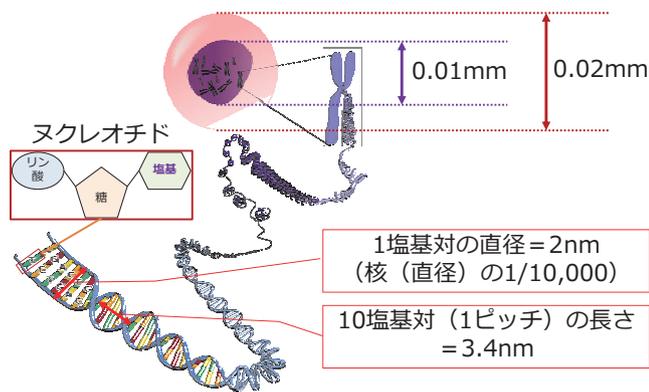


図-1 ゲノムの大きさ
(pixabayの画像に解説を付与)

伝情報の保持，タンパク質合成，遺伝子発現の制御等を司る低～高分子物質である。

- **DNA (デオキシリボ核酸)**：ヌクレオチドが鎖状に繋がって，2本1組で二重らせん構造をしたものであり，生物の遺伝情報等を保持している高分子物質である。
- **遺伝子**：DNA分子上の区画である。DNA分子には複数の遺伝子があり，発現することでRNAやタンパク質を作る。
- **ゲノム**：主にDNAで構成される遺伝子の集合体であり，生物の持つ遺伝子全体のこと。

2. 大きさをイメージする

図-1に書かれたもののサイズは，ヒトの場合，小さいところから，1塩基対((リン酸-糖-基)×2)の直径=2 nm，10塩基対の長さ=3.4 nm，核の大きさ=0.01 mm，ゲノムの総延長=約2 mとなる。核の大きさをテニスボールに拡大すれば，ゲノムの総延長は1.5 km，同様に核を体育館に拡大すれば，ゲノムの総延長は3,700 kmとの報告がある。日本の長さは東西南北それぞれ約3,000 kmなので，ゲノムの長さやそれが核内にコンパクトに収まっていることがイメージできる。因みにヒトの身長は2 m未満だが，植物の大きさは1 mm未満から100 m以上まで幅広く，総塩基数はヒトで約30億であるのに対して，植物では1～1,000億と言われている。

3. セントラルドグマ

(1) 基本の流れ

“セントラルドグマ”とは，クリックが示したDNAからタンパク質が合成されるまでの流れ，図-2ではやや左下に赤色の点線で囲んだ部分である。ステップごとに見ると以下のようなになる。【 】内は主な情報の流れである。

- ① 複製【DNA⇒DNA】
- ② 転写【DNA⇒hnRNA (heterogeneous nuclear (ヘテロ核) RNA)】
- ③ スプライシング【hnRNA⇒mRNA (messenger (伝令) RNA)】
- ④ 翻訳【mRNA⇒(経由：rRNA/tRNA*+アミノ酸)⇒タンパク質】

*: ribosome (リボゾーム) RNA/transfer (運搬) RNA

上記の③以降を少し説明すると，③のスプライシングによってタンパク質合成で不要な配列 (イントロン等) が除去されたコンパクトなmRNA (エクソン (エキソン) 部分) になり，核外に出る。核外に出たmRNAは，④の工程でrRNAという工場において，その情報をtRNAが運んだアミノ酸を順次直列に繋ぐ。その後，糸のように連なったアミノ酸の鎖がジスルフィド結合等によって畳み込まれてタンパク質になるのだが，その際にも余分なものの除去 (プロテインスプライシング) が起こり，その後ゴルジ体等において様々な修飾を受けて，実際に機能するタンパク質になる。しかし，セントラルドグマだけでもそんなに単純で

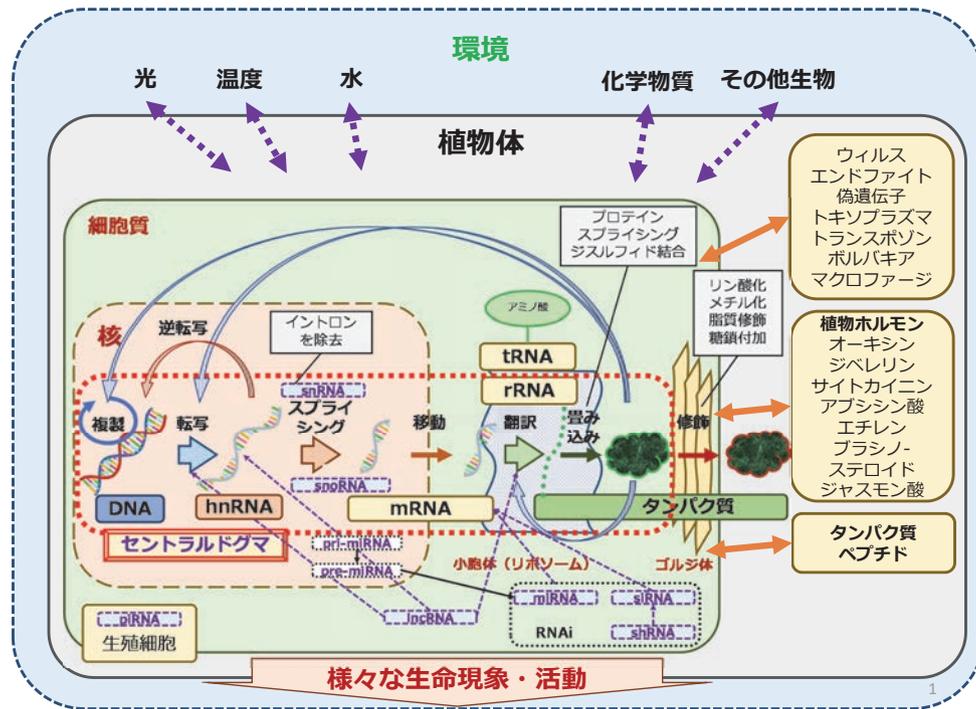


図-2 セントラルドグマと周辺の制御機構

はない。つまり、①から④と逆の流れも存在する。具体的にはRNAはDNAに逆転写するし、生成したタンパク質は複製・転写・翻訳のステップに影響する。

(2) 遺伝暗号

mRNA上の3つの塩基配列(コドン)が1つのアミノ酸と対応する。これが遺伝暗号(コード)である。塩基は4種類あるので、 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 通りの塩基配列から20個のアミノ酸と開始・終止の情報が“暗号化”されている。計算が合わないが、1つのアミノ酸に対して1~6個のコドンが対応して暗号化されているのでこのようになる。この暗号は生物共通と習ったことと思うが、実はそうでもない。例えば、ミトコンドリアやゾウリムシの仲間等でも異なるように、遺伝暗号には“方言”がある。

除草剤に目を移すと、アセト乳酸合成酵素(ALS) / アセトヒドロキシ酸合成酵素(AHAS)阻害剤の作用点のグローバルHRACコードは2である(興語2021)。この作用点を有する阻害剤の抵抗性において、「Pro197Ala」とか「Pro197Leu」等の記述がある。これは、197番目のコドンが感受性バイオタイプのプロリン(Pro)の塩基配列から、抵抗性バイオタイプのアラニン(Ala)やロイシン(Leu)に置き換わることを表している。それらのバイオタイプはコドン中の3つの塩基のうち1つが異なるだけ、つまり当該酵素の総アミノ酸数700弱、塩基数にして2,000弱あるうちの1ヶ所違うだけで、当該作用点を有する除草剤に対して、50~100倍の抵抗性を有することになる。

4. エピジェネティクス

ここではエピジェネティクスを遺伝子以外の要因が形質発現に与える影響として広義に捉えて、時系列的に解説する。

(1) ゲノム配列

ヒトの場合、ゲノムの配列はユニーク配列と繰り返し配列に大別され、後者が若干多い。前者にはエクソンやイントロンを含む遺伝子領域があり、ゲノム全体の約1/3である。このユニーク配列にはそれ以外の部分もあり、イントロンの半分以下のサイズであるものの、エクソンよりも遥かに大きい。一方、繰り返し配列には、散在反復配列と縦列反復配列がある。前者には数千塩基対を持つ“LINE (Long INterspersed Element, 長鎖散在反復配列)”, 100~300塩基対を持つ“SINE (Short-, 短鎖-)”, およびその他の部分がある。セントラルドグマの主役はタンパク質の遺伝暗号等が設計図として納められているエクソンであるが、ヒトではゲノム全体の1%程度である。メンデル性遺伝はこの僅かな遺伝情報の設計図の中で起こっており、それ以外の99%が関与すればエピジェネティクスである。この99%のゲノム配列は未解明なことが多いものの、何らかの機能を持つと推定されている。

(2) ノンコーディング(non-coding, nc, 非翻訳) RNA

RNAにはタンパク質の生合成に必要な遺伝暗号情報を有するmRNA以外にその情報を持っていないncRNAがある(Meyer *et al.* 2020)。rRNAやtRNAもncRNAであるが、セントラルドグマにおいて必須であり、役割も明確である。一方、それ以外にも下記に示すRNAが複数存在し、

遺伝子発現を含む様々な制御に係っている。また、ncRNAの一部については、脳等の神経系との関連がヒトで報告されている。

- 小分子 (small) RNA : 約20~100塩基
 - ▶ mi (micro) RNA : 特定のmRNAに対する相補的配列の認識と発現抑制 (RNAi (interference, 干渉))
 - ◇ 前駆体 : pri-miRNA (primary-miRNA) や pre-miRNA (precursor miRNA)
 - ▶ pi (Piwi-interacting) RNA : 生殖細胞におけるエピジェネティクスや転写後調節
 - ▶ sg (single-guide) RNA : バクテリオファージ等の外来性核酸遺伝因子の排除
 - ▶ si (small interfering) RNA : RNAi, 転写後の遺伝子発現抑制
 - ◇ 前駆体 : sh (Short hairpin) RNA
 - ▶ sn (small nuclear, 核内低分子) RNA : RNAスプライシング反応等
 - ▶ sno (small nucleolar, 核小体低分子) RNA : rRNA等の化学的修飾
- lnc (long non-coding, 長鎖非翻訳) RNA : 染色体のクロマチン, 核小体等の核内構造体, 細胞質内のmRNA等との相互作用によって, 転写を促進・抑制的に制御

(3) タンパク質の修飾

狭義のエピジェネティクスである。DNAやヒストンに目印をつける(修飾する)ことで、DNAの塩基配列を変えずに、遺伝子機能を調節する制御機構のこと。DNAではCG配列のCにメチル基が付与(メチル化)される。遺伝子のプロモーターがメチル化されると、スイッチがOFFになって遺伝子が機能しない。この目印は細胞分裂の際にも複製(コピー)される。一方、ヒストン修飾は翻訳後に起こり、アセチル化、メチル化、リン酸化、モノユビキチン化等がある。アセチル化では、付与すると遺伝子発現が促進され、除去すると抑制される。また、メチル化もほぼ同様である。興味深いのは、これらの修飾によって、1つの遺伝子から複数のタンパク質が作り出されることである。このことを“プロテオームの複雑性(Proteome complexity)”という。前述の内容と矛盾するようだが、別の言い方をすれば、遺伝暗号の情報だけではタンパク質の機能、すなわち酵素反応を含む形質発現は決まらないことになる。

(4) 植物ホルモンやタンパク質・ペプチド

植物ホルモンには、オーキシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシシン酸、エチレン、ブラシノステロイド、ジャスモン酸等がある。詳細は割愛するが、単独のホルモシス(ホルモン作用)とともに、因子同士の相互作用もよく知られている。タンパク質やペプチドも様々な存在し、前述したようにフィードバック制御等に関与する。

(5) 外来構成因子

「緒」No.4でも書いたように、このような科学用語はないものの、ここでは1つの項目としてまとめるために便宜的に使っている。植物体内では、ウイルス、エンドファイト、偽遺伝子、トキソプラズマ、トランスポゾン、ボルバキア、マクロファージ等、様々な生物由来の遺伝情報が共存しており、形質発現を部分的に制御している。詳細については割愛するが、例えば、ゲノム配列の項目で示した反復配列はトランスポゾン(“動く遺伝子”)と関連している。トランスポゾンの配列は、あるゲノム上に存在するが、そこから切り離されて別のゲノムに様々な位置に転位、つまり“動く”。転位したトランスポゾンは、その場所の遺伝子発現の抑制や遺伝子組換えを引き起こす。

以上のように、セントラルドグマの周辺では広義のエピジェネティクスが複雑に関与し、結果として形質発現が巧みに制御されている。そのため、それらをセントラルドグマの新たな概念として組み込むことも必要であろう(岡田・林崎 2013)。また、ゲノム配列のところでヒトのエクソンはゲノム全体の1%程度と述べたが、植物の場合、その割合は数10%以上あると言われている。このことから推測すれば、植物における生命活動のメンデル性遺伝への依存度は高いように思われる。一方、化学農薬を含む異物代謝の第1相反応に関連するP450の遺伝子数が動物に比べて植物で遥かに多いことからわかるように、“動けない”植物は環境適応力も高い。そのことから、環境因子が大きく関わる非メンデル性遺伝や、エピジェネティクスの役割が大きいとも考えられる。除草剤抵抗性雑草の発現メカニズム、特に非作用点抵抗性に関して、エピジェネティクスが関与する可能性を示した研究成果も出つつあるが、まだ不明な点も多い(Markus *et al.* 2018)。私は、このような生物の形質発現のメカニズムが、因子間の相互作用を含めて更に詳しく解き明かされる日を心待ちにしたい。

参考文献等

- Cobb, M. 2017. 60 years ago, Francis Crick changed the logic of biology, PLoS Biol. 15(9), e2003243.
- Crick, F.H. 1958. On protein synthesis Symp. Soc. Exp. Biol. 12, 138-63.
- Markus, C. *et al.* 2018. Epigenetic regulation-contribution to herbicide resistance in weeds? Pest Management Science 74, 275-281.
- Meyer, S. M. *et al.* 2020. Small molecule recognition of disease-relevant RNA structures, Chemical Society Reviews 49, 7167-7199.
- 岡田浩美・林崎良英 2013. ホットトピックス3-5 (機能性RNAの世界). 臨床神経学, 53, 957-961.
- Watson, J. D. and Crick F. H. C. 1953. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, Nature 171, 737-738.
- 與語靖洋 2021. 除草剤のRACコード. 植調 55(8), 21-22
- 與語靖洋 2022. 緒 (No.4) 「遺伝について」植調. 56(1), 11-13.