

遺伝暗号は進化する

横堀 伸一

東京薬科大学生命科学部応用生命科学科
〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1
yokobori@ls.toyoku.ac.jp

((Received 30 October, 2014, Accepted 6 February, 2015))

地球の生命の特徴として、遺伝情報に基づいて「タンパク質をつくる」こと、すなわち翻訳を挙げることに異議を唱える研究者は少ないのではないだろうか。分子生物学の黎明期の研究成果の白眉の一つは、遺伝情報を担う、4文字で記述される塩基配列と20文字（20種のアミノ酸）からなるタンパク質のアミノ酸配列との変換ルール、遺伝暗号表、の解明であろう。

3文字の塩基からなるコドン64種のうち、61種類のコドンが20種類のいずれかのアミノ酸に対応する。アミノ酸に対応しない3種類のコドンは終止コドンであり、ピリオドとしての役割を持つ(Figure 1A)。Figure 1Aで示した遺伝暗号表は、「すべて」の生物で共通して使われている（そこで Universal genetic code 普遍遺伝暗号表または Standard genetic code 標準遺伝暗号表）[1]。

しかし、1979年に初めての報告があつてから[2,3]、標準遺伝暗号表と少し異なる遺伝暗号表を使っている生物が色々と知られてきた。これらは、いわば方言で、標準遺伝暗号表の一部が変化する形で進化して生まれて来たものである（Unusual genetic code 変則遺伝暗号、Modified genetic code 派生型遺伝暗号、または Non-standard genetic code 非標準遺伝暗号）。多くは、ゲノムサイズの小さ

い Mycoplasma 類などの寄生性の真正細菌や細胞小器官であるミトコンドリアに見いだされるが、真核生物の核ゲノムでも、標準遺伝暗号表から逸脱した遺伝暗号表の例が知られている (Figure 1B-C) [4-6]。

遺伝暗号の進化がどのように起きたかについて2種の代表的な説明が知られている。1つ目は、Osawa & Jukesによる codon capture (コドン捕獲) 説である[7]。この説では、次のようなプロセスでコドンの再指定が進行すると説明する。①あるコドンがゲノム上から消失する。②そのコドンを解読する tRNA ないしは終結因子 (Release Factor, RF) がその翻訳系から失われ、そのコドンが非指定コドンとなる。③その非指定コドンを認識する tRNA または RF が出現する。④その非指定コドンがゲノムに再出現し、③で出現した tRNA ないしは RF によって解読されるようになる（③で出現した tRNA ないしは RF によって「捕獲」される）。

2つ目は、Schultz & Yarus による ambiguous intermediate (多義中間状態) 説である[8]。この説では、次のようなプロセスでコドンの再指定が進行すると説明する。①あるアミノ酸に対応する tRNA によって解読されているコドンを認識する、

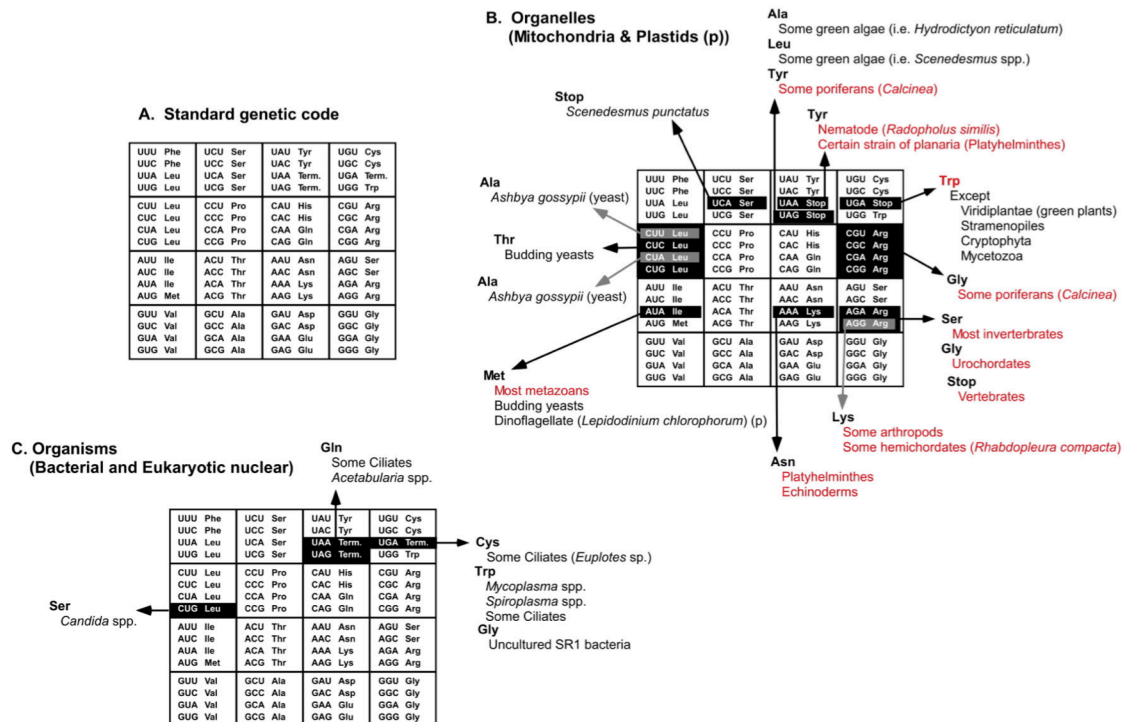


Figure 1: Codon tables. A. Standard genetic code. B. Variations of genetic code found in organellar translation system. C. Variations of genetic code found in bacterial translation system and eukaryotic nuclear translation system. Figure 1 of Yokobori et al. [4] was modified.

元とは異なるアミノ酸に対応する tRNA または RF が出現する (ある終止コドンに対し、新たにそのコドン認識する tRNA が出現する)。②このコドンが、複数の別のアミノ酸に対応する tRNA (一方は RF でも構わない) に同時に対応する、多義コドンとなる。③複数の別のアミノ酸に対応する tRNA (一方は RF でも構わない) の一方が翻訳系から失われる。④残った tRNA (または RF) が本来のものと異なるのであれば、この一連の過程でコドンの再指定が起こる。この説でも、多義コドンの数がゲノム中で多数存在することはその生物の生存に不利であると考えられるので、この場合でも、再指定が起こるコドンのゲノム上の数は非常に少なくなっていることが必要であろう。

Sengupta 等のシミュレーション研究によれば、コドン捕獲説と多義中間状態説のどちらが良い説明を与えるかは、ゲノムサイズと再指定されるコドンの出現頻度により異なる。ミトコンドリアゲノムのような小さなゲノムの場合、コドン捕獲説が良くコドン再指定のプロセスを説明する[9]。

一方、渡辺らは、ミトコンドリア tRNA の解析から表 1 で示したような Wobble rule の拡張を提案した (Table 1) [4-6]。この拡張された Wobble rule に基づいて考えると、2 コドンファミリーボックスでのコドン再指定について、このようなメカニズムも考え得る (Figure 2)。コドン 3 文字目が U、C のコドンはアンチコドン 1 文字目に G (G_{34}) を

Table 1. Expanded wobble rule based on mainly the analyses of mitochondrial tRNAs.

First position of anticodon	Third position of codon
U	U, C, <u>A</u> , <u>G</u>
cmnm ^s (s ²)U, tm ^s (s ²)U	A, G
C	<u>G</u> , A (if t ⁶ A ₃₇ coexists)
f ⁶ C	G, A
k ² C (L)	A
A	<u>U</u> , C, A, G
I	<u>U</u> , <u>C</u> , <u>A</u>
G	<u>U</u> , <u>C</u> , A
Q	U, C
m ⁷ G	U, C, A, G

Based on the literatures [4-6]. The nucleotides of codon third positions shown in the original wobble rule by Crick (1968) are underlined.

cmnm^s(s²)U:

5-carboxymethylaminomethyl(-2-thio)uridine

tm^s(s²)U: 5-taurinomethyl(-2-thio)uridine

f⁶C: 5-formylcytidine

k²C: lysidine (2-lysyl-cytidine)

m⁷G: 7-methylguanidine

I: inosine (hypoxanthine).

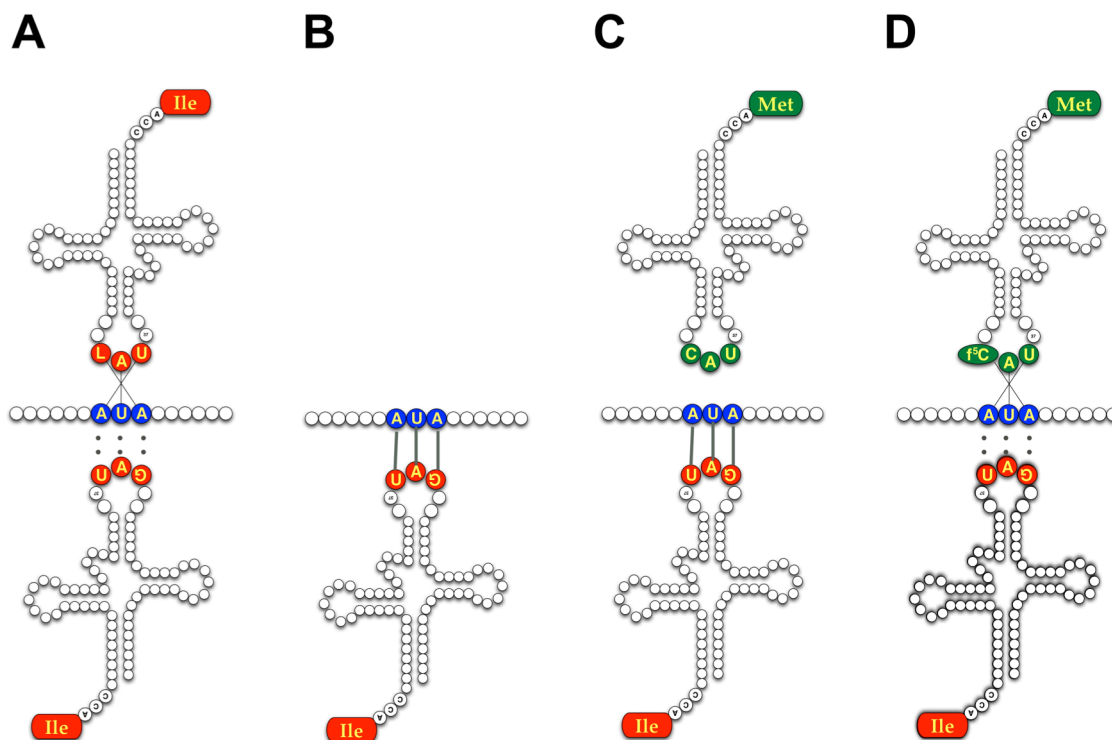


Figure 2: Codon reassignment based on the expanded wobble rule suggested in Watanabe & Yokobori [5]. The reassignment of AUA codon from specifying Ile to specifying Met is shown as an example. A. AUA codon is recognized by tRNA^{Ile}_{LAU}. However, tRNA^{Ile}_{GAU} can recognize AUA codon in potential. In this stage, tRNA^{Ile}_{LAU} forms more stable basepairs with AUA codon at the A site of ribosome than tRNA^{Ile}_{GAU}. B. When tRNA^{Ile}_{LAU} become to be absent, tRNA^{Ile}_{GAU} recognizes AUA codon. C-D. The C at the anticodon first position of tRNA^{Met}_{CAU} become to be modified to f⁶C and to decode AUA codon instead of tRNA^{Ile}_{GAU}. In this stage, tRNA^{Met}_{ICAU} forms more stable basepairs with AUA codon at the A site of ribosome than tRNA^{Ile}_{GAU}. As the result, codon reassignment of AUA codon from Ile to Met occurs without AUA codon being unassigned codon and/or AUA codon having dual meaning (specifying both Ile and Met).

持つ tRNA によって解読され、コドン 3 文字目が A、G のコドンはアンチコドン 1 文字目に修飾された U (U*₃₄)を持つ tRNA (または C₃₄+t⁶A₃₇を持つ tRNA、f⁶C₃₄を持つ tRNA) によって解読される。G₃₄を持つ tRNA は、コドン 3 文字目が A のコドンも解読し得るが、U*₃₄を持つ tRNA (または C₃₄+t⁶A₃₇を持つ tRNA、f⁶C₃₄を持つ tRNA) と競争的に排除され、A が 3 文字目のコドンを結果的に解読しないと考えられる [6]。もし、U*₃₄を持つ tRNA の遺伝子上で、アンチコドン 1 文字目 (T) が C に変異するなら (または C₃₄+t⁶A₃₇を持つ tRNA の t⁶A₃₇の修飾、f⁶C₃₄を持つ tRNA の f⁶C₃₄の修飾が失われるなら)、G₃₄を持つ tRNA が U、C、または A を 3 文字目に持つコドンを解読し、変異後の C₃₄を持つ tRNA が G を 3 文字目に持つコドンのみを解読するように、変化する。ここでは、コドンの非指定化やコドンの多義化というステップ無しにコドンの再指定が生じ得る。同様に、コドン 3 文字目が U、C のコドンは G₃₄を持つ tRNA によって解読され、コドン 3 文字目が A、G のコドンは修飾された U₃₄を持つ tRNA によって解読されると言う状況下を考える。ここで、G が 3 文字目を占めるコドンがゲノム上から失われる (非指定コドン化する) と、A が 3 文字目を占めるコドンは修飾された U₃₄を持つ tRNA の消失があっても、非指定コドン化すること無しに G₃₄を持つ tRNA によって捕獲され、コドンの再指定が起こることが期待される。また、この過程は実験的な検証が可能であろう。

このように拡張版 Wobble rule に基づいて遺伝暗号表の進化を考えると、codon capture 説を再解釈するのであれば非指定コドンの出現や特定のコドンの消失の過程無し (再捕獲されるコドンの出現回数が少なくなることは必要だが) に、ambiguous intermediate 説を再解釈するのであれば 1 つのコドンの多義状態の過程無しに、コドンの進化の多くを説明できることになる。そのように考えると、codon capture 説と ambiguous intermediate 説は本質的に同じと言ってよいのではないか。

引用文献

1. Watanabe, K. and Yokobori, S. Genetic Code: Introduction. In John Wiley & Sons, Ltd, eLS. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/9780470015902.a0000809.pub2 (2011)
2. Barrell, B. G., Bankier, A. T. and Drouin, J. A different genetic code in human mitochondria. Nature 282, 189–194 (1979)
3. Macino, G., Coruzzi, G., Nobrega, F. G., Li, M. and Tzagoloff, A. Use of the UGA terminator as a tryptophan codon in yeast mitochondria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 3784–3785 (1979)
4. Yokobori, S., Ueda, T. and Watanabe, K. Evolution of the Genetic Code. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1038/npg.els.0001494 (2010)
5. Watanabe, K. and Yokobori, S. tRNA Modification and Genetic Code Variations in Animal Mitochondria. J. Nucleic Acids 2011, 1–12. doi:10.4061/2011/623095 (2011)
6. Watanabe, K. and Yokobori, S. How the Early Genetic Code Was Established?: Inference from the Analysis of Extant Animal Mitochondrial Decoding Systems. In V. A. Erdmann, W. T. Markiewicz, & J. Barciszewski, Chemical Biology of Nucleic Acids. pp. 25–40. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-54452-1_2 (2014)
7. Osawa, S. and Jukes, T. H. Codon reassignment (codon capture) in evolution. J. Mol. Evol. 28, 271–278 (1989)
8. Schultz, D. W. and Yarus, M. Transfer RNA mutation and the malleability of the genetic code. J. Mol. Biol. 235, 1377–1380 (1994)
9. Sengupta, S., Yang, X. and Higgs, P. G. The mechanisms of codon reassignments in mitochondrial genetic codes. J. Mol. Evol. 64, 662–688 (2007)