

核酸の構造：RNAがUを使いDNAがTを使う理由は？

二村泰弘*1・多比良和誠*2

*1 東京福祉大学 教育学部(池袋キャンパス)

〒171-0022 東京都豊島区南池袋2-47-8

*2 東京福祉大学 心理学部(王子キャンパス)

〒114-0004 東京都北区堀船2-1-11

(2016年10月6日受付、2016年10月13日受理)

抄録：以前は遺伝情報の流れの中で“わき役”と思われがちだったRNAに、リボザイムやマイクロRNA活性などの生体内での重要な役割が次々に発見され、今ではRNAは生体反応をコントロールする“主役”にのし上がっている。このRNAはA, U, G, Cの4塩基で構成されている。一方、DNAはA, T, G, Cの4塩基で構成されており、違いはUの代わりにその誘導体であるTがDNAで使われていることである。この事実は全ての教科書に記載されているものの、その理由を説明した解説書が見当たらない。本稿では、DNAとRNAの構造上の違いを復習しながら、RNAがUを使いDNAがTを使う理由を詳しく説明し、それぞれの化学構造を描けるようになるためのヒントを与える。

(別刷請求先：多比良和誠)

キーワード：DNA、RNA、遺伝子、遺伝情報の流れ、核酸の構造

緒言

核酸は、デオキシリボ核酸 (DeoxyriboNucleic Acid; DNA) とリボ核酸 (RiboNucleic Acid; RNA) に分類される。生体内の機能性分子である“タンパク質”をつくるための設計図は、(ウイルスなどの特殊な例を除くと) 例外なく遺伝子を構成するDNA (ゲノム: genome) 上に記録されている。ゲノムDNA上に刻まれた遺伝情報はいったんmRNA (messenger RNA) 前駆体に写し撮られ (転写: transcription)、成熟したmRNA (タンパク質の設計図のみにトリミングされたmRNA) の情報を基にしてタンパク質が合成 (翻訳: translation) される。図1にこの一連の流れを模式的にまとめた。この遺伝情報の流れで二種類の“重要な酵素”が作用する。一つ目は、成熟したmRNAをつくるのに必要な酵素 (①スプライソソーム: spliceosome) で、次は、タンパク質の合成を行う酵素 (②リボソーム: ribosome) である。この二種類の酵素の共通点は、構成成分がタンパク質とRNA (mRNAとは異なる特有のRNA) でできていることである。それぞれのRNA成分は、核内低分子RNA (small nuclear RNA; snRNA)、および、リボソームRNA (ribosomal RNA; rRNA) と呼ばれている。今日までの多くの研究の結果、それらのRNA成分がそれぞれの酵素の活性に極めて重要で、本質的な機能を担って

いることが明らかになっている。すなわち、RNAは、DNA上の遺伝情報を一時的に写し撮るだけの (以前考えられていた) “わき役”ではなく、さまざまな生化学的機能を有する、まさに“機能する核酸”なのである。

ゲノムDNAの配列に従ってmRNAが合成 (転写) され、最終的にはmRNAが翻訳されて、遺伝子産物である機能性のタンパク質が合成 (翻訳) される。最初に合成 (転写) されたmRNA前駆体は、(DNA上のTはRNAではUに置換されているが) 基本的にはゲノムDNAのまる写しである。しかし、この転写と翻訳の間で「タンパク質の設計図が記載されていない領域 (イントロン)」が取り除かれて、「設計図が記載されている領域 (エクソン)」同士が連結されるので、ゲノムDNA配列と異なった“完成された設計図 (mRNA)”ができあがる。

なお、この不要なイントロンを取り除く過程は“スプライシング”と呼ばれている (図1)。この一見無駄なイントロンや「遺伝子の情報が記載されていないDNA領域 (つい最近まで“ジャンクDNA”と呼ばれていた領域)」は、実は、ヒトのゲノム上の98%以上を占めている。“ジャンクDNA”の機能については次の機会に紹介する。

遺伝子によっては極端に長いイントロンが知られている。例えば、マウスのジヒドロ葉酸還元酵素の場合は、遺伝情報が記載 (コード) されているmRNA領域 (すなわ

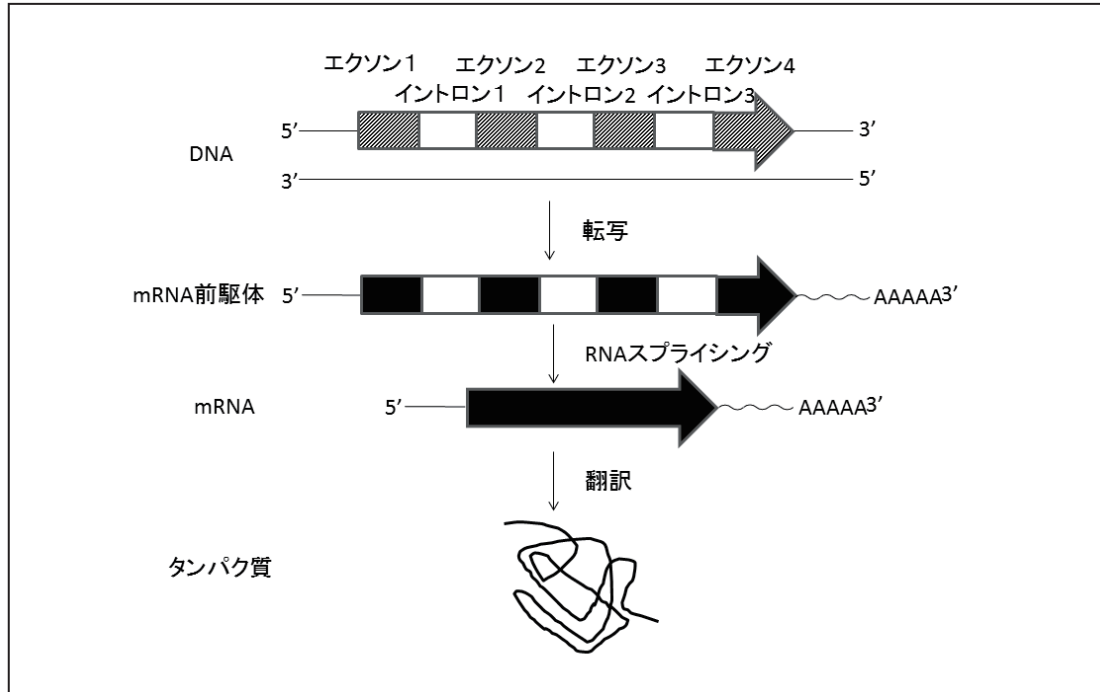


図1. 遺伝情報の流れ

ちエクソン部分)は600塩基対弱の配列により構成されているにすぎない。しかし、ゲノム上では多数の長いイントロンが挿入されているために、実際転写されてmRNA前駆体(pre-mRNA)になる領域は3万塩基対以上にもおよぶ。つまり、ジヒドロ葉酸還元酵素をつくる際に(翻訳にあたって)利用されるエクソンの長さは、この酵素のために用意されたゲノム上の領域の約2%にすぎないのである。なお、このジヒドロ葉酸還元酵素は、「Uにメチル基を付けてTに変換する」際に機能する酵素である(Taira and Benkovic, 1988)。

イントロンはタンパク質の構成成分をコードする領域(すなわちエクソン)をゲノム上で繋ぐ“ノリシロ”の役割をしていると考えることができる。例えば、車を組み立てる際に、複数のヘッドライトを用意したり、タイヤを変えたり、部品交換するだけで、ランクの違った車種を提供できる。遺伝子の場合も、タンパク質をより高機能化したり環境変化にあわせて進化させたりする際に、タンパク質全体で試行錯誤するのではなく、部品(エクソン)をより良いものに交換するだけで済む。イントロンという“ノリシロ”を導入することで、より効率的に環境変化にあわせた進化が促進できる。一見無駄に見えるイントロン(実は機能もある)も、生命の進化に役に立っているのである。

例えば、免疫系は外界から侵入してくる異物、つまりウイルスなどの抗原に対して、それぞれに特異的に結合する抗体を産生する。一生の間に出くわす可能性のある数億

にもおよぶ抗原すべてに対して、それぞれに対応できる抗体をつくる多様性の秘密は、エクソン・シャッフリング(異なったエクソン間での遺伝子組み換え:部品の組み合わせ)にある。免疫系の遺伝子では、エクソンの数は限定されているにも拘わらず、限られたエクソンの多数のランダムな組み合わせにより、無数に近い種類の遺伝情報、ひいてはタンパク質(この場合は抗体)がつくられる(Tonegawa, 1983)。このようにして、いったん誘発した抗原に対する特異的免疫(特定のエクソンの組み合わせ情報)は一生の間持ち続けることができるので、「免疫応答は記憶をもっている」のである。免疫系の記憶細胞では、最初の抗原刺激によって既にDNA上の大部分のイントロンが取り除かれているので、次に同じ抗原に出会うと“速やかに免疫応答する準備”ができています。「免疫系の多様性は、“RNAスプライシング”とDNAレベルでの“エクソン・シャッフリング”によって生じる」ことを理解しておいてほしい。

なお、“ノリシロ”イントロンに関する詳細が分かっているわけではなくて、新たな機能が解明されつつある。「なぜ、遺伝情報が記載されていない“一見無駄な配列(ジャンクDNA)”がたくさんあるのか」については、次の機会に紹介することにして、本稿では遺伝情報の基盤である「DNAとRNAの違い」、特に「RNAがUを使いDNAがTを使う理由」に主眼を置いて解説する。

DNAとRNAの構造の違い

生命の誕生を考えると、遺伝情報を担う核酸が先か機能を兼ねたタンパク質が先かという、ニワトリが先か卵が先かと同じようなパラドックスに悩まされてきた。タンパク質起源説の問題点は、ある時期に偶然アミノ酸が多数重合して酵素活性のあるタンパク質ができたとしても、そのタンパク質自身の優れた配列情報を次の世代に伝えるメカニズムに乏しいことである。他方、偶然RNAが重合して酵素活性を持ったとすると、RNA自身は遺伝(配列)情報を持っているので(図2)、その情報を次の世代(RNA)に伝えることができる。酵素活性をもつRNA(“リボザイム”と呼ばれている)も発見されている。「緒言」に登場した“リボソームRNA”も酵素活性をもつ“リボザイム”とみなせる(後述する図5参照)。また、化学合成を考えても、原始地球条件下ではDNAよりもRNAの方が合成され易いので、生命の起源に関しては、「タンパク質より核酸、しかも、DNAより“RNAが先”であった」という“RNAワールド説”が支持されている。

実際、現在でも、DNAのモノマー(構成単位)であるデオキシリボヌクレオチドの細胞内合成において、まずRNAのモノマーであるリボヌクレオチドが合成される。次いで、このリボヌクレオチド(RNAモノマー)の2'水酸基がリボヌクレオチド二リン酸還元酵素の作用により取り除かれることによって初めて、デオキシリボヌクレオチド

(DNAモノマー)が合成されるという手順を踏むことも、RNAがDNAよりも先にできたことを支持している。

RNAとDNAの構造上の大きな違いは、DNAにおいては2'水酸基がリボース環から欠落している点である。図2の“網掛けしたH”がデオキシ(酸素を取り除いた)核酸・DNAの特徴を表している。RNAはリン酸ジエステル結合($--PO_2--$: 図2のリンの上と下に2本手を伸ばした結合)を介して繋がっているが、立体構造上、2'水酸基は、隣接する3'位にあるリン酸基を求核攻撃しやすい位置にある。そのためにRNAの方がDNAよりも加水分解を受けやすく不安定である。進化の過程での機能性タンパク質の出現とともに、大事な遺伝情報をもっと安定な形で保存しようとする試みから、RNAから2'水酸基が取り除かれて、DNAが遺伝情報を担うようになった。

以前は、大学に入ってきたばかりの学生にRNAとDNAの安定性の違いを説明するときに、「RNAは“カセットテープ”みたいなもので、音楽を繰り返し聴いていると、テープが伸びてしまったり途中で切れたりするので長期保存にはむかない。一方、DNAは“コンパクトディスク(CD)”みたいに繰り返し音楽を聴いても音色が変わらず長持ちする」と説明していたが、最近の学生は、きっと“カセットテープ”を知らないだろう。とにかく、「DNAの方が安定なので、遺伝情報を記録する媒体としては、RNAよりもDNAの方が適している」ことが広く知られており、この事実はほとんど全ての教科書に記載されている。

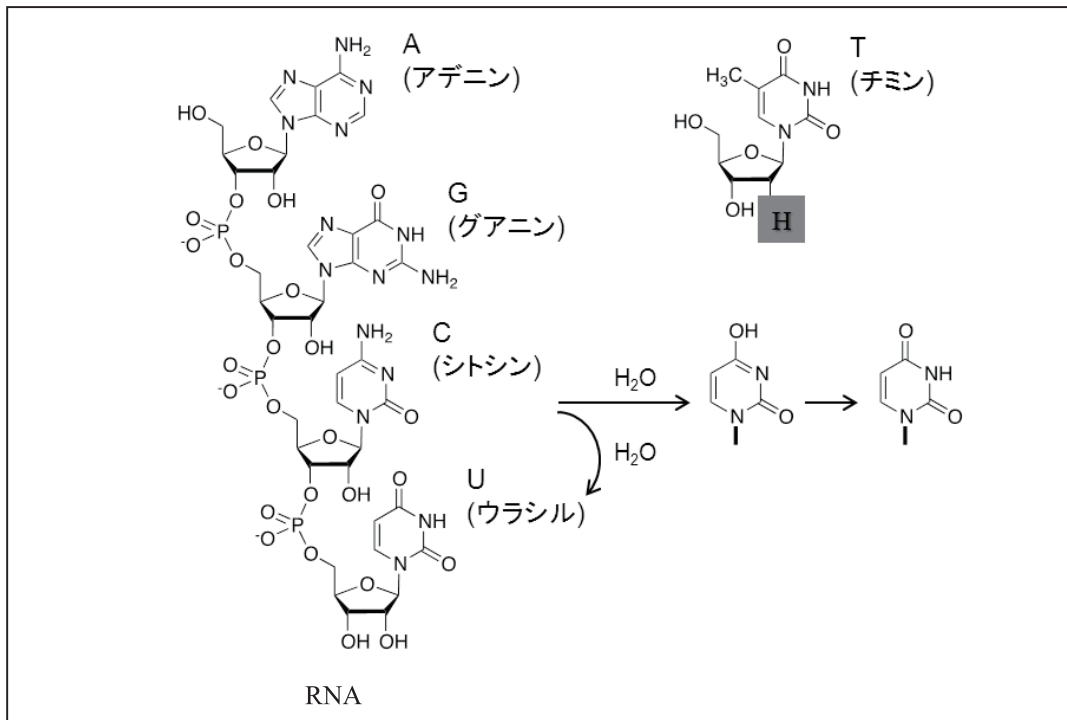


図2. RNAとDNAの構造の違い

自然界はなぜリンを繋ぎ目に選んだのか？

図2のRNAの構造を見ると、2'水酸基が常に同じ方角(リンと同じ下方)を向いていることがわかる。そのために、2'水酸基の酸素上の電子雲が頻りに隣接するリンにぶつかり、ある頻度で“リンとその下の酸素の間の結合”が切れる。核酸のリン酸基($-PO_2^-$)の周りには負の電荷があるので、基本的には(負の電荷をもつ)電子雲は電気的に反発して近づきたがらないが、あまりにも“ぶつかり易い位置”に両者が共存しているので、頻りに衝突する(RNA鎖が切れる)のである。

この“ぶつかり易い位置”にある2'水酸基を取り除くと(DNAの構造になると)、本来は非常に安定である“リン酸ジエステル結合”の特徴が発揮されて、遺伝情報が永く保たれる。モデル系で、種々のジエステル結合の安定性が調べられているが(表1)、自然界で最も安定に遺伝情報を保てるのは、“リン酸ジエステル”である(Bowler et al., 2010)。25℃の水の中での“リン酸(P)ジエステル”の半減期($t_{1/2}$)は約1億年である。一方、自然界に大量に存在する“ケイ素(Si)”の“ケイ酸ジエステル”は、非常に不安

定で、半減期が1分以下である。だから、たとえケイ素が自然界に大量に存在していても、自然界が“ケイ素(Si)”を遺伝情報の繋ぎ目に採用することはなかった。同様に、“ヒ素(As)”の“ジエステル結合”も不安定で、半減期は2分以下である。

ところが、2010年末に、「ヒ素で生きる細菌が発見された」ニュースが科学界で騒がれただけでなく、一般家庭のテレビでも報道された(Wolfe-Simon et al., 2010)。“リン酸(P)ジエステル”で連結されたこれまでのDNAと違い、“ヒ素(As)”の“ジエステル結合”で連結されたDNAが自然界に存在するとなると、これまでの常識が覆ることになる。

理研が「STAP細胞の発見」を大々的に発表したように、米航空宇宙局(NASA)も「宇宙人でも発見した」かのようなプレス発表前宣伝をしたので期待が膨らみ、日本でもほとんど全てのニュース番組がプレス発表を中継した。しかし、事前の期待が大きすぎたせいもあり、報道陣による評価はもう一つだったようだ。日経BP社の宮田満氏の当時のコメントを掲載しておく(下記参照)。

「高濃度の“毒性の高い”ヒ素を含む環境によく適応した極限性微生物の発見」自体は素晴らしい発見であり、もし、

BTJ/HEADLINE/NEWS 2010/12/06 RANKING MAIL 第1514号

先週、米国NASAが突如発表した「地球外生命の可能性を示す大発見」も、人間の思
い上がりか？NASAの予算対策のアドバルーンか？何やらきな臭い匂いを感じました。

この発見自体は、今までDNAのリン酸の代わりにヒ素を取りこんで増殖する生物の報告は無かったので、極めて重要な報告ですが、大々的な記者会見まで行う価値があったのか？また、それを一面トップで紙面に載せる必要があったのか？私は疑問であると思います。東スポのネタが無くなった時の宇宙人記事と一体どんな違いがあるのか？もっと冷静に私たちは報道する必要があると思います。

今回、米カリフォルニア州のモノ湖から発見したプロトバクテリア Halomonadaceae GFAJ-1 株が、リン酸を枯渇させた培養条件ではヒ素を取り込み増殖することを発見したのですが、ここまでは従来報告のなかった生命維持反応ですから、博物学的にはとても意味があり、生命の環境に対する順応力の偉大さを示すものだと思います。しかし、ここから一足飛びに地球外生命の可能性まで言及するのは、まさに量子的飛躍であると考えます。勿論、私たちの今までの常識であった炭素、水素、酸素、窒素、硫酸、リン酸から生物は構成されているという思い込みが打破されたことは誠に素晴らしいですが、この常識の根拠であったのは、今まで発見されていた生物のほとんどがそうであったことと、地球を構成している元素の構成比からの類推に過ぎません。現実には鉄酸化細菌などは鉄イオンをエネルギー源として増殖しています。私たちがもっと詳細に地球環境中の生物のことを知れば、こうした常識は単なる近似に過ぎなかったことが明らかにされると思います。太古の地球環境は現在の地球環境とは似ても似つかない環境であり、その中で生物は進化し続け、DNAにその太古の記憶を刻んでいるからです。また、突然変異などによる環境への適応と物理的な隔離によって、今でも新しい種は誕生していると思います。

今回の発見で、地球外生命へ言及するのはNASAの勝手ですが、私たちがもっと得るべきものは、地球内生命の豊饒さへの畏敬の念であるべきであると思います。分子生物学によって大腸菌、酵母、ヒトのようなメインストリームの生物の研究ばかりが進んでいますが、生物はもっと多様で、その多様性からもっと私たちが学ぶべきであると、今回の研究は教えてくれたのではないのでしょうか？

それを地球外にロケットを飛ばしたいがために、曲解して報道させるようなことをしてはいけません。「過剰な期待や誤解を与えたら申し訳ない」と発表の当事者すらコメントしている中途半端な状況で、簡単にNASAの誘導に乗ってお祭り騒ぎをするメディアにも、猛省しなくてはならないと思っています。誠にお恥ずかしい限り。一面記事を見る度に、消え入りたい衝動にとらわれます。

{日経BP社「バイオテクノロジージャパン」}

http://biotech.nikkeibp.co.jp/bionews/detail.jsp?hit_cnt=155&newsid=SPC2010120377857&fb=1 (2010年12月3日)
より抜粋

表1. 各種エステルの安定性
安定性～リン酸モノエステルやジエステルの代替となるか?～

元素	オキシ酸	地殻存在度	酸解離定数			ジエステル			モノエステル		
			1段階目 pKa1	2段階目 pKa2	3段階目 pKa3	安定性 (t _{1/2})	電荷	切断される結合	安定性 (t _{1/2})	電荷	切断される結合
P(リン)	H ₃ PO ₄	低	2.1	7.2	13.1	10 ⁸ 年	-1	P-O	10 ¹² 年	-2	P-O
S(硫黄)	H ₂ SO ₄	中	<<0	2	—	1.7時間	0	C-O	1100年	-2	C-O
As(ヒ素)	H ₃ AsO ₄	中	2.2	7	11.5	<2分	-1	As-O	6分	-2	As-O
Si(ケイ素)	H ₄ SiO ₄	高	9.5	>13	—	<1分	0	Si-O	<1分	0	—

「ヒ素で繋がれたDNAを有する」生命体が発見されたのであれば、「宇宙人を発見した」ぐらい画期的なニュースだと当時の筆者は感じた。非常に不安定な「ヒ素で繋がれたDNA」を「ヒ素で生きる細菌」が「いかにして安定化しているか」に興味を示しつつ、この発見に関する2010年のScience誌のオリジナル論文を読んだところ、「全てのDNAのリンが本当にヒ素で置き換わっている」証明が弱く、残念に思った。

後日、「この細菌は高濃度のヒ素の中でも生きられる一方、生存と成長のためにはリンが必要だ。また、DNAにヒ素は含まれていない」とする反論が発表された (Erb et al., 2012)。やはり、自然界は、表1のデータが示すように、最も安定な“リン酸ジエステル結合”を使って、生存に不可欠な遺伝情報(DNA)を守っていることになる。

核酸の進化がわかるとDNAのチミン(T)の真価がわかる

生物が進化して、より多くの遺伝情報(DNA)が必要になると、必然的にその生物のゲノムは長大化する。いくらDNAが化学的に安定といっても、DNA鎖が長くなれば、物理的に切れる確率が上がる。ゲノムが二重らせん構造であることの一つの理由として、センス鎖DNA(遺伝情報が載っているDNA)に相補的なアンチセンス鎖DNAを“からみつける”ことで、「ゲノムが物理的な強度を上げた」ことが考えられる(図3)。もちろん、片方の鎖が破損(変異)した時に、他方の鎖を鋳型として修復することができる“二重らせんのメリット”も忘れてはいけない。

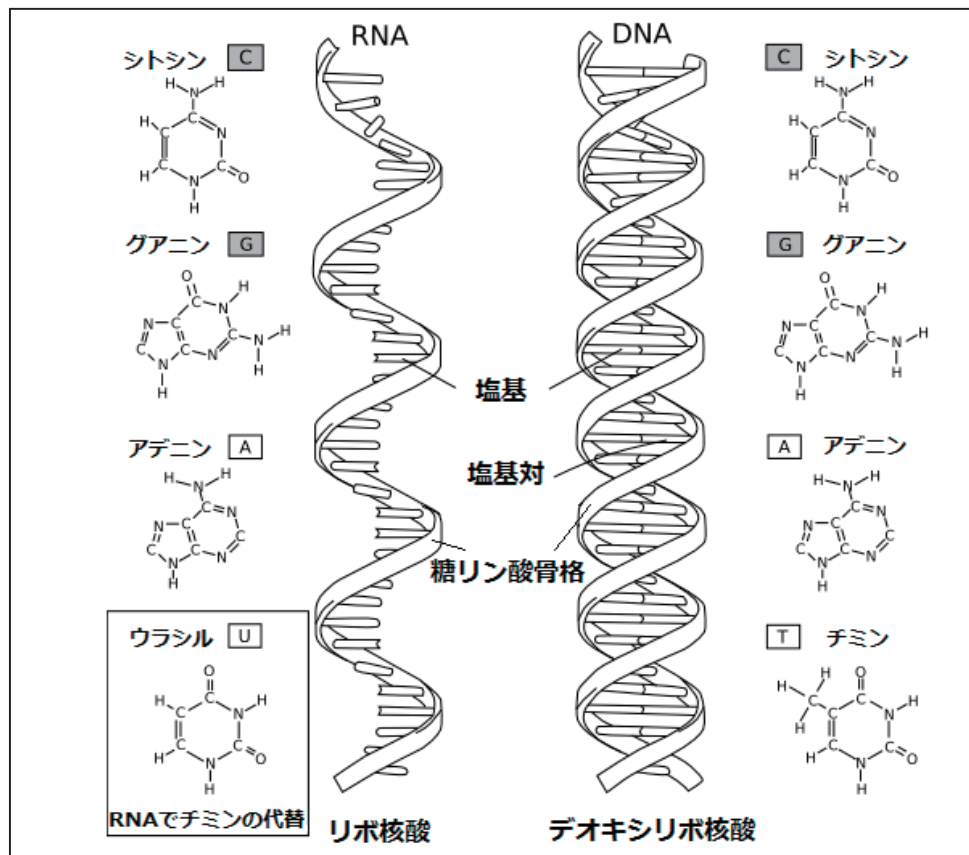


図3. DNA二重らせん構造

RNAとDNAの構造上のもう一つの違いは、両者とも四種類のヌクレオチドを構成単位としているが、RNAで使用されているウラシル(U)がDNAではピリミジン環の5位がメチル化されてチミン(T)に代わっていることである。

図2に示しているように、シトシン(C)の4位にはアミノ基(-NH₂)がついているが、この位置は2位のケト基(C=O)の影響を受けて活性化されており、水分子による求核攻撃を受けやすく(有機化学に出てくるマイケル付加型の反応)、その結果、ある頻度で脱アミノ化されてCがUに変わる(4位の-NH₂が抜けて、C=Oに変わる)。この重要な脱アミノ化の反応については、核酸の化学構造に慣れた後、「結論」の直前に触れる。

RNAにおける(A, U, G, C)の組み合わせの場合は、Cの脱アミノ化が起こるとCとUの区別がつかなくなる。「UがもともとUだった」のか、それとも「Cが脱アミノ化されてUに変わった」のか、が分からないからである。つまり、RNAのような(A, U, G, C)の組み合わせでは、遺伝情報が正確に伝わらなくなる。

一方、DNAにおける(A, T, G, C)の組み合わせの場合は、C→U変換が起こると、Uが(遺伝情報源として使われていない)誤った塩基であることが明白になり、その誤った塩基(U)の領域を取り除いて、二重らせんの“鋳型(相補鎖)の情報に基づいた”修復が可能になる。実際、生体内では、そのような修復が頻繁に行われている。

C→U変異は、まだ進化の方向性が定まらず、トライアル・アンド・エラーの繰り返しで、原始生命の基となる機能性物質・遺伝情報を模索していた時代にはメリットがあったと考えられる。多様性を出せるからである。しかし、いったん有用な遺伝情報ができあがって、獲得した遺伝形質を安定に保持するような選択圧がかかるようになると、遺伝情報をA, T, G, Cの組み合わせで持つ生物が“安定して”繁栄した。

一般的な教科書では、RNAとDNAの構造上の大きな違いである、2'水酸基の有無だけが解説されているものの(図2)、RNAのUとDNAのTについては、「違いがある」という事実のみの記述があるだけで“その重要性”については何も述べられていない。“遺伝子の傷の修復に不可欠な”「UからTへの変換」は、膨大なエネルギーを使って、神業と思える複雑な反応を進化させることで可能になった(Taira and Benkovic, 1988)。遺伝情報(DNA)を安定に保ち、修復を可能にしたので、原始生命体は高等化できたのである。また、放射線量の高い原始地球で進化した生命体は、放射線などによる遺伝子の変異には意外と強いのである。

タンパク質が先か、核酸が先か？

これまでは機能と遺伝情報の保持の側面から、生命の進化においてRNAの方がDNAより原始的であり、「RNAゲノム生物からDNAゲノム生物へ進化した痕跡がある」ことを述べてきた。タンパク質はどうだろうか。実は、「タンパク質に、“既存する機能性RNA”を部品として取り込んで、手っ取り早く新規の機能を獲得した」と思われる形跡や、それまで「RNA(すなわちリボザイム)が行っていたことを補強した」と思われる形跡が残っている。そのような例として“補酵素を必要とする”酵素反応が挙げられる。

多くのタンパク質酵素は、その機能を発揮するにあたって、“補酵素と呼ばれるタンパク質成分以外の小分子・生化学物質”を必要とする。そのような酵素は、RNAのモノマーである“リボヌクレオチドの誘導体”を含んでいることが極めて多い。その代表的な補酵素としては、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(Nicotinamide Adenine Dinucleotide; NAD)、フラビンアデニンジヌクレオチド(Flavin Adenine Dinucleotide; FAD)、アシル-CoA(acyl-Coenzyme A)、ビタミンB₁₂などがある(図4)。

進化の過程で、タンパク質酵素が地球上に出現する前に、RNA酵素リボザイムが存在していた可能性はきわめて高いが、リボザイムが“タンパク質酵素と同じような”「さまざまな化学反応」を触媒していたとは考えにくい。なぜなら、RNAは、化学的性質が類似したA, U, G, Cの4種類の塩基のみで構成されているので、多様性に欠けるからである。一方、タンパク質酵素だと20種類のアミノ酸の組み合わせが可能であり、さらに、個々のアミノ酸残基の性質が異なるので(水に溶けやすいものや溶けにくいもの、プラスの電荷やマイナスの電荷をもつものなどがある)、多彩な化学反応を触媒できるようになる。

リボザイムとタンパク質酵素の多様性には歴然とした差があるので、進化の過程で「ほとんどの生体反応をタンパク質酵素が担うようになった」のである。しかし、そのような多様性をもつタンパク質酵素でも、20種類のアミノ酸の組み合わせでは出せない触媒機能があり、そのようなときに、補酵素を活性部位に取り込んで、必要な触媒機能を発揮させた(図4)。

もう一度強調しておくが、図4に示す「“代表的な”補酵素には、RNAが構成成分として含まれている」。明らかに、「“補酵素を要求する”タンパク質酵素の祖先が地球上に出現したときには、既にRNAが存在していた」ことを物語っている。「RNAが早期に地球上に出現した生体物質である」ことをサポートする知見を列挙しておく。

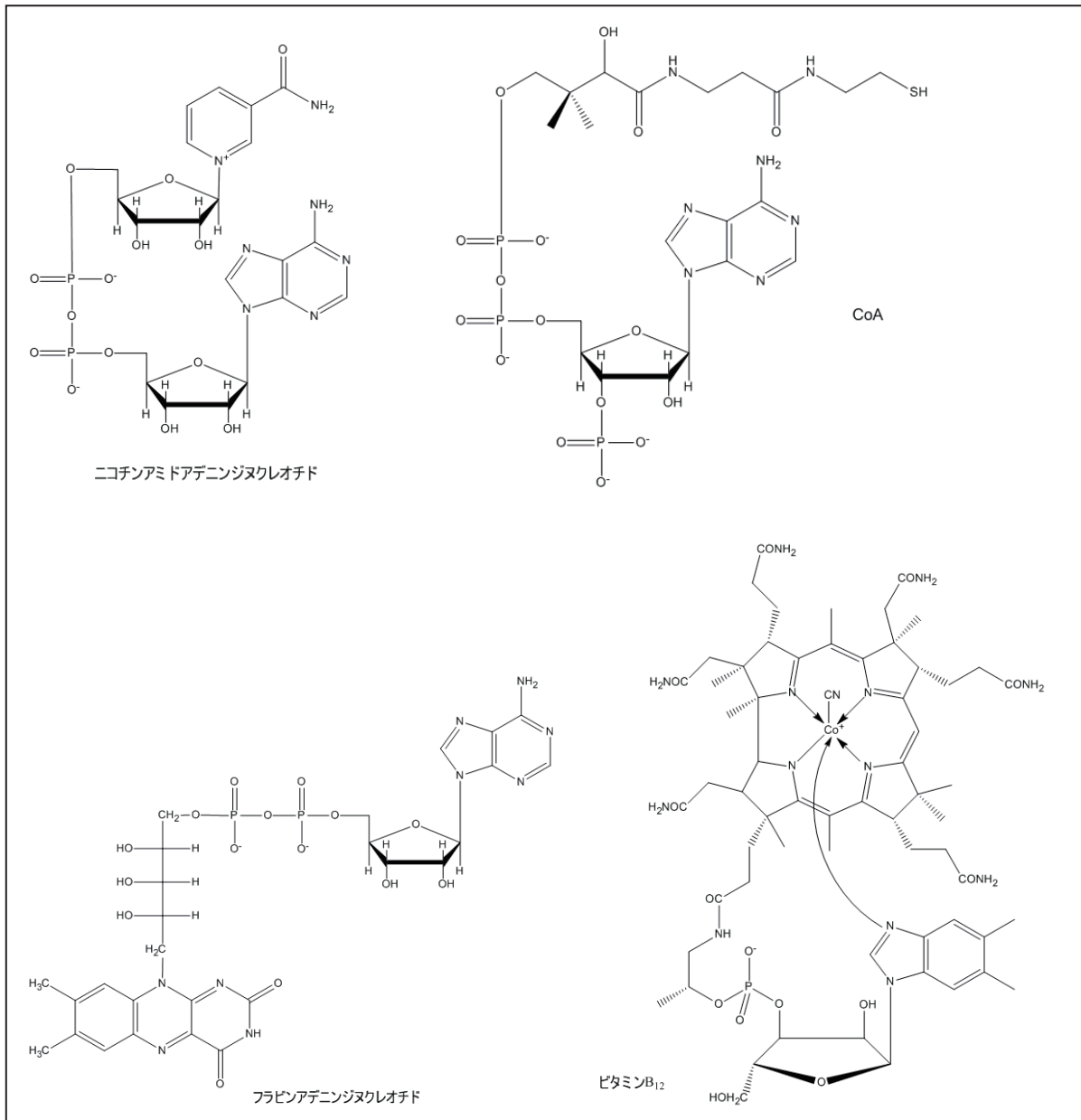


図4. 補酵素

- (1) 現在でも生体内でDNA前駆体はRNA前駆体より合成される(RNAが先に合成された後、DNAに変換される)。
- (2) 遺伝情報を正確に伝えるために(遺伝子の傷を修復できるようにするために)RNAの(A, U, G, C)組み合わせからDNAの(A, T, G, C)組み合わせに進化した。
- (3) 図1に示した遺伝情報の流れの中で、タンパク合成に重要・不可欠な酵素である「スプライソソーム (pre-mRNAのスプライシングを担う)」や、実際にタンパク合成を行う「リボソーム」には機能性RNAが含まれていて、RNA成分が触媒として働いている(Galej, et al., 2016)。一方、DNAには、このような重要な過程での機能面での役割はない。
- (4) RNA (mRNA, rRNA, tRNA) は、タンパク質の生合成に密接に関係している。
- (5) 図4で説明したように、多くのタンパク質酵素は補酵素を必要とし、NADH, FAD, アシル-CoA, ビタミンB₁₂などの補酵素にはRNA成分が含まれている。これらの補酵素を必要とするタンパク質酵素が地球上に出現する前に核酸がすでに存在していたことを示す証拠である。また、これらの補酵素は、機能的にもRNAワールド(RNAが原始地球で触媒として働いていた時代)の化石だと考えることができる。
- (6) 前生物的環境を模倣した条件下では、DNAのデオキシリボースよりもRNAのリボースの方が合成しやすい。

- (7) DNAの生合成には短鎖のRNAプライマーが必要である。他方、RNAの生合成はプライマーなしで行われる(RNAモノマーだけで合成が進む)。
- (8) ゲノムサイズが小さく単純な構造のウイルスはRNAを、逆にゲノムサイズが大きく、より複雑で進化したウイルスはDNAを遺伝情報体として使っている。
- (9) RNAウイルスの逆転写酵素は、RNAからDNAへの移行期の痕跡を残している分子化石かもしれない。逆転写酵素は、図1のセントラルドグマの情報の流れとは逆に、RNAを鋳型にしてDNAを合成できるからである。
- (10) マイクロRNAが遺伝子発現を制御している。
- (11) 「“エネルギー保存および利用に関与するヌクレオチドであるATP”は、炎症の際は、シグナル伝達物質として働く」など、RNA成分は、現在でも種々の重要な生体機能を担っている。

最後に、(3)で述べたように、図1の遺伝情報の流れの「RNAスプライシング」や「翻訳」などの、生体内で最も重要な反応を触媒しているのは、現在でも、最古の“RNA酵素リボザイム”であることを再度強調して、このセクションを終える(図5)。

キーポイントを押さえると簡単に描ける核酸(塩基)の化学構造

図2の核酸塩基の特徴を理解すると、比較的簡単に化学構造が描けるようになるので、高校で化学を学んだ読者には是非トライしてほしい。「最小限の暗記個所は太字」で示す。太字以外の説明は、核酸の特性として理解に努めてほしい。

A. まずは、A, U, G, Cの化学構造を最小限の暗記で書けるようにする。

ポイント1: 原始地球において、初期の生体材料は $H-C\equiv N$ (シアン化水素)の重合でできたと考えられている。慣習的に“青酸(せいさん)”と呼ばれているシアン化水素(HCN)は、放電などによりメタン-窒素系から容易に生成され、宇宙の至る所に存在している。濃い水溶液では、HCNは自然界の触媒作用で重合して、「アミノ酸」や「核酸」の前駆体を生成できることから、「生命の起源において重要な役割を果たした」と考えられている。すると、「HCN・HCNの重合で、NとNの間には一個のCが入る」ことになる。つまり、核酸塩基を描くときに、NとNの間に、必ず一個のCを入れる。

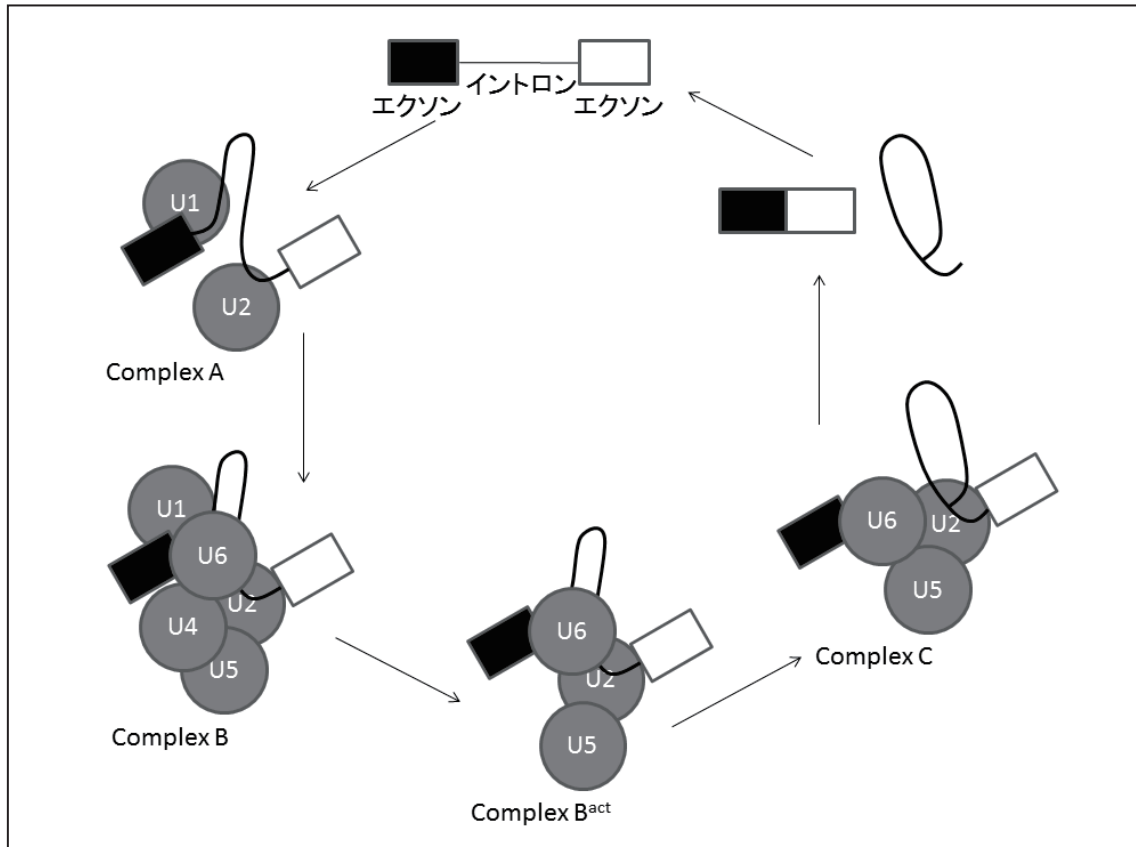
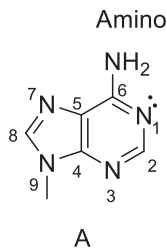


図5. イントロンの取り除き(スプライシング)を触媒する“RNA酵素リボザイム”

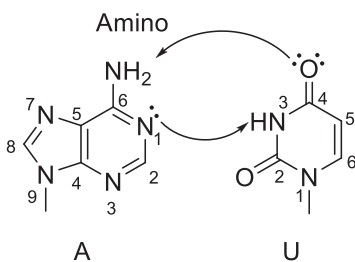
ポイント2: DNAの二重らせんは、同じ幅を保つために、必ず、大きな環(AとG)と小さな環(TとC)が対になっている。もちろん、RNAの場合は、図3で説明したように、TではなくてUが使われている。

ポイント3: AとGは大きな環(プリン環)で、UとCは小さな環(ピリミジン環)であり、「A」の一番上の置換基が「Amino」基である」ことを「暗記」する。核酸の構造を書き始めるときは、アルファベットの一文字の「A」から書き始める。



大きなプリン環は、「5員環」と「6員環」の2つの環で構成されていて、両環とも2つのNを含んでいる。Nを下に置き(3位と9位に置き)、NとNの間には1つのCが入ることを忘れないで描く(HCN・HCNの重合)。「5員環」の下のN(9位のN)がリボース(糖)につながっている。ピリミジン環(UやTとC)は「6員環」で、ここでも下のNがリボース(糖)につながっている。この結合は「グリコシド結合」と呼ばれ、下線(|)で示されている。

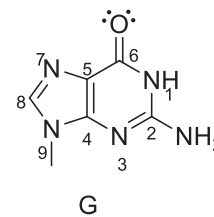
ポイント4: 塩基対は水素結合で形成されるので、プロトン(H)のドナー(アミノ基)の受け入れに(アクセプターとして)、ケト基(C=O)を置換基として準備する。すると、AとペアをつくるUの一番上(4位)には、必然的にケト基(C=O)がくる。



「6員環(ピリミジン環)」では、NとNの間のC(2位)がケト基(C=O)になることを暗記する。すると、Uの「6員環」には、2個のケト基(C=O)が存在することになる。「Cは4本の結合手を持ち、Nは3本の結合手をもつ」という高校の化学を思い出して、必要な結合手にHをつけると、上記のAとUの化学構造になる(但し、環内のCに付いているHは略されることが慣例)。矢印で示しているように、AとUの塩基対では、2個の「水素結合」ができる。ここで、「:」は

非共有電子対(電子雲)を表しており、負の電子雲に正のプロトン(H)が引きつけられて、「水素結合」を形成する。電子雲がプロトン(H)を引き付ける様子(水素結合)を示した「矢印の向き」の重要性については後述する。

ポイント5: 遺伝情報を正確に伝えるためには、G:C対とA:U対で、水素結合の向きが逆でないといけない。当然、G:C対とA:U対を区別するには、ドナー(アミノ基)とアクセプター(C=O)の位置関係が逆になる。つまり、「ポイント3」で、Aの一番上に「ドナー(アミノ基)」が付いていたので、Gでは、逆に、「アクセプター(C=O)」が付く。



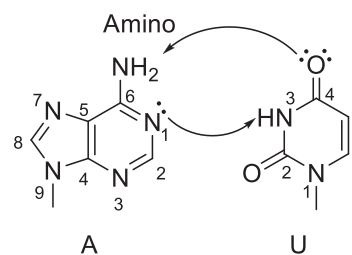
ポイント6: G:C対とA:U対を形成するときに、「対称性の良い」6員環同士で水素結合するので、塩基とリボースをつなぐときは、大きな環(AとG)が動きやすいように、糖(リボース)との結合(グリコシド結合)には5員環の下部のNが使われる(ポイント3のAの場合と同じ)。各環にNが2個あり、NとNの間にCが入ることを思い出しながら、各環のNを下に置くと、全ての環の骨格が描ける。

ポイント7: 炭素(C)の結合手が4本であり、窒素(N)の結合手が3本であることを念頭に置き、必要な箇所(N)にHを付ける。グリコシド結合(N-C結合)のところは、忘れずに下線(|)を引いておくと、Hを付け間違わない。

ポイント8: A:U塩基対では2個の水素結合、G:C塩基対では3個の水素結合が形成されることを暗記する。

B. ここまで理解できると、

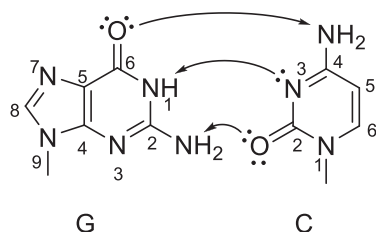
ポイント9: 繰り返しだが、大きなAの環の官能基(6位)がAmino基なので、対を成す小さなU環の官能基(C=O)が対応する箇所(4位)に導入できる。



ポイント10: Aとの水素結合および、「炭素(C)の結合手が4本であり、窒素(N)の結合手が3本であること」を念頭に置くと、UのN(3位)にHを付ける必要性が出てくる。また、**2位にケト基(C=O)を導入しないと、環の芳香族性が保てない。**

ポイント11: A:U塩基対で2本の水素結合が形成されたことを確認する。

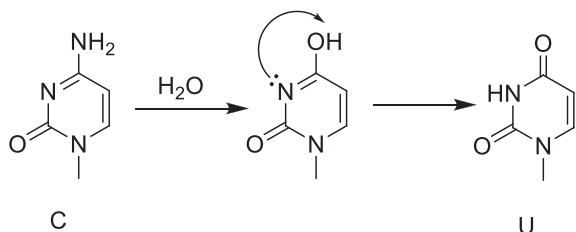
ポイント12: G:C塩基対を描くときには、ドナー(アミノ基)とアクセプター(C=O)の位置が“A:U塩基対と逆”になることを思い出し(ポイント5)、また、G:C塩基対では3本の水素結合が形成されることを記憶していると(ポイント7)、**Gの2位にアミノ基を導入する必要性が出てくる。**



これで、比較的簡単にA, U, G, Cの化学構造が描けるようになったはずである。何度か練習すると、これまで“一見複雑そうにみえた”塩基の構造が簡単に描けるようになる。

また、「G:C対とA:U対では水素結合(矢印)の向きが完璧に逆なので、(間違った組み合わせを避けることができ)遺伝情報が正確に保たれること」も再確認できる。

このセクションの最後に、ある頻度でCの脱アミノ化(加水分解)が起こる反応を描いておく。



結論

進化の過程で、遺伝情報を安定に保存する必要に迫られたとき(DNAの出現時)に、水素結合機能を妨げない箇所(5位)にメチル基が導入されて、チミン(T)が誕生した(図3)。私たちの体内では、Cの脱アミノ化(加水分解)が起きてUが生成されると、修復酵素の作用で、DNA上からUが取り除かれて、修復される(鋳型のGが残っているので、元のCが復元される)。これで、膨大なエネルギーを使ってまでUにメチル基を導入し、「DNAの核酸塩基がA, T, G, Cで構成されるようになった」理由が理解できたと思う。

文献

- Bonnal, S. and Valcárcel, J. (2013): RNAatomy of the Spliceosome's heart. *EMBO J.* **32**, 2785-2787.
- Bowler, M.W., Cliff, M.J., Waltho, J.P. and Blackburn, G.M. (2010): Why did nature select phosphate for its dominant roles in biology? *New J. Chem.* **34**, 784-794.
- Erb, T.J., Kiefer, P., Hattendorf, B. et al. (2012): A GFAJ-1 is an arsenate-resistant, phosphate-dependent organism. *Science* **337**, 467-470.
- Galej, W.P., Wilkinson, M.E., Fica, S.M. et al. (2016): Cryo-EM structure of the spliceosome immediately after branching. *Nature* **537**, 197-201.
- Taira, K. and Benkovic, S.J. (1988): Evaluation of the importance of hydrophobic interactions in drug binding to dihydrofolate reductase. *J. Med. Chem.* **31**, 129-137.
- Tonegawa, S. (1983): Somatic generation of antibody diversity. *Nature* **302**, 575-581.
- Wolfe-Simon, F., Blum, J.S., Kulp, T.R. et al. (2010): A bacterium that can grow by using arsenic instead of phosphorus. *Science* **332**, 1163-1166.

Structure of Nucleic Acids: Why DNA uses T whereas RNA uses U?

Yasuhiro FUTAMURA^{*1} and Kazunari TAIRA^{*2}

*1 School of Education, Tokyo University and Graduate School of Social Welfare (Ikebukuro Campus),
2-47-8 Minami-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-0022, Japan

*2 School of Psychology, Tokyo University and Graduate School of Social Welfare (Oji Campus),
2-1-11 Horifune, Kita-ku, Tokyo 114-0004, Japan

Abstract : The role of RNA has been upgraded from being a “minor player” in the flow of genetic information to being one of the “central players” in the living organisms, after the discoveries of its novel functions like ribozyme- and microRNA-activities. RNA consists of (A, U), (G, C) Watson-Crick base pairings, whereas DNA consists of (A, T), (G, C) counterparts, the difference being U’s chemical derivative T has been adapted to DNA. This difference has been described in all textbooks of biology and medicine. However, the evolutionary importance of U to T change has been overlooked. Here we shed light on the importance of U to T change, by reviewing basic structural differences between DNA and RNA. Moreover, we will point out easy way to draw chemical structures of nucleic acids.

(Reprint request should be sent to Kazunari Taira)

Key words : DNA, RNA, Genes, Flow of genetic information, Structure of nucleic acids

