

チロシンリコンビナーゼを持つ真核性転移因子：Tec と Crypton

原核生物にはインテグロンと呼ばれる利己的遺伝因子が存在する。トランスポゾンとの最大の違いは、特定の配列にだけ挿入されるという配列特異性である。これはチロシンを活性残基に持つチロシンリコンビナーゼの働きによる。このリコンビナーゼは2つの環状 DNA をくっつける、より正確には、2つの DNA 鎖をつなぎかえる働きを持っている。機構は違うのだが、結果だけ見る限りは、この働きはトランスポゾンのトランスポザナーゼ/LTR レトロトランスポゾンのインテグラーゼと同じである。さらに、同様の働きをする蛋白質にセリンリコンビナーゼがある。これらの蛋白質は構造は全く異なるが、働きは同じだと考えてよい。

さて、原核生物にはチロシンリコンビナーゼを持つ利己的遺伝因子が多数存在する。最も早くに見つかった転移因子である Tn1 やラムダファージなどである。しかし、真核生物では、これまでチロシンリコンビナーゼをもった因子は見つかっていなかった。真核生物のチロシンリコンビナーゼとして知られているのは、出芽酵母の $2\mu m$ プラスミドの flippase くらいである。IB 型トポイソメラーゼもチロシンリコンビナーゼと同様の構造、機構を持っている。ここでは、真核生物でチロシンリコンビナーゼを持つ、2003 年に発見された3種類の利己的遺伝因子について紹介する。

3種類の内、2種類は繊毛虫から発見された。繊毛虫の核は大核（栄養核）と小核（生殖核）とに分かれており、接合分裂の後に、小核から大核が合成される。この際に、不必要な配列を大量に捨てさせてほとんど遺伝子だけからなるゲノムを作り上げるという特殊な機構を持っている。この余分な配列を捨て去る機構が転移因子の転移におけるゲノムからの切り出しに似ているということで、近年になって繊毛虫の転移因子の研究が精力的になされているようだ。繊毛虫の一種、ユープロテス (*Euplotes crassus*) では、これまでに Tec1、Tec2 の2種類の DNA トランスポゾンの存在が知られていた。この2つのトランスポゾンは、DNA トランスポゾンに共通する DDE タイプのトランスポザナーゼをコードしている。Tec1 と Tec2 は、その両末端に大核形成の際に切り出される配列 IES と共通する配列を持っているため、大核形成の際に IES と同じ機構によって切り出されると考えられている。実際、大核にはこれらのトランスポゾンは存在しない。しかし、大核形成の際に合成される Tec1、Tec2 の蛋白質はあまり多くはなく、IES 全てを切り出す能力はないとも考えられている。Doak らは2003 年になって、Tec1、Tec2 共に、トランスポザナーゼの他にチロシンリコンビナーゼをコードしていることを発見した (Doak et al. 2003)。トランスポザナーゼとリコンビナーゼは互いに頭を向きあう格好で存在する。Tec2 のチロシンリコンビナ

一ゼは内部に+1 フレームシフトを含んでいるが、配列の保存性から考えると機能しているらしい。ところで、トランスポザーゼとチロシンリコンビナーゼの両方を持っている理由は定かではない。しかし、原核生物にもトランスポザーゼとチロシンリコンビナーゼの両方を持っている利己的遺伝因子が存在する。これは、Tn3 ファミリーと呼ばれるグループで、チロシンリコンビナーゼの代わりにセリンリコンビナーゼを持っているものも多い。これらの転移因子は転移の第一段階で、自分自身が挿入されている DNA 鎖ごと標的となる DNA 鎖に挿入してしまう。この際、トランスポザーゼが自分自身の DNA 鎖と標的となる DNA 鎖をつなぎかえるため、因子の配列はもともと入っていた配列の両側に一本鎖の形で組み込まれ、それぞれが修復されるため、結果として複製される。この後、リコンビナーゼが因子を 1 コピーだけ残して残りを切り出す。この結果、標的となる DNA 鎖に新しいコピーが挿入されることになる。ここで重要なのは、もともと挿入されていた DNA 鎖が環状であるということである。線状の場合には、DNA の組換えになり、その後のリコンビナーゼの仕事は無い。ここが Tec1、Tec2 のリコンビナーゼの転移機構を考える上で問題となるところで、実際にどうなっているのかは今後の課題である。

ユープロテスにはもう一種類の利己的遺伝因子 Tec3 が存在する。これも 2003 年に発見された (Jacob et al. 2003)。Tec3 は Tec1、Tec2 とは違い、トランスポザーゼを持っていない。しかし、チロシンリコンビナーゼをコードしている。これだけだと Tec1 か Tec2 が短くなってトランスポザーゼを失ったのが Tec3 のように思えるが、実際にはそうではないことが、チロシンリコンビナーゼの系統樹から明らかである。チロシンリコンビナーゼの仲間は保存性が低いが、Tec1、Tec2 と Tec3 のチロシンリコンビナーゼは、明らかに起源が異なっている。このため、構造を見る限り、Tec3 は真核生物で初めて見つかったインテグロンといえるかもしれない。Tec3 全長のおよそ半分は両端の逆位反復配列によって占められている。

最後に紹介するのはクリプトン (crypton) と名づけられた因子である。クリプトンは病原性真菌類のクリプトコッカス (*Cryptococcus neoformans*) から発見された (Goodwin et al. 2003)。クリプトンは内部にチロシンリコンビナーゼと DNA 結合ドメインを持った 1 種類の蛋白質をコードしている。両末端にも、内部にも反復配列が見られない点でも、また、イントロンがあるのも Tec3 などとは異なる。ただし、クリプトンは特定の配列のみに挿入されているわけではなく、また、転移の際に TSD (target site duplication) を形成することからも、インテグロンというよりはトランスポゾンに近い。最も興味引かれるクリプトンの特徴は、そのチロシンリコンビナーゼが、レトロトランスポゾンの DIRS、PAT、Ngaro などと近縁である点である。DIRS、PAT、Ngaro の 3 グループは、逆転写

酵素の系統上は明らかに LTR レトロトランスポゾンの一グループでありながら LTR を持たず、また、インテグラーゼも持たない。代わりにチロシンリコンビナーゼを持っている。このためこれらのレトロトランスポゾンがどのように誕生したのかは大変興味深い謎なのであるが、それがクリプトンのような DNA トランスポゾンである可能性が出てきた。

このように真核生物にもチロシンリコンビナーゼを持つ利己的遺伝因子が見つかってきたわけであるが、それでも原核生物に比べるとはるかに少ない。また、トランスポザーゼを持つ DNA トランスポゾンとは異なり、原核生物と真核生物の両方に分布するグループはまだ見つかっていない。ヘリトロンといい、これらの因子といい、まだまだ真核生物のゲノムの中には未知の利己的遺伝因子が隠されているに違いない。

Doak TG, Witherspoon DJ, Jahn CL, Herrick G.

Selection on the genes of *Euplotes crassus* Tec1 and Tec2 transposons: evolutionary appearance of a programmed frameshift in a Tec2 gene encoding a tyrosine family site-specific recombinase. Eukaryot Cell. 2003 Feb;2(1):95-102.

Jacobs ME, Sanchez-Blanco A, Katz LA, Klobutcher LA.

Tec3, a new developmentally eliminated DNA element in *Euplotes crassus*. Eukaryot Cell. 2003 Feb;2(1):103-114

Goodwin TJ, Butler MI, Poulter RT.

Cryptons: a group of tyrosine-recombinase-encoding DNA transposons from pathogenic fungi. Microbiology. 2003 Nov;149(Pt 11):3099-3109.

2005/07/29

小島 健司 著
禁 無断複写転載