

昆虫のテロメア維持機構(3) : 蠅のテロメア

双翅目は蚊（カ）、蠅（ハエ）、虻（アブ）と呼ばれる嫌われ者の昆虫を含むグループである。古典的な分類では、蚊は糸角亜目に、蠅と虻は短角亜目に分けられている。ご存じの通りキイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)は双翅目に属する代表的なモデル生物である。キイロショウジョウバエではテロメア反復配列の代わりに HeT-A と TART という 2 種類の non-LTR レトロトランスポゾンが染色体最末端を構成している。レトロトランスポゾンは一部を除いてゲノム中の様々な箇所に転移するが、HeT-A と TART は染色体最末端に特異的に転移する。

HeT-A は non-LTR レトロトランスポゾンとしては極めて特殊な構造をしている。non-LTR レトロトランスポゾンはレトロウイルスと似た逆転写酵素をコードし、自身の RNA を逆転写してゲノム中に自己のコピーを増やす。逆転写酵素活性は RNA の下流側にコードされている大きな ORF2 タンパク質（pol タンパク質とも呼ばれる）中に認められる。上流側には構造タンパク質で酵素活性を持たない ORF1 タンパク質(gag タンパク質とも呼ばれる)がコードされている。ところが、HeT-A は ORF1 だけをコードしており、その両側に非常に長い非コード領域を持っている。non-LTR レトロトランスポゾンの中央部が欠失した非自律性の転移因子は他にも報告がある。HeT-A はそのような転移因子の一員で、他の逆転写酵素の働きを借りて転移していると思われる。HeT-A のコピーは染色体末端付近に限られるので、HeT-A を転移させている酵素にテロメアを認識する機能があるのだろう。その酵素はテロメラーゼであると考えられたこともあったが、ゲノムが明らかになった今もテロメラーゼ遺伝子はキイロショウジョウバエゲノムから見つかっていない。ならば次の候補は、同じようにテロメアに転移する TART である。

自分だけでは転移できない構造の HeT-A に対し、TART は完全な non-LTR レトロトランスポゾンの構造をしている。逆転写酵素もコードしている。TART は系統的には、ショウジョウバエに多く見られる Jockey や Doc、F などという一群のレトロトランスポゾンに近縁である。しかし、Jockey などがゲノム中の様々な位置に見られるのに対して、TART はテロメアにしか分布しない。ちなみに HeT-A の ORF1 の配列も Jockey の仲間の ORF1 に類似している。

近年、HeT-A と TART のテロメアへの特異的転移機構の一端が解明された(Rashkova et al. 2002)。HeT-A と TART の ORF1 タンパク質に GFP を融合させたタンパク質の細胞内局在を調べたところ、HeT-A の ORF1 蛋白質が染色体のテロメア領域に局在することが示された。一方、TART の ORF1 タンパク質は核内に散在する。そして、TART の ORF1 タンパク質は、HeT-A の ORF1 タンパク質

と共存する場合にのみ、テロメア領域に局在したのである。続く解析で、TART と HeT-A の ORF1 タンパク質同士の結合には、ジンクフィンガーとその周辺部が重要であることが示された (Rashkova et al. 2003)。non-LTR レトロトランスポゾンでは、ORF1、ORF2 両タンパク質と RNA とが複合体となっていると考えられているので、ORF1 タンパク質の局在は、その周辺の DNA にのみ転移する機構として捉えられる。すなわち、TART は HeT-A の ORF1 タンパク質と結合することでテロメア特異的な転移を可能にしている。一方、HeT-A はおそらく TART の逆転写酵素を利用することで転移しているのだろう。TART と HeT-A はお互いに無いものを補いながら共生してきたのかもしれない。

ところが、第 3 のレトロトランスポゾンがキイロショウジョウバエのテロメアに存在することが明らかとなった (Abad et al. 2004)。TAHRE と命名されたこの第 3 のレトロトランスポゾンは、TART 同様に ORF1 タンパク質と ORF2 タンパク質をともにコードしている。TAHRE の ORF1 は HeT-A の ORF1 と最も似ており、5'UTR、3'UTR も良く似ている。HeT-A は TAHRE が ORF2 を失ってできたものだと考えられる。TAHRE の発見により、HeT-A の逆転写、TART のテロメアへの局在は両方とも TAHRE によって担われている可能性が浮上した。上述のように TART と HeT-A が互いに依存しあってテロメアを維持しているのならば、両者が共存していてもおかしくはないが、もし、TAHRE が HeT-A の逆転写と TART のテロメア局在の役割を果たしているのならば、HeT-A は完全に寄生的に転移していることになってしまう。ショウジョウバエのテロメア維持システムの起源と進化を考える上でも、TAHRE の機能解析が期待される。

1998 年にはヤクバショウジョウバエ (*D.yakuba*)、2003 年にはクロショウジョウバエ (*D. virilis*) でも HeT-A と TART が存在していることが示された (Danilevskaya et al. 1998; Casacuberta and Pardue 2003a, b)。ちなみに系統的には、キイロショウジョウバエとヤクバショウジョウバエが近く、クロショウジョウバエが遠い。キイロショウジョウバエとクロショウジョウバエとの推定分岐年代は 4000 万年前であるから、その頃には TAHRE から HeT-A が分岐して、テロメア維持機構が出来上がっていた、と考えたいところだが、実は、TAHRE はヤクバショウジョウバエの HeT-A よりもキイロショウジョウバエの HeT-A に近縁である (Abad et al. 2004)。つまり、すべての HeT-A の共通祖先であるとは考えにくい。また、クロショウジョウバエの TART はキイロショウジョウバエの TART と HeT-A と同程度に離れている (Casacuberta and Pardue 2003a)。クロショウジョウバエの HeT-A も同様である (Casacuberta and Pardue 2003b)。もしこれが正しいのならば、TAHRE のような完全なレトロトランスポゾンが複数回 ORF2 を欠失して HeT-A になる現象が起こったことになる。これが本当かどうかは、多くのショウジョウバエのテロメア構造を調べれば見えてくるかも知れ

ない。

さて、HeT-A と TART、そして TAHRE の 3 種類のレトロトランスポゾンが転移することでだけでテロメアが維持されているのだろうか？キイロショウジョウバエのテロメアは一度に 10kb 以上伸びることもあるという (Kahn et al. 2000)。この長さは HeT-A や TART の全長よりも長い。このため、これらのレトロトランスポゾンの転移によってテロメアが伸長しているとは考えにくく、別の機構による可能性が高い。別の機構とは組み換えである。また、短い配列の伸長は、蚊のテロメアで想定されているのと同じ遺伝子変換による可能性が高いとされている。ユスリカと同様のテロメア伸長をショウジョウバエも行っているならば、ユスリカのような組み換えや遺伝子変換によるテロメア維持機構が発達した後、レトロトランスポゾンによるテロメア維持機構が付加された可能性もある。残念ながら現時点の知識から双翅目昆虫でのテロメラゼ機能喪失の時期を特定することは不可能であるが、*Drosophila* 属と同様にゲノム解析が進んでいるアカイエカ *Culex pipiens*、ネツタイシマカ *Aedes aegypti* のゲノム配列も多少なりともその時期を限定してくれることだろう。双翅目昆虫の染色体数は非常に少ない。キイロショウジョウバエやユスリカの *Chironomus tentans* では $2n=8$ 、ガンビエハマダラカは $2n=6$ である (<http://www.genomesize.com/>)。もしかすると、テロメラゼに依存しないテロメア維持機構で維持できる染色体末端の数には大きな制約があるのかもしれない。

Rashkova S, Karam SE, Kellum R, Pardue ML.

Gag proteins of the two *Drosophila* telomeric retrotransposons are targeted to chromosome ends.

J Cell Biol. 2002 Nov 11;159(3):397-402.

Rashkova S, Athanasiadis A, Pardue ML.

Intracellular targeting of Gag proteins of the *Drosophila* telomeric retrotransposons.

J Virol. 2003 Jun;77(11):6376-6384.

Abad JP, De Pablos B, Osoegawa K, De Jong PJ, Martin-Gallardo A, Villasante A.

TAHRE, a novel telomeric retrotransposon from *Drosophila melanogaster*, reveals the origin of *Drosophila* telomeres.

Mol Biol Evol. 2004 Sep;21(9):1620-1624.

Danilevskaya ON, Tan C, Wong J, Alibhai M, Pardue ML.

Unusual features of the *Drosophila melanogaster* telomere transposable element HeT-A are conserved in *Drosophila yakuba* telomere elements.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 31;95(7):3770-3775.

Casacuberta E, Pardue ML.

Transposon telomeres are widely distributed in the *Drosophila* genus: TART elements in the virilis group.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003a Mar 18;100(6):3363-3368.

Casacuberta E, Pardue ML.

HeT-A elements in *Drosophila virilis*: retrotransposon telomeres are conserved across the *Drosophila* genus.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003b Nov 25;100(24):14091-14096.

Kahn T, Savitsky M, Georgiev P.

Attachment of HeT-A sequences to chromosomal termini in *Drosophila melanogaster* may occur by different mechanisms.

Mol Cell Biol. 2000 Oct;20(20):7634-7642.

2006/08/08

小島 健司 著
禁 無断複写転載