

出芽酵母で見出した全く新しいタイプの染色体 DNA 複製起点の解析

Analysis on the replication origin, which shows novel characteristics, in budding yeast

高知工科大学 田中 誠司

本研究では、われわれが最近発見した、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の全く新しいタイプの染色体 DNA 複製起点 (以下 ORI^N と略) について、その特徴や性質を理解することを第一の目的として解析を行った。本研究の成果は、真核生物の複製起点についての包括的な理解につながる可能性がある。

これまでに知られている全ての生物において DNA 複製は、DNA 上の特定の領域 (複製起点: replication origin) から開始する。原核生物では一般的に、複製起点はゲノム上に 1 箇所だけ存在するが、真核生物では、その巨大なゲノム DNA を過不足なく一定時間内に複製するために、多数の複製起点から DNA 複製を開始させることで、その問題を解決する。真核生物の良いモデルである単細胞生物である出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* からヒトのような多細胞生物に至るまで、複製起点は、平均して約数十 kb につき 1 箇所存在するという驚くべき保存性を示す。

真核生物 DNA 複製における進化的保存性は複製起点の配置だけにとどまらない。1 回の細胞周期につき DNA 複製が、確実に 1 度だけ起きることを保証するための制御メカニズムや、その制御に関わる種々のトランス因子群についても、真核生物間で保存されていることがわかっている。このように、生命の根幹をなす DNA 複製という現象は、真核生物において様々なレベルで高度に保存されていることが良く理解されるようになった。^{1,2}

一方、DNA 2 本鎖巻き戻しが最初に起きる場である、複製起点自体は、その塩基配列を含め真核生物間で驚くほど保存されていないということもわかってきた。出芽酵母 *S. cerevisiae* は真核生物で最初に複製起点が同定された生物である。出芽酵母では、染色体外プラスミドに細胞内で自律複製能を与える配列: 自律複製配列 (autonomously replicating sequence: ARS) が染色体上では複製起点として機能していることが示されている。多数の ARS の解析より、ARS には保存された配列: ARS consensus sequence (ACS) が例外なく存在することが示されている。この ACS は、複製起点が機能するために必須であることがこれまでによく理解されている。一方、ヒトなどの脊椎動物では、複製起点を ARS として単離することが不可能であり、また、複製起点には保存配列は存在しないこと、複製起点は単独では存在せず、そのポテンシャルを持つ領域が複数集まった複製開始ゾーンとして存在することという理解が得られている。このことは複製起点の分布や複製制御因子に見られる進化的保存性とは、極端な対照性を示している。¹

本研究で対象とした出芽酵母の新規複製起点 ORI^N は、(1) 明確な ACS 配列を持たず、(2) 2 コピー以上存在して初めて ARS 活性を示すという、一見脊椎動物のそれに類似したような特徴を示す。このことは、ORI^N が全く新しいタイプの複製起点であることを示しており、その発見自体が DNA 複製研究において大きなターニングポイントとなる可能性がある他、その機能を理解することは、真核生物の DNA 複製起点に対する理解を次のレベルへと導くものとなることが期待できる。

【参考文献】

1. Costa A & Diffley JFX. The Initiation of Eukaryotic DNA Replication. *Annu Rev Biochem.* 2022 Jun 21;91:107-131. doi: 10.1146/annurev-biochem-072321-110228.
2. Tanaka S* & Ogawa S. Dimerization of Firing Factors for Replication Origin Activation in Eukaryotes: A Crucial Process for Simultaneous Assembly of Bidirectional Replication Forks? *Biology (Basel).* 2022 Jun 17;11(6):928. doi: 10.3390/biology11060928.