

特殊な塩基で構成されるゲノムの合成システム

◆特殊な塩基で構成されるファージのゲノムの合成システムを解明

2021年4月、中国の上海科技大学などの研究チーム、フランスのパスツール研究所などの研究チームは、それぞれ独立に、特殊な塩基で構成されるファージのゲノムの合成システムを解明したと発表した。ファージとは、細菌に感染するウイルスである。ファージの一種であるcyanophage S-2Lには、そのゲノムに通常の塩基アデニン (A) が含まれず、代わりに2-アミノアデニン (Z) が含まれることが知られていた。今回の研究成果はDNAの産業応用の観点からも示唆に富むものである。

通常、生物のゲノムには、A、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) の4種類の塩基が含まれ、DNAが形成する二重らせんの中央で、図1に示すように、AとT、GとCが塩基対を形成することで、遺伝情報を子孫に伝えている。ところが、cyanophage S-2Lでは、全てのAがZに置き換えられている。図1に示すように、ZはTと塩基対を形成する。化学的に修飾された塩基は自然界でも数多く見出されているが、ゲノムの全てにわたって特殊な塩基を使っているのはcyanophage S-2Lだけであった。

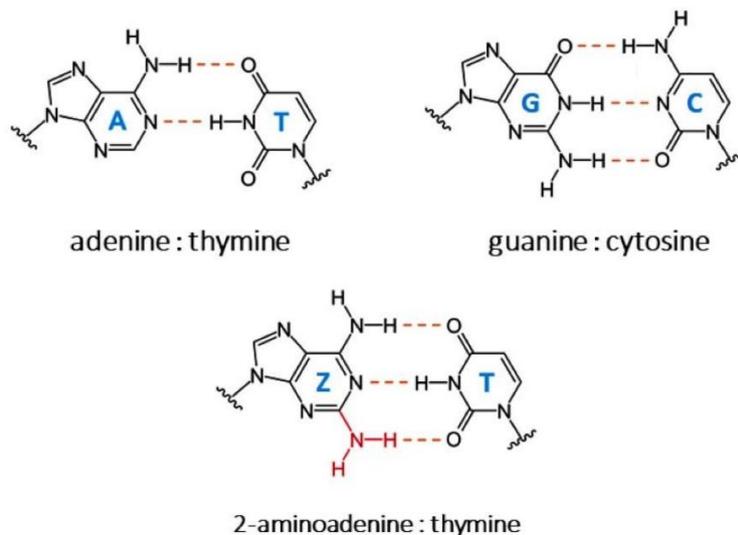


図1. 通常の塩基対A:T、G:Cと、特殊な塩基Z (2-アミノアデニン) :Tの塩基対

(<https://www.pasteur.fr/en/home/press-area/press-documents/genetics-biosynthesis-pathway-new-dna-nucleobase-elucidated>)

◆Zを合成する酵素群とZをDNAに優先的に取り込むメカニズム

Cyanophage S-2LのゲノムにおけるZの存在自体は、既に、1977年に当時のソ連の研究者によって報告されていた。しかし、その合成のメカニズムやDNAへの組み込みのメカニズムは不明のままになっていた。

上海科技大学などの研究チーム、パスツール研究所などの研究チームは、ファージのゲノム解析の結果と他の生物のゲノムとの比較から、Zの合成に関わる酵素遺伝子群を同定していった。Zの合成酵素群は、Aの合成酵素群と類縁関係にある。生物ゲノムのデータベースを検索すると、Zの合成酵素群はcyanophage S-2Lだけに限定されず、他にも数十種のファージに存在することが明らかになった。また、酵素の遺伝子配列が古細菌のものと類似することから、Zで構成されるゲノムが古くから生物界に存在していた可能性も出てきた。

パスツール研究所などの研究チームは、さらに、ファージのDNAポリマー合成酵素が、Aの原料であるアデニン三リン酸ではなく、Zの原料である2-アミノアデニン三リン酸を選択的に取り込むことを明らかにした。上海科技大学などの研究チームは、それに加え、ファージが宿主である細菌のアデニン三リン酸の合成酵素群を乗っ取って、Aの原料よりもZの原料の合成量を増やすことにより、Zで構成されるゲノムの合成を優先させることを明らかにした。

◆データ保存物質としてのDNA、合成生物学的なZの大量合成などの産業応用

図1から明らかなように、通常のA:T塩基対が2つの水素結合を形成するのに対して、Z:T塩基対は3つの水素結合を形成している。この水素結合の増加によって、Zで構成されるDNAでは構造が安定化され、温度安定性も向上している。また、通常の塩基Aとは構造が異なるために、DNA配列構造を認識して切断を行っている宿主細菌のDNA分解酵素に対する耐性も向上している。

DNAの産業応用の可能性の一つとして、DNAをデータ保存物質として利用するアイデアがある。通常のDNAに比べ、Zで構成されるDNAは安定性が高いので、データ保存物質として有利である。一連の合成酵素が明らかになったことで、微生物を用いてZで構成されるDNAを合成することも可能になった。また、2-アミノアデニン三リン酸も合成生物学を用いた大量合成が可能になり、特殊な塩基の基礎研究や応用研究に活用されるであろう。

【戸潤一孔】