

酵母の転写因子と結合 DNA 配列について 接合性発現を中心に†

尾形智夫*

Yeast transcription factors and its binding DNA sequences - Focusing on mating-type expression†

Tomoo Ogata*

In adopting the author's priority research fund, I will explain the transcription factors and binding DNA sequences of yeast. This article describes transcription factors and binding DNA sequences in yeast mating-type expression control. The yeast *Saccharomyces cerevisiae* is repressively regulated by the transcription factor *Mata2* to regulate mating-type expression. The pathogenic yeast *Candida albicans* is actively regulated by the transcription factor *Mata2* to regulate mating-type expression. In the common ancestor of yeast strains, it is presumed that the control of mating-type expression is actively regulated.

Key words : yeast transcription factors, binding DNA sequences, yeast mating-type

1 はじめに

筆者（尾形智夫、生物工学科）は、令和3年度前橋工科大学重点課題対応研究費が採択された。採択課題は、「酵母各種の生物進化での遺伝子発現制御における転写因子と結合 DNA 配列の関連性」である。そこで、令和3年度の本学研究紀要には、「酵母の転写因子と結合 DNA 配列の関連性について」の解説・総説を寄稿することとした。なお、重点課題対応研究としては、酵母の接合性発現を中心とした研究を進行する予定としたので、本解説・総説も、酵母の接合性発現制御を中心としたものとする。

2 酵母の転写因子と結合 DNA 配列について 接合性制御を中心に

2.1 酵母の接合性について

酵母は微生物であるが、ヒト等と同じ真核生物である。生殖方法としては、親細胞が二分裂する無性生殖と、細胞が対となる接合性の別の細胞を認識して、細胞融合した後、接合して、新たな細胞である接合体(zygote)を形成する、接合という有性生殖がある (Fig.1)。Fig.1では、最も研究が進んでいる、パン酵母、ビール酵母、清酒酵母等として用いられている酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の生活環を記載している。筆者らは、発酵産業等で使用される酵母株の有望な育種法として、接合育種を考えてきた^{1), 2)}。

酵母の接合性とは、接合遺伝子座に挿入されている DNA 配列が **a** である場合（子囊菌酵母の場合は、**Ya** 配列）は、接合性 **a** を発現し、挿入されている配列が **α**（アルファ）である場合（子囊菌酵母の場合は、**Yα** 配列）は、接合性 **α**（アルファ）を発現する。細胞が接合性 **a** を発現するためには、5~10 ある接合性 **a** 特異的遺伝子群が発現する必要がある。また、反対に細胞が接合性 **α** を発現するためには、5~10 ある接合性 **α** 特異的遺伝子群が発現する必要がある。

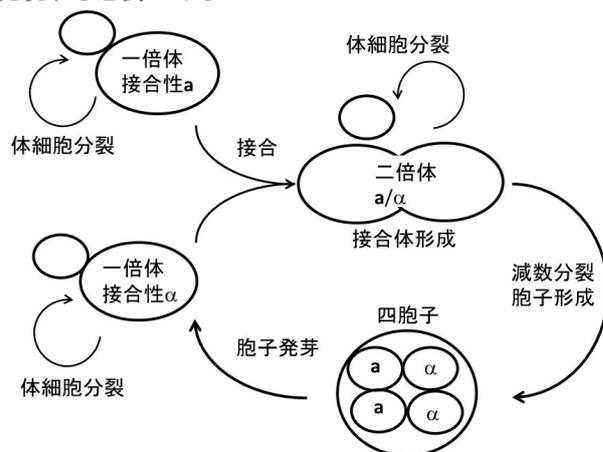


Fig. 1 酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の生活環

† 原稿受理 令和4年2月28日 Received February 28, 2022

* 生物工学科 (Department of Biotechnogy)

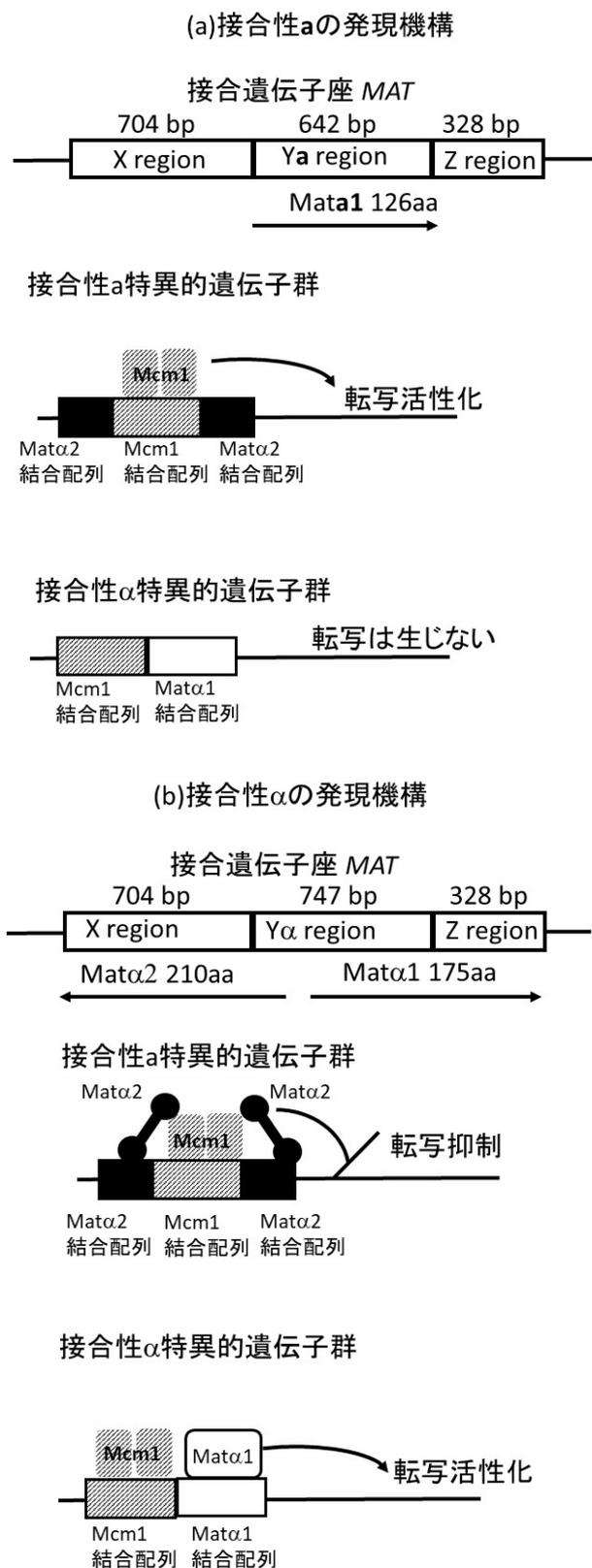


Fig.2 酵母 *S. cerevisiae* の接合性発現機構 (文献 3) を基に改変した.

2・2 酵母 *S. cerevisiae* の接合性発現の機構について

酵母細胞の接合性発現の機構については、*S. cerevisiae* での研究を中心に Fig.2 で示したように考えられてきている³⁾。酵母 *S. cerevisiae* では、接合遺伝子座 MAT の Y region に、Ya 配列 642bp が挿入されると、その細胞の接合性は a となる。Y α 配列 747bp が挿入されると、その細胞の接合性は α となる。

接合遺伝子座に Ya 配列が挿入された場合、126 アミノ酸残基からなるタンパク質をコードする MATa1 遺伝子が発現する (Fig.3(a))。そうすると、STE2、STE6、MFA1 等の接合性 a 特異的遺伝子群の遺伝子転写が活性化される。これは、各遺伝子上流プロモーター配列上になる転写因子 Mcm1 結合配列に転写因子 Mcm1 が結合することで、遺伝子の転写が活性化されることによると考えられている³⁾。

一方、接合遺伝子座に Y α 配列が挿入された場合、175 アミノ酸残基からなるタンパク質をコードする MAT α 1 遺伝子と、210 アミノ酸残基からなるタンパク質をコードし、DNA 結合ドメインとして、homeodomain を有する MAT α 2 遺伝子が発現する (Fig.3(b))。MAT α 1 遺伝子は転写活性化因子をコードしており、STE3、MFA1 等の接合性 α 特異的遺伝子群の遺伝子転写を活性化される。各遺伝子上流プロモーター配列上になる転写因子 Mata1 結合配列に転写活性化因子 Mata1 が結合することで、遺伝子の転写が活性化されることによると考えられている³⁾。さらに、MAT α 2 遺伝子は転写抑制因子をコードしており、STE2、STE6、MFA1 等の接合性 a 特異的遺伝子群の遺伝子転写が抑制される。これは、各遺伝子上流プロモーター配列上になる転写抑制因子 Mata2 結合配列に転写抑制因子 Mata2 が結合することで、遺伝子の転写が活性化されることによると考えられている³⁾。

2・3 病原性酵母 *Candida albicans* の接合性発現の機構について

酵母 *S. cerevisiae* でみられた接合性発現の制御機構は、他の真菌類にも共通する機構であろうか。この疑問に答える重要な研究報告が、2003 年、Tsong らによって、病原性酵母 *Candida albicans* を研究材料としておこなわれた⁴⁾。この報告では、*S. cerevisiae* の接合遺伝子座 (MAT) では、存在がみられなかった DNA 結合領域に HMG (high-mobility group)-box を有する転写因子 Mata2 が存在することを見いだしている。さらに、この転写因子は、接合性 a 特異的遺伝子の転写活性化する機構で、接合性発現を制御しており、酵母 *S. cerevisiae* とは異なる機構で接合性発現を制御していることを明らかにした。さらに、接合性発現と病原性酵母 *C. albicans* の病原性と関連する形態変化 (white-opaque switch) とが関連することも見いだしており⁵⁾、酵母の接合性発現と病原性との関連性にも興味もたれる。

2・4 酵母各種の生物進化と接合性発現制御機構について

て

2003年のTsongらの報告⁴⁾以降、酵母各種の生物進化と接合性発現制御機構の研究について、注目すべき研究が発表されている。2012年、Bakerらは、酵母各種の接合遺伝子座にコードされているMata2, Mata α 2等の転写制御因子と、接合性aあるいは、接合性 α 特異的遺伝子群の発現制御機構を検討した⁶⁾。その結果、Ancestral state, Hybrid state, Derived stateの3つの接合性特異的遺伝子群の遺伝子発現制御機構の存在を提案している(Fig. 3)。

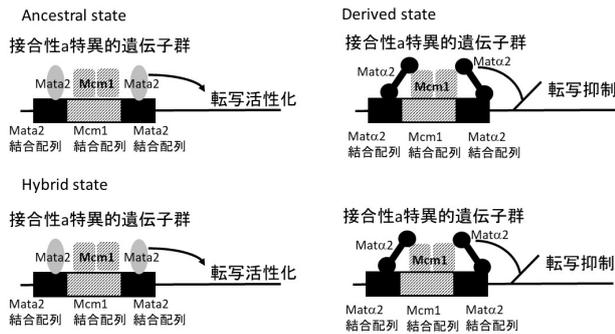


Fig.3 酵母各種の生物進化と接合性発現制御機構について 文献6)を基に改変した。

すなわち、真菌類の接合性発現制御では、ここでAncestral stateと規定している、接合遺伝子座にコードされ、DNA結合ドメインとしてHMG-boxを有する転写活性化因子Mata2による活性型の制御が、先祖型であったと推察している。その後、DNA結合ドメインとしてhomeodomainを有する転写抑制因子Mata α 2による抑制型の制御が出現し、Mata2による活性型制御とMata α 2による抑制型制御が、同一種内で共存しているHybrid stateの種が出現したと推察している。さらに、接合遺伝子座から、DNA結合ドメインとしてHMG-boxを有する転写活性化因子Mata2が消失し、DNA結合ドメインとしてhomeodomainを有する転写抑制因子Mata α 2による抑制型制御のみからなる、接合性発現制御である、酵母*S. cerevisiae*のようなDerived stateの種が出現したと推察している(Fig. 4)。

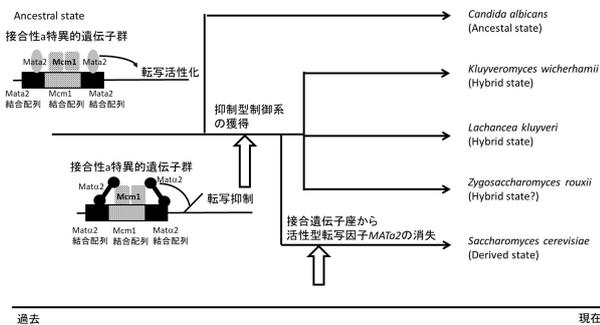


Fig.4 酵母の生物進化と接合性発現制御の推定図 文献6)を基にしているが、酵母の系統樹は、文献7)の知見を入れて改変している

2・5 令和3年度前橋工科大学重点課題対応研究費の採

択にあたって、当該分野での取り組むべき課題について

前述したように、筆者(尾形智夫、生物工学科)は、令和3年度前橋工科大学重点課題対応研究費が採択された。採択課題周辺の先行研究の成果について、本稿に以上記載した。令和3年度重点課題として、当該分野での取り組むべき課題として、次のことを考慮に入れている。

①我が国の伝統的発酵食品である味噌・醤油製造に関わる発酵微生物である、酵母*Zygosaccharomyces sp.*の接合性発現制御機構をあきらかにする。

②酵母(真菌類)の接合性発現制御機構を、生物進化の点からその保存性(変化していない面)、変化した面をあきらかにする。

その結果、次のことをあきらかにできると期待される。

(i)人間生活にかかわりの深い酵母の各種の菌株変化への手がかりをえることができる。

(ii)広い範囲で注目される研究成果を本学の研究者を中心に出すことができる。

以上の観点から、研究の遂行をしている。

2・2 参考文献

- 1) 尾形智夫ら, 接合によりグルコアミラーゼ遺伝子 STA1 が発現したビール酵母の育種 前橋工科大学研究紀要, 第21号, 53-56 (2018)
- 2) T. Ogata *et al.*, Construction of a brewing yeast expressing the glucoamylase gene STA1 by mating. *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **123** (1), 66-69 (2017), doi: 10.1002/jib.394
- 3) Herskowitz, I. *et al.*, Mating-type determination and mating-type interconversion in *Saccharomyces cerevisiae*. p.583-656 In "The molecular and cellular biology of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: gene expression" Cold Spring Harbor Laboratory Press. (1992)
- 4) Tsong, A. E. *et al.*, Evolution of a combinatorial transcriptional circuit: a case study in yeasts. *Cell*, **115**(4), 389-399 (2003), doi: 10.1016/S0092-8674(03)00885-7
- 5) Miller, M. G. *et al.*, White-opaque switching in *Candida albicans* is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. *Cell*, **110**(3), 293-303 (2002), doi: 10.1016/S0092-8674(02)00837-1
- 6) Baker, C. R. *et al.*, Protein modularity, cooperative binding, and hybrid regulatory state underlie transcriptional network diversification. *Cell*, **151**(1), 80-95 (2012), doi: 10.1016/j.cell.2012.08.018
- 7) Krzazowski, T. *et al.*, Multiple reinventions of mating-type switching during budding yeast evolution. *Curr. Biol.* **29**(15), 2555-2562 (2019), doi: 10.1016/j.cub.2019.06.056